

	Rats	A Before administration			B After glucose administration		
		Number of determinations	Average	Standard deviation	Number of determinations	Average	Standard deviation
Blood pyruvic acid mg/100 g Heat Produc. Cal/m ² /hour R.Q.	Controls	15	0.818 ± 0.010	± 0.042	19	0.936 ± 0.005	± 0.023
	Avitaminosis	21	0.783 ± 0.007	± 0.0033	18	0.928 ± 0.006	± 0.026
	Controls	15	69.8 ± 1.90	± 7.4	19	75.1 ± 1.26	± 5.5
	Avitaminosis	20	58.1 ± 2.2	± 9.4	18	67.2 ± 1.97	± 9.4
	Controls	15	1.12 ± 0.075	± 0.291	12	1.55 ± 0.115	± 0.399
	Avitaminosis	25	2.38 ± 0.164	± 0.823	10	3.73 ± 0.471	± 1.493

degree of utilization of the carbohydrates in relation to the amount of aneurin in the tissues.

L. DE CARO, C. CASELLA, and G. RINDI

Institute of Human Physiology, University of Pavia,
November 30, 1951.

Sommario

1° La produzione calorica e il quoziente respiratorio in ratti in avitaminosi B₁ diminuisce significativamente rispetto ai controlli.

2° La somministrazione di glucosio per sonda (1 g) provoca nei ratti in avitaminosi e nei controlli un notevole aumento del Q.R., accompagnato da un innalzamento della produzione calorica.

3° L'aumento di piruvato nel sangue conseguente alla somministrazione di glucosio è modesto e per gli animali in avitaminosi non è statisticamente significativo.

4° Questi risultati dimostrano che i ratti in avitaminosi conservano una non diminuita capacità di utilizzazione dei glucidi; resta da chiarire fino a che punto questo comportamento sia legato al permanere nell'organismo di piccole quantità di avitamina B₁.

Hemmung subkortikal ausgelöster Krampf-potentiale durch β -Hexachlorcyclohexan

Bei der Untersuchung der neurotropen Eigenschaften einiger Hexachlorcyclohexane (α -, β -, γ -Isomere) am Warmblüter (Ratten) wurden krampfhindernde Wirkungen nachgewiesen, deren Dauer nach einmaliger Applikation mehrere Tage betrug und von keinem bisher bekannten Pharmakon mit ähnlicher Wirkungsart erreicht wurde¹. Erhaltung der physiologischen Motilität, der normalen Temperaturregulation sowie unveränderte

Funktion von Kreislauf und Atmung liessen darauf schliessen, dass die Nebenwirkungen bei den zur Erzielung der Krampfresistenz notwendigen Dosen des α - und β -Isomeren nur gering sein können¹. Nur beim γ -Isomeren wurden vorübergehende initiale Krämpfe beobachtet, die für das Zustandekommen der antikonvulsiven Wirkung ohne Bedeutung sind. Die bisher gewonnenen Ergebnisse sprechen dafür, dass durch die Hexachlorcyclohexane im Stadium der Krampfresistenz eine eng umschriebene Funktionsänderung herbeigeführt wird, deren Existenz nur unter pathologischen Bedingungen durch das Ausbleiben experimenteller Krämpfe zu erkennen ist.

Durch einmalige Vorbehandlung der Versuchstiere mit den verschiedenen Isomeren liess sich eine Differenzierung der Wirkung von Krampfgiften erreichen, die mit den bisher üblichen Methoden nicht darzustellen war². In Versuchen an dezerebrierten Ratten und bei Prüfung ihrer Rückenmarksreflexe konnte gezeigt werden, dass die Substrate für das Zustandekommen der krampfhindernden Wirkung im supratentorial gelegenen Vorderhirn lokalisiert sind. Es genügt schon die Abtragung einer Hemisphäre dieses Hirnanteiles, um den krampfhindernden Effekt zu beseitigen. Vorsichtige Durchschneidung der Kommissurenbahnen des Vorderhirns in der Mitte lässt dagegen die Behinderung der Krämpfe nach diesem Eingriff in vollem Umfang bestehen².

Zur weiteren Klärung des Angriffspunktes der Hexachlorcyclohexane haben wir elektro-enzephalographische Untersuchungen bei elektrisch und chemisch (Cardiazol) induzierten Reizzuständen des Gehirns durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen interessierte uns hauptsächlich die β -Komponente, die generalisierte Krämpfe verschiedener Genese im Tierversuch beeinflusst³.

¹ H. HERKEN, H. KEWITZ und I. KLEMPAU, Arch. exper. Path. Pharmakol. 215, 217 (1952).

² H. COPER, H. HERKEN und I. KLEMPAU, Naturwissenschaften 38, 69 (1951).

³ H. KEWITZ und H. REINERT, Arch. exper. Path. Pharmakol. 215, 93 (1952).

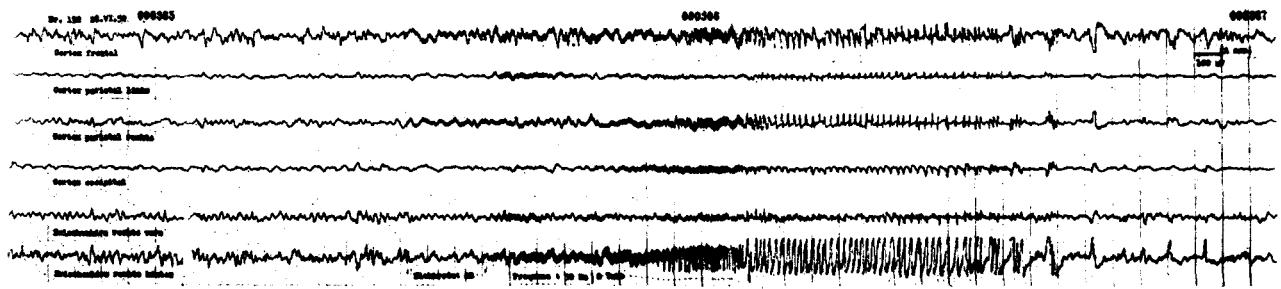
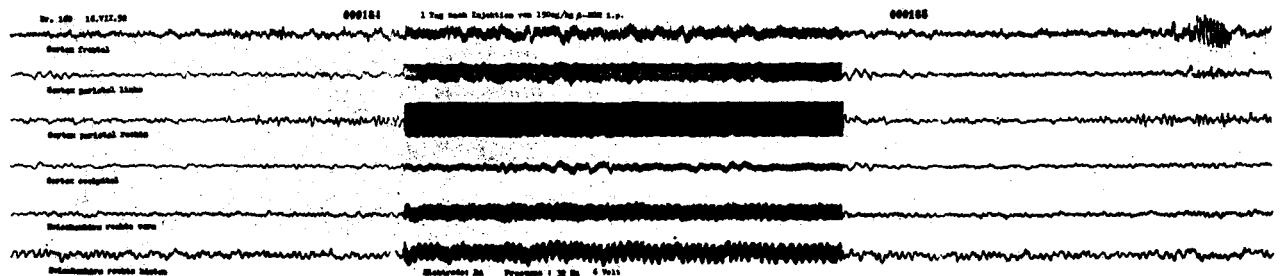


Abb. 1a. Reizversuch bei einem Kontrolltier. Krampfpotentiale bei 2 V.

Abb. 1b. Reizversuch nach Vorbehandlung mit β -HCH. Auch bei 6 V keine Krampfpotentiale.

A. Wirkung auf elektrisch induzierte Krämpfe. Nach der Methode von MONNIER und LAUE¹ wurden Kaninchen von einer bestimmten epileptogenen Stelle des Subkortex in der Nähe des Archikortex unter definierten Bedingungen (Frequenz 32 Hz, Impulsdauer 7,5 ms, Spannung 2-4 V, Impuls gedämpft in Form eines Aktionspotentials) gereizt. Zur Ableitung der elektrischen Aktivität des Neokortex wurden Silberschrauben in die frontalen, parietalen und occipitalen Gebiete des Schädels bis zur Dura eingeschraubt. Die Registrierung der Aktionsströme erfolgte gleichzeitig durch tief implantierte Silberelektroden im Thalamusgebiet. Die elek-

trische Reizung der epileptogenen Hirnstelle bewirkte schon bei Anwendung von 2-3 V eine typische elektrische Krise bei 86 % der normalen Kontrolltiere. Sie ist im EEG. gekennzeichnet durch eine salvenartige Entladung von Spitzenspotentialen (spikes) gegen Ende der Reizung und durch eine Serie von hohen Spitzen, spitzen Wellen (sharp waves) oder spike-and-wave-Komplexen nach Ende der Reizung (after effect). Diese Krampfpotentiale erschienen vor allem in den Zwischenhirnableitungen ohne motorische Erscheinungen (Abb. 1a). Diese Anfälle wurden von uns als Test zur Untersuchung der antikonvulsiven Wirkung des β -Hexachlorcyclohexans benutzt.

¹ M. MONNIER und H. LAUE, Helv. physiol. Acta (im Druck).

Tabelle I
Elektrische Reizversuche
mit subkortikal implantierten Reizelektroden

Zahl der Versuchstiere	β -HCH in mg/kg i.p. (ölige Lösung)	Zeitlicher Abstand zwischen HCH und elektrischer Reizung	Frequenz 32 Hz Imp.dauer 7,5 ms, steigende Spannung in Volt	Zahl der Tiere mit Krampfpotentiale
14	Kontrollen	—	2	5/14
			3	12/14
			4	14/14
2	150	3 bzw. 7 Stunden	2	1/2
			3	2/2
2	150	1 Tag	2	0/2
			3	0/2
4	150	3 Tage	4	0/2
			6	0/2
			2	0/4
			3	1/4
			4	1/4
			5	1/4
4	150	6-8 Tage	6	4/4
			2	0/4
			4	3/4
			6	4/4

Tabelle II
Versuche mit Cardiazol an Kaninchen
nach einmaliger Vorbehandlung mit dem β -Hexachlorcyclohexan

Zahl der Versuchstiere	β -HCH in mg/kg i. p. (ölige Lösung)	Zeitlicher Abstand zwischen HCH und Cardiazol in Tagen	Cardiazol in mg/kg intravenös	Generalisierter Krampf	Tod
6	Kontrollen	—	12–15	6	0
1	Kontrollen		20	1	1
1	150	3	20	0	0
4	100	4	20	1	0
2	150	6	20	0	0
1	150	7	20	0	0

Die Ergebnisse lassen eine deutliche Schutzwirkung des β -Isomeren gegenüber der elektrisch induzierten Krise erkennen. Die Wirkung erreicht 1 Tag nach der Injektion ihr Maximum. Zu diesem Zeitpunkt war auch bei Anwendung von 6 V keine Entladung von Krampfpotentialen zu erzielen (Abb. 1b). 3 Tage nach Applikation des Pharmakons ist die Krampfschwelle bei 3 Tieren immer noch deutlich erhöht. Am 6. bis 8. Tag wird die obere Grenze der Krampfschwelle für normale Tiere wieder erreicht. 1 Tier ist auch nach dieser Frist noch resistent.

B. Wirkung auf Cardiazolkrämpfe: Die Wirkung des β -Hexachlorcyclohexans gegenüber Cardiazol hält länger an, wie sich aus einem Vergleich mit den Werten der folgenden Tabelle ergibt.

6–7 Tage nach einmaliger Applikation des β -Isomeren ist noch eine deutliche Schutzwirkung gegenüber einer hundertprozentigen Krampfdosis Cardiazol elektroenzephalographisch und motorisch-symptomatisch nachweisbar.

Bei den krampfresistenten Tieren erlauben die Veränderungen im EEG. nach Cardiazolinjektion noch keine endgültigen Aussagen über den Angriffspunkt des chlorierten Kohlenwasserstoffs im Gehirn. Die Versuchsanordnung bei dem elektrischen Test lässt dagegen den Schluss zu, dass die β -Komponente des Hexachlorcyclohexans zu wesentlichen Änderungen der Reaktionsfähigkeit bestimmter Gebiete des Zwischenhirns (Thalamus) führt.

H. HERKEN¹, M. MONNIER, H. COPER¹ und H. LAUE

Laboratorium für angewandte Neurophysiologie, Genf,
den 25. Juli 1952.

Summary

Treatment of rabbits with a single dose of β -Hexachlorcyclohexane prevents, for many days, the apparition in the electro-encephalogramm, of seizure potentials induced by electrical stimulation of an epileptogenic brain area, as well as the apparition of Metrazol seizure potentials. The results of the electrical test showed that the β -component of the Hexachlorcyclohexane acts chiefly by changing the reactivity of definite diencephalic areas (Thalamus).

¹ Pharmakologisches Institut der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem, Thielallee 69–73.

Besonderheiten der Reaktion des Herzens bei ungleicher Belastung seiner beiden Hälften

Beim Warmblüter werden bekanntlich an das rechte und an das linke Herz etwas verschiedene Anforderungen gestellt. Dies äußert sich zum Beispiel darin, dass der linke Ventrikel zur Erfüllung seiner mechanischen Aufgabe normalerweise einen Druck von etwa 120 mm Hg entfaltet, der rechte dagegen einen solchen von nur etwa 20 mm Hg. Dessenungeachtet darf man das Herz in mancher Hinsicht auch als ein *einheitliches* Organ betrachten, in welchem gerade auch die beiden Ventrikel sowohl über das Reizleitungssystem als auch über die gemeinsame muskuläre Scheidewand in engem gegenseitigem Kontakt stehen.

Wir möchten nun – als Arbeitshypothese – annehmen, dass die normalerweise bestehende Ungleichheit der Leistungen der beiden Herzhälften im Herzen als Ganzem verankert sei. Das heisst, das Herz dürfte gewissermassen daran gewöhnt sein, mit seiner linken und seiner rechten Hälfte eine in einem ganz bestimmten Verhältnis ungleiche Leistung zu vollbringen. Bei akuten schweren Kreislaufbelastungen andererseits wird sehr oft die eine Herzhälfte ungleich stärker beansprucht werden als die andere. Das normale Leistungsverhältnis rechts/links wird demnach gestört sein, und man kann sich dann fragen, ob diese Störung als solche auf die Suffizienzgrenze des Herzens von Einfluss ist. Mit andern Worten: Kann ein Herz eine starke, einseitige Belastung vielleicht besser überwinden, wenn gleichzeitig auch die andere Herzhälfte eine dem normalen Verhältnis entsprechende Mehrleistung zu vollbringen hat? Die nachstehenden Untersuchungen sollen einen ersten Beitrag zur Abklärung dieser Frage – und damit zur Frage der Berechtigung der Arbeitshypothese überhaupt – darstellen:

Versuchstiere waren etwa 2 kg schwere Kaninchen in Urethannarkose. Zur akuten, schweren Kreislaufbelastung erhielten sie während längstens 10 min eine intravenöse Infusion von Adrenalin, mit einer Geschwindigkeit von 25 μ je Kilogramm und Minute. Der Suffizienzzustand wurde an Hand des Elektrokardiogramms nach folgenden drei Graden (O , A , F) bewertet: Wurde die Belastung ohne irgendwelche Rhythmusstörungen ertragen, so war das Herz offenbar suffizient (O). Gehäufte Arrhythmien, wie Extrasystolie, Blockerscheinungen, Vorhofflimmern usw., wurden als beginnende (A), Kammerflimmern als vollständige Insuffizienz (F) betrachtet. Die Veränderung des normalen Leistungsverhältnisses rechts/links wurde dadurch erzwungen, dass wir wenige Sekunden vor Beginn der Adrenalinbelastung die beiden Herzhälften in ungleichem, aber kontrollierbarem Masse schädigten. Diese Vorschädigung bestand in einer dif-