

Über den Ca-Gehalt der Zähne und Röhrenknochen in Prozent geben die Werte der Tabelle I Auskunft (13 Analysen).

In der Tabelle I sind auch Bestimmungen an ganz jungen Tieren enthalten, bei denen der Ca-Gehalt der Röhrenknochen deutlich geringer ist als bei ältern. Unsere Analysen decken sich sehr gut mit denen von COMAR und Mitarbeitern, welche für den Incisivus 27,6% und für den Femur 19,1% angegeben haben. Es mag von Interesse sein, mit den obigen Zahlen den Ca-Gehalt des Hydroxylapatites  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  zu vergleichen. Dieser beträgt 39,84 %. Der ungeglühte Knochen enthält offenbar noch sehr beträchtliche Mengen organischer Substanzen und Wasser.

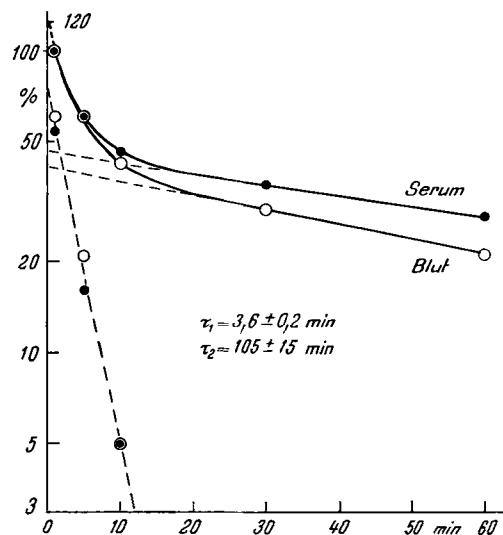


Abb. 2. – Ca<sup>45</sup>-Gehalt der Proteine des Blutes bzw. Blutserums bei verschiedenen Zeiten nach intravenöser Injektion von Ca<sup>45</sup>-Laktobionat. Ordinate: Prozente des Ca<sup>45</sup>-Gehaltes nach Injektion in logarithmischer Darstellung (1 min = 100%). Zusammensetzung der Konzentrationskurve aus zwei Geraden verschiedener Neigung.

Über den Ca-Ersatz in Prozent des Gesamt-Ca-Gehaltes der Knochen nach 10- bis 25-tägiger Eingabe von je einem Tropfen unserer Lösung, bzw. nach Laktation durch entsprechend behandelte Muttertiere orientieren die Mittelwerte der Tabelle II.

Tabelle II

Prozentsatz des durch zugeführtes Ca in den Zähnen und Knochen ersetzen Ca

	Incisivus	Molar	Epi-physis	Diaphysis	Incisivus: Molar	Epiph.: Diaph.:
Alte Tiere . .	0,65	0,29	0,77	0,47	2,24	1,63
Junge, durch Laktation ernährte Tiere	0,57	0,53	0,50	0,50	1,08	1,00
Rachitis . . .	0,18	0,075	0,23	0,13	2,40	1,77

Eine Rachitisdiät setzt den Ca-Ersatz durchgehend auf weniger als die Hälfte herab, wobei die relativen Verhältnisse zwischen den untersuchten Knochen aber nicht geändert werden. Bei ganz jungen Tieren, bei denen die Ca-Zufuhr durch Muttermilch erfolgte, ist der Ca-Ersatz, soweit er hier geprüft wurde, überall fast genau derselbe.

Zur Untersuchung der Probleme des Ca-Transportes<sup>1</sup> wurde die Ca-Laktobionatlösung Kaninchen injiziert und zu verschiedenen Zeiten zwischen 1 und 60 min dem Tier am anderen Ohr Blut entnommen. Dabei fand sich ein sehr rascher Abfall der radioaktiven Ca-Konzentration im Blut und Serum bis zu etwa 10 min nach der Injektion, der sich von hier an dann wesentlich verlangsamt. Es war naheliegend, anzunehmen, daß der steile Abfall dem noch ungebundenen Ca<sup>45</sup> entsprechen würde. Es wurde deshalb ohne Änderung des pH das Serumweiß mit Alkohol in der Wärme ausgefällt und das Filtrat auf Ca<sup>45</sup> untersucht. Die Filtrate sind schon nach einer Minute praktisch Ca<sup>45</sup>-frei, das heißt, schon nach dieser sehr kurzen Zeit ist praktisch das gesamte injizierte Ca an Protein gebunden. Es mag in diesem Zusammenhang interessant erscheinen, daß bei Fällung mit Trichloressigsäure etwa 50 % des Ca<sup>45</sup> im Filtrat vorhanden sind. Die Abbildung 2 stellt demnach die in den Proteinen des Blutes und des Serums vorhandene Ca<sup>45</sup>-Konzentration dar. Die mittlere Konzentrationskurve zwischen Blut und Serum (semilogarithmische Darstellung) läßt sich genau durch die Summe von zwei Exponentialfunktionen darstellen (zwei Geraden in Abb. 2):

$$C(t) = C_0 (0,64 \cdot e^{-0,28 t} + 0,36 e^{-0,0095 t}),$$

wenn die Zeit  $t$  in Minuten gemessen wird. Die mittlere Zeit, während der etwa zwei Drittel des (als Laktobionat) injizierten Ca<sup>45</sup> in den Proteinen bleibt, beträgt nur 3,6 min, für das restliche Drittel 105 ± 15 min. Die Blutzellen sind praktisch Ca<sup>45</sup>-frei. Die kleinen Unterschiede der Messungen zwischen Blut und Serum sind wohl ohne Bedeutung.

Die Versuche werden fortgesetzt, um die Ca-Bindung an die einzelnen Eiweißfraktionen aufzuklären. Herrn Prof. H. NITSCHMANN sind wir für sehr wertvolle Ratschläge zu großem Dank verpflichtet.

W. MINDER und T. GORDONOFF

Radium-Institut Bern, den 20. Oktober 1951.

### Summary

Ca-metabolism is investigated in the teeth and bones of rats by means of the radioactive isotope Ca<sup>45</sup>. Rates of Ca-content and -turnover are given and a new determination of the halflife of Ca<sup>45</sup> is made. Even 1 min. after injection, all the Ca is bound to blood-proteins from whence it is extracted by the body at different velocities which can be determined.

<sup>1</sup> E. ROTHLIN, Vjschr. naturf. Ges. Zürich 90, 195 (1945). – E. ROTHLIN und R. BIRCHER, Odonto-Stomatologie 2, 167 (1949).

### Response of the Pancreas to Chronic Injury

In the course of investigations conducted for several years into the different means of inducing parenchymatous lesions in different organs, it could be established that the pancreas is extremely susceptible to all kinds of injury exerted on the organism. The histological picture arising in consequence of deficiency diets or poisoning with chlorinated hydrocarbons was invariably a cystic degeneration associated with fibrosis of the excretory system. The lesion closely resembling the well-known picture of cystic fibrosis was exactly similar to those found in humans suffering from uremia<sup>1</sup>, or infants de-

<sup>1</sup> A. H. BAGGENSTOSS, Amer. J. Path. 24, 1003 (1948).

veloping nutritional edema<sup>1</sup>, or those dying with different infectious diseases or tropical malnutrition<sup>2</sup>.

It seemed, therefore, interesting to observe whether the cystic change induced by the above means was a common response of the pancreas to all kinds of repeatedly applied slight lesions or just a coincidentally similar effect of both the diet and the poison used.

*Experimental.* Five groups of albino rats weighing 70 to 170 g were exposed to dietary, toxic and combined injuries as follows.

(I) The first group consisting of 93 rats was fed a deficiency diet<sup>3</sup> until the animals died or were killed. The composition of the diet was as follows:

Glue . . . . .	15 %
dried baker's yeast . . . . .	3 %
corn starch . . . . .	67 %
margarine . . . . .	10 %
cod liver oil with added vitamin A . . . . .	1 %
salt mixture No. 2 USP XII . . . . .	4 %

with a daily supplement of

thiamine hydrochloride	20 µg
riboflavin . . . . .	25 µg
pyridoxin . . . . .	20 µg
calcium pantothenate . . . . .	100 µg

to each animal.

Nine grams of food were allowed to each animal daily. Water was not restricted.

(II) The 2<sup>nd</sup> group, consisting of 94 animals, was exposed to chronic poisoning by daily subcutaneous injection of carbon tetrachloride, 0.07 ml per 100 g of body weight<sup>4</sup>. This group had access to the following diet and water until the animals died or were killed.

Casein . . . . .	12 %
dried baker's yeast . . . . .	3 %
corn starch . . . . .	70 %
margarine . . . . .	10 %
cod liver oil with added vitamin A . . . . .	1 %
salt mixture No. 2 USP XII . . . . .	4 %

and the same daily amount of water soluble vitamins as above.

(III) The 3<sup>rd</sup> group, 16 rats, were subjected to chronic oral administration of zinc sulfate, 0.075 g daily per animal, mixed to the diet of the 2<sup>nd</sup> group.

(IV) The 4<sup>th</sup> group, consisting of 8 animals, received histamine, 150 µg by subcutaneous injection every other day, with the diet detailed under (I).

(V) The 5<sup>th</sup> group, consisting of 16 animals, was treated with histamine, 150 µg by subcutaneous injection every other day, and fed on the diet detailed under (II).

*Results.* The pancreatic process observed began with the disappearance of the zymogen granules from the supranuclear zone, soon followed by eosinophilia of the cytoplasm, a phenomenon also recorded by GAMBILL, COMFORT and BAGGENSTOSS<sup>5</sup>, RUMIANTSEV<sup>6</sup>, FARBER

and POPPER<sup>1</sup>, and GOLDBERG, CHAIKOFF and DODGE<sup>2</sup>. The process takes about 14 days to develop. After this time vacuoles appear within the cells. The vacuoles subsequently increase in size, producing cyst-like structures which later become surrounded by fibrotic tissue. The lesions appeared between the 4<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> weeks. No evidence whatever of a damage to the islets of Langerhans was ever encountered.

#### Cystic Degeneration of Pancreas Following Different Types of Chronic Injury

Type of injury	Group No.	Number of Rats treated	Number of lesion provoked	Note
Deficiency diet . . .	I	93	86	see Figure 1
Carbon tetrachloride . . .	II	94	89	see Figure 2
Zinc sulfate . . . .	III	16	12	
Histamine. . . . .	IV	8	7	
Deficiency diet plus histamine . . . . .	V	12	9	

Induction of the change described was successful in 203 rats out of 223, as shown in the Table.

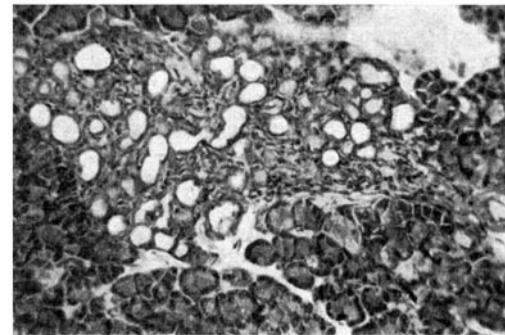


Fig. 1. Pancreas from rat fed on deficiency diet, killed on the 35<sup>th</sup> day.

There was no difference whatever between the histological appearance of the lesions provoked in the different groups. For the sake of illustration, the pancreas of a rat belonging to the 1<sup>st</sup> group and that of an animal of the 3<sup>rd</sup> group are shown in Figures 1 and 2.

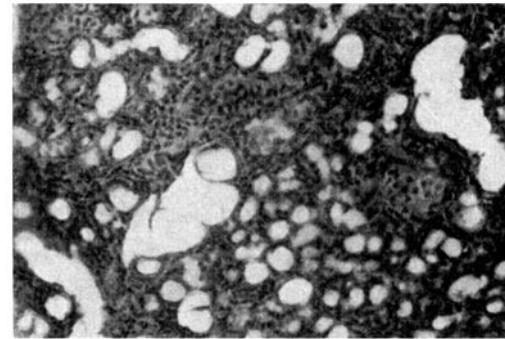


Fig. 2.—Pancreas from rat exposed to administration of zinc sulfate for 72 days.

<sup>1</sup> P. V. VÉGHÉLYI, Acta Paed. 36, 128 (1948); Ann. Paed. 175, 349 (1950).

<sup>2</sup> PH. H. HARTZ, Doc. Neerl. et Indon. Morbis Trop. I, 41 (1949).

<sup>3</sup> P. V. VÉGHÉLYI, T. T. KEMÉNY, J. POZSONYI, and J. SÓS, Amer. J. Dis. Child. 79, 658 (1950).

<sup>4</sup> P. V. VÉGHÉLYI, T. T. KEMÉNY, J. POZSONYI, and J. SÓS, Amer. J. Dis. Child. 80, 390 (1950).

<sup>5</sup> E. E. GAMBILL, M. W. COMFORT, and A. H. BAGGENSTOSS, Gastroenterol. 11, 1 (1948).

<sup>6</sup> L. N. RUMIANTSEV, Arkh. Patologii 11, 48 (1949).

<sup>1</sup> E. FARBER and H. POPPER, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74, 838 (1950).

<sup>2</sup> R. C. GOLDBERG, I. L. CHAIKOFF, and A. DODGE, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74, 869 (1950).

*Discussion.* Cystic degeneration of the pancreas in the rat can be produced by several types of chronic injury which are biologically and chemically entirely different. Thus it seems that the response of the pancreas to different small injuries exerted throughout long periods is necessarily the same. It remains to be decided whether the immediate factor leading to the changes described is a direct damage to the cells of the pancreas or a mutual effect of the above types of injury on some process of intermediary metabolism.

P. V. VÉGHELYI, T. T. KEMÉNY, J. SÓS, MAGDA B. HÄNDL, L. CSALAY, and GABRIELLE HORVÁTH.

From the 1st Department of Pediatrics and the Institute of Experimental Medicine, University of Budapest, October 1, 1951.

### Zusammenfassung

Fünf Gruppen von weißen Ratten wurden verschiedenen chronischen Schädigungen ausgesetzt: Mangeldiät, chronische Vergiftung mittels Tetrachlorkohlenstoff, Verabreichung von Zinksulfat, wiederholte parenterale Gaben von Histamin, gleichzeitig einer Mangeldiät und Histamin.

Alle fünf Schädigungsformen ergaben die gleiche Veränderung: zystische Degeneration des exkretorischen Systems des Pankreas mit konsekutiver Fibrose.

Das Pankreas antwortet offenbar auf alle Formen von milder chronischer Schädigung gleichartig.

### Zur Kreislaufwirkung des 1-Hydrazinophthalazin

Die pharmakologische Untersuchung von Phthalazinderivaten führte zu Verbindungen, die eine langdauernde Senkung des arteriellen Druckes bewirken. Der Mechanismus

ist ihrer Kreislaufwirkung unterscheidet sie von bisher bekannten blutdrucksenkenden Substanzen; eine adrenalin- und noradrenalinhemmende Wirkung bestimmten Charakters wurde festgestellt (GROSS, DRUEY, MEIER<sup>1</sup>). Die auch klinisch erhärtete blutdrucksenkende Wirkung bei Fällen von erhöhtem Blutdruck, wobei besonders diejenige des Präparates Nr. 5968 « Apresolin » (1-Hydrazinophthalazin) im Vordergrund steht, regte an, zu untersuchen, ob andere blutdrucksteigernde Prinzipien, die allein oder in Verbindung mit anderen für die Entstehung oder Aufrechterhaltung einer Hypertonie verantwortlich sein könnten, antagonistisch zu beeinflussen sind. Nach TAYLOR, PAGE und CORCORAN<sup>2</sup> verhindert Präparat 5968 beim Hund den Blutdruckanstieg nach Reizung des zentripetalen Vagus und auch denjenigen nach Injektion von Serotonin, nicht dagegen denjenigen nach Renin, Angiotonin und Pitressin.

Es schien deshalb angezeigt, zu untersuchen, welche besonderen experimentellen Bedingungen für eine antagonistische Wirkung gegenüber solchen Stoffen Voraussetzung sind, und ob möglicherweise abhängig von solchen nur einzelne Komponenten beeinflusst werden.

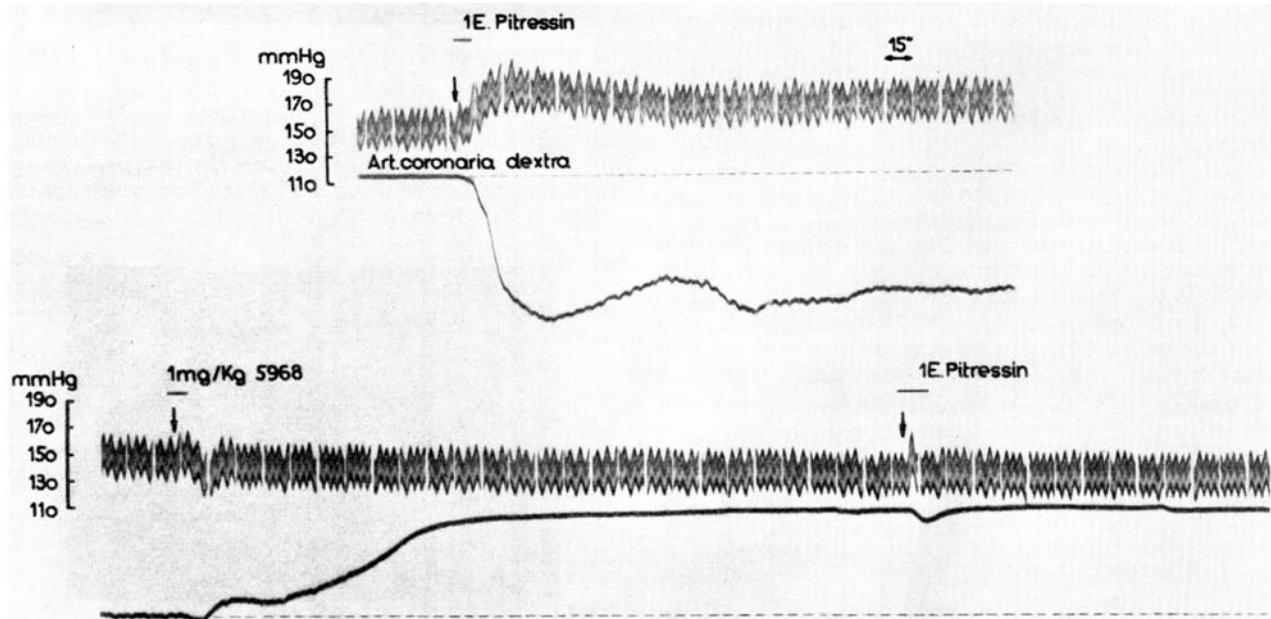
Es wurde daher unter anderem untersucht, ob die bekannte koronarverengernde Wirkung des blutdrucksteigernden Prinzipes aus dem Hypophysenhinterlappen durch Präparat 5968 antagonistisch beeinflusst wird, besonders auch, da bis heute – mit Ausnahme von Spasmyolytika – keine Körper bekannt sind, die Pitressin-Kreislaufwirkungen in typischer Weise hemmen.

In Übereinstimmung mit bereits bekannten Befunden<sup>3</sup> ist mit 0,1 E Pitressin (Parke Davis & Co.) in der Durchströmungsflüssigkeit beim isolierten Kaninchenherzen

<sup>1</sup> F. GROSS, J. DRUEY und R. MEIER, Exper. 6, 11 (1950).

<sup>2</sup> R. D. TAYLOR, I. H. PAGE und A. C. CORCORAN, Arch. int. Med. 88, 1 (1951).

<sup>3</sup> Zum Beispiel *Handbuch experimenteller Pharmakologie*, 3. Erg.-Bd. (Springer, Berlin 1937).



Katze. Wirkung von 1 E/Tier Pitressin auf den arteriellen Mitteldruck und das Stromvolumen in der *Arteria coronaria dextra* vor und nach 1 mg/kg i.v. 5968. Von oben nach unten: Karotisdruck, Stromvolumen (*a. coronaria dextra*, bestimmt mit der Reinschen Thermostromuhr; Ausschlag nach oben bedeutet Zunahme, nach unten Abnahme des Stromvolumens). Die durch Pitressin verursachte Koronarminderdurchblutung (untere Kurve) wird durch 5968 nicht plötzlich, sondern relativ langsam aufgehoben, jedoch bevor noch der volle durch 5968 bedingte Blutdruckabfall erreicht wird.