

*Tabelle II*  
Versuche mit Cardiazol an Kaninchen  
nach einmaliger Vorbehandlung mit dem  $\beta$ -Hexachlorcyclohexan

Zahl der Versuchstiere	$\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -Komponente des Hexachlorcyclohexans zu wesentlichen Änderungen der Reaktionsfähigkeit bestimmter Gebiete des Zwischenhirns (Thalamus) führt.

H. HERKEN<sup>1</sup>, M. MONNIER, H. COPER<sup>1</sup> und H. LAUE

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

#### Summary

Treatment of rabbits with a single dose of  $\beta$ -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  $\beta$ -component of the Hexachlorcyclohexane acts chiefly by changing the reactivity of definite diencephalic areas (Thalamus).

<sup>1</sup> Pharmakologisches Institut der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem, Thielallee 69–73.

#### Besonderheiten der Reaktion des Herzens bei ungleicher Belastung seiner beiden Hälften

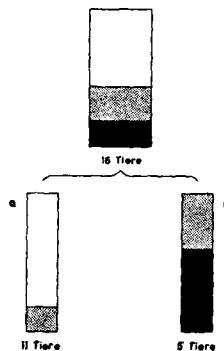
Beim Warmblüter werden bekanntlich an das rechte und an das linke Herz etwas verschiedene Anforderungen gestellt. Dies äussert sich zum Beispiel darin, dass der linke Ventrikel zur Erfüllung seiner mechanischen Aufgabe normalerweise einen Druck von etwa 120 mm Hg entfaltet, der rechte dagegen einen solchen 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  $\mu$  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-

fusen Mikro-EMBOLISIERUNG des rechten oder linken Koronargefäßgebietes. Durch einen Katheter, der von der Karotis aus bis an die Abgangsstelle der Koronararterien vorgeschnitten war, wurden wasserunlösliche Kugelchen von  $30 \mu$  Durchmesser injiziert. Die erhaltene Embolisierung wurde nachträglich am toten Tier gemessen.

Die nachstehende Abbildung zeigt in ihrer oberen Hälfte die Ergebnisse von 16 Kaninchen, die – rechtes und linkes Herz zusammengenommen – eine mittlere Befallsdichte von 2050 Emboli je Gramm Herz aufgewiesen haben. Davon haben 9 die Adrenalinbelastung reaktionslos ertragen; 4 haben mit schweren Arrhythmien und 3 mit Kammerflimmern reagiert.



Reaktion auf die Adrenalinbelastung bei vorgeschädigtem Herzen (in Prozenten der total verwendeten Tiere); Embolisierungsdichte etwa 2000 je Gramm Gesamtherz.

Weisse Flächen = reaktionslos ertragen (O); graue Flächen = gehäufte Arrhythmien (A); schwarze Flächen = Kammerflimmern (F).

#### Aufgeteilt nach

- a) beide Herzhälften etwa gleich stark embolisiert,
- b) beide Herzhälften deutlich verschieden stark embolisiert.

Ein mittlerer Befall von etwa 2000 je Gramm Gesamtherz stellt offenbar gerade etwa die Grenze dessen dar, was noch toleriert werden kann. Bei wesentlich stärkerem Befall nämlich wurde in keinem Falle mehr Reaktionslosigkeit (Typus O) beobachtet; bei wesentlich geringerem Befall dagegen kam es umgekehrt kaum je mehr zu Arrhythmien<sup>1</sup>.

In der unteren Hälfte der Abbildung sind diese 16 Kaninchen gruppiert, je nachdem die beiden Herzhälften eher gleichstark (a) oder deutlich verschieden stark (b) embolisiert sind. Kleinere Unterschiede als 1:2 sind der Gruppe a (Mittel 1:1,5), grössere als 1:2 der Gruppe b (Mittel 1:4,2) zugeteilt. Die Aufteilung lässt erkennen, dass die Herzen – bei gleichem Gesamtbefall mit Kugelchen – die ungleiche Vorschädigung ihrer beiden Hälften schlechter toleriert haben. Dabei scheint gleichgültig zu sein, ob die rechte (2mal A; 1mal F) oder die linke Herzhälfte (2mal F) stärker befallen ist.

Das Ergebnis stellt zwar noch keinen eigentlichen Beweis für die eingangs aufgestellte Hypothese dar; dazu sind gewisse Annahmen, wie die «Gleichsetzung einer ungleichen Vorschädigung mit einer ungleichen Belastung» oder die «Bewertung des Suffizienzzustandes am Herzrhythmus» u.a.m., mit zu grossen Unsicherheiten behaftet. Es hat aber zumindest einmal gewisse Besonderheiten der Herzaktivität aufgezeigt, die nach der Hypothese gut erkläbar wären. Das Problem wird zur Zeit

an isolierten Herzpräparaten, deren rechte und linke Hälften getrennt Arbeit leisten, weiterverfolgt.

K. BUCHER und M. SCHÄR

*Pharmakologische Anstalt der Universität, Basel, den 30. August 1952.*

#### Summary

Multiple micro-embolism in the coronary system of the rabbit heart-when this occurs to an unequal extent in the two halves-causes an especially pronounced fall in cardiac performance.

To explain this the hypothesis is suggested that the heart is accustomed to a certain relationship of performance between its right and left halves. Should the heart be forced to acute efforts because of an added burden on the circulatory system, thus disturbing the relationship between the two halves, this would be equivalent to an additional strain on the heart.

## Histophysiology of the Pancreas in the Hibernating Hedgehog

The most typical physiological feature of a hibernating mammal is the change from homoiotherapy to poikilothermy. As I have shown previously (SUOMALAINEN<sup>1</sup>), artificial hibernation is produced in hedgehogs in summer by giving them injections of insulin and transferring the animals to a refrigerator. This artificial hibernation corresponds in all essential points to natural hibernation. These observations led to investigations into the histophysiology of the pancreas in the hedgehog.

In the hedgehog, the islets of LANGERHANS are very irregular and no connective tissue sheath is found round them (SUOMALAINEN<sup>2</sup>). Thus the borderline between them and the exocrine tissue is often rather indefinite. The irregular form of the islets is especially clear during hibernation.

In a summer hedgehog awake, endocrine islet tissue comprises on the average 0.5% of the area of the visual field in microscopic preparations, in the hibernating hedgehog on the average 1.3%. Islet tissue is thus greatly hypertrophied during hibernation.

Ratio of  $\alpha$  cells to  $\beta$  cells in the islets of LANGERHANS in the hedgehog.

	$\alpha:\beta$
Awake . . . . .	June 1:3.3
Awake . . . . .	September 1:4.9
Alloxan diabetes . . . . .	September 1:1.1
Natural hibernation . . .	December 1:6.2

The ratio of the  $\alpha$  cells in the islets of LANGERHANS to the  $\beta$  cells was at first investigated with the various modifications of BENSLEY's and GOMORI's methods (SUOMALAINEN<sup>3</sup>). The results obtained were unreliable, however. Therefore the investigations were continued with the silver staining method of GROS-SCHULTZE, modified by WOLTER. The results are shown in the table, in

<sup>1</sup> Vide M. SCHÄR: *Zum Mechanismus der Herzrhythmusstörungen nach Adrenalin*, Arch. int. Pharmacodyn. (im Druck), in welcher Arbeit auch alle methodischen Einzelheiten aufzufinden sind.

<sup>2</sup> P. SUOMALAINEN, *Nature* 144, 443 (1939); *Ann. Acad. Sci. Fenn.* [A] 53, 7 (1939).

<sup>3</sup> P. SUOMALAINEN, *Sitz.-Ber. finn. Akad. Wiss.* 1943, 163 (1944).

<sup>3</sup> P. SUOMALAINEN, *Arch. Soc. "Vanamo"* 5, 35 (1950).