

support to the assumption that either a centre is situated here for the integration of the nervous mechanisms for the male mating behaviour, or that there are in this region direct connections with such a centre. In what way this reaction is produced, cannot at present be decided, however. The operative procedure causes a destruction of nerve cells and fibres in the preoptic area, but the short-lasting effect may suggest a stimulation of nervous structures in the vicinity of the lesion. Furthermore these experiments do not answer the question of whether the experimental lesion in the preoptic area causes a change in activity of a sexual centre, or whether it produces a lowered threshold for exteroceptive stimuli.

The male copulatory responses produced from the preoptic area seem to be highly independent of sex hormone stimuli, as shown by the fact that removal of the ovaries does not change this behaviour, and by the fact that the behaviour is independent of the sex and sexual phase of the stimulus animal. The castration experiments also show that the effect of the operative lesion is not mediated by the hypothalamus-pituitary-gonad system, e.g. by stimulation of the hypothalamic centre situated immediately posterior to the preoptic area which controls the secretion of interstitial cell stimulating hormone¹.

N.-Å. HILLARP, H. OLIVECRONA,
and W. SILFVERSKIÖLD

*Department of Histology, University of Lund, Sweden,
October 30, 1953.*

Zusammenfassung

Bei Ratten kann durch kleine, umschriebene elektrolitische Läsionen basal in der präoptischen Area das typische Verhalten der männlichen Tiere im Coitus sowohl beim Weibchen als auch beim Männchen ausgelöst werden. Diese Reaktionen werden offenbar durch einen rein neuralen Mechanismus hervorgerufen und scheinen in weitem Masse unabhängig von der Stimulation durch Sexualhormone.

¹ N.-Å. HILLARP, *Acta endocrinol.* 2, 11 (1949).

Die vasomotorische Wirkung von Heparin bei Normalen und bei an Raynaudscher Krankheit leidenden Patienten

Die therapeutischen Erfolge, die man in letzter Zeit mit Heparin bei verschiedenen Erkrankungen des arteriellen Gefäßapparates erzielt hat, zum Beispiel Angina pectoris¹, Arteriitis der unteren Extremitäten², peripherer Atherosklerose³ oder auch Hypertonie⁴, machen es erforderlich, sich mit dem Wirkungsmechanismus des Heparins bei diesen Zuständen näher zu befassen. Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins, die bis vor kurzem die einzige Voraussetzung für seine Verwendung in der Therapie war, erscheint heute nicht mehr ausreichend, um allein die erwähnten günstigen Ergebnisse zu erklären. So denken ENGELBERG und MASSELL³ an eine Dispersionswirkung auf die Lipo-

proteine mit daraus sich ergebender Wiederauflösung von Atheromablagerungen; NICHOL und FASSETT¹ an eine Verminderung der Viskosität des Blutes; CATALDI², wenn auch mit gewissen Einschränkungen, gibt zu, dass eine vasomotorische Wirkung eventuell mitspielen könne, wobei er sich insbesondere auf Experimente stützt, die von GILBERT und NALEVSKI³ an Hunden vorgenommen worden sind und welche eine, wenn auch nur geringe und vorübergehende Zunahme des Koronarstromvolumens nach Verabreichung von Heparin aufgezeigt haben sollen. Auf Grund plethysmographischer Untersuchungen am Menschen schliessen ABRAHAMS und HOWARTH⁴ auf eine direkte vasodilatierende Wirkung von intravenös injiziertem Heparin.

Im gegenwärtigen Stadium der Forschungen ist es recht schwierig, festzustellen, welche Bedeutung jedem einzelnen dieser vermutlich mitspielenden Faktoren beizumessen ist, und es ist insbesondere noch nicht sicher gestellt, ob Heparin, in den üblichen therapeutischen Dosen verabreicht, fühlbare gefässerweiternde Wirkungen auszuüben vermag oder nicht. Wir haben versucht, einen allfälligen vasomotorischen Effekt des Heparins nachzuweisen, und zwar auf Grund von Messungen der Hauttemperatur und von plethysmographischen Untersuchungen an Gesunden sowie vor allem an Patienten mit Raynaudscher Krankheit.

Bei den bisher günstig beeinflussten Fällen handelte es sich meist um *organische* Gefäßleiden vorwiegend arteriosklerotischer Natur. Diese Fälle eignen sich deshalb weniger für den Nachweis eventueller vasodilatierender Eigenschaften des Heparins, und es ist auch nicht möglich, den vorteilhaften therapeutischen Effekt mit Sicherheit einer solchen gefässerweiternden Wirkung zuzuschreiben. Bei einer so ausgesprochen auf funktionellen Störungen beruhenden Krankheit, wie es die Raynaudsche ist, muss man jedoch den etwaigen Erfolg der angewandten Therapie mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine angiospasmolytische Wirkung des verabreichten Heilmittels zurückführen.

Die Untersuchungen sind an drei Patientinnen mit Raynaudscher Krankheit durchgeführt worden, bei welchen die Krankheit lokal auf die oberen Gliedmassen beschränkt war. Sie sind dazu noch durch wiederholte Hauttemperaturmessungen an 10 gesunden Kontrollpersonen vervollständigt worden.

Ausser den üblichen klinischen und Laboratoriumsuntersuchungen wurden unsere Patientinnen folgenden Kontrollen unterzogen: Bestimmung der Hauttemperatur (mittels «Cutitem»-Instrument, Typ CTT 1b) an fünf Stellen der Mittelhand und der Handwurzel; Haut-Thermometrie an den gleichen Stellen nach 10 Minuten langer Abkühlung der Hände in einem Wasserbad von 17°C; plethysmographischen Messungen der Finger. Alle diese Erhebungen wurden vor und nach der intravenösen Verabreichung von 250 mg Heparin (Liquemin Roche) vorgenommen, wobei die Messungen alle 15 min bis eine Stunde nach der Verabreichung wiederholt wurden.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind, unserer Ansicht nach, dahingehend auszulegen, dass Heparin eine bemerkenswerte vasomotorische Wirkung ausübt, die sich bei Patienten mit Raynaudscher Krankheit durch eine erhebliche Zunahme der Hauttemperatur und der plethysmographischen Werte (Zunahme des Pulses und

¹ J. W. GOFMAN, H. B. JONES, F. T. LINDGREN, TH. P. LYON, H. A. ELLIOTT und B. STRISOWER, *Circulation* 2, 161–178 (1950). – E. DONZELOT, H. KAUFMANN und J. M. LE BOZEC, *Sem. Hôp.* 31, 1549–1553 (1953).

² M. RÉMY, P. CADIOT und CL. PERNOT, *Presse méd.* 46, 961–962 (1953).

³ H. ENGELBERG und TH. B. MASSELL, *Amer. J. Med. Sci.* 225, 14–19 (1953).

⁴ R. KELLER, *Praxis* 1/2, 12–17 (1953).

¹ E. S. NICHOL und D. X. FASSETT, *South. M. J.* 40, 631 (1947).

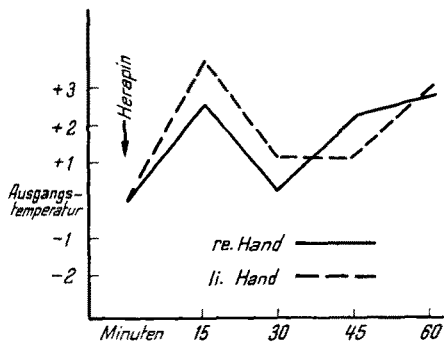
² R. CATALDI, *Minerva Medica* 43, 132 (1952).

³ N. C. GILBERT und L. A. NALEVSKI, *J. Lab. Clin. Med.* 34, 797 (1949).

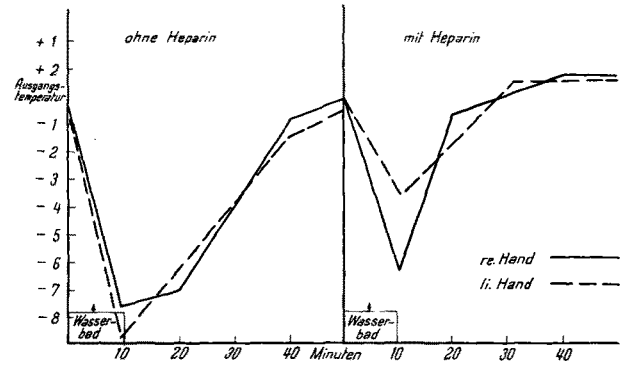
⁴ D. G. ABRAHAMS und S. HOWARTH, *Brit. Heart J.* 12, 429 (1950).

arteriellen Zuflusses) sowie durch verminderte Dauer und Intensität der experimentell hervorgerufenen ischämischen Anfälle äussert.

Die plethysmographischen Diagramme¹ und thermometrischen Kurven, die wir hier wiedergeben und die



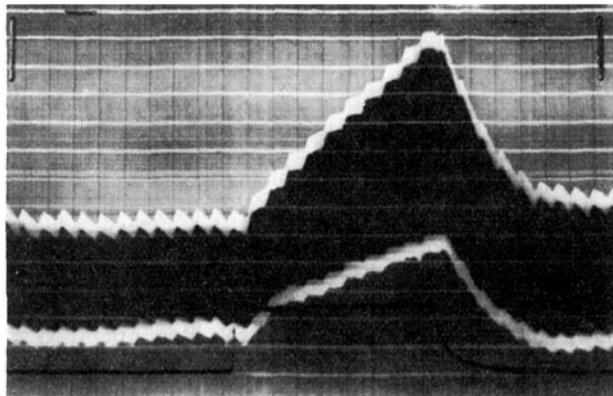
Graphische Darstellung 1. F. ZINA, Morbus Raynaud. Verlauf der *Hauttemperaturen* der Hände nach intravenöser Verabreichung von 250 mg Heparin. (Mittelwerte an Metakarpus und Karpus.) Das *Absinken* der thermometrischen Werte nach den ersten 15 min lässt sich häufig beobachten, auch bei normalen Individuen, falls man die Messung am sitzenden Patienten durchführt und entspricht einer Neigung zum Kollaps, wahrscheinlich infolge von Gefässerweiterung der Eingeweide: bei einer gesunden Kontrollperson trat eine regelrechte Ohnmacht auf. Wenn man die Verabreichung am Patienten in liegender Stellung durchführt, so ist diese Neigung viel geringer oder fällt meistens ganz fort. Bei einigen Fällen blieb die Hauttemperatur noch zwei Stunden nach der Verabreichung von Heparin erheblich über dem Ausgangsniveau.



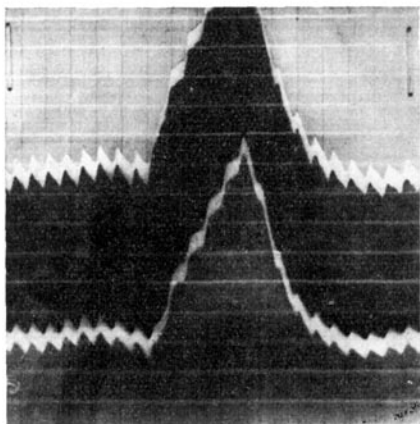
Graphische Darstellung 2. F. ZINA, Morbus Raynaud. Verlauf der *Hauttemperaturen* (Mittelwerte an Metakarpus V und Handwurzel) ohne und mit intravenöser Verabreichung von 250 mg Heparin 5 min vor Eintauchen der Hand in ein Wasserbad von 17°C.

sich sämtliche auf die gleiche Patientin beziehen, veranschaulichen die erzielten Resultate.

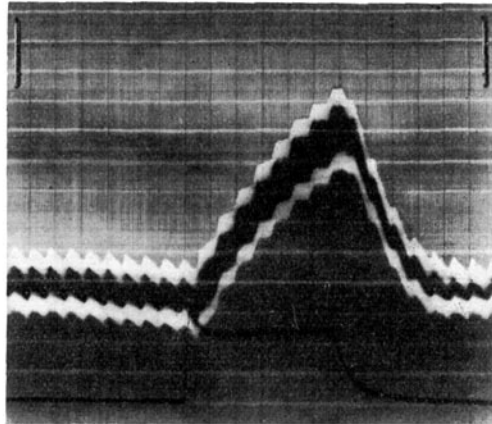
¹ Ausgeführt in der Chirurgischen Klinik der Universität Parma; Leiter: Prof. E. MALAN, dem wir unseren verbindlichsten Dank aussprechen.



Vor der Verabreichung von Heparin.



(Nach 15 Minuten)



(Nach 30 Minuten)

F. ZINA. Plethysmographie vor sowie 15 und 30 min nach intravenöser Verabreichung von 250 mg Heparin.

Wir haben sodann die gleichen Patienten einer längeren Behandlung mit Heparin unterzogen, indem wir das Mittel in einer Dosis von 250 mg pro Tag in drei Teilinjektionen intravenös verabreichten. In sämtlichen Fällen stellten wir eine Zunahme der Hauttemperatur der Hände und eine verminderte Frequenz der Anfälle fest, welche auch geringere Dauer und Intensität aufwiesen als vor der Behandlung.

Bei 10 gesunden Kontrollpersonen haben wir die Handwurzel- und Mittelhandtemperatur vor und nach der intravenösen Verabreichung von 250 mg Heparin gemessen: die Zunahme der Hauttemperatur war bei diesen Fällen weniger konstant und vor allem von geringerem Umfang und geringerer Dauer als bei den Raynaud-Patientinnen.

Abgesehen von dem mit Sicherheit nachgewiesenen Unterschied zwischen der normalen Gefässreaktionsfähigkeit und der eines mit Raynaudscher Krankheit behafteten Individuums ist die wahrscheinlichste Erklärung des obigen Ergebnisses darin zu suchen, dass beim normalen Individuum die Hauttemperatur schon unter normalen Bedingungen recht hoch ist; in der Tat erzielt man, wenn man bei Raynaudfällen diesen Versuch in der heissen Jahreszeit durchführt, ungleich weniger ins Auge fallende Resultate.

Aus unseren Experimenten geht also hervor, dass Heparin zum mindesten bei Raynaudfällen den Arterienkrampf lösen und eine erhebliche gefässerweiternde Wirkung ausüben kann.

Die günstigen Resultate einer Heparintherapie bei funktionellen, aber auch bei organischen Arterienerkrankungen lassen sich nach unserer Ansicht und auf Grund unserer Untersuchungen besser durch die festgestellten vasodilatierenden Eigenschaften des Heparins erklären als wenn man nur seine antikoagulierende Wirkung in Betracht zieht.

E. STORTI, F. VACCARI und
G. SCARDOVI

Istituto Patologia Medica, Università Modena, den 28. November 1953.

Summary

In 3 female patients with RAYNAUD's disease affecting the upper extremities, the skin temperature and plethysmographic measurements of the fingers were taken before and after the *i.v.* injection of 250 mg heparin (Liquemin "Roche"). The vasomotor effect thus observed was expressed by increase in skin temperature, pulse frequency and arterial supply, and also by decrease in duration and severity of experimentally induced ischemic attacks. After prolonged treatment with 250 mg heparin *i.v.* daily, the skin temperature increased and the attacks decreased in frequency, duration and severity.

These favorable results in functional arterial disorders are attributed to the established vasodilating action of heparin.

Beitrag zur Frage der Eisenresorption

Die Resorption aus dem Darm nach Verabreichung der Antibiotika wird wegen Vernichtung der Flora im Darmkanal zu einem immer schwereren Problem. Uns interessierte die Eisenresorption, die bekanntlich von einem besonderen Mechanismus reguliert wird, damit es nicht zu einer Überschwemmung mit diesem Metall kommt.

Wir stellten uns die Frage, ob 1. die Eisenresorption aus dem Darmkanal in einer anderen Weise vonstatten geht, wenn dieser steril ist, und 2. welchen Einfluss die normale Flora auf diese Resorption ausübt.

Kaninchen (1500–3000 g) erhielten täglich 30 mg Terramycin + 25000 I.E. Penicillin *per os*. Bakteriologische Stuhlkontrollen zeigten schon nach 3–4 Tagen ausser *Proteus vulgaris* einen negativen Bakterienbefund. Solchen Kaninchen wurde 30 mg/kg FeSO₄ verabreicht. Nach 18 h zeigte die Serumanalyse auf Eisen, dass dieses nicht resorbiert wurde. Nachdem denselben Kaninchen eine grössere Menge Blut entnommen und die Anämie durch eine weitere Kontrolle des Serumeisens festgestellt wurde, bekamen sie dann nach 2 Tagen dieselbe Dosis FeSO₄, doch kam es auch dann nicht zu einer Resorption. Wenn die Verabreichung der Antibiotika ausbleibt, so tritt bei denselben Kaninchen nach einigen Tagen, während welchen sich die normale Darmflora wieder entwickelte, eine Resorption des verabreichten FeSO₄ ein.

Daraus konnten wir schliessen, dass die normale Darmflora eine Bedingung für die Eisenresorption ist. In weiteren Versuchen kultivierten wir gegen Terramycin resistente Enterokokken und Kolibazillen. Nach Verabreichung solcher Kulturen an anämisierte Kaninchen, die die erwähnten Antibiotika erhielten, und ihrer weiterhin erfolgten Belastung mit FeSO₄, wurde das Eisen wieder resorbiert. Das spricht für die schon erwähnte Beobachtung, dass die normale Darmflora für die Eisenresorption notwendig ist.

Die Eisenbestimmung wurde nach der Methode HEILMEYER-PLÖTTNER ausgeführt¹.

Unsere weiteren Arbeiten befassen sich mit der Bedeutung der Darmflora für die Funktion des Apoferritins bzw. Ferritins.

Ein ausführlicher Bericht erscheint in den Acta medica Jugoslavica.

P. STERN, R. KOŠAK und
A. MISIRLIJA

Pharmakologisches Institut der Universität Sarajevo, den 17. Dezember 1953.

Summary

In rabbits whose intestinal tract has been "sterilised" by means of penicilline and terramycine, there is no detectable iron resorption, even when the animals are made anaemic.

Iron resorption can be restored by means of addition of terramycine-resistant *E. coli* or Enterococci to the diet.

¹ L. HEILMEYER, G. FISCHER und K. PLÖTTNER, *Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit*, Jena 1937, S. 8.

PRO EXPERIMENTIS

A Method of Mass Tissue Culture in Bacteriological Culture Dishes¹

The CARREL flask was devised to prevent microbial contamination of tissue cultures. Since antibiotics have come to be used routinely, those of its special features designed to minimize the risk of infection, have lost much of their importance. And because of limited accessibility to the culture space, and its relatively small size, the CARREL type of flask is inconvenient for the preparation of large scale cultures of cells such as are

¹ Aided by grants from the Masonic Foundation for Medical Research, Human Welfare and the U.S.P.H.S.