

regular cycle were separated. In the first group each animal was given 0.10 g methylthiouracil per 1000 g body weight daily per os. In the other group the same dose of propylthiouracil was administered. Treatment was continued for two months and vaginal smears were observed daily.

Table I
(Methylthiouracil)

Animal No.	Number of oestrus-days	
	Preceding treatment	During thiouracil administration
1	8	3
2	8	2
3	8	3
4	10	2
5	7	1
6	10	3
7	7	0
8	8	4
9	7	1
10	7	2
11	10	3
Average:	8.2	2.2

The results are shown in table I and II. As may be seen, the number of oestrus-days has been markedly reduced in both groups. The differences are statistically significant. It must be noted that even after eight weeks treatment oestrus was not inhibited completely.

Table II
(Propylthiouracil)

Animal No.	Number of oestrus-days	
	Preceding treatment	During thiouracil administration
1	10	4
2	7	1
3	7	2
4	7	0
5	7	2
6	7	2
7	9	1
8	9	4
9	8	0
10	8	3
11	10	5
Average:	8.1	2.2

The histological picture of the ovaries was characteristic. They revealed an increased luteinization and a great decrease in the number and size of the follicles; ovaries of some animals were made up of corpora lutea only (fig.). The thyroid of the animals shows the well-known picture resulting from thiouracil treatment¹.

The same experiment was carried out on *thyroidectomized animals*. The average oestrus-days during one month in 13 normal rats was 8.0. After removal of the thyroid gland the oestrus-days averaged 6.7. As may

Table III

Animal No.	Number of oestrus-days		
	Preceding treatment	After thyroidectomy alone	After operation during thiouracil
1	7	7	0
2	8	2	0
3	9	6	0
4	8	6	1
5	10	6	0
6	8	9	0
7	7	8	0
8	7	7	0
9	8	7	0
10	9	9	0
Average:	8.0	6.7	0.1

The average oestrus-days of thyroidectomized untreated controls was during the same period 7.2.

be seen from table III practically no oestrus was observed after the administration of thiouracil in the thyroidectomized rats, while that of the controls remained unchanged.



The ovaries exhibited the same histological changes as found in thiouracil-treated normal rats.

Apparently, thiouracil inhibits oestrus and stimulates luteinization. These effects are even more conspicuous in thyroidectomized animals. Variation in thyroid function may account for the diverging data of various authors.

F. E. SZONTÁGH and G. LICHNER

Departments of Obstetrics and Gynaecology and of Pharmacology, University of Pécs, Hungary, March 10, 1951.

Zusammenfassung

Durch Methyl- und Propylthiourazilbehandlung wird der Östrus von normalen jungen Rattenweibchen reduziert, der von schildrüsenlosen Tieren aber aufgehoben. Das histologische Bild der Ovarien zeigte in beiden Gruppen eine starke Luteinisierung und Verminderung der Follikelzahl.

Der Einfluß von Serumfaktor und Herzmuskelextrakt (Recosen) auf die Tätigkeit des «Venenherzens» (Chiroptera)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Wirkung der natürlichen Reize auf die isolierte Flughautvene der Fledermäuse und Flederhunde (Chiroptera)

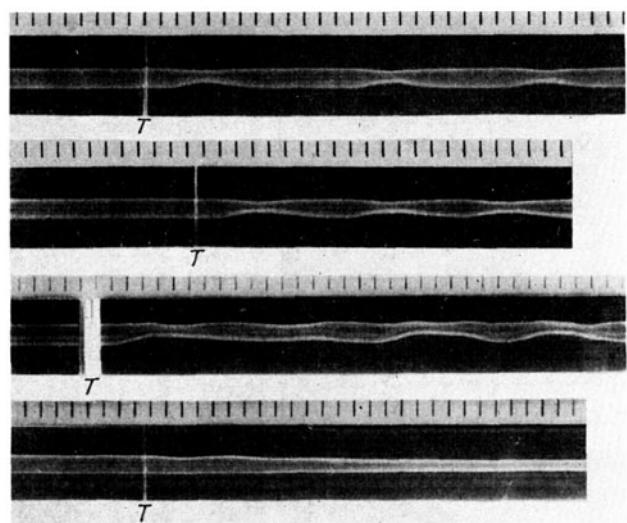
¹ I. DONIACH and E. P. SHARPEY-SCHAFER, J. Endocrin. 5, 131 (1947).

haben wir uns mit dem Einfluß verschiedener Serumanteile und des Totalherzextraktes *Recosen* auf diese autonomen peripheren Gefäße befaßt.

Strukturell-funktionelle Situation. – Im Wandbau der Flughautarterien und Flughautvenen besteht weitgehende Übereinstimmung. Die Textur aus spiraling angeordneten glatten Muskelzellen zeigt morphologisch keine scharf faßbaren Unterschiede¹. Um so auffallender sind die funktionellen Eigenschaften der beiden Gefäßtypen. Während wir für die Arterien Vasomotoren nachgewiesen haben², erweisen sich die Venen als nicht innerviert. In Anpassung an die besonderen hämodynamischen Bedingungen des Flughautkreislaufes, das heißt zur Überwindung des beträchtlichen peripheren Widerstandes in der Flughautduplikatur, haben die Venen mit der Ausbildung des aktiven Venenpulses (Gefäßperistaltik) die Rolle von Neben- oder Hilfsherzen übernommen. Daß durch Wegfall der nervösen Kontrolle bei langgestreckten Herzorganen die Potenz zur Gefäßperistaltik geweckt werden kann, ist unter anderem beim Limulusherzen experimentell nachgewiesen worden. Unsere hier anknüpfende Arbeitshypothese einer *adaptiven Denervation* wird gestützt durch die weiteren Befunde, daß die Flughautarterien auf Neurohormone stark, die Flughautvenen hingegen nur wenig empfindlich ansprechen. In früheren Untersuchungen haben wir als die natürlichen Reize für den autonomen Venenpuls die Temperatur und Druckreize (intravaskulärer Dehnungsreiz) ermittelt³. Da auf Grund von Beobachtungen der Bewegungsscheinungen völlig entleerter Gefäße nicht anzunehmen war, daß der Dehnungsreiz der einzige Pulsauslöser sei, haben wir in der Folge nach pulsauslösenden Milieu faktoren gesucht.

Experimente mit Serum. – Bei dieser Versuchsanordnung wird die isolierte Flughautvene (Präparat des Venensäckchens⁴) an eine Mikrokanüle aus Quarzglas in Fledermausringerlösung montiert. Sie befindet sich somit auf dem Durchströmungsgefäß, von welchem aus die Temperatur konstant gehalten wird. Die zunächst noch aktiv pulsierende Vene kommt in der adäquaten Ringerlösung sehr bald zum diastolischen Stillstand, wobei sie mehrere Tage ihre volle Erregbarkeit behält und auf Dehnungsreize mit Einzelkontraktionen antwortet. Bei Zutropfen von einem Tropfen Rinderserum oder anderem Säugerserum zur Badeflüssigkeit (Fledermausringer) wird der aktive Puls nach kurzer Latenz ausgelöst, die Gefäßamplitude vertieft und die Pulsfrequenz gesteigert (Abb. a). Der Vorgang kann stundenlang andauern. Wir konnten weiter zeigen, daß der auslösende Serumfaktor im dialysablen Anteil ist, daß er eiweißfrei und hitzebeständig ist. Der Effekt kann nicht auf anorganische Kationen oder Anionen zurückgeführt werden, da durch deren Zusatz kein Puls ausgelöst werden kann. Das Zutropfen des Dialysates löst jedoch in Folge des vorhandenen Serumfaktors den Venenpuls schlagartig aus. Er erlischt allerdings bereits nach ein bis zwei Minuten. Gegenüber der Wirkung des Ganzserums ist hier am Anfang eine stark erhöhte Pulsfrequenz und eine darauffolgende rasche Amplitudenabnahme vorhanden. Im ausdialysierten Serum pulsiert die Vene nicht, auch dann nicht, wenn der dialysable Serumfaktor nachträglich zugesetzt wird. Das könnte darauf zurück-

zuführen sein, daß das Eiweiß die Rezeptoren der Gefäßwand durch Adsorption blockiert hat. Wird von vornherein ausdialysiertes Serum und dialysabler Anteil 1:1 gemischt, dann wird der normale Dauerpuls wie im Frischserum ausgelöst. Damit die Wirkung des Serumfaktors von längerer Dauer ist, scheinen also Kolloide des Serums notwendig zu sein.



Mikroprojektionen von Gefäßabschnitten isolierter Flughautvenen in Fledermausringer (*Chiroptera*), photokymographisch registriert. – Binnendruck der Venensäckchen: 10 cm H₂O, Temperatur: 22°C.

Zeitmarke: 1''. Bei T: Zugabe von 1 Tropfen Testlösung.

a: Dialysabler Serumanteil: Pulsauslösung und Frequenz 5 pro Minute.

b: Herzextrakt «Recosen»: Pulsauslösung und Frequenzsteigerung 8–9 pro Minute bei systolischer Wirkung.

Zwei weitere Recosen-Effekte bei stärkerer Dosierung des Extraktes.

c: Anregung der Gefäßperistaltik.

d: Kontinuierliche Tonuserhöhung.

Die Versuche zeigen, daß der Venenpuls von zwei differenten Reizen ausgelöst wird: von einem mechanischen und einem chemischen Reiz. Neben dem vom Blutdruck bzw. Blutzstrom abhängenden Dehnungsreiz spielt ein weiterer vom Blutplasma selber gelieferter humoraler Auslöser eine Rolle. Er ist wirkungslos an der Arterie und greift hier wohl an Stelle eines eliminierten Neurohormons in die Venomotorik ein. Der Venentätigkeit liegt offenbar ein relativ einfacher Wandchemismus zugrunde, dafür sprechen auch unsere früheren Versuche über die Temperaturabhängigkeit der Venenpulsfrequenz und über den O₂-Bedarf der Flughautvene¹.

Der Einfluß von Herzmuskelextrakt. – Wir prüften im Anschluß an die vorangestellten Versuche einige Organextrakte auf ihre Wirksamkeit. Mit dem Präparat *Recosen* (Robapharm Laboratoriums AG., Basel), einem eiweißfreien Totalextrakt aus Sägerherzmuskel, erhalten wir einen ähnlichen Effekt wie mit dem dialysablen Serumfaktor². Auffallend beim Recosen ist seine Amplitudenvertiefende Wirkung. Diese Recosenkomponente ist dem Serumeffekt stark überlegen. Der primäre Recoseneffekt (Tonuszunahme, Amplitudenvertiefung und Frequenzsteigerung) kann längere Zeit – bis 10 Minuten – unvermindert andauern (vgl. Gefäßmyogramme b, c und

¹ H. MISLIN und M. KAUFFMANN, Rev. suisse Zool. 55, 267 (1948).

² H. MISLIN (unveröffentlicht).

³ H. MISLIN, Helv. physiol. acta, 5, C 18–C19 (1947).

⁴ H. MISLIN, Helv. physiol. acta 5, C 3–C4 (1947).

¹ H. MISLIN, Helv. physiol. acta 7, C 15–C16 (1949).

² Wir haben Recosen im Wasserbad mehrere Stunden erhitzt, so daß eine fermentative Wirkung in unserem Versuch jedenfalls sehr unwahrscheinlich ist.

d). Wie beim Serumfaktor, so wird auch durch das Recosen bei Zugabe zum Serummilieu dessen normale Wirkung hinsichtlich Frequenz und Amplitude des Gefäßpulses gesteigert. Versuche mit Gefäßextrakten verschiedener herznaher Kreislaufanteile diverser Säuger (Hohlvenen, Aorta, Karotiden) waren auf die Venentätigkeit ohne Einfluß. Nach demselben Verfahren gewonnene Extrakte aus einer Reihe anderer peristaltisch tätiger Organe mit glatter Muskulatur diverser Säuger (Magenwand, Darmwand und Uteruswand) wirken ausnahmslos hemmend auf die Tätigkeit der isolierten Flughautvene ein. Wir erwähnen hier nebenbei, daß wir dieselbe Hemmung auch mit Histamin erhalten. Ebenfalls erwähnen wir in diesem Zusammenhang noch kurz, daß Adrenalin 10^{-8} die Venenpulsfrequenz geringfügig steigern kann. Daselbe gilt von Acetylcholin 10^{-7} . Diese Wirkstoffe sind aber als wirksame Bestandteile sowohl aus dem Recosen wie auch aus dem Serumdialysat auszuschließen¹. Der myotrope Recosenfaktor scheint somit direkt aus dem Herzmuskel zu stammen. Der Vergleich zwischen Serumfaktor und Recosen deutet vielleicht darauf hin, daß es sich möglicherweise um einen ähnlichen, aber nicht identischen Reizstoff handelt.

Die Natur dieses Stoffes soll weiter aufgeklärt werden.

Herrn Dr. H. SÜLLMANN danke ich für wertvolle Anregungen und meiner Assistentin Fr. L. RIESTERER für gute Mitarbeit.

H. MISLIN

Zoologische Anstalt der Universität Basel, den 1. August 1951.

Summary

It is shown that the venous pulse on the isolated vein of the wing membrane of *Chiroptera* (preparation of the venous sack) is provoked by two different stimuli:—

- (1) by extension (internal pressure of the vessel),
- (2) by a humoral factor, which is shown
 - (a) in the serumdialysate
 - (b) in Recosen, a protein-free heart extract of mammalia.

The Recosen-factor is superior to the dialysed serum factor as regards the increasing of amplitude, tonus and frequency.

Based on these and former experiments an interpretation of the non-innervation of the veins of the wing membrane is given.

¹ H. MISLIN (unveröffentlicht).

Über nikotinartige Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bischolinester von aliphatischen Dikarbonsäuren und einige ihrer Bisäthylsubstituenten¹ besitzen ebenso wie Dekamethonium² neben ihrer neuromuskulär lähmenden auch noch erregende Wirkungen auf den Skelettmuskel: diese äußern sich unter anderem als Muskelzuckung bei naher arterieller Injektion am Musculus tibialis anterior der Katze sowie als Kontraktur am Musculus rectus abdominis des Frosches. Diese erregenden Wirkungen

¹ D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, V. G. LONGO und M. MAROTTA, Rend. Ist. sup. Sanità 12, 106 (1949). — K. H. GINZEL, H. KLÜPP und G. WERNER, Arch. int. Pharmacodyn. 86, 385 (1951). *ibid.*, 2, und 3. Mitteilung (im Druck).

² W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS, Brit. J. Pharmacol. 4, 381 (1949). — E. J. ZAIMIS, J. Physiol. 112, 176 (1951).

sind auch für Nikotin charakteristisch¹ und werden daher als nikotinartige bezeichnet. Verbindungen der oben genannten Art bewirken ferner Kontraktur am Vogelmuskel sowie am chronisch denervierten Säugetiermuskel. Auch diese Wirkungen sind nach LANGLEY² bzw. DALE und GASSER³ für Nikotin typisch. Von den muskulären Wirkungen des Nikotins ist weiter bekannt, daß es an Säugetieren in entsprechender Dosierung lähmend wirkt⁴ und daß seine kontrakturauslösende Wirkung an Frosch- und Vogelmuskeln durch Kurare antagonistisch beeinflußt wird⁵. Nun fanden wir, daß jene Substanzen aus der eingangs angeführten Gruppe von bisquaternären Ammoniumverbindungen, die an der Taube eine Kontraktur auslösen, am Säugetiermuskel nicht nur die indirekte, sondern auch die direkte Erregbarkeit herabsetzen⁶. Auch diese Wirkungen werden durch *d*-Tubokurarin vermindert, wobei diese antagonistische Wirkung des *d*-Tubokurarins seine lähmende auf die indirekte Erregbarkeit überdauert⁶. Die vorliegende Untersuchung befaßt sich damit, festzustellen, wie Nikotin selbst auf die direkte und indirekte Erregbarkeit des Säugetiermuskels wirkt und inwieweit daher auch die lähmenden Wirkungen der eben bezeichneten Substanzen nikotinartig genannt werden können.

Die Untersuchungen wurden am Musculus gastrocnemius der Katze in der Weise durchgeführt, daß der Muskel alternierend direkt und indirekt vom Nervus ischiadicus gereizt und die Muskelspannung semi-isometrisch registriert wurde; die Injektionen erfolgten rückläufig durch eine in die Arteria ilica der Gegenseite eingebundene Kanüle. In einigen Versuchen wurde der Musculus tibialis anterior der Katze nach der von BROWN angegebenen Methode der nahen arteriellen Injektion präpariert.

Abbildung 1 zeigt den Vergleich der Wirkung des Bischolinesters der Adipinsäure mit jener von Nikotin (verwendet als Nikotinum tartaricum) am Musculus gastrocnemius: 50 µg Adipinbischolin bewirken eine kurze Zuckung, die von einer flüchtigen Lähmung der direkten und indirekten Erregbarkeit gefolgt ist. Auch Nikotin setzt die direkte und indirekte Erregbarkeit herab: zum Zeitpunkt des Wirkungsmaximums, das bei einer Dosis von 3 mg etwa 5 min nach der Injektion erreicht wird, ist die indirekte Erregbarkeit ebenso wie bei der Vergleichsdosis von Adipinbischolin um etwa 80% erniedrigt; die direkte Erregbarkeit ist in beiden Fällen etwa um 50% herabgesetzt. Wir beobachteten bei dieser Art der Injektion im allgemeinen keine Muskelzuckung nach Nikotin; selbst bei Injektion in die Arterie des Musculus gastrocnemius fand BROWN⁷ nur eine schwache zuckungsauslösende Wirkung von Nikotin.

Die bisquaternären Ammoniumverbindungen und Nikotin verhalten sich also hinsichtlich ihrer Wirkung auf die direkte Erregbarkeit gleichartig und sind dadurch von der ausschließlich die indirekte Erregbarkeit betreffenden Wirkung des *d*-Tubokurarins grundsätzlich unterschieden⁶. Die Analogie der Wirkung der bisquaternären Ammoniumverbindungen und des Nikotins erstreckt sich auch auf den Antagonismus von Kurare gegenüber ihrer muskellähmenden Wirkung:

¹ J. N. LANGLEY, J. Physiol. 47, 159 (1913). — S. W. KUFFLER, J. Neurophysiol. 6, 99 (1943).

² J. N. LANGLEY, J. Physiol. 33, 374 (1905).

³ H. H. DALE und H. S. GASSER, J. Pharmacol. 29, 53 (1926).

⁴ J. E. THOMAS und F. E. FRANKE, J. Pharmacol. 34, 111 (1928).

⁵ J. N. LANGLEY, J. Physiol. 33, 374 (1905); 46, 25 P (1913).

⁶ K. H. GINZEL, H. KLÜPP und G. WERNER, Arch. exp. Path. Pharm. 213, 453 (1951).

⁷ Z. M. BACQ und G. L. BROWN, J. Physiol. 89, 45 (1936).