

tronen ausgemessen und die Maximalenergie derselben zu  $E_{\max} = (0,32 \pm 0,01)$  MeV bestimmt. Mit diesem Wert und der Zerfallswahrscheinlichkeit  $W_+$  berechnet sich das Matrixelement der FERMISCHEN THEORIE zu  $M = 0,125$ ; es handelt sich also bei der radioaktiven Umwandlung des 6,7-h-Cd um einen erlaubten Übergang.

Zur genauen Bestimmung der relativen Wahrscheinlichkeit von  $K$ -Einfang und  $e^+$ -Emission für einen erlaubten  $\beta$ -Übergang — unseres Wissens ist eine solche Bestimmung bisher noch nie ausgeführt worden — ist das 6,7-h-Cd besonders gut geeignet. Der Silberkern, welcher durch die radioaktive Umwandlung des Cadmiumkerns entsteht, befindet sich zunächst nicht im Grundzustand; durch die  $K$ - und die  $e^+$ -Umwandlung entsteht er in einem metastabilen Zustand. Dieses metastabile  $Ag^*$  (Spin  $\frac{1}{2}$ ) geht unter Aussendung einer fast vollständig (nämlich zu 99%) in der Elektronenhülle konvertierten  $\gamma$ -Strahlung mit einer Halbwertszeit von  $(44,3 \pm 0,2)$  sec in den Grundzustand (Spin  $\frac{1}{2}$ ) über. Die Anregungsenergie des 44,3-sec- $Ag^*$  beträgt 93,5 keV. Weil also praktisch für jeden sich umwandelnden Cadmiumkern ein negatives Konversionselektron ausgesendet wird, war zur Bestimmung des Verhältnisses der Wahrscheinlichkeiten von  $K$ -Einfang und  $e^+$ -Emission nur das Intensitätsverhältnis zweier Elektronenspektren, das der negativen  $K$ ,  $L$ - und  $M$ -Konversionselektronen und das der Positronen zu ermitteln. Diese Spektren wurden mit dem magnetischen Halbkreisspektrographen ausgemessen. Integration über die Spektren ergibt als experimentelles Resultat für  $\lambda$  den Wert

$$\lambda_{\text{exp}} = \frac{W_K}{W_+} = 320 \pm 30.$$

Dieser Wert ist in sehr guter Übereinstimmung mit dem nach der FERMISCHEN THEORIE für einen erlaubten Übergang mit  $Z=47$  und  $W_0 = 1 + \frac{E_{\max}}{m c^2} = 1,62$  berechneten Wert

$$\lambda_{\text{Fermi}}^{\text{Theor}} = \frac{\pi \Gamma(3+2\delta) (Z\alpha)^{3+2\delta} (W_0 + W_K)^2}{\int_0^{p_0} e^{-\frac{Z\alpha\pi W}{p}} \left[ \Gamma(1+\delta) + i \frac{Z\alpha W}{p} \right]^2 p^{2+2\delta} (W_0 - W)^2 dp} = 342$$

Der Kopplungssatz von KONOPINSKI-UHLENBECK zum Beispiel ergibt dagegen den 60mal zu großen Wert  $\lambda_{K.U.}^{\text{Theor}} = 19800$ .

Dieses Resultat ist eine Bestätigung der FERMISCHEN THEORIE des  $\beta$ -Zerfalls, für deren Gültigkeit auch die neueren Messungen der Form der  $\beta$ -Spektren (LAWSON und CORK<sup>1</sup>), die Lebensdauer-Zerfallsenergie-Beziehung (WHITE, CREUTZ, DELSASSO und WILSON<sup>2</sup>) usw. sprechen. Dieser experimentellen Bestimmung von  $\lambda = W_K/W_+$  für die erlaubte Umwandlung des 6,7-h-Cd werden Experimete zur Bestimmung von  $\lambda$  auch für verbotene Übergänge folgen. Bei verbotenen Übergängen treten dann auch die feineren Unterschiede der fünf verschiedenen invarianten Kopplungsansätze der FERMISCHEN THEORIE in Erscheinung.

H. BRADT, C. P. GUGELOT, O. HUBER, H. MEDICUS,  
P. PREISWERK und P. SCHERRER

Physikal. Institut der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich,  
den 20. Juni 1945.

## Über die Wirkungsweise von 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan (DDT-Geigy) im Warmblüterorganismus

Die außerordentlich intensive Wirkung von 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan, der Wirksubstanz von Neocid, Gesarol sowie anderer Präparate der DDT-Reihe, als Kontaktgift für Insekten ist bekannt<sup>1-5</sup>. Über den Mechanismus des Eindringens dieses lipoidlöslichen Stoffes in den Insektenkörper und über die Wirkungsweise in der Nervenzelle entwickelten LÄUGER, MARTIN und MÜLLER<sup>1</sup> bereits Anschauungen, denen über den Spezialfall des DDT hinaus prinzipielle Bedeutung für den Angriffsmechanismus neurotroper, lipoidlöslicher Substanzen zukommt. Das Eindringen einer neurotrophen Substanz in die Nervenzelle ist für ihre Wirksamkeit die erste und wichtigste Voraussetzung. Je nach den Eigenschaften der Verbindung kann sich dabei eine Schädigung oder Blockierung wichtiger Nervenbahnen oder -zentren ergeben. Es können ferner chemische Reize ausgelöst werden, die ihrerseits das physiologische Geschehen im Organismus in spezifischer Weise beeinflussen.

Wir haben an warmblütigen Laboratoriumstieren Untersuchungen ausgeführt mit dem Ziel, festzustellen, ob sich bei der Vergiftung mit dem Wirkstoff der DDT-Gruppe definierte Schädigungen oder Veränderungen eines physiologischen Mechanismus nachweisen lassen, die für den Tod des Tieres verantwortlich gemacht werden können. Vorerst prüften wir die Verteilung und die Geschwindigkeit des Eindringens des Insektizids in den Warmblüterorganismus. Es ließ sich zeigen, daß zwei Stunden nach der peroralen Vergiftung in Blut, Leber, Milz, Herz, Gehirn und Niere von Ratten Konzentrationen zwischen 20–200 γ% erreicht werden. In der Nebenniere stieg der Gehalt in fünf Stunden auf den Maximalwert von 400 γ%. Die quantitative analytische Bestimmung von DDT in den Organen erfolgte nach der biologischen Methode von WIESMANN<sup>6</sup>.

Die Untersuchungen beweisen, daß auch beim Warmblüter schon durch sehr kleine Konzentrationen des Giftes in den Organen starke Effekte hervorgerufen werden. Die Art der Vergiftungssymptome läßt auf eine Einwirkung auf das zentrale Nervensystem schließen<sup>7</sup>. Die Reizwirkung der Substanz auf die Nervenzelle des Säugetiers muß, ähnlich wie beim Insekt, als außerordentlich stark bezeichnet werden. Andererseits geht aus den Messungen hervor, daß diese niedrigen biologisch wirksamen Konzentrationen nur bei massiver Dosierung in den Organen des Säugetiers erreicht werden. Die Unschädlichkeit der Insektizide der DDT-Reihe für alle Warmblüter kann daher durch eine sehr geringe Resorptionsgeschwindigkeit erklärt werden, die mit den Löslichkeitsverhältnissen des Wirkstoffs im Zusammenhang steht. Die spezifische Giftwirkung gegen Insekten ist somit in erster Linie bedingt durch die besonderen anatomischen Verhältnisse bei dieser Tierklasse, die ein rasches Eindringen der lipoidlöslichen Substanz von der Körperoberfläche direkt in das Nervensystem ermöglichen.

<sup>1</sup> P. LÄUGER, H. MARTIN und P. MÜLLER, Helv. 27, 892 (1944).

<sup>2</sup> H. MOOSER, Schw. med. Wschr. 74, 947 (1944).

<sup>3</sup> R. DOMENJOZ, Schw. med. Wschr. 74, 952 (1944).

<sup>4</sup> R. WIESMANN, siehe Schw. Z. Obst- und Weinbau (1941–1944), Schw. Arch. Tierheilk. 85, 25 (1943), Mitt. schweiz. Entomolog. Ges. 19, 179 (1944).

<sup>5</sup> G. WOODARD, A. A. NELSON und H. O. CALVERY, J. Pharmacol. et exp. Therap. 82, 152 (1944).

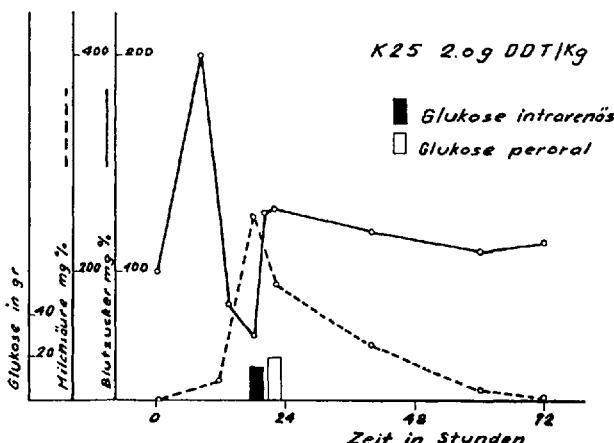
<sup>6</sup> R. WIESMANN (1945), noch unveröffentlicht

<sup>7</sup> R. DOMENJOZ, Schw. med. Wschr. 74, 952 (1944).

<sup>1</sup> J. L. LAWSON und J. M. CORK, Phys. Rev. 57, 982 (1940).

<sup>2</sup> M. G. WHITE, E. C. CREUTZ, L. A. DELSASSO und R. R. WILSON, Phys. Rev. 59, 63 (1941).

Bei der Vergiftung von Kaninchen und Ratten mit hohen Dosen von 4,4'-Dichlordiphenyltrichlormethylmethan (DDT) wurden von uns Störungen im Zuckerregulationsmechanismus festgestellt. Die Substanz bewirkt eine rasche Mobilisierung des Leberglykogens bei gleichzeitigem Anstieg des Blutzuckers auf Werte von über 200 mg %. Die Leber der Versuchstiere (Ratten) ist schon zwei Stunden nach der Vergiftung mit 1,0 g DDT/kg glykogenfrei. Dann folgt erhöhter Zuckerverbrauch des Organismus, der bei vermehrter Milchsäureproduktion zu einem raschen Absinken der Blutzuckerkurve bis zu hypoglykämischen Werten führt. Einzelne Tiere sterben im hypoglykämischen Koma bei einem Blutzuckergehalt von 20–30 mg %. Die Alkalireserve wird während der Vergiftung deutlich vermindert, es treten aber keine meßbaren Verschiebungen in der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes auf. Es entwickelt sich das Bild einer kompensierten Azidosis. Glukosurie ist in keinem Fall nachweisbar.



Durch Glukoseinfusion nach Beginn der hypoglykämischen Vergiftungsphase kann eine deutliche therapeutische Wirkung erzielt werden. Die äußeren Vergiftungssymptome (Tremor) treten sofort nach der Infusion zurück und die Mortalität wird herabgesetzt. Von 10 Kaninchen, die mit einer sicher tödlich wirkenden Dosis von DDT (2,0 g/kg peroral in Lebertran) vergiftet wurden, konnten fünf Tiere durch Glukosebehandlung geheilt werden. Die Abbildung demonstriert den Verlauf der Blutzucker- und Blutmilchsäurekurve bei einem erfolgreich behandelten Versuchstier.

Diese Versuche beweisen, daß die beschriebenen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel der Tiere für den letalen Ausgang der Vergiftung von entscheidender Bedeutung sind.

Das auffallendste äußere Merkmal der DDT-Vergiftung beim Säugetier, die motorische Übererregbarkeit, die sich meist rasch zu einem Dauertremor steigert, kann durch Narkotika rasch beseitigt werden. Es hat sich gezeigt, daß bei vergifteten Ratten durch Dauernarkose ein deutlicher therapeutischer Effekt erzielt werden kann. Dieser Befund spricht sehr für einen zentral-nervösen Angriffspunkt.

Durch intravenöse Applikation hoher Dosen von Adrenalin (0,1–0,25 mg/kg) während der hypoglykämischen Phase der Vergiftung wird eine deutliche Beeinflussung der Symptome bewirkt. Der Tremor wird unmittelbar nach der Behandlung stark herabgesetzt oder kann verschwinden, die Tiere werden aber schlaff und erscheinen vollständig atonisch. Eine Verlängerung der Lebensdauer der behandelten Tiere konnte nicht

festgestellt werden. Wegen der komplexen pharmakologischen Wirkung des Adrenalins dürfen aus diesen Beobachtungen keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden.

Die schon in früheren Arbeiten festgestellten äußeren Symptome der DDT-Vergiftung (motorische Übererregbarkeit, Tremor) weisen deutlich auf eine intensive Wirkung auf das zentrale Nervensystem hin. Aus den hier erstmals beschriebenen Initialsymptomen (totale Mobilisierung des Leberglykogens mit gleichzeitiger Hyperglykämie) läßt sich aber der Schluß ziehen, daß als Angriffspunkt des Wirkstoffs der DDT-Insektizide im Warmblüterorganismus speziell auch das sympathische Nervensystem in Frage kommen dürfte.

Die Arbeit erscheint in extenso in *Helv. Phys. et Pharm. Acta* (1945).

P. LÄUGER, R. PULVER, C. MONTIGEL

Forschungslaboratorien der J. R. Geigy AG., Basel,  
den 7. Juni, 1945.

### Energetisch-dynamische Herzinsuffizienz als Folge von Hypokaliämie

In Anlehnung an die in der Physiologie geläufige Bezeichnung der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz (GREMELS<sup>1</sup>) haben wir<sup>2</sup> 1943 versucht, diesen Begriff auch in die Klinik einzuführen. Wir bezeichneten damit ein Syndrom, wie es sich im Verlaufe schwerer allgemeiner Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen (Coma diabeticum, hypoglykämischem Schock usw.) einstellen kann und auch bei Zuständen gesehen wird, bei welchen sekundär der Kohlenhydratstoffwechsel im Bereich der Muskulatur in Mitleidenschaft gezogen wird (Coma hepaticum, Adrenalinintoxikation, infektiös-toxische Zustände usw.).<sup>3</sup> Das Syndrom ist sowohl durch elektrokardiographische, wie hämodynamische Abweichungen charakterisiert. Elektrokardiographisch liegt eine Verlängerung der QT-Dauer vor, hämodynamisch zeigt der vorzeitig auffallende zweite Herzton ein zu frühes Erlahmen der Kontraktionskraft des Ventrikels, also eine *Adynamie des Herzmuskels* an. Elektrokardiographisch unterscheiden sich die Veränderungen von denjenigen einer Hypoxämie sehr eindeutig, so daß wir bei der zugrunde liegenden Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung als Ursache eine Veränderung oder allgemeine Beeinträchtigung in der Verwertung der eigentlichen Energieträger im Herzmuskel, vor allem des Glykogens, vermuteten. Unter Heranziehung der Muskelkontraktionstheorie von VERZÁR ließ sich die QT-Verlängerung — von welcher wir annehmen dürfen, daß sie die Kontraktionsdauer anzeigen — als eine Störung im Aufbau des Kaliumglykogen-Myosin-Symplices definieren. Nach VERZÁR ist das Myosin nur in der symplexartigen Bindung mit Kalium und Glykogen elongiert, dagegen in ungebundenem Zustand kontrahiert. Ist diese Symplexbildung, welche entsprechend der Theorie von VERZÁR nach jeder Kontraktion des Muskels, also auch nach der Systole, zur Muskelerschlaffung notwendig ist, gestört, bzw. verzögert, muß daraus eine Verlängerung der Kontraktionsdauer resultieren. Kontraktionsdauer und Kontraktionskraft gehen aber nicht parallel. Am Herzmuskel pflegt

<sup>1</sup> GREMELS, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 194, 629 (1939/40).

<sup>2</sup> HEGGLIN, Arch. Kreisl. Forsch. 13, 173 (1943).

<sup>3</sup> HEGGLIN, Schweiz. med. Wschr. 74, 1104 (1944).