

PRO EXPERIMENTIS

Methode zur biologischen Bestimmung des adrenokortikotropen Hormons

Es wird im allgemeinen die Meinung vertreten, dass die quantitative Bestimmung der ACTH-Aktivität nur bei solchen Tieren möglich ist, bei denen die störende Wirkung des endogenen ACTH ausgeschaltet wird¹. Die Ausführung der Hypophysenextirpation an einer größeren Reihe von Tieren ist langwierig und schwerfällig. Deshalb suchten wir zur Bestimmung des ACTH ein einfacheres und schnelleres Verfahren auszuarbeiten, in dem wir die Wirkung des endogenen ACTH eliminieren.

Methodik: Für unsere Untersuchungen verwendeten wir weisse, männliche Ratten von 100–150 g Gewicht. Die Tiere wurden bei Zimmertemperatur gehalten und vor dem Versuch für drei Tage in einen Thermostat von 26°C gebracht. Zunächst wurden sie vorsichtig mit Äther und hierauf i. p. mit 0,12 g/kg Na-phenyläthylbarbiturikum narkotisiert; dann einzeln auf folgende Weise dekapitiert: Das Tier kam rücklings so auf ein Rattengestell zu liegen, dass der Kopf sich am Rande des Gestells befand. Am Hals wurde mit der Schere ein längsverlaufender, 2 cm langer Schnitt angelegt und derselbe ringsherum von der Haut entblösst. In der Mittellinie des Halses wurde die Trachea stumpf isoliert und eine die künstliche Atmung sichernde Kanüle eingebunden. Da wir gleichzeitig mit 4–5 Ratten arbeiteten, benützten wir zur künstlichen Atmung ein mit vier oder fünf Zweigungen versehenes Röhrensystem. Nach der Einbindung der Kanüle wurde der Hals der Ratte schnell mit einer Hoffmann-Klammer abgeschnürt und ungefähr $\frac{1}{2}$ cm oberhalb der Abschnürung der Kopf mit einer Schere abgeschnitten. 15 min nach der Dekapitation wurde die linke Nebenniere entfernt, gereinigt und, vor Austrocknung geschützt, mit 0,1 mg Genauigkeit auf der Torsionswaage gewogen und danach die zu untersuchende ACTH-Lösung in die Schwanzvene der Tiere eingespritzt. Dann wurden die Tiere in einen Thermostat von 36°C gebracht. Eine Stunde später nahmen wir sie einzeln aus dem Thermostat heraus, entfernten die rechte Nebenniere, die auch gereinigt und gewogen wurde. Im folgenden bestimmten wir den Vitamin-C-Gehalt der Nebenniere nach ROE und KUETHER².

¹ G. SAYERS, M. A. SAYERS und M. WOODBURY, Endocrinol. 43, 379 (1948). – V. KLINGMÜLLER, Arzneimittel-Forschung 1, 55 (1951).

² J. H. ROE und C. A. KUETHER, J. Biol. Chem. 147, 399 (1943).

Experimenteller Teil: Wir untersuchten zunächst, ob die Dekapitation als Alarmreaktion den Vitamin-C-Gehalt der Nebenniere beeinflusst.

Wenn an Ratten mit intakter Hypophyse die linke und eine Stunde später die rechte Nebenniere entfernt wird, nimmt bekanntlich der Vitamin-C-Gehalt der rechten Nebenniere infolge der Wirkung des endogenen ACTH im allgemeinen beträchtlich ab.

Nehmen wir die linke Nebenniere unmittelbar nach der Dekapitation heraus, so weicht ihr Vitamin-C-Gehalt von dem der Nebenniere normaler, narkotisierter Tiere nicht ab. Eine Stunde nach der Entfernung der linken Nebenniere ist der Vitamin-C-Gehalt der rechten Nebenniere nicht niedriger, sondern $19,0 \pm 4,8$ mg/100 g höher (11 Tiere) als in der linken Nebenniere. Wenn wir die erste Nebenniere erst $\frac{1}{4}$ Stunde und die zweite 75 min nach der Dekapitation entfernen, so zeigt der Vitamin-C-Gehalt nur eine kleine Abweichung. Der Vitamin-C-Gehalt der rechten Nebennieren ist, als Durchschnitt von 11 Tieren berechnet, um $6,5 \pm 2,8$ mg/100 g höher als der der linken Nebennieren. Das weist darauf hin, dass die entsprechend schnell, in 1–2 min, ausgeführte Dekapitation noch keine Mobilisation des endogenen ACTH verursacht. Wir führten im folgenden die Wertbestimmungen des ACTH derart aus, dass wir die linken Nebennieren – wie bei der Methodik beschrieben wurde – $\frac{1}{4}$ Stunden nach der Dekapitation entfernten.

Mit diesem Verfahren haben wir an 43 Tieren zwei Präparate verglichen. Die Resultate sind in der Tabelle dargestellt. Die Berechnungen wurden nach SAYERS, SAYERS und WOODBURY¹ ausgeführt.

Unsere Methodik ist mit Berücksichtigung des Fehlers der relativen Aktivität ebenso genau wie die Methode von SAYERS. Für die verschiedenen Versuchsgruppen von SAYERS betrug die Fehlergrenze bei der das beste Resultat gebenden Gruppe 85–117%, mit der nach MUNSON¹ modifizierten Methode 61–163%, während sie bei uns 73–137% ausmachte.

Die Modifikation nach MUNSON vereinfacht den aus der Vitamin-C-Bestimmung bestehenden Teil der biologischen Wertmessung. Die oben beschriebene Methode vereinfacht den anderen Teil der Wertmessung: die Hypophysenextirpation. Dadurch wird mehr Zeit erspart als mit der Munson-Modifikation. Das Verfahren gestattet, dass zwei Experimentatoren an 8–12 Tieren in

¹ G. SAYERS, M. A. SAYERS und M. WOODBURY, Endocrinol. 43, 379 (1948).

| ACTH µg/100 g Armour ACTHAR (1 mg = 2 I. E.) | Abnahme des Vitamin-C-Gehaltes in mg/100 g zwischen der linken und rechten Nebenniere. Durchschnitt $\pm \eta$ (mittlere Fehler, Zahl der Tiere) | ACTH µg/100 g 1425/2/I | Abnahme des Vitamin-C-Gehaltes in mg/100 g zwischen der linken und rechten Nebenniere. Durchschnitt $\pm \eta$ (mittlere Fehler, Zahl der Tiere) |
|--|---|---------------------------|---|
| 0,15 | 7,7 \pm 7,1 (7) | Kontrollgruppe | -6,5 \pm 2,8 (11) |
| 0,21 | 36,2 \pm 14,8 (7) | 0,5 | 33,6 \pm 15,3 (7) |
| 0,30 | 94,0 \pm 18,7 (7) | 1,0 | 84,5 \pm 12,2 (7) |
| 0,60 | 93,5 (4) | 2,0 | 111,1 (4) |

| | | |
|-------------------------|-----------|----------------------|
| Armour ACTHAR: | 1425/2/I: | Kombiniert: |
| b = 292 | b = 165 | b _c = 228 |
| s = 37 | s = 36,5 | s = 36,8 |
| A = 0,127 | A = 0,221 | A = 0,162 |
| M = 0,484 | | |
| S _M = 0,0624 | | |

Relative Aktivität (R) = Armour ACTHAR/1425/2/I = 3,05
Fehlergrenze des R von 73 bis 137%.
Der Wert der relativen Aktivität (R) ist mit 95% Wahrscheinlichkeit zwischen 2,21–4,19.

einem Tag Untersuchungen ausführen, die bei Hypophysenexstirpation, selbst bei vereinfachter Vitamin-C-Bestimmung, mehrere Tage in Anspruch nehmen würden. Gleichzeitig ist die Fehlergrenze der Methode nicht grösser als bei der Sayers- und Sayers-Munson-Methode.

Zusammenfassung

Wir arbeiteten eine Methodik zur biologischen Wertmessung des ACTH aus. Die Versuche wurden an Ratten ausgeführt, die wir an Stelle einer Hypophysenexstirpation vor dem Versuch in der oben beschriebenen Weise dekapitierten und mit künstlicher Atmung am Leben erhielten. Gemessen wird der Unterschied im Vitamin-C-Gehalt der linken und rechten Nebenniere, der durch die Wirkung von intravenös verabfolgtem ACTH zustande kommt. Es wurden zwei Präparate an 43 Tieren miteinander verglichen. Auf Injektion von 0,15, 0,21 und 0,30 μ g/100 g Armour ACTHAR (1 mg = 2,0 I. E.)

nimmt der Vitamin-C-Gehalt in der rechten Nebenniere um 7,7, 47,8 und 94,0 mg/100 g ab. Die Wirkung ist dem Logarithmus der Dosen linear proportional. Die statistische Bearbeitung der Ergebnisse zeigte, dass die Methode ebenso genau ist wie die von SAYERS.

Die Methodik ist wesentlich einfacher und nimmt ungefähr die Hälfte der Zeit in Anspruch, die die bisher zur Wertmessung üblichen Verfahren benötigten. Weitere Ergebnisse werden in *Acta Physiol. Hung.* erscheinen.

L.GYERMEK

Forschungsinstitut der pharmazeutischen Industrie, Budapest, den 15. Mai 1952.

Summary

A simplified method for the biological determination of ACTH is described. The method is comparable to that of SAYERS as regards exactness, but requires only half the time.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Mathematics of Relativity

By G. Y. RAINICH

173 pages

(John Wiley & Sons, Inc., New York, 1950) (\$3.50)

Der Verfasser gibt auf dem Umschlagblatt, im Vorwort und im Nachwort seine Auffassung davon an, welche Rolle der mathematischen Theorie einer physikalischen Erfahrung zukomme: dass nämlich eine solche Theorie dann brauchbar sei, wenn sie innerhalb der Fehlergrenze mit der Erfahrung übereinstimmende Resultate zeige. Da die Vorstellung *a priori* dann keine Rolle spielt, ist es auf diese Weise möglich, mit der Relativitätstheorie anzufangen und mit dem Experiment aufzuhören. Wir können uns denken, dass höhere Wesen, die nicht an unsere Raum- und Zeitvorstellung gebunden sind, auf diese Weise unsere Vorstellungswelt betrachten. Für uns Menschen ist es einigermassen erstaunlich, wenn der Versuch von MICHELSON und MORLEY erst auf S. 84, und auch dort nur in einem Nebensatz, erwähnt wird und es der relativistischen Diskussion des Begriffs der Gleichzeitigkeit ebenso geht (S. 88: "There are other modifications that have attracted a great deal of popular attention, owing to their sensational and paradoxical nature which we only mention").

Inhaltlich deckt sich das Buch einigermassen mit EINSTEINS *Stafford Little Lectures* bzw. *The Meaning of Relativity*, Methuen, London 1922–1951.

K.-F. MOPPERT

Allgemeine und anorganische Chemie

Von A. ROEDIG

3. Auflage, 288 Seiten

(Hans-Ferdinand-Schulz-Verlag, Freiburg i. Br. 1948)

Unter den kurzgefassten Lernbüchern der allgemeinen und anorganischen Chemie für Mediziner ist dieses

Werk eines der besten. In den ersten Kapiteln gelingt dem Verfasser eine geschlossene Darstellung der allgemeinen Chemie mit besonderer Betonung der physikalischen Grundlagen. Ohne eine gewaltsame Trennung durchzuführen, behandelt er in den späteren Kapiteln die Systematik der Elemente und ihrer Verbindungen. Die bewusst kurze und prägnante Formulierung und besondere Hervorkehrung der wichtigen Tatsachen wird jeder Examenskandidat begrüssen.

In seinem Vorwort zur 3. Auflage hat der Verfasser eine tiefgreifende Umgestaltung für eine spätere Auflage angekündigt. Wenn ihm dabei eine Darstellung vom Standpunkt der modernen Atomtheorie, eine noch konsequenteren Verknüpfung mit den physikalischen Grundlagen und eine noch mutigere Kürzung der Systematik gelingen sollte, so hätte er sich um die stiefmütterlich bearbeitete anorganische Chemie der Mediziner sehr verdient gemacht. Die Qualität der vorliegenden Auflage rechtfertigt alle Erwartungen.

A. RAMEL

Handbuch der anorganischen präparativen Chemie

Herausgegeben von GEORG BRAUER, unter Mitarbeit zahlreicher Fachgelehrter

8 Lieferungen zu 160 Seiten
(Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart, 1948)
(Pro Band DM 20.-)

Was schon lange vermisst wurde, ist jetzt endlich im Erscheinen begriffen: ein Handbuch der präparativen anorganischen Chemie. Allerdings liegen erst zwei Lieferungen vor, doch zeigen diese zwei schon, dass hier ein neues Werk geschaffen wurde, welches allen Ansprüchen genügen dürfte. Obwohl das riesige Stoffgebiet, das Präparate aus der neuesten Zeit berücksichtigt, an viele