

liative, the patient dying at 14 weeks after the beginning of the course of injections.

No histological evidence of toxic effects on any normal organs and tissues attributable to the compound has been found. The earlier cytological changes produced by the compound alone will be reported elsewhere. Probably the first change is temporary cell oedema, but the most obvious change is mitotic inhibition, with cytoplasmic and nuclear enlargement in some cells, and formation of bi- and multinucleate cells, with large nucleoli and chromo-centres. Although with the high concentrations used, chromosome stickiness and nuclear pyknosis are produced, appearances suggesting fragmentation of chromosomes can almost always be found. Anaphase bridges are only rarely produced by the compound alone, unlike X-rays.

Acknowledgements. The preparation of the compound used was "Synkavit" manufactured by Roche Products Ltd., of Welwyn Garden City. I wish to thank Dr. F. WRIGLEY for supplies of the compound.

I wish to thank Mr. E. W. MITCHELL for his skilled technical help in the preparation of the photomicrographs, and Dr. A. M. BARRERT, of the University Department of Pathology, for the sections.

J. S. MITCHELL

Department of Radiotherapeutics, University of Cambridge, April 5, 1949.

Summary

Un certain nombre de malades atteints de diverses tumeurs malignes avancées ont été traités avec de fortes doses de tétra-sodium-2-méthyl-1,4-naphto-hydroquinone diphosphate, traitement combiné dans la plupart des cas à une thérapie palliative par les rayons X.

Les expériences histologiques confirment la réponse positive, obtenue par l'action des rayons X combinés à celle de la substance en question, dans un cas avancé de carcinome de la peau faciale, auparavant réfractaire au traitement par les rayons X. En outre, dans un cas de métastases de nœuds lymphatiques d'un adénocarcinome primaire du colon, les documents histologiques montrent la régression et la dégénérescence des cellules de la tumeur, effets exclusivement attribuables à la substance appliquée.

Der Übertritt von Fluorescein aus dem Blut ins Kammerwasser des normalen Menschen

Das Problem, ob Kammerwasser durch das Auge strömt oder ob nur ein Diffusionsaustausch zwischen Blut und Kammerwasser stattfindet, ist heute durch die Entdeckung der Kammerwasservenen beim Menschen¹ im Sinne der Strömung entschieden. Die nächsten Fragen, die sich aufdrängen, sind: 1. Wird das Kammerwasser des Menschen durch einen sekretorischen oder nur durch einen Filtrationsprozeß geliefert, und 2. wie groß ist die Durchflußmenge pro Minute?

Mit einem besonderen Spaltlampenfluorometer das wir andernorts beschrieben haben², wurde der Verlauf des Kammerwassergehalts an Fluorescein in 10 normalen Augen verfolgt, nachdem die Versuchspersonen 4 cm³ 10%iger Fluorescein/Natrium-Lösung intravenös erhalten hatten. Die Fluoresceinkonzentration der Vorderkammer wurde mit dem Ablauf der Konzentrationsänderung des Blutultrafiltrats verglichen. Es ergibt sich (Tabelle, Stab 6), daß regelmäßig die maximale Kon-

zentration des Fluoresceins in der Vorderkammer eine Zehnerpotenz niedriger ist als das gleichzeitige Konzentration des freien Fluoresceins im Blute. Wasser tritt also beim normalen Menschen fluoresceinärmer in die Vorderkammer ein, als das Ultrafiltrat des Blutes ist. Der Vorgang der Kammerwasserbildung kann also keine Ultrafiltration sein.

Ausgehend von der bewiesenen Strömung des Kammerwassers ergibt die mathematische Analyse, daß, von der 20. bis zu der 25. Minute nach der intravenösen Fluoresceinjektion angefangen, der folgende Differentialansatz gültig ist:

dc_v/dt = (k_1 + k_2) c_BI - (k_1 + v) c_v

Darin bedeutet c_v Konzentration des Fluoresceins in der Vorderkammer, c_BI die gleichzeitige Blutkonzentration an freiem (ultrafiltrablem) Fluorescein. k_1 ist eine Konstante, die der Diffusion des Fluoresceins in und aus der Vorderkammer durch die Irisvorderfläche zugeordnet ist, k_2 eine Konstante, die den Eintritt des Fluoresceins aus der Hinterkammer in die Vorderkammer charakterisiert. v ist der Bruchteil des Vorderkammervolumens, der pro Minute durch Strömung ersetzt wird, wenn die Zeit in Minuten gerechnet wird. k_1, k_2 und v haben gleiche Dimension. (k_1 + k_2) charakterisiert also den Eintritt von Fluorescein in die Vorderkammer, (k_1 + v) seinen Austritt. 100 · v ist das prozentuale Minutenvolumen der Vorderkammer. k_1 ist gegenüber v sehr klein, so daß v ~ k_1 + v ist. Aus der Integration der obigen Formel läßt sich k_1 + v bestimmen. Die Tabelle zeigt

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nr.	Name	Alter	Auge	Tension in mm Hg	C_v max C_BI	k_1 + v	V in mm ³	v in mm ³
1	D. Fred	32	o.d.	15	0,079	0,012	208	2,5
2	St. Max	37	o.d.	18	0,08	0,012	179	2,1
3	W. Hans	28	o.d.	17	0,082	0,012	197	2,3
4	R. Karl	29	o.d.	19	0,098	0,014	150	2,1
5	Sch. Herta	25	o.d.	21	0,067	0,01	186	1,9
6	E. Verena	19	o.d.	12	0,07	0,01	187	1,9
7	K. Hanna	21	o.d.	23	0,098	0,009	170	1,5
8	D. Gottlieb	61	o.d.		0,112	0,014		
9	B. Emma	67	o.d.	20	0,115	0,008	137	1,1
10	Ae. Rudolf	41	o.d.	16	0,16	0,008	216	1,7
					0,096	0,011 ± 0,0022		1,9

Stab 5: Augendruck in mm Hg, nicht am Tage des Versuches bestimmt.

Stab 6: Verhältnis der Fluoresceinkonzentration im Kammerwasser zur Konzentration des freien Fluoresceins im Blut zur Zeit der maximalen Konzentration in der Vorderkammer. Versuchsperson 9 und 10 litten am nichtuntersuchten Auge an einer Iridozyklitis.

Stab 7: Siehe Text.

Stab 8: Volumen der Vorderkammer.

Stab 9: Kammerwasser-Minutenvolumen in mm³.

(Stab 7), daß das prozentuale Minutenvolumen des normalen Menschen 1,1% des Kammerinhalts ist. Bestimmt man in jedem Falle das Volumen der Vorderkammer¹ (Stab 8), so erhält man das Minutenvolumen der menschlichen Vorderkammer in mm³ zu rund 2 mm³ pro Minute (Stab 9).

Eine ausführliche Mitteilung dieser Versuche erfolgt in der Zeitschrift «Ophthalmologica».

H. GOLDMANN

Universitätsaugenklinik, Bern, den 28. April 1949.

¹ K. ASCHER, Amer. J. Ophthalmol. 25, 31 (1942); 27 (1944). — H. GOLDMANN, Ophthalmologica 111, 146 (1946); 112, 344 (1946).

² H. GOLDMANN, Schweiz. Ophthalmologenkongreß 1948. Ophthalmologica 117, 240 (1949).

¹ H. GOLDMANN, Ophthalmologica 102, 7 (1941). — M. HEIM, Ophthalmologica 102, 193 (1941).

Summary

Sodium-fluorescein was injected intravenously in human beings, and the concentration of fluorescein in the anterior chamber of normal eyes was measured and compared with the blood concentration of the ultrafiltrable part of fluorescein. When the concentration in the anterior chamber is highest it is about one tenth of the blood concentration of the diffusible fluorescein at the same time. Therefore the aqueous humour cannot be formed by ultrafiltration. By means of a mathematical analysis it is possible to evaluate the output of the human aqueous humour per minute from our measurements. It is 2 mm³ per minute.

L'action de quelques dérivés de l'ergot de seigle sur la circulation rénale

Si les dérivés dihydrogénés de l'ergot de seigle sont surtout connus pour leur action sympathicolytique, ils manifestent d'autre part des propriétés vasoactives propres s'exerçant dans le sens d'une constriction¹. L'effet tensionnel de ces substances paraît conditionné par l'antagonisme de ces deux composantes. Tandis que la dihydroergotamine (DHE) élève souvent la tension artérielle chez l'homme, on observe généralement chez les hypertendus une chute de pression après l'administration de dihydroergocornine (DHO) ou d'un mélange de 3 dérivés dihydrogénés (CCK)^{2,3}. On a pu croire que la DHO était dépourvue de propriétés vasopressives directes³. Néanmoins, une analyse plus détaillée fait apparaître chez l'animal le double mécanisme de cette action vasculaire: on observe un effet hypotenseur immédiat et un effet hypertenseur secondaire. Chez l'animal néphrectomisé, le premier prédomine nettement⁴. Le rein se trouve ainsi une fois de plus au centre du problème de l'hypertension.

A la recherche d'un vasodilatateur rénal, nous poursuivons depuis un certain temps déjà des investigations destinées à préciser l'action vasculaire de ces substances sur le rein de l'homme. La communication de BLUNTSCHLI et STAUB⁴ nous incite à faire connaître certains de nos résultats.

Chez une douzaine de patients hypertendus et «normaux», nous avons déterminé suivant la technique usuelle⁵ les clearances du thiosulfate de Na (C_T) et du *p*-aminohippurate de Na (C_{PAH}) avant et après l'administration i.v. lente ou s.c. de DHE, DHO et CCK. Chez l'un de ces sujets nous avons déterminé l'extraction rénale du *p*-aminohippurate dans les mêmes conditions, à l'aide d'une sonde de Cournand introduite depuis le pli du coude dans la veine rénale droite. Nous rappelons que C_T est égale au filtrat glomérulaire et C_{PAH} aux 90 % environ du flux sanguin rénal exprimé en plasma. (Le flux sanguin réel peut être calculé, si l'on connaît l'extraction du PAH et l'hématocrite.) Durant nos expériences la pression artérielle a été mesurée au Riva-Rocci. Nous avons calculé la résistance des artères rénales en utilisant les formules de LAMPORT⁶.

Résultats

1° Des doses faibles de DHO ou de CCK (0,1 à 0,3 mg) ne produisent généralement pas d'effets appréciables sur une tension artérielle normale; chez les hypertendus, elles sont souvent dépressives. Le filtrat glomérulaire et le flux sanguin rénal ne sont pas affectés ou légèrement réduits.

2° Des doses de DHE, DHO ou CCK comprises entre 0,4 et 1,0 mg exercent sur la tension artérielle des effets divers, caractérisés souvent par une élévation consécutive à une baisse transitoire. Le filtrat glomérulaire ne varie pas de façon significative, mais le flux sanguin rénal diminue constamment dans de fortes proportions. Il s'ensuit une élévation marquée du rapport C_T/C_{PAH} (= F.F., fraction filtrée du plasma) et un accroissement considérable de la résistance rénale, celle de l'artère efférente se trouvant dans un de nos cas quadruplée (tableau I).

Tableau I

Hémodynamique rénale dans 3 cas. Les périodes sont en moyenne de 20 minutes. Les valeurs de contrôle sont données par les moyennes arithmétiques des 3 périodes précédant l'injection. P. A. = tension artérielle en mm de Hg; C_T et C_{PAH} = filtrat glomérulaire et flux plasmatique rénal en cm³/min; F. F. = C_T/C_{PAH}; R_A, R_E, et R, respectivement = résistance afférentielle, efférentielle et totale en (mm Hg. min/cm³) × 10000.

Sujet	Période	P. A.	C _{PAH}	C _T	F.F.	R _A	R _E	R
K. Hypertension essentielle	contrôle							
	1-3	180/95	524	90	0,172	778	100	878
	0,5 mg DHO i. v.:							
	4	165/90	361	67	0,185	957	159	1116
	0,5 mg DHO i. v.							
	5	185/110	393	92	0,234	1095	207	1302
S. Néphrite	contrôle							
	1-3	140/80	868	106	0,121	312	37	349
	1,0 mg CCK i. v.:							
	4	145/80	617	93	0,151	444	73	517
	5	150/75	697	118	0,170	390	75	465
	6	150/85	569	95,5	0,168	522	87	609
R. Psychopathie	contrôle							
	1-3	115/68	465	77,5	0,167	318	107	425
	0,5 mg DHE i. v.:							
	4	130/80	429	81,0	0,189	512	133	645
	0,2 mg DHE i. v.:							
	5	140/80	356	79	0,222	625	208	833
	6	135/80	362	75,5	0,209	600	193	793

Tableau II

Extraction du *p*-aminohippurate de Na (PAH). Concentrations de PAH dans la veine rénale (RPAH) et dans le sang périphérique (PPAH) en mg %.

Temps	R _{PAH}	P _{PAH}	Extraction _{PAH}
Contrôle	0,32	2,20	0,855
0,7 mg CCK i. v.:			
25' après injection	0,27	2,47	0,89
40' après injection	0,34	2,47	0,865

¹ E. ROTHLIN, Bull. Acad. Suisse Sci. Méd. 2, 249 (1947).
² H. J. BLUNTSCHLI et R. H. GOETZ, South African M. J. 21, 382 (1947).
³ A. KAPPERT, Helv. med. acta 15, 422 (1948).
⁴ H. J. BLUNTSCHLI et H. STAUB, Exper. 5, 46 (1949).
⁵ H. W. SMITH, Lectures on the kidney (Univ. of Kansas, Lawrence, 1943). – W. GOLDRING et H. CHASIS, Hypertension and hypertensive disease (Commonwealth Fund, New York, 1944). – E. V. NEWMAN, A. GILMAN et F. S. PHILLIPS, Bull. Johns Hopkins Hosp. 79, 229 (1946).
⁶ H. LAMPORT, J. Clin. Investig. 22, 461 (1943).