

Der auffallend starken Wirkung von Pyribenzamin bei *peroraler* Verabreichung steht die praktische Wirkungslosigkeit bei *subkutaner* Verabreichung gegenüber (Tabelle).

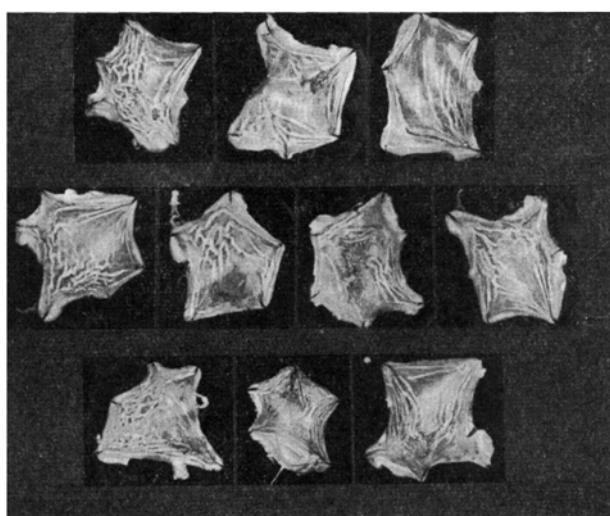
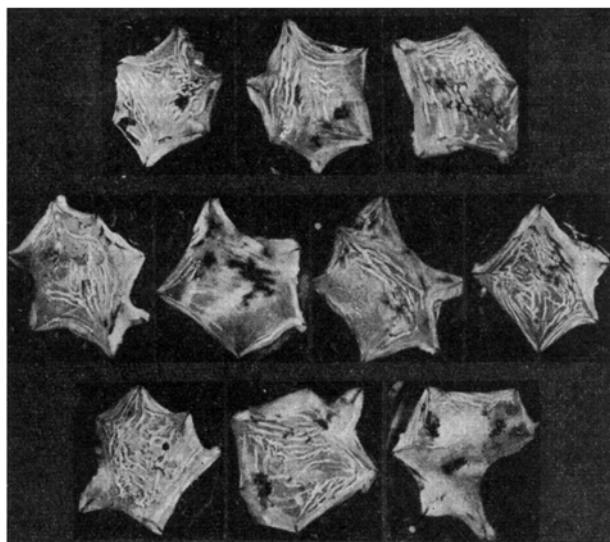


Abb. 2. *Histamin-Magenulkustest am Meerschweinchen*. Magenschleimhautpräparate der Kontrolltiere mit Ulzera (obere Bilder) und der einmal mit 1 mg Pyribenzamin peroral behandelten Versuchstiere (untere Bilder).

Pyribenzamin Dosis einmal mg/Tier	Verminderung der Zahl der Ulzera bei peroraler   subkutaner Verabreichung in %
5,0	-100
2,5	-97
1,0	-91
0,75	-86
0,5	-74
0,25	-72
0,1	-60
0,05	-35
0,025	-23
0,01	± 0
	+ 19

Da die antiulzeröse Wirkung von Pyribenzamin somit auf perorale Verabreichung beschränkt ist, muß mit der

Möglichkeit gerechnet werden, daß andere Wirkungskomponenten, z. B. die lokalanästhetische, am Antiuulkuseffekt ursächlich beteiligt sein könnten. Der Befund bei peroraler Verabreichung bekannter Lokalanästhetika in gleicher Versuchsanordnung:

Nupercain,  
1 mg, einmal *per os*, reduziert die Ulkuszahl/Tier um 27 %.  
Novocain,  
10 mg, einmal *per os*, reduziert die Ulkuszahl/Tier um 19 %, spricht aber gegen die ursächliche Bedeutung der lokalanästhetischen Wirkungskomponente. W. SCHULER

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der CIBA, Aktiengesellschaft, Basel, den 7. Juni 1949.

### Summary

Ulcers of the stomach of guinea-pigs, produced by subcutaneous application of histamine, are reduced to a significant degree in number by peroral application of antihistaminics. The effect is corresponding to the given dosage. Pyribenzamin proved to be the most effective.

### Zur Frage der Hemmung des Thiouracilkropfes der Ratte

In früheren Untersuchungen an der Ratte konnte die nach Behandlung mit Thiouracil auftretende Hyperplasie der Schilddrüse durch gleichzeitige orale Verabreichung eines Präparates von synthetischem Vitamin-A-Methyläther weitgehend gehemmt werden<sup>1</sup>. In der Folge war Vitamin A in anderer Form (Acetat, Alkohol) unwirksam. Da der Methyläther mit Jod<sup>2</sup>, das Acetat bzw. der Alkohol mit Phosphoroxychlorid dargestellt worden war<sup>3</sup>, war die Hemmung des Thiouracilkropfes nicht wie vermutet auf eine Wirkung von Vitamin A, sondern auf eine Jodwirkung zurückzuführen. Tatsächlich konnte das im Vitamin A offenbar an das Kohlenstoffgerüst gebundene Jod quantitativ ermittelt werden. Die in 0,5 cm<sup>3</sup> einer öligen Lösung von Vitamin-A-Methyläther verabreichte Jodmenge betrug 100 µg/Tier/Tag. Ein auf andere Weise, ohne Jod dargestellter Vitamin-A-Methyläther war unwirksam.

Die an sich plausible Hemmung des Thiouracilkropfes durch Jod konnte zunächst von verschiedenen Autoren nicht gefunden werden<sup>4</sup> oder dann nur in sehr hohen Dosen<sup>5</sup>. Andere Autoren<sup>6,7</sup> fanden mit Jod eine Hemmung der Thiouracilhyperplasie der Schilddrüse. An der Tatsache einer solchen Hemmung ist, wie auch aus den eigenen Versuchen hervorgeht, nicht mehr zu zweifeln. Dagegen gehen die Ansichten über Beziehung zwischen Bindungsart des Jods und Hemmwirkung auseinander. Einerseits wird die stärkere hemmende Wirkung von elementarem Jod im Vergleich zu den Jodiden hervorgehoben<sup>7,8</sup>, anderseits für Natriumjodid und für Dijod-

<sup>1</sup> A. STUDER, Exper. 4, 232 (1948).

<sup>2</sup> O. ISLER, W. HUBER, A. RONCO und M. KOFLER, Barelli-Festschrift, S. 31 (1946). Exper. 2, 31 (1946).

<sup>3</sup> O. ISLER, A. RONCO, W. GUEX, N. C. HINDLEY, W. HUBER, K. DIALER und M. KOFLER, Helv. chim. acta 32, 489 (1949).

<sup>4</sup> E. W. DEMPSEY und E. B. ASTWOOD, Endocrinology 32, 509 (1943). — E. B. ASTWOOD, J. SULLIVAN, A. BISELL und R. TYSLOWITZ, Endocrinology 32, 210 (1943).

<sup>5</sup> D. A. MCGINTY und E. A. SHARP, Endocrinology 39, 74 (1946).

<sup>6</sup> K. KJERULF-JENSEN, Acta med. Scand. 123, 511 (1946). — D. P. SADHU, Amer. J. Physiol. 152, 150 (1948). — C. G. MACKENZIE, Endocrinology 40, 137 (1947).

<sup>7</sup> S. DVOSKIN, Endocrinology 41, 331 (1947).

<sup>8</sup> S. DVOSKIN, Endocrinology 40, 334 (1947).

tyrosin die gleiche Hemmwirkung gefunden<sup>1</sup>. Es wurde deshalb mittels verschiedener Jodverbindungen versucht, abzuklären, ob der Grad der Bindung des Jodes eine für die Hemmwirkung maßgebende Rolle spielte.

**Methodik.** Um ein umfassendes Bild zu erhalten, wurde die Wirkung des Methylthiouracils in zwei Richtungen verfolgt. Es wurde versucht, die Hyperplasie der Schilddrüse (indirekte Wirkung des Thiouracils) bzw. die Hemmung der Hyperplasie an Bouin-fixiertem Material histologisch zu erfassen, wobei die Seitenlappen in der Mitte senkrecht zur Längsachse geschnitten wurden. Die Veränderungen wurden in Anlehnung an Astwood<sup>2</sup> mit 1-4 bewertet und mit dem Durchschnittswert von mindestens 8 Schilddrüsen, d. h. 16 histologischen Schnitten, der Entwicklungsgrad des Thiouracilkropfes zahlenmäßig ausgedrückt. Sodann wurde durch quantitative Bestimmung des Jodgehalts der Schilddrüse die durch Thiouracil bewirkte Entjodung (direkte Wirkung des Thiouracils) bzw. die Hemmung der Entjodung festgestellt.

Zur Jodbestimmung bewährte sich das von KENDALL<sup>3</sup> angegebene und von Astwood<sup>4</sup> für Mikrobestimmungen umgearbeitete Verfahren. Es besteht im wesentlichen in der alkalischen Aufschluß der sorgfältig freipräparierten Schilddrüse, der Oxydation des Jodions zu Jodation durch Brom und der Titration des freigesetzten Jodes mit 0,001 n Thiosulfat. Es hat sich dabei, wie J. ANTENER feststellte, für die Genauigkeit der Titration die Verwendung von Marantastärke als vorteilhaft erwiesen. Die beim Aufschluß nötigen Salze sind in möglichst niedriger Konzentration anzuwenden, für 250 mg Schilddrüse genügen 1 g NaOH, 10 mg Kaliumnitrat und 50 mg Natriumbisulfit.

**Versuch 1.** 48 weibliche, 30-40 g schwere Ratten erhielten in Gruppen von 16 Tieren an 7 Tagen 0,05 g/kg Methylthiouracil in 0,1 cm<sup>3</sup> wässriger Suspension *per os*; zwei Gruppen davon zusätzlich 100 µg Jod in 0,05 cm<sup>3</sup> Aqua dest. *per os*, die einen in Form von NaJ, die andern in Form von Dijodtyrosin. 12 Ratten wurden als unbehandelte Kontrollen mitgeführt. Am 8. Versuchstag wurden die Tiere getötet, die Schilddrüsen histologisch untersucht und ihr Jodgehalt bestimmt.

**Ergebnis** (s. Tabelle 1). Nach siebentägiger Behandlung mit 0,05 g/kg Methylthiouracil beträgt der histologisch erfaßte Entwicklungsgrad des Kropfes bei den nur mit Thiouracil behandelten Tieren 3,0, bei den zusätzlich mit NaJ bzw. Dijodtyrosin behandelten Tieren 2,1 bzw. 2,25. Die Hemmwirkung von Dijodtyrosin ist somit nur ganz wenig geringer als die von NaJ. Die Entjodung, die

<sup>1</sup> K. KJERULF-JENSEN, Acta med. Scand. 213, (Suppl.) 247 (1948).

<sup>2</sup> E. B. ASTWOOD, J. Pharmac. Exp. Therapy 78, 79 (1943).

<sup>3</sup> E. C. KENDALL, J. Biol. Chem. 43, 149 (1920).

<sup>4</sup> E. B. ASTWOOD und A. BISELL, Endocrinology 34, 282 (1944).

in der Thiouracilgruppe bis 6 mg% fortgeschritten ist, wurde sowohl durch NaJ und Dijodtyrosin gleich stark gehemmt (13 mg%), wodurch die Versuche von KJERULF-JENSEN<sup>1</sup> eine Bestätigung finden.

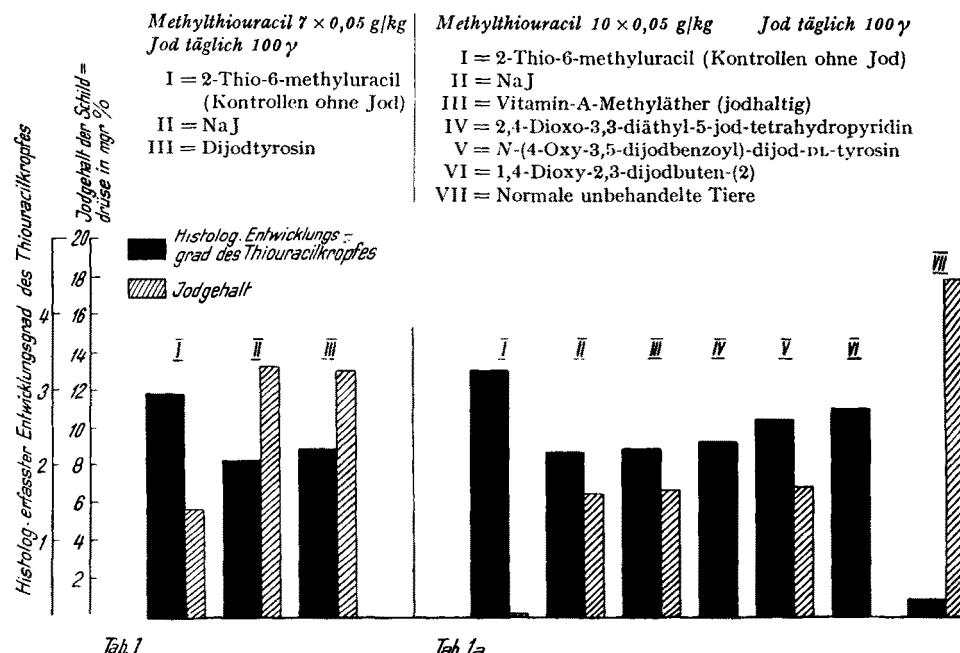
Es war nun von Interesse, weitere Jodverbindungen zu untersuchen.

**Versuch 2.** 96 weibliche, 30-40 g schwere Ratten erhielten täglich während 10 Tagen 0,05 g/kg Methylthiouracil in 0,1 cm<sup>3</sup> wässriger Suspension *per os*. In fünf Gruppen von 16 Tieren wurde zusätzlich mit 100 µg Jod je Tier pro Tag in 0,05 cm<sup>3</sup> Aqua dest. behandelt, und zwar in Form von NaJ (II), jodhaltigem Vitamin-A-Methyläther (III), 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-jodtetrahydropyridin (IV), N-(4-Oxy-3,5-dijod-benzoyl)-dijod-DL-tyrosin (V) und 1,4-Dioxy-2,3-dijod-but-2-(VI). Die Jodhaftfestigkeit dieser Verbindungen nimmt in der Reihenfolge II-VI zu. Eine Gruppe von 16 Tieren wurde nur mit Methylthiouracil (I) behandelt und diente als Kontrolle. Bei Versuchabschluß wurden die Schilddrüsen histologisch untersucht und in vier Versuchsgruppen außerdem der Jodgehalt der Schilddrüse quantitativ ermittelt.

**Ergebnis.** Wie aus der Tabelle (1a) hervorgeht, nimmt mit zunehmender Haftfestigkeit des Jodes die Hemmwirkung auf den Entwicklungsgrad des Thiouracilkropfes ab, d. h., eine Jodverbindung hemmt das Zustandekommen der Schilddrüsenhyperplasie um so mehr, je beweglicher das Jod in der Verbindung ist. Im jodhaltigen Vitamin-A-Methyläther ist das im Verlauf der Synthese an das Kohlenstoffgerüst gebundene Jod offenbar besonders beweglich. Trotz diesen Unterschieden in der Hemmwirkung, die auch im Versuch 1 mit NaJ und Dijodtyrosin in ganz geringem Maße in Erscheinung treten, ist aber zu betonen, daß auch Verbindungen mit ausgesprochen schwer beweglichem Jod, wie z. B. 1,4-Dioxy-2,3-dijod-but-2- die Schilddrüsenveränderung durch Thiouracil hemmen. Dies tritt besonders deutlich in Erscheinung bei der Bestimmung des Jodgehalts. Alle untersuchten Verbindungen hemmen – ungeachtet der Haftfestigkeit des Jodes im Molekül – die Entjodung durch Thiouracil. Während in der nur mit Thiouracil behandelten Kontrollgruppe kein Jod in der Schilddrüse nachzuweisen war, finden sich bei den mit verschiedenen Jodverbindungen behandelten Tieren Jodwerte von 7-8 mg% (gegenüber dem Jodgehalt von 18 mg% der unbehandelten Tiere).

<sup>1</sup> K. KJERULF-JENSEN, Acta med. Scand. 213, (Suppl.) 247 (1948).

#### Hemmung des Thiouracilkropfes und der Thiouracilentjodung der Schilddrüse durch verschiedene fest gebundenes Jod



**Schlußfolgerung und Zusammenfassung.** Die in früheren Untersuchungen beobachtete Hemmung des Thiouracilkropfes der Ratte durch synthetischen Vitamin-A-Methyläther ist nicht auf Vitamin A zurückzuführen, sondern auf Jod, das im Verlaufe der Synthese an Vitamin A gebunden wurde.

Die Beziehungen zwischen Thiouracil und Jodverbindungen mit verschiedener Beweglichkeit des Jodes: NaJ (II), jodhaltigem Vitamin-A-Methyläther (III), 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-jod-tetrahydropyridin (IV), N-(4-Oxy-3,5-dijod-benzoyl)-dijod-DL-tyrosin (V) und 1,4-Dioxy-2,3-dijodbuten-(2) wurden an der Schilddrüse der Ratte durch histologische Beurteilung des Entwicklungsgrades des Thiouracilkropfes und durch Bestimmung des Jodgehaltes der Schilddrüse untersucht. Die Entjodung durch Thiouracil wird durch die untersuchten Jodverbindungen, ungeachtet der Beweglichkeit des Jodes deutlich gehemmt. Der histologisch erfaßbare Thiouracilkropf wird durch diese Jodverbindungen ebenfalls gehemmt, wobei hier mit der Beweglichkeit des Jodes der Grad der Hemmwirkung zunimmt.

ALFRED STUDER

Aus der Medizinischen Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG. Basel, den 15. Juni 1949.

#### Summary

The inhibition of thiouracil goitre in the rat by the methyl ether of vitamin A reported in previous investigations is not to be referred to vitamin A, but to the iodine that is bound to vitamin A in the course of its synthesis.

The relation between thiouracil and iodine compounds with different mobility of the iodine: NaI (II), the iodine-containing methyl ether of vitamine A (III), 2:4-dioxo-3:3-diethyl-5-iodine-tetrahydropyridin (IV), N-(4-oxy-3:5-diodine-benzoyl)-diiodine-DL-tyrosine (V), and 1:4-dioxy-2:3-diiodine-buten-(2) were studied in the thyroid gland of the rat by histological investigation of the degree of development of the thiouracil goitre and by determination of the iodine content of the thyroid. The iodine deprivation caused by thiouracil is definitely inhibited by the iodine compounds named, regardless of the motility of the iodine. The histologically demonstrable thiouracil goitre is likewise inhibited by these compounds, and here the degree of inhibition increases with the motility of the iodine.

Peritoneum der weißen Maus zu enormer Vermehrung zu bringen. Die Methode besteht in intraperitonealen Passagen der *Musculomyces*stämme in Gemeinschaft mit dem Virus der infektiösen Ektromelie. Wir haben diese Methode kürzlich wieder an einem frischen Stamm von *Musculomyces* erprobt. Es handelt sich um einen Stamm, der in der Maus bei intraperitonealer Applikation vollständig inapparent verließ. Er wurde wie die beiden früher isolierten Stämme<sup>1</sup> zufällig aus Lungen weißer Mäuse gewonnen. In Peritonealausstrichen von Mäusen, die mit dem reinen Stamm inkuliert wurden, fanden sich die Erreger, wenn sie überhaupt mikroskopisch zu finden waren, nur in sehr spärlicher Zahl, teils frei liegend, teils in kleinen Gruppen, der Peripherie der Endothelzellen anhaftend. Wenn sie nicht an der Peripherie lagen, konnte man darüber im Zweifel sein, ob sie in oder auf den flachen Endothelzellen lagen. Die Entscheidung ließ sich leicht fällen an mit Giemsa-Lösung gefärbten Peritonealausstrichen von Mäusen, welche gleichzeitig mit *Musculomyces* und dem Virus der Ektromelie inkuliert worden waren. Wie anlässlich früherer Beobachtungen in unserem Laboratorium<sup>2</sup> trat unter dem Einfluß des Virus der Ektromelie auch bei diesem Stamm eine enorme Vermehrung von *Musculomyces* auf, der die Endothelzellen in Form kohärenter, dicker Rasen überwucherte. Diese epizytären Kolonien wurden bei der Anlegung der Ausstriche zuweilen gänzlich oder teilweise von den Zellen abgelöst, wobei die nun freigelegte Endothelzelle eine vollständig intakte Oberfläche resp. Peripherie erkennen ließ. Einwandfrei ließ sich das ausschließlich epizytäre Wachstum auch an mikroskopischen Schnitten des Peritoneums nachweisen. Intrazellulär fanden sich die ringförmigen Erreger nur in Phagozyten. Während bei intraperitonealer Inokulation der reinen *Musculomyces*-stämme die Infektion auf das Peritoneum beschränkt blieb, trat nach Inokulation von *Musculomyces* in Gemeinschaft mit dem Virus der Ektromelie eine allgemeine Infektion des Blutes und der Organe auf. Bei unserer ersten Begegnung mit *Musculomyces* glaubten wir, daß es sich um eine Mobilisation von *Eperythrozoon coccoides* durch das Virus der Ektromelie handle. Tatsächlich hat *Musculomyces* wegen seiner ringförmigen Gestalt und seiner farberischen Eigenschaften große Ähnlichkeit mit *Eperythrozoon*. Beide wuchern epizytär, ersteres auf Endothelzellen, letzteres auf roten Blutkörperchen.

H. MOOSER

Hygiene-Institut der Universität Zürich, den 1. Juli 1949.

#### Summary

The virus of ectromelia induces an enormous multiplication of *Musculomyces* in the peritoneum of the white mouse. In mice inoculated with *Musculomyces* alone the resulting scanty infection remains confined to the peritoneal cavity. In the presence of the virus of ectromelia *Musculomyces* causes a systemic infection. It does not invade the cells, growth is confined strictly to their surface.

<sup>1</sup> H. MOOSER, Exper. 1, 336 (1945). — R. SCHAUWECKER, Schweiz. Z. Pathol. Bakteriol. 10, 5 (1947).

<sup>2</sup> H. MOOSER, Exper. 1, 336 (1945). — R. SCHAUWECKER, Schweiz. Z. Pathol. Bakteriol. 10, 5 (1947). — BERGEY'S Manual of Determinative Bacteriology, 6th ed. (The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1948).

## Die Mobilisation von *Musculomyces* durch das Virus der Ektromelie

Die Veranlassung zu der folgenden Mitteilung gab die kürzlich von SABIN<sup>1</sup> gemachte Angabe, daß die in Mäusezuchten gelegentlich zu beobachtenden, dem Erreger der Rinderperipneumonie morphologisch ähnlichen Mikroben intrazelluläres Wachstum zeigen. Nach unseren Beobachtungen ist dies keineswegs der Fall. Diese in der 6. Aufl. von BERGEY'S Determinative Bacteriology<sup>2</sup> unter dem Genusnamen *Musculomyces* aufgeführten Organismen wuchern epizytär, niemals intrazellulär. Wir stießen vor einigen Jahren zufällig auf eine Methode, mit welcher es uns regelmäßig gelang, einen toxischen und einen atoxischen Stamm von *Musculomyces* im

<sup>1</sup> A. B. SABIN in R. J. DUBOS' *Bacterial and Mycotic Infections of Man* (J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1948).

<sup>2</sup> BERGEY'S *Manual of Determinative Bacteriology*, 6th ed. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1948.