

Table II

	Days after beginning of injections				
	0	21	35	48	60
Rat No. 1		8.9	9.1	7.2	6.1
2		9.3	8.0	6.9	5.3
3		10.1	8.5	6.2	5.4
4		10.2	9.3	7.1	6.1
5		9.2	9.4	6.3	5.8
Leukocytes × 1,000 (average)	10.0	9.5	8.8	6.7	5.7
Total podophyllin injected: 10.50 mg per rat					

H. J. SÁNCHEZ CABALLERO and J. ERGUETA COLLAO

Facultad de Ciencias Médicas Instituto de Fisiología,
Buenos Ayres, March 30, 1949.*Zusammenfassung*

Wiederholte Injektionen von Podophyllin verursachen bei weißen Ratten eine Leukopenie. Gegenüber der Norm wird die Zahl der Leukozyten um ungefähr 40% vermindert.

Influence de la concentration en calcium, potassium et magnésium du liquide céphalo-rachidien sur la consommation d'oxygène

Comme nous l'avons rapporté dans une communication antérieure¹ les modifications de la teneur en ions calcium, magnésium et potassium du liquide céphalorachidien exercent une influence considérable sur les mouvements respiratoires chez le chien, tant en ce qui concerne l'amplitude que la fréquence respiratoires. Ces observations, ainsi que celles de J. K. MERLIS², de C. B. B. DOWNMAN et C. C. MACKENZIE³ et de C. B. HUGGINS et A. B. HASTINGS⁴, qui avaient observé des modifications importantes du tonus musculaire après injection de ces divers ions dans le liquide céphalorachidien, nous ont amené à l'étude de la consommation d'oxygène sous l'influence des modifications de la concentration des ions calcium, potassium et magnésium dans le liquide céphalo-rachidien. Nos expériences ont été exécutées sur des chiens, anesthésiés à la morphine-chloralosane; pour déterminer la consommation d'oxygène, nous avons fait usage d'un appareil à métabolisme de KROGH. La perfusion des centres nerveux était assurée par une aiguille fixée à demeure dans un ventricule latéral permettant d'amener dans ce ventricule des solutions de compositions variées, préalablement chauffées à la température de l'animal; une seconde aiguille, placée dans l'espace sous-occipital, assurait l'écoulement de ce liquide de perfusion⁵. Voici brièvement les résultats obtenus:

1° L'installation de la perfusion des centres nerveux au moyen d'un liquide de base, contenant 0,139 g de chlorure de calcium, 0,246 g de chlorure de potassium et 0,114 g de chlorure de magnésium par litre, ne modifie nullement la consommation d'oxygène de l'animal.

¹ J. M. VERSTRAETEN, Arch. int. Pharmacodyn. 77, 52 (1948).

² J. K. MERLIS, Amer. J. Physiol. 131, 67 (1940).

³ C. B. B. DOWNMAN and C. C. MACKENZIE, Lancet 2, 471 (1943).

⁴ C. B. HUGGINS and A. B. HASTINGS, Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 30, 459 (1933).

⁵ I. LEUSEN, Arch. int. Pharmacodyn. 75, 422 (1948).

2° Le passage du liquide de base à une solution riche en ions calcium (1 g CaCl₂ par litre) provoque une diminution d'environ 25% de la consommation d'oxygène.

3° Un liquide de perfusion privé de calcium détermine, par contre, une augmentation notable de la consommation d'oxygène (40% en moyenne).

4° L'excès de potassium dans le liquide de perfusion provoque également une augmentation considérable de la consommation d'oxygène, celle-ci atteignant en moyenne 35% pour une concentration de 1 g de chlorure de potassium par litre.

5° L'absence de potassium dans le liquide de perfusion ne donne lieu à aucune modification dans la consommation d'oxygène de l'animal.

6° L'augmentation des ions magnésium dans le liquide de perfusion détermine une diminution de la consommation d'oxygène, atteignant en moyenne 18% lorsque la concentration de chlorure de magnésium est portée à 1 g par litre.

7° Un liquide privé de magnésium ne provoque pas de changement notable dans la consommation d'oxygène.

J. M. VERSTRAETEN

Laboratoire de pathologie et de thérapeutique générales de l'Université de Gand (Belgique), le 20 janvier, 1949.

Summary

(1) The installation of the perfusion of the cerebral ventricles with a solution having nearly the same composition as the normal cerebrospinal fluid has no effect on the oxygen consumption of the animal.

(2) A solution with a calcium excess produces a decrease of the oxygen consumption.

(3) A perfusion with a calcium free solution increases the oxygen consumption.

(4) An excess of potassium in the solution which is used for the perfusion, increases also the oxygen consumption.

(5) A solution without potassium does not modify the oxygen consumption.

(6) An increase in the concentration of magnesium produces a decrease of the oxygen consumption of the animal.

(7) The absence of magnesium has no remarkable effect on the oxygen consumption.

Das Eindringen von Sulfanilamid in die Lymphknoten

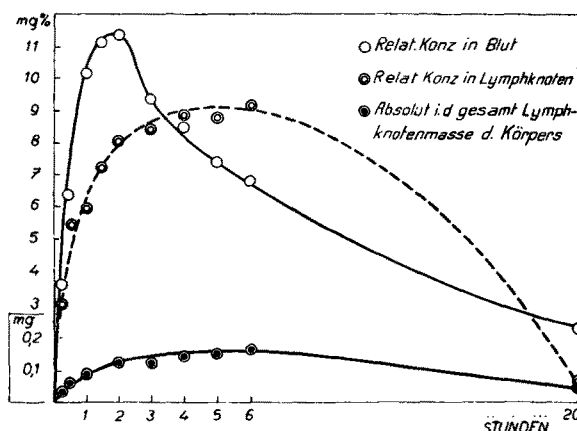
In den Arbeiten, die sich mit der Aufnahme und der Verteilung von Sulfonamiden in den Körpergeweben befassen¹, wurde das lymphatische System recht wenig beachtet. Um die chemotherapeutische Wirkung verstehen zu können, ist es indessen wichtig, zu wissen, in welchem Ausmaß diese Substanzen in die Lymphknoten eindringen.

Die im folgenden beschriebenen Versuche wurden mit Sulfanilamid als Modellstoff an 28 Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 2942 ± 62 g durchgeführt. Jedes Tier bekam mittels Schlundsonde eine einmalige Gabe von 0,25 g/kg; es wurde dann nach einer bestimmten Zeit (15 Min. bis 20 Stdn.) getötet. Die großen Knoten des intestinalen Lymphzentrums (Lymphonodi mesenterici) wurden herauspräpariert, gewogen, zerrieben und dreimal mit viel Wasser extrahiert. Das freie, chemotherapeutisch wirksame Sulfanil-

¹ Angaben siehe bei P. EGGER, helv. med. acta, Ser. A, Suppl. XVII, Beilage zu Vol. 12, Fasc. 6 (1945).

amid ließ sich dann im entweißten Filtrat mittels der MARSHALL'schen Methode¹ photometrisch bestimmen. Bis zum Moment der Tötung wurde auch der Sulfanilamidspiegel im peripheren Blut verfolgt.

Die Ergebnisse sind aus dem Diagramm zu ersehen. Übereinstimmend mit unseren früheren Versuchen² erreicht der Sulfanilamidspiegel im Blut sein Maximum in der zweiten Stunde. In den Lymphknoten steigt die Konzentration langsamer an, erreicht dementsprechend später ihren Höhepunkt und fällt nicht so schnell ab wie im Blut. Im Maximum ist zwar in den Knoten ver-



gleichsweise 2,5 mg% weniger Sulfanilamid vorhanden, doch bleibt dieser Wert, wie aus der Kurve erkennbar ist, während zweier Stunden fast unvermindert bestehen.

Im Zusammenhang mit diesen Beobachtungen wollten wir ermitteln, wie groß die Sulfanilamidmenge ist, die in sämtliche Lymphknoten gelangt. Es wurden bei 10 Tieren, soweit als möglich, alle Knoten der wichtigsten Lymphzentren herauspräpariert und ihr Gewicht bestimmt. Dann konnte nach den aus den Lymphonodi mesenterici erhaltenen Werten die Gesamtmenge des Medikaments in allen Lymphknoten errechnet werden. Eine entsprechende Kurve ist in der Abbildung eingezeichnet. Die derart erhaltenen Zahlen sind natürlich nur approximativ und können kaum einen Anspruch auf Genauigkeit machen; doch sind sie von einigem Interesse. Nur ein Bruchteil des verabreichten Sulfanilamids gelangt in die Lymphknoten; erheblich mehr geht in die Blutbahn über. Das ist nicht überraschend: das gesamte Lymphknotengewebe wiegt weniger als das Blut; überdies bewegt sich die Lymphe langsam.

Zusammenfassend geht aus unseren Experimenten folgendes hervor: Nach peroraler Verabreichung von Sulfanilamid dringt nur ein kleiner Teil in die Lymphknoten ein. Die Konzentration des nichtazetylierten Chemotherapeutikums erreicht dort Werte, die niedriger sind als im Blut, aber länger als dort auf derselben Höhe bleiben. Für eine chemotherapeutische Wirkung sind sie ausreichend. Der bakteriostatische Effekt wird sich dementsprechend in den Lymphknoten durchaus geltend machen können; man wird mit ihm auch praktisch rechnen dürfen.

Nach Abschluß unserer Versuche erfuhren wir, daß bereits FABRE, RÉGNIER und GRASSET³ den Sulfanil-

amidspiegel in der Lymphe von Hunden geprüft hatten. Ihre Resultate sind im Einklang mit unseren Ergebnissen: nach peroraler Verabreichung gibt es Konzentrationen des Sulfanilamids in der Lymphe, die gut mit den von uns ermittelten Werten in den Lymphknoten übereinstimmen.

J. ŘEŘÁBEK

Institut für experimentelle Biologie, Medizinische Fakultät der Karlsuniversität, Prag, den 23. Dezember 1948.

Summary

The penetration of sulfanilamide into the lymphatic glands in rabbits has been studied. The total quantity of this compound which appears in the glands is small but the relative concentration draws near to the concentration in the blood and reaches the values which are sufficient for an antibacterial effect.

Pathological Role of *d, l*- α -Tocopherol in Premature New-born

(The effect of vitamin E on premature new-born suffering from sclerødema.)

The sclerødema of premature new-born disappears if to the patient is given *d, l*- α -tocopherol acetate (Ephynal Hoffmann la Roche) in a daily dosis of 10 mg *per os* within two days. At the same time diuresis occurs and the weight of the child decreases. Therefore, a precautionous dosage has been employed¹: for two days 5 mg are given daily. If the process persists and no weight loss occurs, daily 5 mg are given for at most 5 days and the urinary output and body weight are carefully observed. The prognosis of this condition has considerably changed since the advent of this therapy. Earlier, the death-rate due to sclerødema of premature new-born was 75 p. c. In the last 2 years, i. e. since vitamin E has been applied, the death-rate was, on the basis of a larger material, 5–15 p. c.², a strikingly low number for healthy premature new-born also. The bad prognosis of the condition is due to the oedema of vital organs:—accumulated fluid was found *ad post mortem* examinations in the brain, kidneys, meninges and serous cavities. These data are in accordance with the experimental results of DAM and GLAVIND³, BIRD and CULTON⁴, PAPPENHEIMER⁵ and GOETTSCH⁶, found in chicken. The sclerødema is but a partial phenomenon of the process. Its presence is a sign of interior oedemas. Vitamin E exerts a draining effect on both. The disease occurs on the 2nd or 3rd day, mostly with new-born weighing over 1.500 g. At this age they are very sensitive to the vitamin. The later its application the less the diuresis. In new-born of normal fluid balance the vitamin has no diuretic effect. In children's oedemas of other origin it is inefficacious. Therefore, cautious dosage is imperative in sclerødema only, whereas in other cases of oedema high doses may be safely given. No action is exerted after intramuscular administration. If early milk secretion ensues vitamin E

¹ F. GERLÓCZY and C. NÁVORI, Pæd. Dan. 2, 266 (1947); Erratum Pæd. Dan. 3, 58 (1948).

² F. GERLÓCZY, Ann. Pæd., in print; Pæd. Dan., in print.

³ H. DAM and J. GLAVIND, Nature 142, 1077 (1938).

⁴ H. R. BIRD and T. G. CULTON, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 44, 543 (1940); J. Nutrit. 19, 15 (1940).

⁵ A. M. PAPPENHEIMER, Amer. J. Path. 18, 169 (1942).

⁶ A. M. PAPPENHEIMER and M. GOETTSCH, J. Exp. Med. 53, 11 (1931).

¹ E. K. JR. MARSHALL, J. Biol. Chem. 122, 262 (1937).

² J. ŘEŘÁBEK, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 200, 692 (1943).

³ M. R. FABRE, M. T. RÉGNIER und M. E. GRASSET, Ann. Pharm. Franc. 5, 585 (1947).