

5. Wird beim Hund die eine Niere entfernt und die andere Niere an den Hals verlagert, d. h. die Nierenarterie an die linke Karotis und die Nierenvene an die Vena jugularis angeschlossen¹, so werden durch diese Versuchsanordnung die nervösen Beziehungen zwischen Kreislaufsystem und Nierentätigkeit eliminiert. In solchen Versuchen mit *am Hals implantierte Niere* wird nach DHO ebenfalls ein sekundärer Pressoreffekt registriert (Abb. 2c).

Die hier angeführten Versuchsergebnisse zeigen, daß die nach Dihydroergocornin beobachteten sekundären Blutdruckeffekte über einen renalen Mechanismus zu stehen kommen.

6. Im Versuch mit Organbrieff von Katzenzieren haben sich bisher keine Anhaltspunkte ergeben, daß das aktive blutdrucksenkende Prinzip von DHO durch die Nieren zerstört wird. Daß die adrenolytische Wirkungskomponente der verschiedenen Dihydroderivate durch die Nierentätigkeit nicht eliminiert wird, geht aus Untersuchungen an der Samenblase des Meerschweinchens hervor².

7. An der Katze mit *Rückenmarksquerschnittsläsion im Bereich der thorakalen Segmente* dominiert nach DHO entweder ein Depressor- oder ein Pressoreffekt, und zwar je nach der Höhe der Querschnittsdurchtrennung³; je höher diese erfolgt desto ausgesprochener ist die Blutdrucksteigerung, je tiefer das Rückenmark durchschnitten wird, desto ausgesprochener die Blutdrucksenkung (Abb. 3).

8. Wird DHO in Zeitintervallen von 20 bis 60 Minuten, nach Rückenmarksquerschnittsdurchtrennung im Bereich der oberen Thorakalsegmente, wiederholt verabreicht, so zeigen die *pressorischen Blutdruckeffekte das Phänomen der Tachyphylaxie*.

Folgerungen

Dihydroergocornin verursacht am *Ganztier* primär eine Blutdrucksenkung, sekundär einen Blutdruckanstieg. – Nach *Ausschaltung der Nierentätigkeit* erfolgt nur ein Depressoreffekt. Nach *Rückenmarksquerschnittsdurchtrennung* im Bereich der oberen Segmente kommt es hingegen einzige zu einem Pressoreffekt.

Die am Ganztier auf Infusion i. v. von Dihydroergocornin resultierende Blutdruckänderung ist somit die Resultante zumindest zweier sich gegenseitig beeinflussender Mechanismen. Es ist zu vermuten, daß es sich hierbei um zwei verschiedene Wirkungsprinzipien handelt: ein *Depressorprinzip*, dessen Effekte nur dann zu stehen kommen, wenn bestimmte nervöse Mechanismen unversehrt sind und ein *Pressorprinzip*, dessen Kreislaufeffekte von der Nierentätigkeit abhängig sind. Aus Versuchen am Hund mit isolierter und am Hals implantiertener Niere (Abb. 2c) ergibt sich, daß die *sekundäre und pressorische Blutdruckwirkung nach Dihydroergocornin, zumindest vorwiegend, über einen humoralen, renal bedingten Mechanismus* zu stande kommt.

H. J. BLUNTSCHELI und H. STAUB

Medizinische Universitätsklinik, Bürgerspital Basel, den 5. November 1948.

Summary

The present report analyses the blood-pressure action of dihydroergocornine (DHO) in anesthetized animals without artificial hypertension. Experiments are carried

out on intact and nephrectomized animals in cats in which the renal arteries are temporarily clamped, in cats with section of the thoracic spinal cord, and in dogs with grafted kidney. Evidence is presented that the changes in blood-pressure following dihydroergocornine in the intact animal are the result of at least two interacting mechanisms. The one (leading to a depressor effect) is only apparent if certain nervous mechanisms are intact, while the second (leading to a pressor effect) depends on renal function. It is probable that these effects on the circulatory system are produced by different active principles. Experiments in dogs with grafted kidney show that the secondary blood-pressure effect following dihydroergocornine is caused predominantly, to say the least, by means of a humoral mechanism of renal origin.

Beitrag zur Wirkung von Deuteriumoxyd (D_2O) auf das Wachstum

Untersuchungen an Gewebekulturen von Kaninchenfibrozyten

In den letzten Jahren hat die Isotopenforschung in den verschiedensten Gebieten der Biologie Eingang gefunden. Zur Lösung vieler Fragen wurde wohl am häufigsten die Methode der Markierung mit Deuterium angewendet. Die einfachste Deuteriumverbindung, das Deuteriumoxyd (schweres Wasser), das man schon vielfach zur Untersuchung der Wasserbewegung und für Stoffwechselfragen herbeigezogen hat, wirkt in höheren Konzentrationen schädigend auf das Gewebe ein. Zur Analyse einer solchen Schädigung läßt sich, wie an vielen Beispielen gezeigt werden kann, die Gewebezüchtung mit Erfolg verwenden. Dieses Verfahren, das wir auch für unsere Untersuchungen benützen, erlaubt uns nicht nur eine feinere morphologische Erfassung der toxischen Wirkung, sie gestattet uns auch im Hinblick auf Störungen des Teilungsgeschehens Rückschlüsse auf die Kinetik des Mitosenablaufes.

Für unsere Versuche standen uns zweitägige Deckglaskulturen von Fibrozyten junger Kaninchen aus der 5. bis 8. Passage zur Verfügung. Die Hohlschliffe der Objekträger wurden mit Tyrode-Lösung, die D_2O in entsprechender Konzentration enthielt und auf 38° vorgewärmt worden war, luftblasenfrei ausgefüllt. Um die gewünschte D_2O -Konzentration zu erhalten, wurde ein bestimmter Tyrode-Anteil eingedunstet, der Rückstand in 100% D_2O ¹ aufgenommen und mit Normal-Tyrode entsprechend verdünnt. Zu berücksichtigen ist, daß das Eindunsten einer Tyrode-Lösung ihr p_H nach der alkalischen Seite hin verschiebt. Durch Neueinstellung des p_H läßt sich diese Verschiebung kompensieren. Wesentliche Pufferungsverluste treten dabei nicht auf. Da ferner das Ionenprodukt von D_2O 5,43mal kleiner ist als dasjenige von H_2O ², ergibt sich daraus eine Änderung aller Dissoziationskonstanten in D_2O - H_2O -Gemischen. Die uns zur Verfügung stehenden geringen Mengen von D_2O erlaubten uns keine genaueren p_H -Messungen. Doch kann die neue Dissoziationskonstante näherungsweise durch lineare Interpolation zwischen K_H und K_D berechnet werden. In unserem Fall können wir eine maximale p_H -Verschiebung in 100% D_2O von 0,5 Einheiten annehmen.

¹ Das D_2O -Präparat stammt von der Norsk Hydroelektrisk Kvæstofaktieselskab, Oslo. Der D_2O -Gehalt beträgt $100 \pm 0,2\%$. Es ist frei von Schwermetallen, auch in Spuren.

² E. ROTHLIN, Schweiz. med. Wschr. 77, 1161 (1947).

³ H. J. BLUNTSCHELI, Helv. physiol. acta 6, C 50, (1948).

Ausgewertet wurde nach dem üblichen Verfahren¹. Im Randschleier der lebenden Kulturen wurden alle 2 h die Mitosen ausgezählt und die Kulturen nach 4 bzw. 9 h fixiert. Fixation: Krallinger; Färbung: Feulgen, Nachfärbung mit Wasserblau. Im konservierten Präparat bestimmten wir die Phasenprozentsätze. Die Kombination von Mitosenauszählung und Phasenbild gewährt uns Einblicke in den Wachstumsprozeß. Eine endgültige Entscheidung bringt allerdings erst die Filmanalyse, die in diesem Falle noch aussteht.

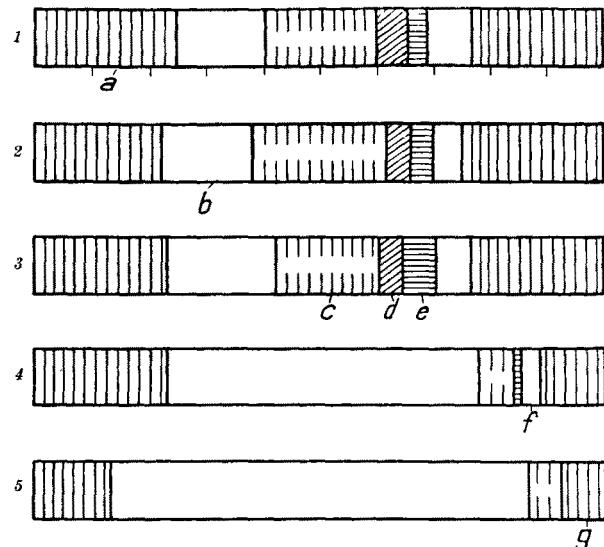
Das Ergebnis der Lebendbeobachtung veranschaulicht Tab. I.

Tabelle I

	Anzahl	Durchschnittliche Mitosenzahl in % der Anfangszahl				
		2 h	3,5 h	5,5 h	7,5 h	9,25 h
Normal-Tyrode	18	101	81	101	102	82
25% D ₂ O	9	80	67	87	65	64
33% D ₂ O	10	62	80	70	66	55
50% D ₂ O	10	87	78	110	83	90
75% D ₂ O	9	200	110	148	—	—
100% D ₂ O	4	105	121	—	—	—

D₂O in Konzentrationen von 25 und 33 % bewirkt einen Rückgang der beobachtbaren Mitosenzahl, der schon nach 1 1/2 h sichtbar wird, um in der Folge langsam, aber stetig zuzunehmen. Betrachten wir die Phasenprozentsätze (Abbild.), so sehen wir bei 25 % eine nahezu normale Verteilung der Mitosestadien. Eine leicht verlängerte Dauer weist einzig die Äquatorialplatte auf. Diese zeigt ferner Störungen im Sinne von Chromosomenabsprengungen in einem Prozentsatz, der die Norm überschreitet. Die Mitose erscheint in ihrer zeitlichen Abfolge kaum gestört, dagegen spricht das Sinken der Mitosenzahl für eine Hemmung des Teilungsbeginns. Bei 33 % D₂O tritt ein neues Moment hinzu. Das weitere Absinken der Mitosenzahl zeigt eine Zunahme der Interkinese an. Gleichzeitig beobachtet man aber im Phasenbild eine Verlängerung der Dauer der frühen Metaphase. Der Ablauf der Mitose erfährt dadurch eine Verzögerung. Mit Zunahme der D₂O-Konzentration tritt diese Hemmung der Zellteilung immer stärker hervor. Überwiegt die Ablaufsverzögerung, so beginnen die Mitosenzahlen wieder zu steigen. Es kommt zum Mitosenstopp im Stadium der Metakinese. Von 75 % D₂O an wird die Auszählung an der lebenden Kultur und die Bestimmung der Phasenprozentsätze am fixierten Präparat schwierig. Zahlreiche Zellen runden sich ab, ihr Kern wird pyknotisch, das Plasma zeigt eigenartige bläschenförmige Fortsätze, wie man sie bei gesteigerter Oberflächenunruhe im Film sieht, es nimmt schaumförmige Struktur an und zerfällt schließlich. Das gleiche Bild, noch stärker ausgeprägt, beobachten wir bei 100 % D₂O. Wie viele Rundzellen abortive Mitosen darstellen, kann nur die Filmuntersuchung abklären.

Um die Wirkung der eingangs erwähnten p_H -Erhöhung durch D₂O-Zugabe zu überblicken, haben wir eingedunstete Tyrode-Rückstände in gewöhnlichem Wasser aufgenommen und ohne Neueinstellung des p_H als Kulturflüssigkeit gebraucht. Die p_H -Erhöhung ist unter diesen Umständen stets höher als jene, die in 100 % D₂O erfolgen kann. Die nach 10 h fixierten Präparate weisen auch eine ausgesprochene Verlängerung der frühen Metaphase auf, die jedoch nie das Ausmaß wie in den Kulturen mit 75 und 100 % D₂O erreicht. Insbesondere sehen wir trotz



1 Normal-Tyrode: 14 Kulturen, 247 Mitosen

2 25% D₂O: 9 Kulturen, 253 Mitosen

3 33% D₂O: 10 Kulturen, 166 Mitosen

4 50% D₂O: 10 Kulturen, 109 Mitosen

5 75% D₂O: 9 Kulturen, 61 Mitosen

a Prophase, b frühe Metaphase, c späte Metaphase, d Anaphase, e frühe Telophase, f späte Telophase, g Rekonstruktionsphase

viel längerer Einwirkungsdauer keine vermehrten Chromosomenabsprengungen, keine Pyknosen und Rundzellen, nie Zerfallserscheinungen im Protoplasma. Zusammenfassend lässt sich daher feststellen: schwache Konzentrationen von D₂O beeinträchtigen das Wachstum in Gewebekulturen durch Senkung des mitotischen Koefizienten, bei höherer Konzentration tritt eine Ablaufsverzögerung der Mitose hinzu, die zu einem Mitosenstopp in der Metakinese führt, wobei dieser Stopp in unsr. Versuchen zum Teil wenigstens auf eine p_H -Änderung der Außenflüssigkeit bezogen werden kann. Starke Konzentrationen führen zudem zu Rundzellenbildung, Kernpykrose und Zerfall des Plasmas. Bei allen angewandten Konzentrationen beobachtet man einen gegenüber der Norm erhöhten Prozentsatz von Chromosomenabsprengungen in der späten Metaphase (Tab. III).

Tabelle II

	Prozentsatz pathol. Äquatorialplatten
Normal-Tyrode	8,5
25% D ₂ O	21,6
33% D ₂ O	19,3
50% D ₂ O	28,7

v. MÖLLENDORFF¹ hat in eingehenden Untersuchungen die Bedeutung des Viskositätswechsels und seiner Regulation für den normalen Ablauf der Mitose dargelegt. Paraplastischer Raum und Arbeitsstruktur der Zelle sind in jeder Phase der Zellteilung Schauplatz von Quellungs- und Entquellungsvorgängen. Fehlleistungen im Angebot von Transportmaterial und seiner Regulation haben stets auch eine Änderung des Mitosenablaufs zur Folge. Dabei ist der Effekt oft unspezifisch und kann durch die verschiedensten Stoffe hervorgerufen werden. So werden die Anfangsstadien der Mitose besonders durch Substanzen beeinflusst, die eine Quellung bewir-

¹ W. v. MÖLLENDORFF, Arch. exp. Zellf. 21, 301 (1937).

³ Exper.

¹ W. v. MÖLLENDORFF, Z. Zellf. 27, 512 (1937)

ken wie Salze, Alkohol, Hypotonie¹. Andere Stoffe scheinen direkt an der Arbeitssstruktur der Zelle anzugreifen (Colchicin, As).

Für die Deutung unserer Befunde lassen sich nun einige physikalische Eigenschaften von D_2O verwerten. Nach den Angaben von HEVESY und JACOBSON² wird das Zellwasser innerhalb einer halben Stunde ausgetauscht. Die Diffusionskonstante für D_2O ist um etwa 10% kleiner als diejenige für gewöhnliches Wasser, so daß wir annehmen dürfen, daß nach 1 h im Zellinnern die gleiche D_2O -Konzentration herrscht wie in der Außenflüssigkeit. Die abweichenden Eigenschaften von D_2O werden sich vorerst im paraplastischen Raum auswirken. Die erhöhte Viskosität wird die Teilungsbereitschaft ungünstig beeinflussen. Es kommt zum frühzeitigen Absinken des mitotischen Koeffizienten. Dabei läuft, wie das Phasenbild von frühzeitig fixierten Kulturen zeigt, die Mitose vorerst normal ab. Erst nach 3-4 h tritt bei starken Konzentrationen der obenerwähnte Zellzerfall ein. Der Einbau von D in das Zellfett und in die Struk-

turproteine kann dabei vernachlässigt werden. Dagegen dürfte die Änderung aller Dissoziationskonstanten eine erhebliche Rolle spielen. Durch Sprengung von ρ_H -empfindlichen Haftpunkten, durch Verzögerung oder Beschleunigung einzelner Fermentprozesse¹ wird die Arbeitssstruktur der Zelle in Mitleidenschaft gezogen, irreversibel geschädigt und der Zelltod eingeleitet.

B. CAGIANUT

Anatomisches Institut der Universität Zürich, den 3. Juni 1948.

Summary

The influence of different concentrations of heavy water (D_2O) on cultures of connective tissue of rabbit was studied. Low concentrations cause a lowering of the mitotic coefficient. Medium concentrations have a retarding effect on the rate of mitosis. Higher concentrations lead to the production of round-cells, nuclear pyknosis, and destruction of cells. An attempt is made to explain these effects on the basis of its aberrant physical properties.

¹ E. BAMANN und K. MYRBÄCK, I.c.

¹ W. v. MÖLLENDORFF, Z. Zellf. 28, 35 (1938).

² G. HEVESY und C. F. JACOBSON, Acta phys. Scand. 1, 11 (1940).

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Differential- und Integralrechnung im Hinblick auf ihre Anwendung

Von Prof. Dr. LOUIS LOCHER-ERNST, 594 Seiten, mit 406 Figuren und über 1000 Übungen
(Verlag Birkhäuser, Basel 1948) (Fr. 48.-)

An Lehrbüchern der Infinitesimalrechnung bestand vor dem Kriege kein Mangel. Gegenwärtig sind wir weitgehend auf den englisch-amerikanischen Büchermarkt angewiesen. Erfreulicherweise sind in der Schweiz in der letzten Zeit eine Reihe guter Lehrbücher erschienen, deren Zahl nunmehr um ein wertvolles Lehr- und Übungsbuch zur Infinitesimalrechnung und zur analytischen Geometrie von Prof. Dr. LOCHER vermehrt wurde.

Das Werk ist aus einer Gesamtschau entstanden, die sich gegen eine zu weitgehende Zersplitterung wendet und immer wieder auf Zusammenhänge, sei es auch nur in Übungsaufgaben, hinweist. Der geschickte methodische Aufbau läßt den erfahrenen Pädagogen erkennen. Das Buch kann in eine Entwicklung eingereiht werden, die etwa durch F. F. P. BISACRE, *Praktische Infinitesimalrechnung* (1929), (übersetzt von KOENIG), A. WALTHER, *Einführung in die mathematische Behandlung naturwissenschaftlicher Fragen* (1928) und L. KIEPERT, *Grundriß der Differential- und Integralrechnung* gekennzeichnet wird. Dabei nennen wir das Buch von KIEPERT, das zahlreiche Auflagen erlebte und von dem ein bissiger Kritiker geschrieben hat «Die Sätze nähern sich mit wachsender Auflagezahl richtigen Aussagen», nur der darin zum Ausdruck gebrachten Gesamtkonzeption wegen.

Die ersten beiden Kapitel sind den Elementen der analytischen Geometrie gewidmet. Ausführlicher als üblich werden Maßstabfragen berücksichtigt und, dem Vorgehen M. LANDOLTS entsprechend, Größen und Maßzahlen säuberlich unterschieden.

Das dritte Kapitel behandelt den Funktionsbegriff, quadratische und kubische Funktionen und bringt eine erste Dosis Differential- und Integralrechnung. Anschließend werden Näherungsverfahren zur Auflösung von Gleichungen und die analytische Geometrie des Kreises entwickelt. Das Integral wird durch den Flächeninhalt definiert und daraus die ersten Sätze gewonnen. Besonders sorgfältig wird die Interpolation besprochen, wobei stets die genauen Schranken bestimmt werden; ein Problem, das meistens übergangen wird.

Im vierten Kapitel wird auf das Differenzieren der elementaren Funktionen eingegangen. Hier kommt deutlich zum Ausdruck, daß sich das Buch in erster Linie an Techniker wendet, die vor allen Dingen die Mathematik ihrer Anwendbarkeit wegen studieren. LOCHER verwendet Differentiale, ohne daß diesem Begriff etwas Mystisches anhaftet würde, um dem Praktiker den Übergang zu den Anwendungen zu erleichtern. Obwohl bereits A. WALTHER diesen Weg erfolgreich beschritten hatte, glauben wir doch, daß für die Mathematiker dieser Begriff im Aufbau zweckmäßiger vermieden wird. Wie in allen modernen Lehrbüchern wird dem Mittelwertsatz eine Zentralstellung eingeräumt. Die Konvergenz der binomischen Entwicklung, ein heikles Thema für ein elementares Lehrbuch, wird ausführlich und sorgfältig mit Fehlerabschätzung dargestellt. Die Differentialrechnung von Funktionen mehrerer Veränderlichen wird bis zur Herleitung der Bedingungen für ein Extrema geführt.

Das die Integralrechnung umfassende fünfte Kapitel geht besonders auf die Anwendungen, wie Berechnungen von Volumen, Oberflächen, statische und Trägheitsmomente, ein. Harmonische Analyse, trigonometrische Interpolation, Fourier-Entwicklung und Schemata zur Analyse empirischer Funktionen werden für die meisten Zwecke mit hinreichender Ausführlichkeit erklärt.