

diese Versuche bezüglich des Ruhepotentials und fanden, daß Zusatz von Brenztraubensäure eine vollständige Erholung des vergifteten Nerven bewirkte.

V. MURALT<sup>1</sup> seinerseits konnte durch sein Einfrierverfahren zeigen, daß während der Erregung Aneurin in einer noch nicht sicher eruierten Form im Nerven freigesetzt wird.

Da Aneurin in entscheidender Weise in den Endabbau der Kohlehydrate eingreift und dabei wahrscheinlich die Wechselbeziehung Aneurin-Cocarboxylase während der Erregung und in der Erholungsphase eine Rolle spielt<sup>1</sup>, stellten wir uns die Frage, ob bei Vergiftung mit Mono-Jodessigsäure eine bestimmte Aneurinform im erregten Nerven fixiert und damit angereichert nachweisbar würde.

Zu diesem Zwecke wurde einheimischen Temporarien in Äthernarkose mittels Thermokauter das Rückenmark durchtrennt, hernach in den Rückenlymphsack 0,4 mg neutralisierte Mono-Jodessigsäure pro Gramm Körpergewicht injiziert. Nach Eintreten vollständiger Starre im vorderen Teile des Tieres (die hinteren Extremitäten blieben schlaff), welche meist nach 30—60 Minuten eintrat, wurde das Tier dekapitiert und die vergifteten, aber ungereizten nn. ischiadici vorsichtig, ohne Reize zu setzen, präpariert.

Der eine Nerv (U) wurde in Ätherdämpfen narkotisiert und in flüssige Luft eingelegt. Der andere Nerv (R) wurde während 10—15 Minuten tetanisch gereizt und dann gleich behandelt wie U. Beide Nerven wurden einzeln in gefrorenem Zustande gewogen und hernach in tiefgekühlten Mörsern mit ausgeglühtem Seesand zerpulvert und mit Ringerlösung (1 ccm pro 10 mg Nervengewicht) während genau 10 Minuten extrahiert. Sofort anschließend wurde 30 Minuten lang zentrifugiert und das klare Zentrifugat zur Aneurinbestimmung benutzt.

Das freie Aneurin wurde mit der von uns beschriebenen Mikrothiochrommethode<sup>2, 3</sup>), das Gesamtaneurin mit einem Mikrophycomycestest nach SCHOPFER<sup>4</sup> be-

stimmt. Die Resultate einer Versuchsreihe sind in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Daraus ist zu entnehmen, daß der gereizte Nerv im Durchschnitt zirka 50% weniger freies Aneurin enthält als der ungereizte, während der Gesamtaneuringehalt im Durchschnitt — bei ziemlich großen Schwankungen der Einzelwerte — in beiden Gruppen gleich groß ist.

Die vorliegenden Befunde definitiv zu erklären ist noch nicht möglich. Folgende Überlegungen aber könnten die Resultate verständlich machen:

Mono-Jodessigsäure verhindert bekanntlich im Kohlehydratabbau die Bildung von Phosphoglyzerinsäure und Glycerinphosphorsäure aus Triosephosphat. Infolgedessen ist der weitere Kohlehydratabbau blockiert, und die nötige Energie zur Erhaltung der Aktionsfähigkeit wird nicht mehr geliefert. Nach Zugabe von Brenztraubensäure kann aber diese Energie durch den Abbau der Brenztraubensäure gewonnen werden. Eine wichtige Rolle beim Kohlehydratabbau spielen die Phosphorylierungsprozesse, in die sehr wahrscheinlich auch das Aneurin eingreift<sup>1</sup>. Ja, Aneurin dürfte identisch sein mit dem von SHANES<sup>2</sup> angegebenen Faktor X, der das Phosphat der Phosphorbrenztraubensäure über Adenosintriphosphorsäure an sich binden soll und somit als Cocarboxylase den Brenztraubensäureabbau ermöglicht. Durch die dabei frei werdende Energie dürfte das Phosphat wieder vom Aneurin abgespalten und zum Beispiel an Adenylsäure gebunden werden.

Nach Vergiftung mit Mono-Jodessigsäure kommt Phosphorbrenztraubensäure nicht mehr als Phosphatdonator in Frage, und es ist anzunehmen, daß das Phosphat vom Triosephosphat an das Aneurin gelangt, so daß trotzdem Cocarboxylase gebildet wird. Nur so ist es verständlich, daß zugefügte Brenztraubensäure normal abgebaut werden kann. Ohne Zugabe von Brenztraubensäure müßte es aber zu einer Anhäufung von gebundenem Aneurin kommen, was mit unseren Befunden übereinstimmt.

Um diese Theorie zu stützen, müßte nachgewiesen werden, daß diese Anhäufung von Cocarboxylase nicht nachweisbar ist, wenn man Brenztraubensäure dem vergifteten Nerven zugibt, ebenso wenig sollte sie auftreten, wenn der Nerv durch hohe Dosen von Natriumfluorid vergiftet wird, da dabei auch die Adenosintriphosphatase gehemmt wird, welche als Phosphatüberträger an Aneurin in Betracht kommt<sup>2</sup>. Diese Fragen werden Gegenstand weiterer Untersuchungen im Hallerianum sein.

A. und F. Wyss

Hallerianum Bern, den 25. Juli 1945.

<sup>1</sup> V. MURALT, A., Schweiz. med. Wschr. 37, 1101 (1943).  
<sup>2</sup> SHANES, A. M., and Brown, D., J. of Cell. Comp. Physiol. 19, 1 (1942).

Urethan als Follikulinantagonist

Die klinischen Nebenwirkungen der Follikulintherapie werden oft nicht erkannt. Wir haben sie zuerst an Kastratinnen beobachtet. Hier treten häufig in rhythmischer Folge frühere durch die Kastration verschwundene menstruelle und intermenstruelle Symptomenkomplexe

Freies Aneurin γ/g Nerv			Gesamtaneurin γ/g Nerv		
U	R	R in % von U	U	R	R in % von U
1,55	0,59	38	1,1	0,96	87
0,65	0,30	46			
0,62	0,31	50			
0,55	0,22	40			
			1,0	1,0	100
			0,82	1,25	133
			0,73	1,03	141
			0,84	1,28	152
1,25	0,85	68	1,17	1,36	116
0,88	0,70	80			
			0,97	1,05	108
			0,49	0,84	170
			1,80	1,24	69
			1,48	0,80	54
0,67	0,30	45	1,20	1,25	104
1,55	0,64	41	0,94	0,86	92
Mittel		51 %			101 %

<sup>1</sup> V. MURALT, A., Schweiz. med. Wschr. 37, 1101 (1943).  
<sup>2</sup> WYSS, F., Helv. Physiol. Acta 2, 121 (1944).  
<sup>3</sup> WYSS, F., und V. MURALT, A., Helv. Physiol. Acta 2C, 61 (1944).  
<sup>4</sup> SCHOPFER, W. H., und JUNG, A., Zeitschr. f. Vitaminforschung 7, 143 (1938).

wieder hervor<sup>1</sup>. Neben pseudomenstruellen und -intermenstruellen Blutungen (bei erhaltenem Uterus) zeigen sich zu den entsprechenden Zeitpunkten vor allem auch vegetativ dystone Auswirkungen von Tonusänderungen verschiedener Organe und Organsysteme, z. B. angiospastische Symptome in Form von Migräneanfällen, Schwindel, Kopfschmerzen, rheumatiformen Schmerzen und Parästhesien, Arm- und Beinkrämpfen, Angina-pectoris-artige Herzbeschwerden, daneben Pollakisurie, Darmkoliken, Dysmenorrhoe, etc. Wir haben diese Symptome entsprechend ihrer Genese bei Kastratinnen als «hyperfollikulinische» bezeichnet und nachträglich gefunden, daß sie größtenteils mit den von französischen Autoren als «hyperfolliculinisme» beschriebenen übereinstimmen, obgleich ursprünglich andere Überlegungen zu diesen Begriffen führten.

Analoge klinische Manifestationen finden sich auch bei Nichtkastratinnen<sup>2</sup>, bei denen die ovarielle Funktion und ihre Beziehung zu den übrigen Gliedern des neuroendokrinen Systems entsprechend verändert sind. Oft treten sie spontan oder schon nach minimen oralen Follikulinmengen (z. B. auf 0,1 mg Ovocyclin pro die per os, 3—4 Tage in der ersten Zyklushälfte gegeben) auf, sowohl während der Medikation als vor allem im darauffolgenden Prä- und Intermenstruum, z. B. bei manchen Fällen von partieller Kastration, im Präklimakterium und Klimakterium, bei Regulationsstörungen während oder nach Gravidität infolge konstitutionell minderwertiger Anlage der Ovarien, usw.

Hyperfollikulinische Symptome können nach unsern Beobachtungen die verschiedensten Organaffektionen vortäuschen, müssen aber auch gegenüber vegetativer Dystonie anderer Genese abgegrenzt werden. Charakteristisch ist ihre Erzeugung oder Verstärkung durch Follikelhormon, die übrigens in direktem Gegensatz zum Rückgang der hypofollikulinischen Auswirkungen relativen Follikulindefizits, z. B. der Kastrationsfolgen, stehen.

Nach unsern neuesten Feststellungen haben aber auch andersartige Stoffe<sup>3</sup> diesen Effekt, so daß also bei geeigneter Dosierung z. B. männliche Keimdrüsenhormone, Schilddrüsenhormone, Vitamin B<sub>1</sub> und Nikotinsäureamid ebenfalls hyperfollikulinische Symptome hervorrufen können.

Die Zusammengehörigkeit der polymorphen klinischen, hyperfollikulinischen Erscheinungen zeigt sich umgekehrt auch durch ihre einheitliche Abschwächung oder Behebung unter Progesteronmedikation und ebenfalls unter Medikation mit andersartigen Stoffen<sup>3</sup>, z. B. Urethan.

Die überraschende antifollikulinische Wirkung des Urethans haben wir vor zirka einem Jahr entdeckt und seither bei 296 Fällen immer wieder beobachtet und verwertet.

Unter intravenöser, intramuskulärer und transkutaner Urethanmedikation wurden die hyperfollikulinischen Beschwerden nachstehender Fälle vorübergehend oder dauernd folgendermaßen beeinflusst:

a) medikamentöser Hyperfollikulinismus: gebessert oder behoben:

operative Totalexstirpation . . . . .	29 Fälle
Röntgenkastration . . . . .	32 „
partielle Kastration . . . . .	15 „
Präklimax und Klimax . . . . .	11 „
Postklimax . . . . .	1 Fall
Regulationsstörungen nach Gravidität . . . . .	1 „
Regulationsstörungen nach Infekten . . . . .	3 Fälle
konstitutionelle Störungen . . . . .	3 „
total	95 Fälle

b) spontaner Hyperfollikulinismus: gebessert oder behoben:

Präklimax . . . . .	47 Fälle
Klimax . . . . .	53 „
Postklimax . . . . .	8 „
konstitutioneller Hyperfollikulinismus oder solcher unklarer Genese	37 „
Regulationsstörungen nach Gravidität . . . . .	25 „
Regulationsstörungen während Gravidität . . . . .	15 „
Regulationsstörungen nach Infekten . . . . .	7 „
konstitutionelle Anomalien . . . . .	3 „
total	195 Fälle

c) unbeeinflusst durch Urethan blieben:

Status nach Röntgenkastration mit fraglichem medikamentösem Hyperfollikulinismus: . . . . .	1 Fall
Dysmenorrhoe fraglicher hyperfollikulinischer Genese . . . . .	5 Fälle
total	6 Fälle

medikamentöser Hyperfollikulinismus gebessert . . . . .	95 Fälle
spontaner Hyperfollikulinismus, gebessert . . . . .	195 „
unbeeinflusste Fälle . . . . .	6 „
insgesamt	296 Fälle

Zur intravenösen und intramuskulären Injektion wurde 0,1—0,5 ccm einer wäßrigen 40 % Urethanlösung verwendet.

Viele dieser Fälle waren vorher über Jahre durch andersartige Medikationen erfolglos behandelt worden. Wir werden dies an anderer Stelle näher darlegen.

Dort wo gleichzeitig oder nacheinander Urethan und Progesteron verwendet wurden, zeigte sich, daß bei den gegebenen Dosierungen die Wirkungen meist gleichsinnig, nicht aber identisch waren.

Diese Beobachtungen erscheinen nicht nur von therapeutischer Wichtigkeit, sondern auch von Interesse für die Auffindung des bis anhin noch unbekannten Wirkungs-

<sup>1</sup> SAURER, A.: Ergebnisse hormonaler Therapie nach Röntgenkastration und ihre Beziehungen zum Cyclus (im Druck: Helvetica Medica Acta, Basel).

<sup>2</sup> SAURER, A.: Fehldiagnosen bei Folgezuständen ovarieller Dysfunktion (Keimdrüsenhormone als vegetative Regulatoren) (im Druck: Schweiz. med. Wschr.).

<sup>3</sup> SAURER, A.: Neue Gesichtspunkte über Wirkung und therapeutische Verwendung von Keimdrüsenhormonen und andersartigen Stoffen mit gleichsinniger Allgemeinwirkung (Ärztliche Monatshefte, Juliheft 1945).

weges der Keimdrüsenhormone. Die gleichsinnige Abschwächung und Verstärkung hyperfollikuliner Symptome durch Urethan und Progesteron einerseits, durch Follikelhormon und Nikotinsäureamid usw. andererseits steht im Gegensatz zu ihrer *uneinheitlichen Reaktion gegenüber Parasympathicus oder Sympathicus lähmenden oder stimulierenden Stoffen*. Auffallend ist jedoch der *Parallelismus zu den Wirkungen von Antihistaminen und Histamin*. Auch hier entstehen oder verschwinden die vielgestaltigsten klinischen Bilder einheitlich unter derselben Medikation. Interessant ist ferner die *Übereinstimmung oder das prä- und intermenstruelle Zusammentreffen mancher als hyperergisch angesprochener Symptome mit hyperfollikulinen Manifestationen und ihre gleichsinnige Abschwächung durch Urethan*. Daneben hatten wir aber auch Erfolge mit Urethan bei hyperergischen Symptomen ohne entsprechende Follikulim Medikation oder Anhaltspunkte für Störungen der Keimdrüsenfunktion, z. B. bei gewissen rheumatiformen Erkrankungen und Gelenkaffektionen (5 männliche

Pat.), 1 Fall von Ulcus ventriculi, bei 2 Fällen von Asthma bronchiale und einem medikamentösen urtikariellen Exanthem mit QUINCKESchem Ödem.

Erwähnen möchten wir in diesem Zusammenhang die schon von FRANKLIN<sup>1</sup> 1925 und BERNHEIM<sup>2</sup> 1933 postulierte Verdrängung von Histamin aus der glatten Muskulatur durch Urethan. Allerdings verwendeten sie in vitro relativ höhere Konzentrationen als unseren klinischen Medikationen entsprechen. Unsere zusammen mit Herrn Prof. ALMASY vorgenommenen noch laufenden Versuche befassen sich mit den quantitativen Verhältnissen dieses Verdrängungseffektes.

A. SAURER

Kantonale Universitäts-Frauenklinik, Zürich, den 26. Juli 1945.

<sup>1</sup> FRANKLIN, K. J.: J. of Pharmacol. 26, 227, (1925).

<sup>2</sup> BERNHEIM, FREDERICK: Arch. Intern. de Pharm. dynamique et de Thér. Bd. 46, S. 169, 172/173, Paris (1933).

## Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

### Les Ultravirus des maladies animales

VON C. LEVADITI, P. LEPINE und J. VERGE,  
mit 24 weiteren Mitarbeitern. (Librairie Maloine Paris,  
1943) (sFr. 85.85).

Dieser stattliche, 1226 Seiten umfassende Band ist der zweite Teil des Werkes «Les Ultravirus», dessen erster im Jahr 1938 erschienene Teil von C. LEVADITI und P. LEPINE sich mit den menschlichen Viruskrankheiten befaßt.

Die Bearbeitung der tierischen virusbedingten Krankheiten bot Gelegenheit, die neuesten Ergebnisse der Forschung zusammenfassend einzubauen.

Ausgehend von den gut fundierten Kenntnissen der pathogenen Virusarten besprechen die Autoren die biochemischen und biophysikalischen Grundlagen der Auffassungen über die Natur der Vira.

Unterstützt durch gute Abbildungen werden die Arbeitsmethoden der Virusforschung besprochen und deren Ergebnisse vorsichtig gegeneinander abgewogen.

In klarer Weise sind auch die Immunitätsverhältnisse dargelegt.

Sehr angenehm wirken auf den Leser die am Schluß jedes Kapitels folgenden prägnant formulierten Zusammenfassungen. Die bei der Besprechung der einzelnen Krankheiten im Vordergrund stehenden Eigenschaften des jeweiligen Virus werden durch klinische und pathologisch-anatomische Befunde wie auch epidemiologische und immunologische Angaben vorteilhaft umrahmt.

Alle praktisch bedeutsamen Viruskrankheiten der Haustiere, außer der Influenzagruppe, die im ersten Teil des Gesamtwerkes untergebracht ist, erfahren auf diese Weise ihre Darstellung. Weitere Kapitel befassen sich mit den wichtigsten virusbedingten Geschwülsten und den insektenpathogenen Virusarten.

Als Vertreter der als zwischen Bakterien und Virus stehend erachteten Formen werden die Lungenseuche des Rindes, die infektiöse Agalaktie der Schafe und Ziegen sowie die tierischen Rickettsiosen besprochen.

Dem mit 202 guten Abbildungen versehenen, in jeder Beziehung gut ausgestatteten Buch ist unter Tierärzten und tiermedizinisch interessierten Naturwissenschaftlern eine weite Verbreitung zu wünschen.

G. SCHMID

### Physikalische Chemie in Medizin und Biologie

VON Dr. phil. W. BLADERGROEN. Geleitwort von Prof. Dr. M. ROCH. 476 Seiten (Basel, Wepf & Cie., Verlag, 1945) (Fr. 25.-).

Dieses Buch ist die deutschsprachige und zugleich verbesserte Auflage der vor zwei Jahren erschienenen Abhandlung «Chimie Physique Médicale». In 12 Kapiteln werden abwechselnd Gegenstände der reinen physikalischen Chemie und Anwendungen auf Medizin sowie Biologie behandelt. Wie ein Vergleich mit ver-