Preisverleihung 1980

STIFTUNG PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Heft Nr. 8

Neuere Aspekte der Mutterkorn-Pharmakologie

Ein Vierteljahrhundert nach Entdeckung des aktivsten Schilddrüsenhormons (Trijodothyronin)

STIFTUNG
PROFESSOR DR. MAX CLOËTTA

Siebente Preisverleihung

15. Dezember 1980
Zürich

Heft Nr. 8 der Schriftenreihe
Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Kurhausstrasse 28, 8032 Zürich

INHALT

Begrüssung durch den Präsidenten des Stiftungsrates, Dr. Hans W. Kopp 5

Laudatio des ersten Preisträgers, Herrn Professor Dr. sc. nat. Edward W. Flückiger, durch Herrn Professor Dr. med. Aurelio Cerletti 10

Urkunde für Herrn Professor Dr. sc. nat. Edward W. Flückiger 13

Kurzbiographie von Herrn Professor Dr. sc. nat. Edward W. Flückiger 15

Veröffentlichungen von Herrn Professor Dr. sc. nat. Edward Flückiger 17

Festvortrag von Herrn Professor Dr. sc. nat. Edward W. Flückiger mit dem Thema: «Neuere Aspekte der Mutterkorn-Pharmakologie» 23

Laudatio des zweiten Preisträgers, Herrn PD Dr. Albert Burger, durch Herrn Professor Dr. Alex Müller 28

Urkunde für Herrn PD Dr. Albert Burger 31

Kurzbiographie von Herrn PD Dr. Albert Burger 33

Veröffentlichungen von Herrn PD Dr. Albert Burger 35

Festvortrag von Herrn PD Dr. Albert Burger mit dem Thema: «Ein Vierteljahrhundert nach Entdeckung des aktivsten Schilddrüsenhormons (Trijodothyronin)» 39

Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen der Schriftenreihe Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta 47

BEGRÜSSUNG ZUR PREISVERLEIHUNG VOM 15. DEZEMBER 1980

Hans W. Kopp

Herzlich begrüsse ich Sie, namens des Stiftungsrats der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta, zur heutigen siebenten Preisverleihung.

Verzichten möchte ich darauf, an die magische Zahl «7» Spekulationen zu knüpfen. Zu Ehren unsrer Preisträger würde sich wohl am ehesten die Erinnerung an die Sieben Weisen des Altertums aufdrängen, die vom 7. Jahrhundert vor Christus an Griechenland vom philosophischen Entwicklungsland in die geistige Baumschule Europas verwandeln halfen. Aber ich müsste dann schamhaft verschweigen, dass es zunächst eigentlich nur vier Weise gab, die sich auf sieben vermehren mussten, weil eben die «Heilige Sieben» eine so schöne Zahl ist. Damit liesse sich, streng genommen, beweisen, dass die Fakten und mit ihnen die Wissenschaft gegen eine handfeste Zahlenmystik und sonstigen Aberglauben im Zweifelsfall nicht aufkommen können. Auch mit der Hoffnung, die Preisträger möchten sich heute wenigstens im siebenten Himmel fühlen, hätten wir nicht viel mehr Glück. Nach dem 2. Korintherbrief (12, 2) kann man an sich bloss «entzückt» sein «bis in den dritten Himmel», und der Weg von den drei korinthischen Himmeln zu den sieben sprichwörtlichen Himmeln führt wiederum über die durchaus unwissenschaftliche Kraft der «Heiligen Sieben» und zusätzlich noch über äusserst verschlungene religionsgeschichtliche Zusammenhänge.

Dass die Preisträger frei nach Löns in bezug auf die Cloëtta-Preise von sich behaupten würden «Sieben Jahre mein Herz nach dir schrie» wäre doch wohl auch wieder übertrieben, und eins der sieben Weltwunder sind die Cloëtta-Preise vorderhand ebenfalls noch nicht. Ähnlich schlecht passt das Gleichnis von den sieben fetten und den sieben magern Jahren. Wenn schon, wünschten wir den Preisträgern, wie auch der Stiftung, die Reihenfolge umgekehrt. Sicher sind wir, dass weder die Laudatoren noch die Preisträger heute «in sieben

Sprachen schweigen» werden. So hoffen wir mit ihnen, ihre heutigen Vorträge seien für uns Laien und nicht oder noch nicht preisgekrönten Fachleute keine «Bücher mit sieben Siegeln», sondern sie erlegten heute wie auch in ihrer ganzen künftigen Arbeit möglichst häufig «sieben auf einen Streich».

Damit sind wir insofern immer noch nicht ganz beim Thema, als wir zwar zur siebenten Preisverleihungsfeier der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta zusammenkommen, aber schon dem achten und neunten Preisträger unser «gratulamur» entgegenrufen dürfen. Der Grund – auch für den Laien in Zahlenlogik geradezu beleidigend einfach – liegt darin, dass 1979 und 1980 je zwei verdiente Forscher ausgezeichnet worden sind und werden. Die Gründe liegen 1980 nicht anders als 1979: Erstens wollen wir mit der Verleihung zweier Preise für den fortschreitenden Ausbau der Tätigkeit der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta ein Zeichen setzen. Zweitens liegt uns daran, auch diesmal aus der deutschsprachigen und der französischsprachigen Schweiz je einem Wissenschaftler die Anerkennung der Stiftung und der Öffentlichkeit aussprechen und damit zugleich zwei Kulturregionen unsres Landes die Reverenz erweisen zu dürfen. Und schliesslich, drittens, glaubten wir mit den beiden heutigen Preisträgern zwei Männer einladen zu können, von denen jeder auf seine persönliche Art und Weise nicht bloss ein glaubwürdiger, sondern ein fälliger und überfälliger Kandidat für unsre Preise war und ist.

Wir wollen aber, im weitern, zum Thema auch insofern noch gar nicht ganz kommen, als die Eidgenössische Technische Hochschule, bei der wir heute zu Gast sein dürfen, 1981 siebenmal siebzehn und noch sieben, also insgesamt 126 Jahre alt sein wird, nachdem sie, wie jedermann hier im Saal weiss, im laufenden Jahr – vor wenigen Wochen erst – das Jubiläum ihres 125jährigen Bestehens gefeiert hat. Mit unserm Dank für die grosszügig gewährte Gastfreundschaft verbinden wir unsre freundschaftliche Gratulation zum Jubeljahr und die besten Wünsche für die nächsten 125 Jahre, die wohl, wenn dies überhaupt möglich ist, auch für unsre hochgeachtete glanzvolle ETH sogar noch einiges mehr an Wandlungen und Umstellungen mit sich bringen werden als die ersten 125 Jahre.

Der Präsident der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Herr Professor Dr. Heinrich Ursprung, den ich als eigentlichen Gastgeber in absentia oder, wenn Sie lieber wollen, in contumaciam hier begrüssen darf - Fremdwörter und damit erst recht lateinische Vokabeln sind Glücksache, und Herr Ursprung jedenfalls war zu unserm lebhaften Bedauern an der physischen Präsenz heute verhindert -, Herr Ursprung also hat anlässlich des Jubiläums den besorgten und besorgniserregenden Ruf nach mehr Mitteln für die Hochschulen erhoben. Lehre und Forschung seien, wenn mutige Entschlüsse nicht folgten, bald einmal gefährdet. Eine Stagnation würde volkswirtschaftlich schlimme Folgen zeitigen. Ich brauche nicht zu unterstreichen, dass uns der Alarmruf des Präsidenten der ETH in dem Sinn mit Stolz erfüllt, als dadurch einmal mehr bestätigt wird, wie sehr unser Stifter, Herr Dr. Antoine Cloëtta, mit seinen grosszügigen letztwilligen Entscheidungen auf der richtigen Linie lag. Viele Probleme freilich werden sich mit privaten Verfügungen und Verpflichtungen nicht lösen lassen. Der Staat ist heute, neben anderm, von den Anliegen der Bildung und Forschung her gesehen richtigerweise und notwendigerweise ein so potenter Umverteilungsapparat geworden, dass dort, wo sein Gewicht wirksam wird, keinerlei privaten Personen oder Organisationen ernstlich mit ihm konkurrieren können. Im Sinn der Ergänzung, der Füllung von Lücken, der zusätzlichen Anregung und auch des Ansporns immerhin kann die private Stiftung, wenn sie auch nur einigermassen auf das flexible Verständnis und den nicht zu sehr bürokratisierten Willen der Behörden zur Zusammenarbeit rechnen darf, Positives mit Sicherheit beitragen und auslösen helfen. Es wäre gewiss kein politischer Fehler, würde die Freimachung privater Gelder für Stiftungen mit wissenschaftlicher oder kultureller Zielsetzung in der Schweiz noch erheblich mehr und konsequenter begünstigt, als dies bis heute der Fall ist.

An dieser Stelle wollen wir einmal mehr der unsinnigen und unverantwortlichen, auch mit Zahlenmystik und ähnlichem Spuk nicht zu rettenden Behauptung entgegentreten, unsre öffentlichen Gemeinwesen vernachlässigten die Bildung und Forschung. Während der

vergangenen zwei Jahrzehnte haben die dafür bestimmten Aufwendungen des Bundes von 113 auf 1500 Millionen Franken oder von 4,3 auf 9,3 Prozent der Gesamtausgaben zugenommen. Fügen wir die entsprechenden Aufwendungen der Kantone und Gemeinden hinzu, so ergeben sich Ausgaben von insgesamt rund achteinhalb Milliarden Franken pro Jahr oder von rund zwanzig Prozent der öffentlichen Haushalte. Für keinen andern Aufgabenbereich wenden der Bund und die Kantone und Gemeinden gesamthaft so viele Mittel auf. Vieles ist verbesserungsfähig, aber bloss für die Siebenmalklugen liegen Siebenmeilenstiefel auch noch drin.

Herr Bundesrat Dr. Hans Hürlimann, der über die Cloëtta-Stiftung als einer gesamtschweizerisch und international ausgerichteten Stiftung die oberste Aufsicht wahrnimmt, entbietet Ihnen, meine Damen und Herren, und vor allem unsern Preisträgern seine besten Wünsche. Mit Genugtuung konstatieren wir, dass erstmals der oberste kantonale und der oberste städtische Schulherr, nämlich die Herren Regierungsrat Dr. Alfred Gilgen und Stadtrat Dr. Thomas Wagner, ihre Teilnahme zugesagt haben. Leider musste sich Dr. Thomas Wagner wegen anderweitiger dringender Verpflichtungen – in Zürich wird heute abend demonstriert – im letzten Moment entschuldigen. Die Abwesenheit des Rektors der ETH habe ich erwähnt; ich begrüsse den Rektor der Universität Zürich, Herrn Professor Dr. G. Hilty, und die anwesenden Mitglieder der zürcherischen medizinischen Fakultät.

Der Stiftungsrat der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta ist ergänzt worden durch den Beizug der Herren Professor Dr. Alfred Pletscher von der Universität Basel, der ab Neujahr 1981 zugleich als Präsident des Nationalen Forschungsrats amtieren wird, und Professor Dr. Albert Renold von der Universität Genf. Ich freue mich sehr über diese wertvolle Ergänzung, die sich bereits zu bewähren begonnen hat, und schätze mich glücklich, vom Stiftungsrat die Herren Dr. Alfred Hartmann, Vizepräsident, Professor Dr. Alexis Labhart, Professor Dr. Alfred Pletscher und Professor Dr. Albert Renold mit ihren Damen unter uns zu wissen. Leider musste sich Herr Jean-Antoine Cramer vom Stiftungsrat entschuldigen lassen.

Sie sind mir nicht böse, wenn ich auf alle weitern namentlichen Begrüssungen verzichte und einzig noch die anwesenden frühern Preisträger der Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta, nämlich – in der Reihenfolge, in der die Auszeichnung durch die Stiftung erfolgte – die Herren Professor Dr. Urs A. Meyer, Professor Dr. Hans Bürgi und Professor Dr. Theodor Koller, besonders nenne.

Und von nun an reden wir heute abend von niemandem mehr als vom achten und vom neunten Preisträger, die an dieser siebenten Feier der Stiftung ausgezeichnet werden sollen. Die Reihenfolge, in der die beiden heutigen Preisträger aufgerufen werden, beinhaltet keine Wertung zwischen ihnen, und es bleibt deshalb, wenn die Herren Professor Dr. Edward W. Flückiger und Privatdozent Dr. Albert Burger in dieser Frage nicht ein Privatduell austragen wollen, für immer unentschieden, wer als der achte und wer als der neunte Preisträger zu gelten haben wird. In der Annahme, dass das Privatduell nicht stattfindet, gilt beiden Herren gemeinsam ein erster, herzlicher, bitte ganz unakademisch kraftvoller Applaus.

Wir freuen uns, dass nicht nur die Herren Burger und Flückiger, sondern auch ihre Damen unsrer Einladung Folge geleistet haben. Das Ewigweibliche zieht uns hinan, auch hier und heute. Darum gilt ein erster Blumenstrauss, noch bevor wir auf die Leistungen der beiden Preisträger im einzelnen eintreten, Frau Burger und Frau Flückiger, die die Gegenwart ihrer forschenden Ehegatten bis zum heutigen Tag mit Sicherheit oft hoffend und verständnisvoll supponieren mussten – von den kleinen geistigen Abwesenheiten dank besonders fesselnder Fragen gar nicht zu reden.

Das Programm der Feier liegt Ihnen gedruckt vor. Das Wort hat Herr Professor Dr. med. Aurelio Cerletti, der es liebenswürdigerweise übernommen hat, die Laudatio auf Herrn Professor Dr. Edward Flückiger zu sprechen.

LAUDATIO
FÜR PROFESSOR DR. EDWARD WERNER FLÜCKIGER

Professor Dr. Aurelio Cerletti

Der ehrenvolle Auftrag der Cloëtta-Stiftung, für den von ihr erkorenen Preisträger, Professor Edward Werner Flückiger, die Laudatio zu sprechen, erfüllt mich aus zwei Gründen mit besonderer Freude. Der erste liegt in der Person des Preisträgers als meinem ehemaligen Mitarbeiter und seit langen Jahren menschlich wie wissenschaftlich hochgeschätzten Kollegen und Freund. Beim zweiten Grund geht es um die Persönlichkeit, in deren Namen und Gedenken die Institution errichtet wurde, die uns heute hier vereinigt. Die Zürcher mögen es nicht übelnehmen, wenn wir Bündner auch jene immer noch zu den Unsrigen zählen, deren Ahnen aus der damaligen Bedrängtheit berglerischer Existenz ausbrachen, wie Max Cloëttas Urgrossvater, Gion Pitschen, der vor rund 200 Jahren von Bergün nach Triest emigrierte, und dessen gleichnamiger Sohn 1846 Zürcher Bürger wurde, also zur Zeit, da der 1828 noch in Triest geborene Vater Max Cloëttas, der spätere Professor Arnold Cloëtta, sein Medizinstudium in Zürich begann. Mit diesem kurzen bündnerisch-genealogischen Hinweis, der gleichzeitig auch als Reverenz an die aus Davos stammende Gattin des Preisträgers gelten möge, leite ich über zu zwei Zitaten Max Cloëttas, die mir für die Würdigung Edward Flückigers in besonderem Mass als geeignet erscheinen. In der Kurzbiographie im ersten Heft der Stiftungs-Schriftenreihe wird eine von tiefer menschlicher Einsicht geprägte Äusserung Cloëttas über sich und sein Lebenswerk wiedergegeben, die mit dem Satz endet: «So wird nie ein Genie oder ein Bohémien handeln, aber für den mittleren Menschen ist dies die Möglichkeit, die Forderungen des Lebens annähernd zu beherrschen.» Der Preisträger wird mich nicht missverstehen können, wenn ich auch in seiner Person einiges von dem zu erkennen glaube, was Cloëtta veranlasste, sich als «mittleren Menschen» zu charakterisieren. Diese aus der altgriechischen Weisheit des «Erkenne dich selbst» genährte Bescheidenheit obiger

Selbsteinstufung Cloëttas ist zweifellos auch ein hervorstechender Wesenszug des Preisträgers, die besondere Erwähnung verdient. Die Auszeichnung, die Edward Flückiger heute als «senior scientist» erfährt, bezieht sich nicht auf die Singularität eines kühnen wissenschaftlichen Vorstosses oder genialen Wurfes, sondern auf wissenschaftliche Verdienste eines mittleren Menschen im Sinne Cloëttas: Nämlich auf die mit Fleiss, Geduld und Beharrlichkeit langfristig verfolgte Spur eines im physiologisch-pharmakologischen Grenzbereich aufgetretenen Randphänomens von anscheinend untergeordneter Bedeutung. Dieser von Drittseite erstmals gemachten Beobachtung – Interferenz von Ergotoxin mit dem Mucosa/Dezidua-Wandel der Uterusschleimhaut – systematisch auf den Grund gegangen zu sein und damit die Grundlage einer bedeutsamen pharmako-therapeutischen Innovation geschaffen zu haben, ist ein des Cloëtta-Preises würdiger Erfolg. Er hatte stille Arbeiten in einem Industrie-Labor zur Voraussetzung, Arbeiten, die über weite Strecken weder von wissenschaftlichem Aktualitäts-Glamour noch von leicht ersichtlichen praktischen Forschungszielen beflügelt wurden. Sie fussten vielmehr auf jener Tenazität des Wissenschafters, von der Max Cloëtta sagte, dass «so nie ein Genie oder Bohémien handeln» würde. Und hier wird das zweite Cloëtta-Wort fällig, von dem ich eingangs sprach. Einem Vortrag anlässlich der 100-Jahr-Feier der Gesellschaft der Ärzte des Kantons Zürich Ende Oktober 1910 entnehme ich folgendes Zitat: «Die Art unseres therapeutischen Handelns wird doch in hohem Masse abgeleitet von der Vorstellung, die wir uns über die physiologische Dignität eines Vorganges machen.» Edward Flückiger, selber aus der Physiologie kommend, hat sich zweifellos auch für sein pharmakologisches Handeln stets von der Vorstellung leiten lassen, dass den Vorgängen um Implantation und Laktation bei Nagern eine hohe allgemein-physiologische Bedeutung zukomme, und dies in einem Zeitpunkt, als eventuelles Prolaktin-Vorkommen beim Menschen sehr ungewiss war. Im erwähnten Vortrag von 1910 unternahm der Pharmakologe Cloëtta, wie mehrfach in seiner Forscherlaufbahn, einen Ausflug in die Physiologie. Er sprach über Wesen und Bedeutung der Diastole des Herzens und baute seine

physiologische Argumentation auf pharmakologische Beobachtungen auf. Edward Flückiger hat umgekehrt mit den Arbeiten, die zum Bromocryptin führten, als Physiologe begonnen. Sein Ausflug in die Pharmakologie verlief wohl deshalb besonders erfolgreich, weil er stets von dem beseelt war, was Cloëtta «die Vorstellung über die physiologische Dignität eines Vorgangs» genannt hat. Ich meine, dass die Verleihung des Cloëtta-Preises an Edward Flückiger ebenfalls einen hohen Dignitätsanspruch erfüllt, und beglückwünsche das Kuratorium zu seinem Entscheid und den Preisträger zu der ihm zuteil gewordenen Anerkennung.

DER CLOËTTA-PREIS 1980
WIRD

HERRN PROF. DR. SC. NAT.

EDWARD W. FLÜCKIGER

GEBOREN 1923, A.O. PROFESSOR FÜR ZOOLOGIE UND
VERGLEICHENDE PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT BASEL UND
VIZEDIREKTOR IN DER MEDIZINISCH-BIOLOGISCHEN
FORSCHUNGSABTEILUNG DER SANDOZ A.G., BASEL
IN ANERKENNUNG SEINER GRUNDLEGENDEN ARBEITEN ÜBER DIE
PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG
DER PROLAKTIN-SEKRETION VERLIEHEN.

ZÜRICH, 15. DEZEMBER 1980

DER STIFTUNGSRAT

Professor Dr. sc. nat. Edward W. Flückiger

KURZBIOGRAPHIE
VON HERRN PROFESSOR DR. SC. NAT.
EDWARD WERNER FLÜCKIGER

Name	Edward Werner Flückiger
Geburtsdatum	28. Januar 1923
Geburtsort	Biel (Kanton Bern), Schweiz
Heimatort	Rohrbach (Kanton Bern), Schweiz
Nationalität	Schweizer Bürger
Akademische Grade	Diplom der Naturwissenschaften (Biologie): 1948, Eidg. Technische Hochschule (ETH) Zürich, Doktor der Naturwissenschaften: = Dr. sc. nat., 1951, ETH Zürich (Promotion Nr. 2090).
Ernennungen	1956 Privatdozent in Vergleichender Physiologie, Universität Basel; Dozent in Physiologie an der Pharmacie-Schule der Universität Basel, 1964 bis 1966. Seit 1964 a. o. Professor für Zoologie und Vergleichende Physiologie; mit Lehrauftrag. Mitglied der Koordinationskommission für Universitätsfragen des Erziehungsdepartementes des Kantons Basel-Stadt, 1970 bis 1979.
Stellungen	Forschungsassistent in Pharmakologie, Universität Lund (Schweden), 1950 bis 1951. Forschungsassistent in Physiologie, Universität Basel, 1951 bis 1957. Pharmakologe in der Medizinisch-Biologischen Forschung der Firma Sandoz AG, Basel, 1957 –

Prokurist der Firma Sandoz AG, Basel 1961–1968
Vizedirektor der Firma Sandoz AG, Basel 1968–.

Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften

1. Schweizerische Zoologische Gesellschaft 1947–
2. Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie 1952–
3. Schweizerischer Verein für Physiologie, Physiologische Chemie und Pharmakologie 1952 bis 1968
4. Schweizerische Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie 1965–
5. Schweizerische Naturforschende Gesellschaft 1967–
6. Schweizerische Gesellschaft für Physiologie 1968–
7. Deutsche Pharmakologische Gesellschaft 1970–
8. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie 1974–

VERÖFFENTLICHUNGEN

Flückiger E., Flück H.: Ein künstliches Milieu für das Züchten von Daphnien im Laboratorium. Experientia *5*, 486 (1949).

Flückiger E., Flück H.: Der Einfluss von Vitamin E auf Daphnia longispina O.F.M. Experientia *6*, 64 (1950).

Flückiger E.: Die Wirkung von l-Adrenalin an Daphnia magna Str. Kungl. Fysiogr. Sällsk. Lund Förh. *21* (6) (1950).

Flückiger E.: Die Limnologie, eine ökologische Wissenschaft. Leben und Umwelt Nr. 3 (1950).

Flückiger E.: A case of disturbed metabolism in Daphnia magna. Nature *168*, 211 (1951).

Flückiger E., Flück H.: Die Wirkung von Vitamin B_1 am Herz von Daphnien. Experientia *8*, 223 (1952).

Flückiger E.: Beiträge zur Verwendung von Daphnien als pharmakologisches Testobjekt. Diss. ETH, Prom. Nr. 2090, bei Schuler, Biel (1952).

Flückiger E., Verzár F.: Einfluss von Thyreoidea, Nebennierenrinde und Hypophyse auf Senkung und Restitution der Körpertemperatur bei niedrigem atmosphärischem Druck. Helv. Physiol. Acta *10*, C15 (1952).

Flückiger E., Verzár F.: Senkung und Restitution der Körpertemperatur bei niedrigem atmosphärischem Druck und der Einfluss von Thyreoidea, Hypophyse und Nebennierenrinde auf diesselbe. Helv. Physiol. Acta *10*, 349 (1952).

Flückiger E.: Über die Wirkung von Sympathomimetica und Dihydroergotamin bei Daphnien. I. Wirkung auf Muskelfunktionen. Acta Physiol. Scandin. *27*, 206 (1952).

Flückiger E.: Störung der Thermoregulation nach Adrenalektomie. Acta Endocr. (Kbh.) *12*, 23 (1953).

Flückiger E., Verzár F.: Überdauern der Adaptation an niedrigen atmosphärischen Druck, nachgewiesen an der Wärmeregulation. Helv. Physiol. Acta *11*, 67 (1953).

Flückiger E., Verzár F.: Einfluss des Zuckerstoffwechsels auf die Na^{24}-Aufnahme in den Muskeln und die Wirkung von Nebennierenhormon. Schweiz. med. Wschr. *83*, 849 (1953).

Flückiger E.: Die Wirkung von Sympathomimetica und Dihydroergotamin auf Daphnien. II. Wirkung auf Stoffwechsel. Acta Physiol. Scandin. *30*, 33 (1953).

Flückiger E., Verzár F.: Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die Funktion der Thyreoidea. Arch. exp. Path. Pharmakol. *219*, 160 (1953).

Flückiger E., Verzár F.: Retained adaptation to low oxygen pressure. Abstracts, XIXth Int. Physiol. Congress, Montreal 351 (1953).

Flückiger E.: Untersuchungen über die Temperaturregulation der Ratten bei Sauerstoffmangel. Rev. Suisse de Zoologie *60*, 482 (1953).

Flückiger E., Verzár F.: Der Einfluss des Kohlehydratstoffwechsels auf den Natrium- und Kaliumaustausch des überlebenden Muskels. Helv. Physiol. Acta *12*, 50 (1954).

Flückiger E., Verzár F.: Die Wirkung von Corticosteroiden auf den Natrium^{24}- und Kalium^{42}-Austausch des Muskels normaler Tiere. Helv. Physiol. Acta *12*, 57 (1954).

Flückiger E., Verzár F.: Influence of adrenalectomy on sodium and potassium exchange in muscle. Acta endocr. (Kbh.) *17*, 80 (1954).

Flückiger E., Verzár F.: Die Wirkung von Aldosteron («Elektrocortin») auf den Natrium-, Kalium- und Glycogenstoffwechsel des isolierten Muskels. Experientia *10*, 259 (1954).

Verzár F., Flückiger E.: Adaptation an niedrigen atmosphärischen Druck bei alten Tieren. Schweiz. med. Wschr. *84*, 1320 (1954).

Verzár F., Flückiger E.: Adaptation to low atmospheric pressure. Abstracts Int. Ass. Geront., IIIrd Congress, London 203 (1954).

Verzár F., Flückiger E.: Lack of adaptation to low oxygen pressure in aged animals. Abstracts, IIIrd Congress Int. Ass. Geront., London 524 (1954).

Flückiger E., Verzár F.: Lack of adaptation to low oxygen pressure in aged animals. J. Gerontol. *10*, 306 (1955).

Verzár F., Flückiger E.: Die Funktion der Thyreoidea nach Adrenalektomie. Schweiz. med. Wschr. *85*, 660 (1955).

Flückiger E., Verzár F.: Thyroid function after adrenalectomy. J. Endocrinol. *13*, 39 (1955).

Flückiger E.: Weitere Untersuchungen über den Elektrolytenaustausch des Muskels unter dem Einfluss von Corticoiden. Helv. Physiol. Acta 13, C11 (1955).

Flückiger E., Keynes R. D.: The calcium permeability of Loligo axons. J. Physiol. *128*, 41 (1955).

Flückiger E., Verzár F.: Changes of sodium and potassium in muscle under the influence of adrenal cortical hormones. Abstracts XXth Int. Physiol. Congress, Brussels, 298 (1956).

Flückiger E.: Der Sauerstoffverbrauch der Ratte bei vermindertem Sauerstoffpartialdruck. Helv. Physiol. Acta *14*, 349 (1956).

Flückiger E., Verzár F.: Die Wirkung von Cortisol und Cortexon auf den Glycogenstoffwechsel. Schweiz. med. Wschr. *86*, 1263 (1956).

Flückiger E.: Der Elektrolytstoffwechsel des Diaphragma nach Adrenalektomie und seine Beeinflussung durch Corticosteroide. Revue Suisse Zoologie *64*, 651 (1957).

Flückiger E.: Die biologische Aktivität von synthetischem α-MSH. Abstracts, 1st Int. Congress Endocrinology, Copenhagen, 1960.

Flückiger E., Salzmann R.: Effect of iproniazid on pregnancy. Experientia *17*, 130 (1961).

Flückiger E., Salzmann R.: Serotoninantagonismus an der Placenta. Experientia *17*, 131 (1961).

Flückiger E.: Zur Biologie der Farbwechselhormone. Verhandlungen Naturforsch. Ges. Basel *73*, 194 (1962).

Flückiger E., Operschall P.: Die funktionelle Reife der Neurohypophyse bei neonaten Nestflüchtern und Nesthockern. Revue Suisse Zoologie *96*, 297 (1962).

Flückiger E.: Biologie der Melanophorenhormone. In: Gewebs- und Neurohormone; Physiologie des Melanophorenhormons, p. 187, Springer, Berlin 1962.

Flückiger E.: Die Melanocyten stimulierenden Hormone der Adenohypophyse. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol. *245*, 168 (1963).

Flückiger E., Taeschler M.: Konstitution und salidiuretische Wirkung von 3-Sulfamyl-4-chlorbenzoesäure-Derivaten und verwandten Verbindungen. Drug Research *13*, 269 (1963).

Flückiger E., Schalch W., Taeschler M.: Das neue Salidiureticum Brinaldix (DT-327). Schweiz. med. Wschr. *93*, 1232 (1963).

Flückiger E.: Die Leistung von Brinaldix bei gestörtem Salz- und Wasserhaushalt. Schweiz. med. Wschr. *93*, 1662 (1963).

Flückiger E., Taeschler M.: Extrarenale Wirkungen eines Salidiureticums. Drug Research *16*, 1183 (1966).

Flückiger E., Balthasar H.U.: Dihydroergocristin: Unterschiedliche Wirkungen an venösem und arteriellem Gewebe. Drug Research *17*, 6 (1967).

Hefti F., Flückiger E.: Obesitas und Diabetes mellitus bei Acomys cahirinus. Revue Suisse Zoologie *74*, 563 (1967).

Hummel R., Flückiger E.: Die antihypertensive Kombination DCR (Dihydroergocristin, Clopamid, Reserpin). Med. Klinik *63*, 536 (1968).

Flückiger E., Wagner H.R.: 2-Br-α-Ergokryptin: Beeinflussung von Fertilität und Laktation bei der Ratte. Experientia *24*, 1130 (1968).

Flückiger E.: Pharmakologie der Antihypertonika. In: Hypertonie, H. Sarre (Ed.), p. 235, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1969.

Billeter E., Flückiger E.: Evidence for a luteolytic function of prolactin in the intact cyclin rat using 2-Br-α-ergokryptine (CB 154). Experientia *27*, 464 (1971).

Stähelin H., Burckhardt-Vischer B., Flückiger E.: Rat mammary cancer inhibition by a prolactin suppressor, 2-Bromo-α-ergokryptine (CB 154). Experientia *27*, 915 (1971).

Vogel-Chevalier L., Hammer W., Flückiger E.: Influence of Dihydroergotamine on the lipolytic system of isolated dog fat cells. Experientia *27*, 675 (1971).

Flückiger E., Lutterbeck P.M., Wagner H.R., Billeter E.: Antagonism of 2-Br-α-ergokryptine-methane-sulfonate (CB 154) to certain endocrine actions of centrally active drugs. Experientia *28*, 924 (1972).

Flückiger E.: Drugs and the control of prolactin secretion. Tenovus Workshop. In: Prolactin and Carcinogenesis, p. 162, Alpha Omega Alpha Publishing, Cardiff 1972.

Del Pozo E., Flückiger E.: Prolactin inhibition: experimental and clinical Studies. In: Human Prolactin, pp. 291, J. L. Pasteels and C. Robyn (edts.), Excerpta Medica, Amsterdam 1973.

Nagasawa H., Yanai R., Flückiger E.: Counteraction by 2-Bromodibutyryl-adenosine-3′, 5′-monophosphate in rats. In: Human Prolactin, pp. 313, J. L. Pasteels and C. Robyn (edts.), Excerpta Medica, Amsterdam 1973.

Markó M., Flückiger E.: Inhibition of spontaneous and induced ovulation in rats by nonsteroidal agents. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. *177*, 138 (1973).

Flückiger E., Kovacs E.: Inhibition by CB 154 of suckling-induced pituitary prolactin depletion in lactating rats. Experientia *30*, 1173 (1974).

Kovacs E., Flückiger E.: Influence of 2-Br-α-ergokryptine-mesylate (CB 154) on the pituitary prolactin content of pro-oestrus rats. Experientia *30*, 1172 (1974).

Markó M., Flückiger E.: Inhibition of spontaneous and induced ovulation in rats by nonsteroidal agents. Experientia *30*, 1174 (1974).

Stürmer E., Flückiger E.: In vivo smooth muscle stimulant activity of 2-Bromo-2-ergokryptine-mesylate (CB 154) as compared with that of ergotamine. IRCS Medical Sciences *2*, 1591 (1974).

Flückiger E.: Pharmacology of prolactin secretion. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. *193*, 164 (1975).

Flückiger E.: Pharmakologische Charakterisierung von CB 154. Triangel *14*, 153 (1975).

Flückiger E., Billeter E., Wagner H. R.: Inhibition of lactation in rabbits by 2-Br-α-ergokryptine-mesylate. Arzneimittel-Forsch. *26*, 51 (1976).

Del Pozo E., Flückiger E., Lancranjan I.: Endogenous control of prolactin release and its modification by drugs. In: Basic Application and Clinical Uses of Hypothalamic Hormones, pp. 137–150. Excerpta Medica, Amsterdam 1976.

Flückiger E., Markó M., Doepfner W., Niederer W.: Effects of ergot alkaloids on the hypothalamic-pituitary axis. Postgr. med. J. *52* (Suppl. 1), 57–61 (1976).

Markó M., Flückiger E.: Inhibition of ovulation in rats by antagonists to serotonin and by a new tricyclic compound. Experientia *32*, 491–492 (1976).

Flückiger E.: The parmacology of bromocriptine. In: Pharmacological and Clinical Aspects of Bromocriptine (Parlodel), pp. 12–26, R. I. S. Bayliss, P. Turner, W. P. Maclay (edts.), MCS Consultants, Tunbridge Wells, Kent, U. K. 1976.

Flückiger E.: Nomenclature des antiprolactiniques et place du CB 154 dans les dérivés de l'ergot de seigle: In: La Bromocriptine, Colloque de Paris, 5 au 6 novembre 1976, pp. 93–100, Editions Sandoz, Paris 1977.

Flückiger E.: Regulation der Prolaktinsekretion. Gynäkologe *10*, 62–65 (1977).

Markó M., Marbach P., Flückiger E.: Serotonin and the cyclic release of LH. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. *212*, 74 (1977).

Suter K. E., Hodel C., Gadient F., Flückiger E.: Antispermatogenic activity of an indenopyridine derivative. Experientia *33*, 810 (1977).

Flückiger E.: Neues Interesse für ein altbekanntes Hormon. Neue Zürcher Zeitung, 25.1.1978, Nr. 20, p. 55.

Flückiger E., Vigouret J.-M., Wagner H.R.: Ergot compounds and prolactin secretion. In: Progress in Prolactin Physiology and Pathology, pp. 383–396, C. Robyn, M. Harter (edts.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1978.

Flückiger E., Del Pozo E.: Influence on the endocrine system. In: Ergot Alkaloids and Related Compounds. Handbook of Experimental Pharmacology, pp. 615–690, B. Berde and H.O. Schild (edts.), Vol. 49, Springer Verlag, Heidelberg 1978.

Flückiger E.: Dopaminergic control of prolactin secretion. Bull. Schweiz. Akad. Wiss. *34*, 191–196 (1978).

Clark B.J., Flückiger E., Loew D.M., Vigouret J.-M.: Über den Wirkungsmechanismus von Bromocriptin. Triangel *17*, 21 bis 32 (1978).

Flückiger E.: Effects of bromocriptine on the hypothalamopituitary axis. Acta endocr. (Kbh.) *88*, Suppl. 216, 111–117 (1978).

Clark B.J., Scholtystik G., Flückiger E.: Cardiovascular actions of bromocriptine. Acta endocr. (Kbh.) *88*, Suppl. 216, 75–81 (1978).

Flückiger E.: Ergot alkaloids and the modulation of hypothalamic function. In: Pharmacology of the Hypothalamus, pp. 137–160, B. Cox, I.D. Morris and A.H. Weston (edts.), Macmillan, London 1978.

Flückiger E., Briner U., Doepfner W., Kovacs E., Marbach P., Wagner H.R.: Prolactin secretion inhibition by a new 8α-amino-ergoline, CH 29–717. Experientia *34*, 1330–1331 (1979).

Flückiger E.: Pharmacology of prolactin secretion. In: Treatment of Pituitary Adenomas, pp. 351–360, R. Fahlbusch and K. von Werder (edts.), Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1978.

Häusler A., Rohr H.P., Marbach P., Flückiger E.: Changes in prolactin secretion in lactating rats assessed by correlative morphometric and biochemical methods. J. Ultrastr. Res. *64*, 74–84 (1978).

Flückiger E.: Lactation inhibition by ergot drugs. In: Physiology of Mammary Glands, pp. 71–82, A. Yokoyama, H. Mizuno and H. Nagasawa (edts.), Japan Scientific Societies Press, Tokyo 1978 and University Park Press, Baltimore 1978.

Del Pozo E., Flückiger E.: Pharmacological aspects of the prolactin inhibitor bromocriptine. In: Clin. Neurology: A Patophysiological Approach, pp. 429–435, G. Tolis et al. (edts.), Raven Press, New York 1979.

Flückiger E. and Vigouret J.-M.: Drugs, dopamine and pituitary secretion. In: Medicinal Chemistry VI, Proc. 6th Internat. Symp. med. Chemistry, Brighton, U.K., Sept. 4–7, 1978, M.A. Simkins (ed.), pp. 469–477, Cotswold Press Limited, Oxford, U.K. 1979.

Flückiger E., Briner U., Bürki H.R., Marbach P., Wagner H.R., Doepfner W.: Two novel prolactin release-inhibiting 8α-amino-ergolines. Experientia *35*, 1677–1678 (1979).

Flückiger E.: Aspects endocrinologiques des alcaloides de l'ergot de seigle. J. Pharmacol. (Paris) *10*, 517–524 (1979).

Markó M., Flückiger E.: Role of serotonin in the regulation of ovulation. Neuroendocrinology *30*, 228–231 (1980).

Flückiger E.: Ergot and endocrine functions. In: Ergot Compounds and Brain Function. Neuroendocrine and Neuropsychiatric Aspects. M. Goldstein, D. B. Calne, A. Lieberman, M. O. Thorner (edts.), pp. 155–163, Raven Press, New York 1980.

Flückiger E.: The Pharmacology of Bromocriptine. In: Bromocriptine, A Clinical and Pharmacological Review. M. O. Thorner, E. Flückiger, D. B. Calne (edts.), pp. 14–55, Raven press, New York 1980.

Flückiger E., Del Pozo E.: Ergot derivatives and pituitary hormones. In: Neuroactive Drugs in Endocrinology. E. E. Müller (edt.), pp. 169–190, Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1980.

Flückiger E., Vigouret J. M.: Central Dopamine Receptors. Postgr. Med. J. (in press).

Flückiger E.: Recent advances in ergot pharmacology. In: Indole and Biogenetically Related Alkaloids. J. D. Phillipson and M. H. Zenk (edts.), pp. 285–291, Academic Press, London 1980.

NEUERE ASPEKTE DER MUTTERKORN-PHARMAKOLOGIE

Professor Dr. sc. nat. Edward W. Flückiger

Das Mutterkorn, welches als Brotgetreideverunreinigung bis in die Neuzeit Epidemien von Gangrän und von Krampfzuständen verursachte, hat zuerst in der Hand weiser Frauen als uterusstimulierendes Mittel Bedeutung erlangt. Ab 1805 wurde es in New York als Pulvis parturiens offizinell empfohlen. Wenig später entdeckte man seine günstige Wirkung auf die Nachgeburtsblutung. Die eigentliche wissenschaftliche Bearbeitung wurde in diesem Jahrhundert eingeleitet durch die Entdeckung der adrenolytischen Wirkung von Mutterkornextrakten durch Dale, 1906 in England, und durch die Reindarstellung des ersten Mutterkornalkaloids, Ergotamin, durch Stoll, 1918 in Basel. Darauf folgte eine sehr rasche Entwicklung unserer Kenntnisse über die Chemie und Pharmakologie der Mutterkornalkaloide und ihrer chemischen Derivierungen, gefolgt von der Aufnahme einzelner Präparate in den modernen Arzneimittelschatz. Chemiker und Pharmakologen waren und sind nicht nur in der Schweiz und in England tätig, Mutterkornforschung wird auch in den USA, in Italien und in der Tschechoslovakei betrieben.

Ende der 50er Jahre gab es eine Palette von therapeutisch relevanten Mutterkornsubstanzen, deren Wirkungsweise, grob vereinfachend dargestellt, als über 2 fundamentale pharmakologische Mechanismen ablaufend erklärt werden können: Sie wirken erregend und/oder hemmend auf durch Serotonin oder Noradrenalin/Adrenalin gesteuerte Funktionen.

Als *M. C. Shelesnyak,* ein Reproduktionsphysiologe am Weizmann-Institut in Rehovot, Israel, zu Beginn der 50er Jahre versuchte, bei Ratten den Vorgang der Implantation, der Einnistung des befruchteten Eis in die Uterusschleimhaut, mit Pharmaka des autonomen Nervensystems zu beeinflussen, stiess er auf die implantationshemmende Wirkung gewisser Mutterkornalkaloide. Er erkannte bald, dass diese Wirkung zustande kam durch Hemmung der Sekretion des

Hypophysenhormons Prolaktin, welches bei der Ratte und wenigen andern Tieren als luteotropes Hormon in der Frühschwangerschaft die Gelbkörperfunktion unterhält. Mit diesen Befunden hat Shelesnyak in den 50er Jahren eigentlich das neue Kapitel der Mutterkornforschung aufgeschlagen, weswegen wir heute hier versammelt sind. Offensichtlich interessierten seine Befunde wenig Menschen. Wir begannen 1962 seine Beobachtungen nachzuvollziehen, um uns eine eigene Meinung über diesen merkwürdigen neuen Aspekt des Mutterkornwirkungsspektrums zu bilden. Unser besonderes Interesse galt dann der Frage, inwiefern diese neue Wirkung abzutrennen sei von den bereits bekannten Wirkungen. Wir fanden bei dieser Tätigkeit das 1965 von *H. R. Schneider, P. A. Stadler, P. Stütz* und *F. Troxler* synthetisierte 2-Br-α-ergokryptin, welches der potenteste Implantationshemmer war und zugleich im klassischen pharmakologischen Untersuchungsprogramm keine interessanten Wirkungen ausgelöst hatte. 1967 wurde aufgrund befriedigender erweiterter Untersuchungen vorgeschlagen, 2-Br-α-ergokryptin wegen seiner offenbar spezifischen Wirkung auf die Prolaktinsekretion zur Klinikreife zu entwickeln. Es brauchte 1967 viel gegenseitiges Vertrauen auf allen Stufen, um einen solchen Vorschlag ernst zu nehmen.

Zu diesem Zeitpunkt war Prolaktin noch nicht als Produkt der menschlichen Hypophyse anerkannt, und es gab keine Hinweise auf eine Funktion für Prolaktin beim Menschen. Man glaubte allgemein, dass das 1961 isolierte Wachstumshormon des Menschen, welches merkwürdigerweise starke prolaktinähnliche Wirkungen zeigt, die Rolle des Prolaktins übernommen habe. Unser einziger Zeuge für die Annahme, dass Prolaktin auch beim Menschen von der Hypophyse als ein vom Wachstumshormon distinktes Hormon produziert und sezerniert wird, war *J. L. Pasteels,* ein Histologe in Brüssel. Er hatte seit 1962 mit tinktorischen und dann mit immunologischen Methoden an der Abgrenzung des menschlichen Prolaktins vom Wachstumshormon gearbeitet, leider mit geringem positivem Echo. Erst 1970 sollten sich *Frantz* und *Kleinberg* in New York mit Hilfe eines neuen Bioassay überzeugen, dass im menschlichen Blut ein mammo-

troper Faktor, der nicht Wachtumshormon ist, vorkommt. 1971 folgte dann durch *Hwang, Guyda* und *Friesen* in Montreal die Isolierung von menschlichem Prolaktin mittels immunologischer Technik.
Unterdessen hatte 2-Br-α-ergokryptin mit der Kurzbezeichnung Bromocriptin oder CB 154 die ersten humanpharmakologischen und klinischen Prüfungen bereits hinter sich. 1971 konnten *Lutterbeck* und Mitarbeiter als erste die Hemmung der krankhaften Milchsekretion, der Galactorrhoe, mittels Bromocriptin melden, und kurz darauf wurde auch die Laktationshemmung nach erfolgter Geburt durch Bromocriptin bekannt. Sobald die radioimmunologische Bestimmung von hPRL im Serum durch Friesens Gruppe in Montreal bekannt wurde, suchten wir seine Zusammenarbeit, um die prolaktinsekretionshemmende Wirkung beim Menschen zu objektivieren. 1972 publizierten *Del Pozo, Brun Del Re, Varga* und *Friesen* über die prolaktinsekretionshemmende Wirkung von CB 154 beim Menschen, *Besser, Parke, Edwards, Forsyth* und *McNeilly* über die Verminderung der Prolaktin-Serumspiegel bei Galactorrhoe-Patienten und *Copinschi, L'Hermite, Pasteels* und *Robyn* über die Senkung der Prolaktinspiegel und Hemmung der Galactorrhoe bei einem jungen Mann mit Hypophysentumor. Damit war einerseits die physiologische und pathophysiologische Rolle von Prolaktin demonstriert und andererseits auch die therapeutische Zweckmässigkeit der Entwicklung eines Prolaktinhemmers aufgezeigt.
Als 1967 der Entscheid über die Entwicklung von Bromocriptin gefällt werden musste, war über die Steuerung der Prolaktinsekretion beim Säugetier noch sehr wenig bekannt. Es gab ja noch keine Bestimmungsmethoden für Prolaktinkonzentrationen im Blut. Es schien sicher, dass der Hypothalamus über einen Hemmfaktor, PIF, die Prolaktin-Freisetzungsrate der Hypophyse regelt. 1968 schlugen *Van Maanen* und *Smelik* vor, dass diese dämpfende Steuerung mittels Katecholaminen geschieht, welche aus Neuronen am Boden des III. Hirnventrikels freigesetzt und via Pfortadersystem, welches dieses Gebiet mit dem Hypophysenvorderlappen verbindet, zu den Prolaktinzellen gelangen. In Stockholm arbeiteten *K. Fuxe* und *Hökfelt* daran, mittels fluoreszenzhistologischer Methodik Aktivitätszu-

stände von hypothalamen Katecholamin-Neuronen von Ratten zu untersuchen und mit Funktionszuständen des Hypophysenvorderlappens zu korrelieren. 1969 schickten wir deshalb dieser Gruppe 2-Br-α-ergokryptin mit der Frage, ob mit ihrer Methode entschieden werden könne, ob das Präparat via Hypothalamus die Prolaktinsekretion hemme. Auch *Pasteels* schickten wir das Präparat, um an in vitro inkubierten Hypophysen zu entscheiden, ob es direkt auf die Prolaktinzellen einwirke.

Aus diesen Untersuchungen wurde 1971 bis 1973 zweierlei deutlich: Erstens, das Präparat hemmt die Prolaktinsekretion von Ratten- und Menschenhypophysen durch direkte Einwirkung. Zweitens, das Präparat reduziert im Hypothalamus und im übrigen Gehirn der Ratte den Umsatz von Dopamin, welches neben Noradrenalin und Adrenalin das dritte für die Nervenreizübertragung wichtige Katecholamin ist. Dieser Befund wurde von der Gruppe Fuxe dahingehend interpretiert, dass das Präparat als Dopaminomimetikum wirkt, also wie Apomorphin die Dopaminwirkung nachahmt. Damit war eine für Mutterkornalkaloide und ihre Derivate grundlegend neue Eigenschaft postuliert.

Diese dopaminomimetische Eigenschaft ist in den folgenden Jahren als die Ursache verschiedener durch Bromocriptin ausgelöster Wirkungen anerkannt worden: Die dopaminähnliche Wirkung ist verantwortlich für die direkte, prolaktinsekretionshemmende Wirkung und für die Hemmung der Prolaktin-Synthese und damit wahrscheinlich für die Verringerung der Masse von prolaktinsekretierenden Hypophysentumoren. Diese direkte, prolaktinsekretions- und -synthesehemmende Wirkung erlaubt bei Fällen von hyperprolaktinaemischem Hypogonadismus eine Rückkehr normaler Zyklen und der Fertilität bei der Frau und der Libido und Fertilität beim Mann. Die dopaminomimetische Wirkung ist auch der Grund, weshalb Bromocriptin bei einem Teil von Akromegalen, die an einem DA-sensitiven, Wachstumshormon produzierenden Hypophysentumor leiden, die Wachstumshormonsekretion zu senken und wichtige Begleiterkrankungen zu mildern vermag. Bromocriptin hat, wie die Gruppe von *Fuxe* zeigte, auch zentral dopaminomimetische

Eigenschaften. Dies hat zum Einsatz vom Bromocriptin bei M. Parkinson geführt. Auch die bradykarde und blutdrucksenkende Wirkung, welche Bromocriptin im Tierversuch deutlich zeigt, ist durch diese für Mutterkornalkaloid-Derivate neue Eigenschaft erklärt worden.

Diese interessanten neuen Eigenarten der Mutterkornalkaloide und ihrer Derivate hat im vergangenen Jahrzehnt eine zunehmende Zahl von akademischen und industriellen Chemikern und Biologen zu vielen Hunderten von Studien angeregt, in denen einerseits die Strukturabhängigkeit der dopaminomimetischen Eigenschaften analysiert wurde, andererseits die Rolle von Dopamin im ZNS und in der Peripherie mittels solcher neuer Verbindungen ausgelotet wurde. Viele Hunderte von neuen Verbindungen sind in Basel und an anderen Orten neu synthetisiert worden, um therapeutisch noch geeignetere Dopaminomimetika zu erhalten. Bromocriptin, der Prototyp, wird eines Tages nur noch geschichtliches Interesse beanspruchen.

Meine Damen und Herren, als meine Mitarbeiter und ich 1962 begannen, diese 1954 zuerst beschriebene Wirkung der Implantationshemmung zu studieren, und als wir 1967, überzeugt, dass Bromocriptin das vorläufig beste sei, diese Verbindung zur Entwicklung vorschlugen, da taten wir etwas ganz Normales und Typisches für einen Pharmakologen. Das Untypische war, dass es sich um einen Hemmer von Prolaktin handelte, einem Hormon, von dem man nicht sicher sein konnte, ob es beim Menschen auch existiert. Auch konnte nicht mit Bestimmtheit vorausgesagt werden, dass Unterdrückung der Prolaktinsekretion therapeutisch sinnvoll wäre. Es beeindruckt mich sehr, dass unsere Forschungsleitung sich entschliessen konnte, ein solches Projekt zu unterstützen. Durch Bromocriptin habe ich in den letzten 10 Jahren viele Forscher in aller Welt kennengelernt. Ich verdanke es ihrer Leistung sowie derjenigen meiner Kollegen in der *Sandoz AG,* dass dem Rat der «Stiftung Prof. Dr. Max Cloëtta» mein Name zu Ohren gekommen ist.

LAUDATIO
FÜR PD DR. MED. ALBERT G. BURGER

Professor Dr. Alex Müller

Un des privilèges de l'aîné ou du patron, c'est de pouvoir être fier du succès d'un cadet ou d'un élève. Voilà la raison pour laquelle, aujourd'hui, je me réjouis avec vous de la remise du Prix Cloëtta au Dr Albert Burger.

Après avoir parcouru la liste du palmarès du prix Cloëtta, j'aimerais d'abord féliciter les membres de la Fondation de leur choix toujours excellent. Qu'ils me permettent ensuite de les remercier car, en tant que clinicien, je me plais à constater que la liste des lauréats comprend non seulement des fondamentalistes mais également des cliniciens, c'est-à-dire des hommes – et bientôt peut-être des femmes – qui, journellement, partagent leur temps – et ce qui est encore plus important leurs préoccupations – entre le laboratoire et le lit du malade! Tâche complexe et ardue, beaucoup plus qu'on ne l'imagine. C'est la raison pour laquelle nous sommes d'autant plus reconnaissants à la Fondation Cloëtta du choix qu'elle a fait.

Il y a 11 ans, Albert Burger recevait son diplôme de spécialiste FMH de médecine interne. Il s'agit donc d'un médecin possédant une formation clinique complète. Dès lors il mène de front une activité clinique de consultant en Endocrinologie et un programme scientifique dans le domaine de la thyroïde. Ses premières publications émanent de Berne, de Paris, de Genève puis de Harvard où il travaille avec le Professeur S. H. Ingbar. Enfin, de retour à Genève en octobre 1972, il se livre à une activité que je me plais à appeler «d'independent scholar».

Albert Burger est un véritable maître de la méthodologie, réussissant les dosages radio-immunologiques de plusieurs hormones de dégradation de la thyroxine. Il applique ensuite ces nouvelles acquisitions au profit d'études qui ont pour but d'élucider le métabolisme intermédiaire des hormones thyroïdiennes. Plus récemment, il oriente ses travaux vers l'action des hormones thyroïdiennes sur des tissus en se

basant précisément sur ses connaissances de l'altération de leur métabolisme. Puis aparaissent des publications sur le jeûne et la suralimentation en relation avec les problèmes liés à la résistance tissulaire aux hormones thyroïdiennes. Dès lors il ne restera qu'un pas à franchir – et sans doute Albert Burger le franchira-t-il – c'est l'étude des récepteurs tissulaires.

Homme précis et méthodique, Albert Burger a découvert le fil d'Ariane qui le conduit à travers le labyrinthe du métabolisme intermédiaire de toutes ces différentes formes d'hormones thyroïdiennes, avec 4, 3, 2 ou 1 molécule de iode placées à l'endroit ou à l'envers sur les deux noyaux phénoliques!

Ainsi, aucun forum international ne peut-il siéger valablement, s'il veut aborder la complexité du métabolisme des hormones thyroïdiennes, sans recourir à la participation et à la précieuse collaboration du Docteur Burger.

Mais, je dois reconnaître, qu'il ne suffit pas de faire ressortir uniquement les mérites du lauréat. N'oublions surtout pas ceux et celles qui ont su créer l'atmosphère propice à la réalisation de ces recherches. C'est dans ce même esprit que j'adresse mes félicitations à Madame Burger, médecin interniste, en la remerciant bien sincèrement de l'irremplaçable support qu'elle offre à son mari.

Mesdames, Messieurs, si nous sommes réunis ce soir, c'est pour rendre hommage à deux savants, l'un fondamentaliste et l'autre clinicien. Tous deux forcent l'admiration car ils ont su allier les qualités essentielles de tout chercheur de renom: curiosité, perspicacité, sens critique, profonde honnêteté et patience illimitée! Si nous formons nos vœux les plus chaleureux pour que leur activité se poursuive avec succès, nous tenons aussi à exprimer notre gratitude à ceux qui garantissent la qualité exceptionnelle de la recherche médico-biologique en Suisse, c'est-à-dire l'industrie chimique bâloise et le Fonds National de la Recherche scientifique.

DER GLOËTTA-PREIS 1980
WIRD

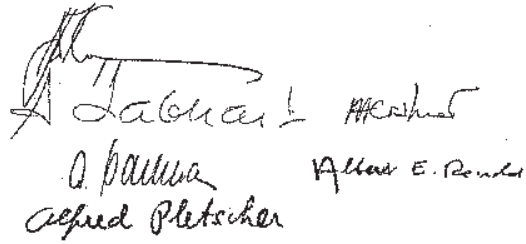
HERRN PD DR. MED.

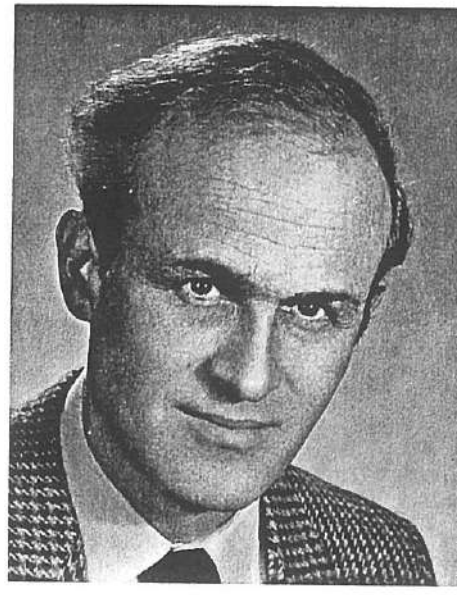
ALBERT BURGER

GEBOREN 1936, LEITER DES SCHILDDRÜSENLABORS DER
ABTEILUNG FÜR ENDOKRINOLOGIE
DES DEPARTEMENTS FÜR INNERE MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT GENF
IN ANERKENNUNG SEINER GRUNDLEGENDEN BEITRÄGE
ZUR PHYSIOLOGIE UND BIOCHEMIE
DER SCHILDDRÜSENHORMONE, BESONDERS DEREN
STOFFWECHSEL AM WIRKUNGSORT
UND UNTER VERSCHIEDENEN PHYSIOLOGISCHEN
BEDINGUNGEN VERLIEHEN.

ZÜRICH, 15. DEZEMBER 1980

DER STIFTUNGSRAT





PD Dr. Albert G. Burger

KURZBIOGRAPHIE VON HERRN DR. MED. ALBERT G. BURGER

PD Dr. med. A. Burger wurde 1936 in Luzern geboren. Nach Abschluss der Luzerner Kantonsschule begann er seine Medizinstudien zuerst in Zürich und setzte sie später in Genf fort, wo er sein Medizinstudium erfolgreich im Jahre 1961 abschloss.

Seine erste Anstellung als Assistenzarzt entsprach seinem zur Wissenschaft geneigten Interesse. Er arbeitete von 1962 bis 1963 im medizinisch-chemischen Institut der Universität Bern unter der Leitung von Herrn Prof. H. Aebi und dem inzwischen verstorbenen Prof. R. Richterich. Nach dieser zusätzlichen Ausbildung in der Grundlagenforschung widmete er sich zweieinhalb Jahre unter der Leitung von Herrn Prof. H. Studer zum erstenmal der Schilddrüsenforschung, der er nachher treu bleiben wird.

Von 1966 bis 1968 begann seine klinische Ausbildung bei dem inzwischen verstorbenen Herrn Prof. F. Wyss und bei Herrn Professor P. Stucki am Inselspital Bern. 1968 verbrachte er 6 Monate im Service d'Endocrinologie bei Herrn Prof. H. Bricaire in Paris. Er beendete seine Ausbildung in der inneren Medizin bei Herrn Prof. A. F. Müller an der Clinique médicale universitaire in Genf.

1970 bis 1972 arbeitete Dr. Burger als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Harvard-Universität in der endokrinologischen Abteilung des Boston City Hospital, unter der Leitung von Herrn Prof. S. H. Ingbar.

Nach seiner Rückkehr in die Schweiz arbeitete Herr Dr. Burger in der endokrinologischen Abteilung des Departements für Innere Medizin in Genf (Prof. A. F. Müller), unter der Leitung von Herrn Prof. M. B. Vallotton. Er erstellte ein eigenes Forschungsprogramm, das vom Schweizerischen Nationalfonds gefördert wurde. In seiner Forschung blieb er im engen Kontakt mit seinen früheren Lehrern, Herrn Prof. H. Studer und Herrn Prof. S. H. Ingbar.

1976 habilitierte sich Herr Dr. Burger, und 1978 wurde auf Vorschlag

von Herrn Prof. Müller und Herrn Prof. Vallotton innerhalb der Endokrinologischen Abteilung eine Sektion für Schilddrüsenforschung gegründet, die von Herrn Dr. Burger geleitet wird.
Herr Dr. Burger erhielt am 22. November 1977 im Rahmen der Gedenkvorlesung für Dr. A. Wander den Dr. A. Wander-Preis.
Herr Dr. A. Burger ist heute ein international anerkannter klinischer Forscher auf dem Gebiet des Schilddrüsenhormonmetabolismus.

VERÖFFENTLICHUNGEN

R. Richterich, A. Burger und H. Weber: Die Inaktivierung der Lactat-Dehydrogenase durch Harnstoff. I. Selektive Hemmung der elektrophoretisch langsam wandernden Isoenzyme. Helv. Physiol. Acta *20*, C78–C80, 1962.

R. Richterich and A. Burger: Preferential urea inactivation of electrophoretically slow migrating lactic dehydrogenase isoenzymes. Helv. Physiol. Acta *21*, 59–64, 1963.

A. Burger, M. Eppenberger, U. Wiesmann und R. Richterich: Isoenzyme der Kreatin-Kinase. Helv. Physiol. Acta *21*, C6–C10, 1963.

A. Burger, R. Richterich und H. Aebi: Die Heterogenität der Kreatin-Kinase. Biochemische Zeitschrift *339*, 305–314, 1964.

R. Gränicher, A. Burger, E. Gfeller und H. Studer: Eine einfache Gelfiltrationsmethode zur routinemässigen Messung der in vitro-Bindung von markiertem Trijodthyronin und Serumeiweissen. Zeitschrift f. klinische Chemie und klin. Biochemie *5*, 117–122, 1967.

H. W. Iff, A. Burger, H. Studer and F. Wyss: Thyrotropin in rat and human serum after withdrawal of carbimazole. Am. J. Physiol. *213*, 250–254, 1967.

A. Burger: Studies on a thyroid stimulating factor in urinary chorionic gonadotrophin preparations. Acta Endocrinol. (Kbh) *55*, 587–599, 1967.

A. Burger: Further studies on a thyroid stimulating factor in crude chorionic gonadotrophin preparations and in urine. Acta Endocrinol. *55*, 600–610, 1967.

A. Burger, P. Laudat et H. Bricaire: Détermination de la transcortine plasmatique au cours de diverses endocrinopathies. Acta Endocrinol. (Kbh) *64*, 602–609, 1970.

A. Burger, J. R. Scherrer, B. Miller and M. B. Vallotton: Serum thyroxine determination by saturation analysis: A new method and statistical approach. Acta Endocrinol. *68*, 431–444, 1971.

A. G. Vagenakis, Ch. Wang, A. Burger, F. Maloof, L. E. Braverman and S. H. Ingbar: Iodide-induced thyrotosicosis in Boston. N. Engl. J. Med. *287*, 523–527, 1972.

M. J. Cullen, A. Burger and S. H. Ingbar: Effects of diphenyl hydantoin on peripheral thyroid hormone economy and the conversion of T4 to T3. Isr. J. Med. Sci. *8*, 21, 1972.

A. Burger, B. Miller, C. Sakoloff and M. B. Vallotton: Serum triiodothyronine determination by saturation analysis. Acta Endocrinol. *72*, 714–726, 1973.

A. G. Vagenakis, P. Downs, L. E. Braverman, A. Burger and S. H. Ingbar: Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. J. Clin. Invest. *52*, 528–532, 1973.

A. Burger and S. H. Ingbar: A specific binding protein for tetraiodothyroacetic acid. Clinical Research *21*, 487, 1973.

A. Burger and S. H. Ingbar: A competitive protein binding assay for tetraiodothyroacetic acid. Acta Endocrinol. Suppl. *177*, 107, 1973.

H. Zurcher, C. Sakoloff, A. Burger et M. B. Vallotton: Importance clinique de la triiodothyronine sérique. Schweiz. Med. Wschr. *103*, 1710–1713, 1973.

L. C. Wood, A. Burger, M. Peterson and S. H. Ingbar: Induction of a LATS-like response by thyroglobulin in the McKenzie assay system. Endocrinology *92*, 1538–1543, 1973.

A. Burger: Klinische und pathophysiologische Aspekte des Trijodothyronins. Ther. Umsch. *30*, 698–700, 1973.

H. Bürgi, K. Zuppinger, H. P. Köchli und A. Burger: Familiäre Störungen des thyroxinbindenden Globulins als Ursache irreführender Serumthyroxinwerte. Schweiz. Med. Wschr. *104*, 1141–1147, 1974.

A. Burger: Thyroxin Radioimmunoassay. In: Clinical Biochemistry Principles and Methods. H. Ch. Curtius and M. Roth (eds), Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1974, pp. 881–884.

A. Burger and S. H. Ingbar: Labelling of thyroid hormones and their derivatives. Endocrinology *94*, 1189–1192, 1974.

V. Stacheli, M. B. Vallotton and A. Burger: Detection of human anti-thyroxine and anti-triiodothyronine antibodies in different thyroid conditions. J. Clin. Endocrinol. Metab. *41*, 669–675, 1975.

A. Burger, C. Sakoloff, V. Stacheli, M. B. Vallotton and S. H. Ingbar: Radioimmunoassays of 3,5,3′-triiodo-L-thyronine with and without a prior extraction step. Acta Endocrinol. *80*, 58–69, 1975.

A. Burger and M. B. Vallotton: The metabolism of tetraiodothyroacetic acid and its conversion to triiodothyroacetic acid in man. In: Thyroid hormone metabolism, W. A. Harland and J. S. Orr (eds), Academic Press, 1975, pp. 223–239.

A. G. Vagenakis, A. Burger, G. I. Portnay, M. Rudolph, J. T. O'Brian, F. Azizi, R. A. Arky, P. Nicod, S. H. Ingbar and L. E. Braverman: Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. J. Clin. Endocrinol. Metab. *41*, 191–194, 1975.

A. Burger, A. Reinharz and S. H. Ingbar: High-affinity binding of tetraiodothyroacetic acid by a prealbumin in normal rabbit serum. Endocrinology *97*, 919–923, 1975.

A. Burger, P. Suter, P. Nicod, M. B. Vallotton: Reduced active thyroid hormone levels in acute illness. Lancet *i*, 653–655, 1976.

P. Nicod, A. Burger, V. Staeheli and M. B. Valloton: A radioimmunoassay for 3,3′,5′-triiodo-L-thyronine in unextracted serum: method and clinical results. J. Clin. Endocrinol. Metab. *42*, 823–829, 1976.

A. Melander, K. Bülow, A. Burger, L. E. Ericson, S. Ingemansson, J.-G. Ljunggren, K.-A. Norberg, B. Persson, S.-B. Sundqvist, F. Sundler, S. Tibblin and U. Westgren: Influence of the sympathetic nervous system on thyroid activity in man. In: Thyroid Research. Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston, 1975. J. Robbins and L. E. Braverman (eds) Excerpta Medica, American Elsevier Publishing Co., 1976, pp. 100–102.

U. Westgren, A. Burger, S. Ingemansson, A. Melander, S. Tibblin and E. Wahlin: Peroperative studies on thyroid activity: Secretion of T4, T3 and «reverse T3» rT3 in normal man. In: Thyroid Research. Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston, 1975. J. Robbins and L. E. Braverman (eds) Excerpta Medica, American Elsevier Publishing Co., 1976, pp. 226–228.

A. Burger and M.B. Vallotton: The metabolism of ^{125}I-3,5,3′-triiodothyroacetic acid (triac) and its conversion to tetraiodothyroacetic acid. In: Thyroid Research. Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston, 1975. J. Robbins and L. E. Braverman (eds) Excerpta Medica, American Elsevier Publishing Co., 1976, pp. 282–285.

A. Burger, D. Dinichert, P. Nicod, M. Jenny, T. Lemarchand-Béraud and M. B. Vallotton: Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. J. Clin. Invest. *58*, 255, 1976.

A. Burger: Reduced active thyroid-hormone levels in acute illness. The Lancet, July 1976, p. 97 (Letter to the Editor).

A. Burger, Th. Bürer, P. Sizonenko, G. Lacourt: Reverse T3 in screening for neonatal hypothyroidism. The Lancet, July 1976, p. 39 (Letter to the Editor).

P. Nicod, A. Burger, G. Strauch, A. G. Vagenakis and L. E. Braverman: The failure of physiologic doses of reverse T3 to effect thyroid-pituitary function in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. *43*, 478, 1976.

M. Birkhäuser, Th. Burer, R. Busset, A. Burger: Diagnosis of Hyperthyroidism when serum-thyroxine alone is raised. The Lancet; July 9, 1977, 53–56, 1977.

A. Burger, C. Sakoloff: Serum 3,3′-L-Diiodothyronine, a direct radioimmunoassay in human serum: method and clinical results. J. Clin. Endocrinol. Metab. *45*, 384, 1977.

Z. Eisenstein, S. Hagg, A.G. Vagenakis, S. L. Frang, B. Ransil, A. Burger, A. Balsam, L. E. Braverman and S. H. Ingbar: Effect of starvation on the production and peripheral metabolism of 3,3′,5′-triiodothyronine in euthyroid, obese subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab., in press.

H. Bürgi, C. Wimpfheimer, A. Burger, W. Zaunbauer, H. Rösler and Th. Lemarchand-Béraud: Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triidothyronine after radiographic contrast agents. J. Clin. Endocrinol. Metab. *43*, 1203, 1976.

M. C. Benson, J. P. Liu, Y. P. Huang, A. Burger and R. S. Rivlin: Differential Effects of Triiodothyronine and 3,5-Dimethyl-3′-Isopropyl-L-Thyronine Treatment of Maternal Rats upon Hepatic L-Triiodothyronine Aminotransferase Activity in Fetal Rats. Endocrinology 102, 2, 562, 1978.

B. Biron, A. Burger, A. Chinet, T. Clausen and R. Dubois-Ferrière: Thyroid Hormones and the Energetics of active Sodium – Potassium Transport in Mammalian Skeletal Muscles. J. Physiol. (1979) 297, 47–60.

A. G. Burger, D. Engler, C. Sakoloff and V. Staeheli: The Effects of Tetraiodothyroacetic and Triiodothyroacetic Acids on Thyroid Function in euthyroid and hyperthyroid Subjects. Acta Endocrinol. (Kbh) 92 (1979), 455–467.

C. Wimpfheimer, E. Saville, M. J. Voirol, E. Danforth and A. G. Burger: Starvation – Induced Decreased Sensitivity of Resting Metabolic Rate to Triiodothyronine. Science 205 (1979) 1272–1273.

E. Danforth, E. S. Horton, M. O'Connell, E. A. H. Sims, A. G. Burger, S. H. Ingbar, L. Braverman and A. G. Vagenakis: Dietary-Induced Alterations in Thyroid Hormone Metabolism during Overnutrition J. Clin. Invest. 64 (1979) 1336–1347.

R. L. Galeazzi and A. G. Burger: The Metabolism of 3,3′-Diiodothyronine in Man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 (1979) 148–151.

A. G. Burger, M. Berger, K. Wimpfheimer and E. Danforth: Interrelationships between Energy Metabolism and Thyroid Hormone Metabolism during Starvation in the Rat. Acta Endocrinol. (Kbh) 93 (1980) 322–331.

A. G. Burger, M. Weissel and M. Berger: Starvation Induces a partial failure of Triiodothyronine to inhibit the Thyrotropin response to Thyrotropin releasing Hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 (1980).

E. Saville and A. G. Burger: Starvation – Induced partial resistance of resting metabolic rate to Triiodothyronine. Thyroid Research VIII (1980). 321–323 (Ed. Australian Academy of Science, Canberra).

A. G. Burger: Qualitative and Quantitative aspects of Thyroxine metabolism. Endocrinology (1980). 223–226 (Ed. I. A. Cumming, J. W. Funder, F. A. O. Mendelsohn, Aust. Ac. Sc. Canberra).

EIN VIERTELJAHRHUNDERT NACH ENTDECKUNG DES AKTIVSTEN SCHILDDRÜSENHORMONS (TRIJODOTHYRONIN)

PD Dr. med. Albert Burger

Die klassischen Mangelzustände an Schilddrüsenhormonen, die zum wohlbekannten Bild der Hypothyreose führen, sind schon lange bekannt. Sie lassen sich, wenn früh erkannt, gut behandeln. Diese therapeutischen Erfoge waren kein Ansporn zur Erforschung der Wirkung der Schilddrüsenhormone, da das Problem praktisch gelöst schien. Ein neuer Ansporn war die Entdeckung eines klinischen Syndroms, das nichts mit der klassischen Symptomatik der Hypothyreose zu tun hat. Es wird bei vielen allgemein kranken Patienten angetroffen, zum Beispiel bei Herzinfarkt, schweren Infektionskrankheiten und terminalen Karzinompatienten. Wir wissen heute, dass fast all diese Patienten nur geringe Mengen aktives Schilddrüsenhormon haben, also diesbezüglich sich in einer ähnlichen Situation befinden wie Patienten mit klassischer Hypothyreose. Die Bedeutung dieses Befundes ist noch schleierhaft. Es ist aber sicher interessant, kurz die Entwicklung durchzugehen, die zur Erkenntnis dieses hormonalen Zustandes geführt hat.

Von 1915 bis 1924 gelang es Kendall und Sir Harrington, die Struktur des quantitativ wichtigsten Schilddrüsenhormons, das Thyroxin (T4), zu isolieren und auch zu synthetisieren (1, 2). Sie konnten feststellen, dass es vier Jodatome enthielt, eine für ein Hormon ganz ungewöhnliche Eigenschaft, denn es macht seine Synthese von genügender Jodzufuhr abhängig. Von 1924 bis 1972 herrschte die Meinung, dass das T4 das aktive Schilddrüsenhormon sei. Im Serum ist es auch bei weitem das quantitativ wichtigste Hormon, und dessen einfache Bestimmung als Eiweiss gebundenes Jod (PBI) war für viele Jahre den Klinikern eine grosse Hilfe. Dagegen blieben die meisten grundlegenden Studien, die versuchten, die Wirkung der Schilddrüsenhormone mit Hilfe des T4 zu erklären, erfolglos.

27 Jahre nach der erfolgreichen Synthese des Thyroxins gelang es Dr. J. Gross und Professor Pitt-Rivers, ein anderes aktives Prinzip aus der Schilddrüse zu isolieren, das Trijodothyronin, das sich vom Thyroxin nur durch das fehlende Jodatom am Phenolring unterschied (3). Später wurden noch andere Hormone in der Schilddrüse entdeckt, zum Beispiel das Calcitonin, das mit der klassischen Schilddrüsenhormonfunktion nichts zu tun hat. Nach der Vollsynthese des Trijodothyronins konnte seine biologische Aktivität im Tier und bei Menschen geprüft werden. Es war etwa dreimal aktiver als Thyroxin. Nur war sein Anteil in der Schilddrüse so klein, nicht mehr als 2 bis 3 % des Thyroxins, so dass seine physiologische Bedeutung sehr fragwürdig schien. Zudem war in den ersten Jahren nach seiner Entdeckung der Nachweis des Trijodothyronins im Blut sehr umstritten, so dass sich die meisten Autoren fragten, ob es denn überhaupt von der Schilddrüse sekretiert würde. Das Interesse am Trijodothyronin sank deshalb, und es ist das Verdienst von Herrn Prof. H. Studer und seinen Mitarbeitern, auf die Bedeutung des Trijodothyronins in einer speziellen Situation hingewiesen zu haben (4). Sie zeigten, dass bei Jodmangel die Synthese und die Sekretion der Schilddrüsenhormone sich zugunsten des Trijodothyronins verlagern. Dies ist ein gutes Beispiel, wie sich die Natur anpasst, mit weniger Jod ein aktiveres Hormon zu bilden. Erst in den siebziger Jahren kam es zur grundlegenden Erschütterung unserer Vorstellungen über die relative Bedeutung von Trijodothyronin und Thyroxin. Das Verdienst ist weitgehend Berson und Yalow zuzuschreiben, die mit der Erfindung des Radioimmunoassays vielen klinischen Forschern ermöglichten, in kleinsten Konzentrationen zirkulierende Hormone nachzuweisen. Die Anwendung dieser Technik für die Schilddrüsenhormone erlaubte es, eine grosse Zahl neuer Erkenntnisse zu gewinnen (5):

1. Zuerst konnte der alte Zweifel, ob Trijodothyronin wirklich im Blut zirkuliere, behoben werden. Seine Konzentration ist aber, verglichen mit derjenigen des Thyroxins, verschwindend klein.
2. Die Konzentration im Blut sagte aber nichts über die täglich verbrauchten Mengen aus. Kinetische Studien zeigten, dass dem

Trijodothyronin eine viel wichigere Rolle zukam, denn die täglich verbrauchten Mengen von Trijodothyronin betragen ungefähr 40 % des verbrauchten Thyroxins.

3. Das von der Schilddrüse sekretierte Trijodothyronin stellt nur eine kleine Fraktion (~ 20 %) des gesamten Trijodothyronins dar; Trijodothyronin ist vor allem ein Abbauprodukt des Thyroxins.
4. Thyroxin wird daher kontinuierlich zu etwa einem Drittel zu Trijodothyronin umgewandelt, so dass es eigentlich nahe liegt, anzunehmen, dass Thyroxin inaktiv oder sehr wenig aktiv ist. Diese Umwandlung wird in Geweben erreicht, die mit der Schilddrüse nichts zu tun haben, wie Leber, Niere und Skelettmuskulatur. Thyroxin wird deshalb von vielen Forschern als Prohormon betrachtet, eine Ansicht, die derjenigen vor 1970 voll widerspricht.

Das Bild wurde noch komplizierter, als entdeckt wurde, dass im Blut ein chemisch spiegelbildliches Trijodothyronin vorhanden war, das ganz allgemein «reverse Trijodothyronin» genannt wird. Diesmal handelt es sich um ein inaktives Abbauprodukt des Thyroxins, dessen Funktion zurzeit vollkommen unklar ist (Abbildung 1).

Anfänglich haben wir den Vergleich zwischen dem allgemein kranken Patienten und einem hypothyreoten Patienten gezogen. Die klinischen Unterschiede sind eindeutig, indem der allgemein kranke Patient keine klassischen Symptome der Hypothyreose hat. Die Veränderungen seiner Schilddrüsenhormone sind auch anders, das Trijodothyronin kann praktisch unmessbar werden, das reverse Trijodothyronin dagegen ist meistens erhöht, und das Substrat dieser beiden Schilddrüsenhormonmetabolite, das Thyroxin, ist weitgehend unverändert. In der echten Hypothyreose dagegen sind Thyroxin, Trijodothyronin und reverse Trijodothyronin erniedrigt und steigen unter oraler Thyroxin-Therapie an. Wir wissen heute, dass sich beim Fasten ganz ähnliche Schilddrüsenhormonveränderungen ergeben, und diese Tatsache erlaubte es, die Mechanismen zu studieren, die zur starken Reduktion des aktivsten Schilddrüsenhormons führen können (Abbildung 2).

Die Ernährung, und zwar die Kohlehydrate, hat hier eine Schlüsselstellung, obwohl die genauen biochemischen Mechanismen noch

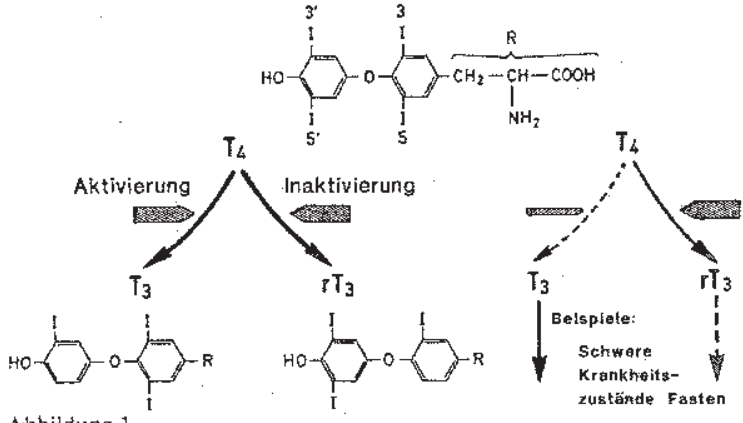


Abbildung 1

Schematische Darstellung des Thyroxin-(T4-)Abbaus. Oben die Struktur des T4, zur Linken der Abbau zum Trijodothyronin (T3), der eine Aktivierung darstellt, und der Abbau zum reverse Trijodothyronin (rT3), das nicht aktiv ist. Rechts ist der veränderte Abbau bei allgemein kranken Patienten und beim Fasten angegeben. Unter diesen Bedingungen wird viel weniger aktives Trijodothyronin produziert.

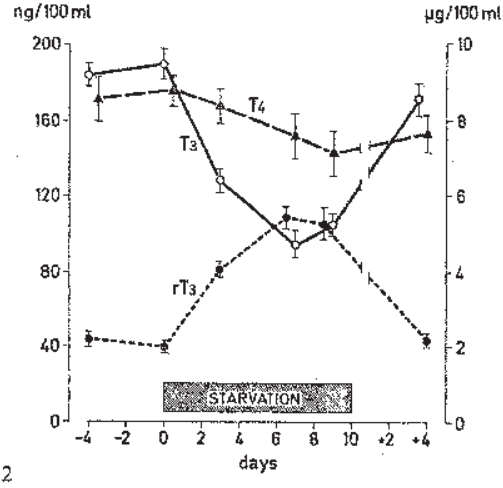


Abbildung 2

Der zeitliche Verlauf der Schilddrüsenhormone während des Fastens. Es kommt zu einem fast spiegelbildlichen Abfallen des Trijodothyronins und Ansteigen des reverse Trijodothyronins.

nicht klar sind. Es scheint aber sicher zu sein, dass kleine Mengen von Kohlehydraten beim Versuchstier und beim Menschen zu einer raschen Normalisierung des Trijodothyronins führen (6, 7). Mit anderen Worten, die Produktion des Trijodothyronins unterliegt einer ganz spezifischen Stoffwechsellage, die vorwiegend durch Kohlehydratzufuhr und kaum durch Fettzufuhr kontrolliert wird. Die genauen biochemischen Mechanismen, die dieser Regulation unterliegen, sind noch nicht klar. Auch ist es unwahrscheinlich, dass der Kohlehydratstoffwechsel für alle Zustände eines reduzierten Trijodothyronin-Spiegels beim allgemein kranken Patienten verantwortlich ist.

Die wesentliche Frage, die diese hormonellen Veränderungen aufwirft, ist die Bedeutung dieses pseudohypothyreoten Zustandes. Dies eröffnet ein Kapitel, das in den letzten zehn Jahren intensiv studiert wurde. Wir wissen, dass die Therapie mit Schilddrüsenhormonen in einem hypothyreoten Patienten den Sauerstoffverbrauch und die Herzfrequenz steigert; viele andere altbekannte klinische Kriterien verbessern sich. Unsere Kenntnis, wie dies das Trijodothyronin bewirkt, ist spärlich. Wir wissen aber, dass dessen Wirkung über den Zellkern geht. Der Zellkern wird heute als wesentlichster Organisator der zellulären Proteinsynthese betrachtet, die ihrerseits unter vielen hormonalen Einflüssen steht. Für das Trijodothyronin gelang es Oppenheimer und seiner Gruppe, einen Angriffspunkt im Kern nachzuweisen, der sogenannte Trijodothyronin-Rezeptor, der durch das in den Kern transportierte Trijodothyronin aktiviert wird (8). Die Kette von Vorgängen zwischen der initialen Wirkung am Kern und dem Effekt auf den Sauerstoffverbrauch ist aber noch lang. Diese Vorgänge wären kaum von Interesse, wenn jede Aktivierung unweigerlich einen Effekt erzielen würde. Die neuesten Untersuchungen aus unserem Laboratorium widerlegen diese Annahme. Wir konnten nachweisen, dass die fastende hypothyreote Ratte ihren Sauerstoffverbrauch auf eine Standard-Trijodothyronin-Dosis viel weniger steigert als das ernährte Tier. Somit ist die Aktivierung des Trijodothyronin-Rezeptors im Kern nicht allein für die Wirksamkeit des Hormons ausschlaggebend, andere Faktoren müssen seine Wirk-

samkeit beeinflussen (9). Einer von ihnen ist wiederum der Ernährungszustand und ganz besonders die Zufuhr von Kohlehydraten, die schon in kleinsten Mengen die verminderte Wirksamkeit des Trijodothyronins aufheben können (Abbildung 3).

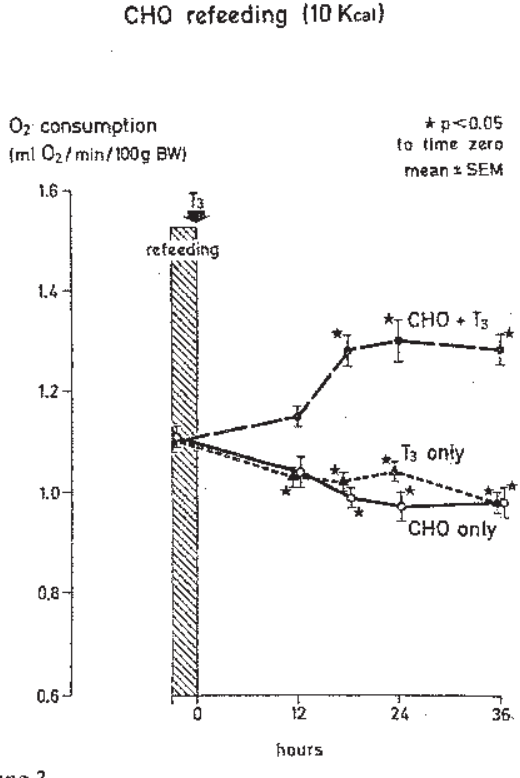


Abbildung 3
Die Wirkung des Trijodothyronins auf den Sauerstoffverbrauch der ruhenden Ratte. Wenn die Tiere fasten, ist die hier verwendete Trijodothyronin-Dosis in hypothyreoten Tieren wirkungslos (siehe: T3 only). Eine minimale Zufuhr von Kohlehydraten (siehe: CHO only) ist ebenfalls wirkungslos. Die Kombination von Kohlehydraten und Trijodothyronin macht das Trijodothyronin wieder wirksam (siehe: CHO + T3).

Diese Experimente zeigen also ganz eindeutig, dass die Wirkung der Schilddrüsenhormone auch nach Eintreffen am Wirkungsort stark variieren kann und dass diese Variation Ausdruck gegenseitiger Beeinflussung verschiedener Faktoren auf den Kern ist. Man kann daher annehmen, dass es sich dabei um Effekte handelt, die nach dem Eintreffen des Trijodothyronins am Rezeptor wirken, oder, technischer ausgedrückt, es handelt sich um posttranskriptionelle Wechselwirkungen.

Um auf den Vergleich zwischen dem allgemein kranken Patienten und dem an einer Hypothyreose leidenden Patienten zurückzukommen, wissen wir nun, dass Serum-Konzentrationen eigentlich wenig aussagen. Beim allgemein kranken Patienten hat der Organismus die Produktion des aktivsten Schilddrüsenhormons, des Trijodothyronins gedrosselt und zusätzlich noch am Wirkungsort seine Wirkung verringert. Demgegenüber fehlen dem hypothyreoten Patienten nur die Hormone, auf die er sehr gut anspricht. Die Situation ist also diametral verschieden. Wir vermuten, dass sich der allgemein kranke Patient vor der Wirkung der Schilddrüsenhormone schützt. Es wird oft gesagt, die Schilddrüsenhormone hätten eine katabole Wirkung, mit anderen Worten, sie fördern den Abbau der wichtigen Gewebe wie Herz und Muskel. Dies ist eine oberflächliche Vereinfachung, denn es ist ja wohlbekannt, dass es ohne Schilddrüsenhormone kein Wachstum und keine Entwicklung der Gewebe gibt.

Die Forschung der letzten Jahre hat uns gestattet, viele tiefe Einblicke in die Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone zu gewinnen. Trotzalledem bleiben noch viele Fragen ungelöst. Die raschen Fortschritte der Biochemie sollten es ermöglichen, in den nächsten Jahrzehnten die Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone besser zu verstehen. Nur dann wird es möglich sein, unsere Kenntnisse sinnvoll in der medizinischen Therapie anzuwenden.

Literatur

1 Kendall E. C.: The isolation in crystaline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiologic activity. Trans. Ass. Amer. Physicians *30*, 420 (1915).

2 Harrington C. R., Barger G.: Chemistry of thyroxine III. Constitution and synthesis of thyroxine. Biochem. J. *21*, 169 (1927).

3 Gross J., Pitt-Rivers R.: 3,5,3'-Triiodothyronine: I) Isolation from thyroid gland and synthesis. Biochem. J. *53*, 645–652 (1953 a), 2) Physiological activity. Ibid. *53*, 652–657 (1953 b).

4 Studer H.: Die Regulation der Schilddrüsenfunktion bei Jodmangel, Verlag Hans Huber, Bern, 1966.

5 Burger A. G.: Qualitative and quantitative aspects of thyroxine metabolism (Übersichtsarbeit) in Endocrinology, 1980, Editors: Cumming, Funder and Mendelsohn, Australian Academy of Science.

6 Danforth E., Jr., Horton E. S., O'Connell M., Sims E. A. H., Burger A. G., Ingbar S. H., Braverman L., Vagenakis A. G.: Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. J. Clin. Invest. *64*, 1336 (1979).

7 Burger A. G., Berger M., Wimpfheimer K., Danforth E.: Interrelationships between energy metabolism and thyroid hormone metabolism during starvation in the rat. Acta Endocrinol. (Kbh) *93*, 322 (1980).

8 Oppenheimer H. H., Dillmann W. H., Schwartz H. L., Towle H. C.: Nuclear receptors and thyroid hormone action: a progress report. Federation Proc. *38*, 2154 (1979).

9 Wipfheimer C., Saville E., Voirol M. J., Danforth E., Burger A. G.: Starvation-induced decreased sensitivity of resting metabolic rate to triiodothyronine. Science *205*, 1272 (1979).

Übersicht über die bisher erschienenen Publikationen der Schriftenreihe Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta

Heft Nr. 1:

Vorwort von Bundesrat Dr. Hans Hürlimann
Biographie von Professor Dr. Max Cloëtta
Übersicht über die Stiftung Professor Dr. Max Cloëtta
Ehrentafel der Preisträger

Heft Nr. 2:

Preisverleihung 1974
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Urs A. Meyer:
«Klinische Pharmakologie – eine Herausforderung für interdisziplinäre Zusammenarbeit»

Heft Nr. 3:

Preisverleihung 1975
Festvortrag des Preisträgers Dr. med. Hans Bürgi:
«Die Bekämpfung des Kropfes in der Schweiz. Ein Beispiel der Zusammenarbeit zwischen Grundlagenwissenschaftern, Klinikern und Behörden»

Heft Nr. 4:

Cérémonie de remise du prix 1976
Exposé du Dr Rui C. de Sousa, sur le thème:
«La membrane cellulaire: une frontière entre deux mondes»

Heft Nr. 5:

Preisverleihung 1977
Festvortrag des Preisträgers Professor Dr. Franz Oesch:
«Chemisch ausgelöste Krebsentstehung»

Heft Nr. 6:

Preisverleihung 1978
Festvortrag des Preisträgers Dr. Susumu Tonegawa:
«Cloning of Immunoglobulin Genes»

Heft Nr. 7:

Preisverleihung 1979
Festvorträge der beiden Preisträger
Professor Dr. Theodor Koller:
«Die strukturelle Organisation des genetischen Apparates höherer Organismen»
Professor Dr. Jean-Pierre Kraehenbuehl:
«Hormonal Control of the Differentiation of the Mammary Gland»