

2. A_4 ist thermostabil. 2stündiges Kochen bei p_H 7, in $n/10$ HCl oder $n/10$ NaOH vermindert seine Aktivität nicht.
3. A_4 wird durch ultraviolettes Licht zerstört¹.

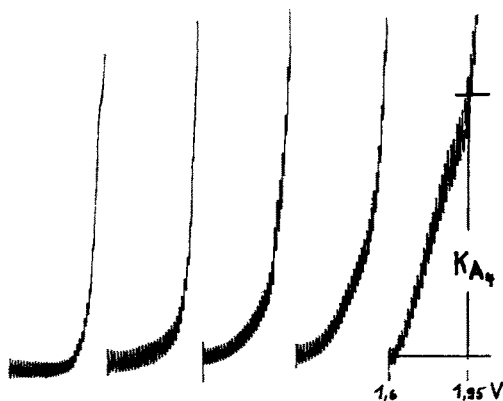


Abb. 1. Links außen Ringerlösung. Rechts Nervenextrakte, die A_4 in steigender Konzentration enthalten.

4. Die Aktivität von A_4 ist in ganz charakteristischer Weise p_H -abhängig:

Aus Abb. 2 und 3 ist abzuleiten, daß A_4 im Alkalischen und Säuren in eine aktivere Form übergeht, oder aber daß sich ein Gleichgewicht zwischen A_4 und einer andern Substanz im Säuren und Alkalischen zugunsten von A_4 verschiebt. Im p_H -Bereich 7,5–4,5 nimmt die Aktivität des Regenerates allgemein mit der Zeit ab und

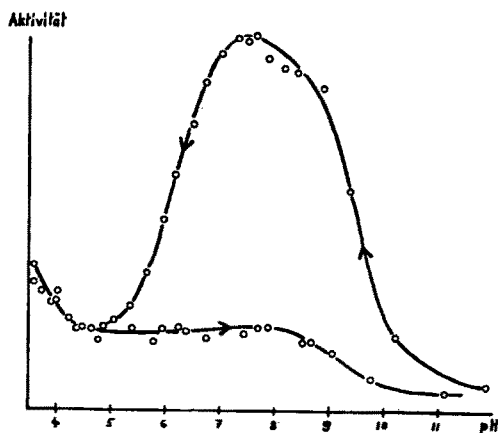


Abb. 2. Das p_H eines Nervenextraktes wird durch Zugabe von NaOH resp. HCl in Richtung der Pfeile geschoben, indem man unterwegs ständig die polarographische Aktivität von A_4 bestimmt.

zwar bei p_H 5 schneller als bei p_H 7. Die Halbwertszeit bei p_H 6,5 beträgt 25 Minuten (17° C).

Es besteht noch völlige Ungewißheit darüber, welche chemischen Vorgänge dieser Regeneration und Inaktivierung zugrunde liegen. Das Mitwirken eines Fermentes ist ausgeschlossen, da sich A_4 sowohl im Dialysat als auch im gekochten oder mit Sulfosalizylsäure behandelten Nervenextrakt regenerieren und inaktivieren läßt.

Eine Substanz, die sich in sämtlichen 4 Punkten gleich verhält wie A_4 , ist im Blutplasma vorhanden. Da zumindest die p_H -Abhängigkeit eine sehr spezifische

Eigenschaft darstellt, ist die Substanz im Blut höchst wahrscheinlich mit A_4 identisch.

Aneurin, Cocarboxylase und Adenosintriphosphorsäure, wie sie als reine Substanzen käuflich sind, zeigen denselben Effekt im Polarprogramm wie A_4 , was der Grund war, warum v. MURALT¹ die Substanz als Aneurin oder aneurinverwandt angesprochen hat. Die genannten Stoffe wirken aber polarographisch nur in

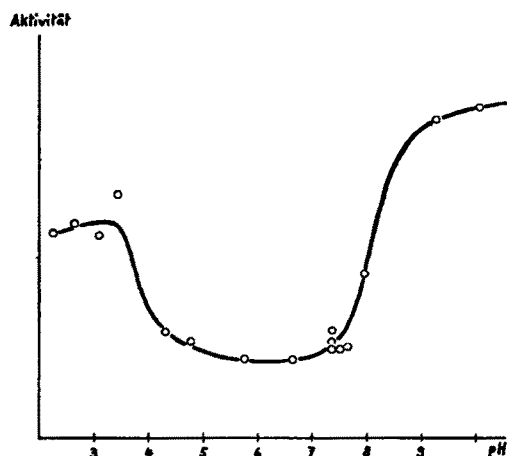


Abb. 3. Ein Nervenextrakt wird während 12 Stunden bei verschiedenen bestimmten p_H stehengelassen und unmittelbar vor der polarographischen Analyse auf p_H 7 zurückgebracht. Ordinate: Aktivität bei p_H 7. Abszisse: p_H , bei dem der Extrakt stehengelassen wurde.

Konzentrationen, in denen sie im Nerven nicht vorkommen, und keine dieser Substanzen erfüllt die hie- mit neu beschriebene, für A_4 charakteristische p_H - Abhängigkeit.

S. WEIDMANN

Hallerianum, Bern, den 20. April 1945.

¹ v. MURALT, A., Pflügers Archiv 245, 604 (1942).

Gleichzeitiger Nachweis der 4. Aktionssubstanz mit dem Polarographen und am Froschherzen

In der vorhergehenden Mitteilung¹ wurde über einen polarographisch nachweisbaren Stoff A_4 in Nervenextrakten berichtet.

Bei der Prüfung von Nervenextrakten am Froschherzen zeigte sich neben der bekannten Acetylcholinwirkung ein mit einer Latenzzeit von etwa 1 Minute auftretender, positiv inotroper Effekt. Die dafür verantwortliche Substanz, welche schwer wieder auswaschbar ist, dürfte mit derjenigen von LISSAK² identisch sein, der sie in Badeflüssigkeiten von Nerven und im Blut findet. BERGAMI und Mitarbeiter³ weisen am Blutegelpräparat eine vom gereizten Nerven an die Badeflüssigkeit abgegebene Substanz nach, die sie «sostanza antiacetylcholinasmile» nennen. Endlich erwähnt KAHLSON verschiedene «störende Faktoren» bei der Acetylcholinbestimmung am Froschherzen.

¹ WEIDMANN, S., Exper. 2, 61 (1945).

² LISSAK, K., Americ. J. of Physiol. 127, 264 (1939).

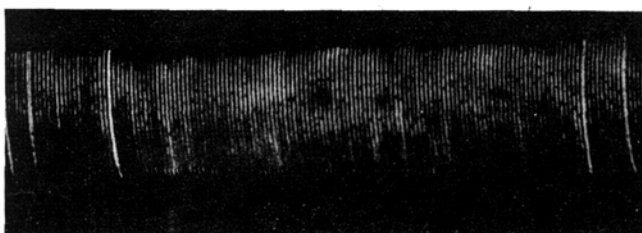
³ BERGAMI, G., Arch. Istit. Biochimico Ital. 3, 3 (1936).

⁴ KAHLSON, G., Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmak. 175, 199 (1939).

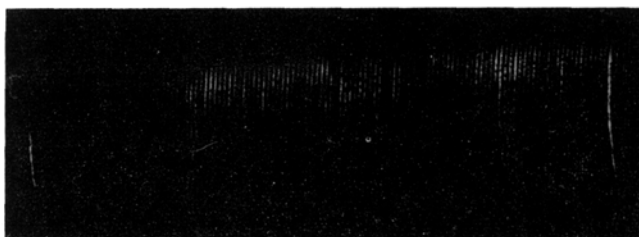
¹ v. MURALT, A., Pflügers Archiv 245, 604 (1942).

Bei der gleichzeitigen Prüfung von verschiedenen Nervenextrakten mit dem Polarographen und am Froschherzen zeigte sich eine auffallende Parallelität zwischen polarographischer Aktivität und positiv inotroper Wirkung. Die Vermutung, es könnte mit den beiden verschiedenen Methoden ein und dieselbe Substanz erfaßt werden, wurde durch folgende Tatsachen erhärtet:

1. Nervenextrakte und Blutverdünnungen, die polarographisch die gleiche Aktivität besitzen, sind auch am Froschherzen gleich stark wirksam. Würden mit den zwei Methoden zwei verschiedene Substanzen er-



A B



C D

A = Ringer B = unregenerierter Nervenextrakt
C = Ringer D = regenerierter Nervenextrakt

faßt, so müßte man verlangen, daß die beiden Substanzen in Blut- und Nervenextrakten im gleichen Verhältnis vertreten wären.

2. Durch «alkalische» oder «saure» Regeneration (wie in der vorangehenden Mitteilung beschrieben), stieg in gleichem Maße wie die polarographische Aktivität auch die Wirkung am Froschherzen. Beispiel (siehe Kurve): Ein Nervenextrakt ergab eine polarographische Aktivität von 1900 Einheiten vor und 2250 Einheiten nach der Regeneration. Das numerische Verhältnis zwischen maximaler Hubhöhe mit Extrakt und der Hubhöhe mit Ringerlösung war 1,1 vor und 1,25 nach der Regeneration. Dieses Verhalten ist sicher so charakteristisch, daß es kaum mehreren Substanzen eigen sein kann. Durch Atropinisierung wird die Wirkung auf das Herz nicht beeinflusst.

Es erscheint somit höchst wahrscheinlich, daß die von LISSAK und die von v. MURALT entdeckte Substanz identisch sind. Die praktische Bedeutung dieser Tatsache liegt darin, daß nunmehr die Identifizierung dieser biologisch interessanten Substanz mit einer einfachen, physikalisch-chemischen Methode angegangen werden kann.

S. WEIDMANN und F. WYSS

Hallerianum, Bern, den 20. April 1945.

Ergebnisse der Behandlung der Hyperthyreosen mit Thiouracil

Amerikanische Forscher (CHESNEY, A. M., CLAWSON, WEBSTER, MARINE, BAUMANN u. a. m.) machten 1928 die Entdeckung, daß frischer Kohl, in großen Mengen an Kaninchen verfüttert, zu Kropfbildung führt. Dann veröffentlichte BLUM experimentelle Arbeiten, die bestätigen, daß im Kohl (verschiedene Brassicaarten) eine Noxe vorhanden ist, die beim Tier zu einer kropfigen Entartung der Schilddrüse führt. Die Kröpfe sind blutreich, jodarm und im Kaulquappenversuch inaktiv. Histologisch finden sich Vermehrung und Vergrößerung der Zellen, verunstaltete Follikel und Kolloidschwund. Fügt man dem Kohl kleine Jodmengen zu, so kann die Kropfbildung verhindert werden; gibt man das Jod erst nach Ausbildung des Kropfes durch die Kohlnoxe, so resultiert das typische Bild des Basedow.

KENNEDY fand 1942 als wirksamen Stoff im Rapsamen den Allylthioharnstoff. Von den verschiedenen chemischen Substanzen, die einer experimentellen Prüfung unterworfen wurden, zeigten sich vor allem Thioharnstoff und Thiouracil geeignet, die Bildung bzw. die Wirkung des Thyroxins zu verhindern. In der anglo-amerikanischen Literatur wird über etwa 200 Fälle berichtet, die vorzüglich mit Thiouracil behandelt wurden, und zwar mit täglichen Dosen bis zu 1,0 g. Die Wirkung bei Hyperthyreose war zum Teil überraschend, doch schreckten Nebenerscheinungen, vor allem Fälle von Agranulozytose, zunächst von der weiteren Verwendung ab.

Seit einigen Monaten wurden in der Medizinischen Poliklinik der Universität Bern 12 Fälle von Hyperthyreose mit einem Thiouracilderivat behandelt, das uns von der Firma Wander, Bern, unter der Nr. «133» zur Verfügung gestellt wurde; das betreffende Präparat hat sich im biologischen Experiment als wirksamer und weniger toxisch erwiesen als das Thiouracil und kann deshalb 60% niedriger dosiert werden. Eine Tablette enthält 0,04 g wirksame Substanz. Wir richten uns bei der Dosierung nach der Höhe des Grundumsatzes (2mal 2 bis 3mal 3 Tabletten p. d., später Stabilisierungsdosen von 2—3mal 1 Tablette p. d.).

Bei unseren Patienten handelt es sich zum Teil um in veterierte Basedowfälle, wo die Kranken eine Operation abgelehnt hatten und schon während längerer Zeit in üblicher Weise mit Prominal, Luminal, Brom, Diät usw. behandelt worden waren. Bei etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle konnten nach wenigen Wochen ganz auffällige, zum Teil überraschende Besserungen erzielt werden: Der Grundumsatz geht auf normale Werte herunter, das Körpergewicht steigt, die Tachykardie nimmt ab, die Spontan-töne verschwinden, Fingertremor, Schweißausbrüche und Muskelschwäche weichen. Die Konsistenz der Schilddrüse wird weicher. Es tritt in einigen Fällen eine Vergrößerung der Schilddrüse auf; die Gefäßgeräusche verschwinden; der Exophthalmus wird kaum beeinflusst. Nebenerscheinungen: in zwei Fällen leichte Ekzeme; häufig Leukopenie mit relativer Lymphozytose, die nie schwerwiegender Natur und nur vorübergehend sind; einmal Erbrechen und Widerwillen gegen das Medikament bei einer psychisch schwer alterierten Patientin. Über die Wirkung des Präparates bei Herzinsuffizienz und bei Diabetikern fehlen uns noch schlüssige Resultate.

Die neue Behandlung der Hyperthyreose mit Thiouracilpräparaten ist in ihrem Wesen erstmalig und verblüffend.

W. HADORN

Medizinische Universitätspoliklinik, Bern, den 24. April 1945.