

	Number of rats	Number of deaths after					Number of survivals*
		32	48	60	80	120 h	
Sublimate A	15	0	0	7	15	15	0
Sublimate A + Enteramine	10	0	1	1	2	3	7
Sublimate B	10	1	8	8	9	9	1
Sublimate B + Enteramine	10	0	4	5	7	7	3
Sublimate C	14	7	12	13	14	14	0
Sublimate C + Enteramine	28	0	6	9	21	25	3
Sublimate C + Methoxy-trypt.	14	1	4	4	8	14	0

* After 20 days, 10 animals (1 control) were still alive.

Discoglossus skin extracts, only 25.4 percent and respectively 17.2 and 9.3 percent of thiosulphate appeared in the urine.

(b) Greater acute toxicity of certain substances, in the case the organism usually provides to get, totally or in part, free of them through their prompt renal excretion. Extensive researches on this subject have not been carried out as yet, but some preliminary observations seem to indicate a higher toxicity of potassium chloride, ammonium nitrate and prontosil in enteramine-treated animals.

(c) Lower acute toxicity of other agents, when the toxic syndrome provoked by these agents is dominated by the signs of severe damage of the kidney, as excretion organ.

The reduction in blood flow through the kidney caused by enteramine would act, under these circumstances, on the one hand to protect this organ against a massive attack by the poison, diluting somewhat in the time the acute injury, and on the other to allow further detoxication mechanisms and further elimination routes of the offender to become efficient.

Among the best known and practically more important nephrotoxic agents is mercury. It is well known that above all the inorganic soluble salts of this metal may lead, when administered in lethal or sublethal doses, to severe degenerative changes in the proximal tubule epithelium.

The purpose of this investigation was to establish the course of the acute lethal sublimate poisoning comparatively in control rats and in rats repeatedly given enteramine s.c., in doses sufficient to reduce, for a period of 12–15 h, the blood flow through the kidney and, therefore, the exposure of the organ to the toxic injury.

We used in our experiments 101 young rats of both sexes, weighing from 80 to 130 g, kept on a normal diet. In the morning a subcutaneous injection of 0.5 ml of a 0.2 percent solution of mercuric chloride per 100 g of body weight (10 mg/kg) was administered to the animals and, immediately after, always subcutaneously but in a different site, 0.5 ml of a 2/10,000 enteramine picrate solution (1 mg/kg) or of distilled water (controls). This first enteramine injection was followed by 6–7 other ones, at 2-hour intervals. The course of the intoxication was then closely observed. In case of death, a *post mortem* examination of the viscera was carried out and the kidneys were fixed in formol-saline.

A group of animals was injected with 5-methoxytryptamine HCl (3 mg/kg) instead of enteramine picrate.

The results are illustrated in the accompanying Table.

The data contained in the Table clearly demonstrate that the administration of enteramine significantly delays death in sublimate intoxication, moreover allowing a certain number of poisoned animals to survive. With 10 mg/kg of sublimate, only 1 out of 39 control rats (2.5 percent) survived for more than 5 days, while out of 62 enteramine-, and 5-methoxytryptamine-treated animals, 13 survived (21 percent). However, also in these animals, dead or killed 10–50 days after poisoning, the macro- and microscopical examination of the kidney always revealed clear signs of the suffered tubular damage and, in two cases, a diffuse ulcerative colitis.

One experiment carried out on a group of 30 older rats (180–300 g) has given inconclusive results, owing to the greater resistance of these animals to the mercury poisoning.

The results reported in this paper once again confirm the vascular point of attack of enteramine in the rat kidney and afford a first example, though of mere doctrinal interest, of a possible incomplete protection of the kidney from the injury of nephrotoxic agents, through a partial and temporary pharmacological exclusion of this organ from the general circulation.

V. ERSAMER

Pharmacological Institute, University of Bari, Italy, January 23, 1953.

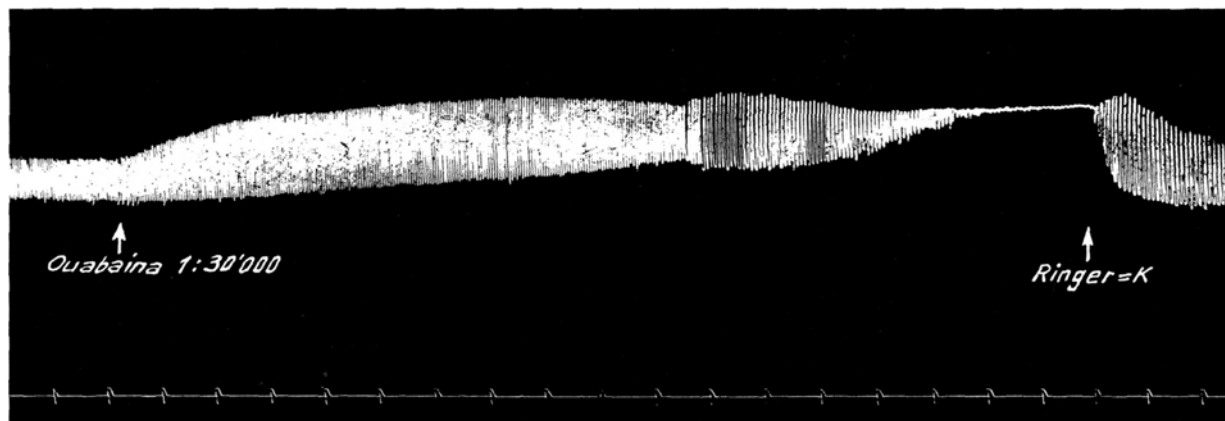
Zusammenfassung

Der Verlauf der akuten letalen Sublimatvergiftung bei der Ratte kann durch wiederholte subkutane Enteramininjektionen insofern beeinflusst werden, dass der Tod bei der Mehrzahl der Tiere verzögert wird und dass etwa 20 % der Tiere die Vergiftung überleben.

Die protektive Wirkung des Enteramins kommt dadurch zustande, dass die Substanz eine partielle pharmakologische Ausschaltung der Niere aus dem allgemeinen Kreislauf verursacht (Drosselung des afferenten Gefäßsystems des Glomerulus) und damit eine verminderte Zufuhr des nephrotoxischen Stoffes zur Niere.

**Soluzioni di RINGER prive di potassio
rimuovono la contrattura da ouabaina e
restaurano la contrattilità del cuore
di rana**

Concentrazioni tossiche di glucosidi cardiotonici della digitale, dello strofanto e di altre piante provocano la



Cuore di Rana isolato e perfuso secondo SYMES. Il secondo tracciato rappresenta

contrattura del cuore isolato di pecilotermi e di omeo-termi perfusi con soluzioni saline; contemporaneamente si verifica la perdita dell'eccitabilità.

È stato osservato che i glucosidi cardiaci determinano una migrazione del potassio jone intracellulare nel muscolo scheletrico di Rana¹ e nel miocardio di Mammifero²; l'esodo di potassio, nel cuore di Coniglio, aumenta con l'aumentare dell'azione tossica dei glucosidi digitalici³.

GUTTMAN e CATTEL⁴ hanno studiato il comportamento dell'eccitabilità del muscolo scheletrico di Rana aggiungendo al liquido del bagno dove il preparato era immerso, dosi diverse di potassio e di ouabaina. Secondo l'opinione di questi autori, la perdita d'eccitabilità che s'osserva, sia con aggiunta di potassio, sia con aggiunta di ouabaina, sarebbe dovuta all'aumento del potassio extracellulare.

HARDT e FLECKENSTEIN⁵ hanno visto che le contratture evocate da varie sostanze sul muscolo di Rana, sono legate ad un esodo di potassio jone dalle cellule; man mano che procede l'accorciamento delle fibre muscolari, s'osserva anche un aumento di potassio nel liquido extracellulare. D'altra parte, l'aumentata permeabilità ionica alle superfici di membrana conducono, attraverso gli spostamenti di K^+ , ad una riduzione del potenziale di membrana che decorre parallelamente all'accorciamento. V'è ancora da notare che la contrattura provocata dai glucosidi cardiotonici sul cuore di pecilotermi e di omeo-termi può considerarsi dovuta ad un'azione depolarizzante esercitantesi sulla membrana della fibra miocardica (GOLDENBERG e ROTHBERGER⁶), per cui si può ammettere che i due fenomeni, contrattura e inecitabilità, siano ambedue legati ad un'aumentata permeabilità ionica e, in ultima analisi, all'esodo di K^+ che si accumula nel liquido extracellulare.

In ricerche precedenti⁷, fu possibile mettere in evidenza che particolari lisati di muscolo scheletrico hanno la capacità di rimuovere la contrattura provocata da glucosidi cardiaci sul cuore isolato di pecilotermi e di restaurarne la contrattilità; in ulteriori ricerche, ancora

inedite, è stato osservato che quei medesimi lisati hanno la proprietà di rimuovere le azioni tossiche del potassio sul cuore di pecilotermi o di impedirne l'insorgenza. Sembrava logico chiedersi se mai gli effetti del farmaco impiegato, sul cuore intossicato da glucosidi cardiotonici, fossero legati alla sua azione «antipotassica». Queste, in breve, sono le premesse delle presenti ricerche che furono condotte sul cuore isolato di Rana (*Rana esculenta*) e su cui brevemente riferirò.

Il cuore veniva perfuso con soluzioni di ouabaina¹ di diverse concentrazioni, fino alla contrattura, indi il liquido di perfusione veniva sostituito con una soluzione di RINGER priva di potassio.

Sono stati osservati i seguenti fatti.

a) Non appena s'inizia il lavaggio con la soluzione priva di potassio, s'osserva, immediatamente, il rilasciamento dell'organo.

b) Il ripristino dell'attività contrattile s'ottiene, quasi sempre, contemporaneamente alla caduta del tono; in alcuni casi occorre un tempo maggiore. In tali evenienze, però, basta un unico stimolo meccanico portato sul ventricolo perchè la contrattilità venga riavviata immediatamente.

c) Se dopo il lavaggio con RINGER privo di potassio, si perfonde il cuore con un RINGER normale, l'organo entra nuovamente in contrattura.

La figura illustra chiaramente i fatti descritti; come si può osservare, è possibile ottenere il fenomeno parecchie volte sullo stesso preparato.

I risultati delle presenti ricerche assumono particolare rilievo e possono trovare agevole interpretazione se si considera la concezione di FLECKENSTEIN sulla contrazione muscolare². Secondo questa teoria, lo stato di distensione della fibra muscolare sarebbe legato al gradiente delle concentrazioni di K^+ e Na^+ intra-extra-cellulari (gradienti cationici); la capacità contrattile di un muscolo va perduta con il progressivo livellamento delle concentrazioni ioniche intra-extra-cellulari. I gradienti cationici esprimerebbero anche l'altezza dei potenziali di membrana. Abbiamo già visto, d'altra parte, che le contratture portano ad una caduta del potenziale di membrana e a spostamenti di masse di K^+ che si accumula nel liquido extracellulare³. Tutto questo sembra

¹ Il farmaco mi è stato gentilmente fornito dalla Ditta Simes che civamente ringrazio.

² A. FLECKENSTEIN, Pflügers Arch. 246, 411 (1942). – A. FLECKENSTEIN e A. HERTEL, Pflügers Arch. 250, 577 (1948).

³ A. HARDT e A. FLECKENSTEIN, Arch. exp. Path. Pharmacol. 207, 39 (1949).

¹ M. CATTEL e H. GOODELL, Science 86, 106 (1937).

² E. H. WOOD e G. K. MOE, Amer. J. Physiol. 123, 219 (1938).

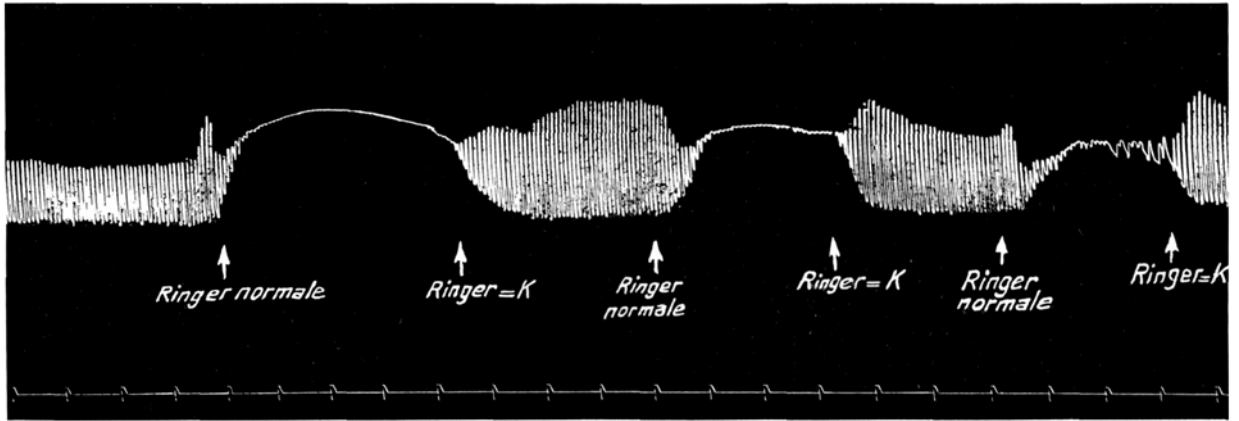
³ P. S. HAGEN, J. Pharmacol. exp. Ther. 67, 50 (1939).

⁴ S. A. GUTTMAN e M. CATTEL, J. Pharmacol. exp. Ther. 68, 267 (1940).

⁵ A. HARDT e A. FLECKENSTEIN, Arch. exp. Path. Pharmacol. 207, 39 (1949).

⁶ M. GOLDENBERG e C. ROTHBERGER, Pflügers Arch. 236, 277 (1935).

⁷ V. SCARINCI e E. ZARA, Boll. Soc. it. Biol. sper. 28, 884 (1952).



la continuazione del primo. Tempo = 30 s (vedasi la spiegazione nel testo).

stia a dimostrare che lo stato di contrattura sia sostenuto da una rottura dei gradienti cationici, determinata dall'accumulo del K^+ nel liquido extracellulare. Se ciò è vero, l'azione del RINGER privo di potassio sul cuore di Rana intossicato da ouabaina sarebbe determinata dal restauro del gradiente cationico, che metterebbe il tessuto miocardico in condizione di liberare energia in quantità sufficiente a restaurare il potenziale di membrana in modo da consentire il rilasciamento e render quindi possibile una nuova contrazione.

V. SCARINCI

Istituto di Farmacologia e Terapia sperimentale, Università di Bologna, il 10 dicembre 1952.

Summary

It has been observed that RINGER solutions without potassium have the capacity of annulling the contracture induced by ouabain and of restoring the contractility of an isolated frog's heart. If after washing with the RINGER solution without potassium, the heart is perfused with normal RINGER solution, the organ once again passes into contracture.

Taking into consideration FLECKENSTEIN's theory of muscle contraction the phenomenon is interpreted by supposing that RINGER solution deprived of potassium has the capacity of restoring the cationic gradient which has been disturbed by the state of contracture.

Auch bei zahlreichen anderen Tiergattungen sind nach Verfütterung lebertranreicher Diäten verschiedenartige Schädigungen beobachtet worden: unter anderem muskuläre Dystrophie und Wachstumshemmungen bei

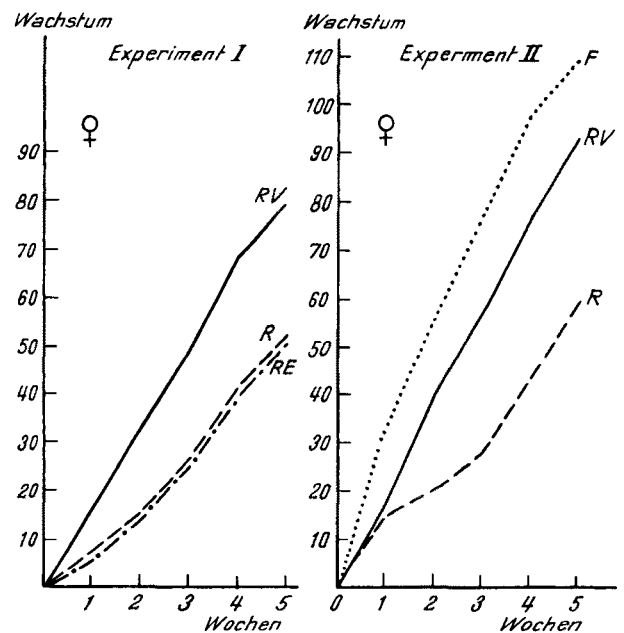


Abb. I.

Über den Einfluss der Erhitzung von Lebertran verschiedener Peroxydzahlen auf 230 °C auf das Wachstum junger Ratten

Bei Küken mit Nahrungszusatz einer reichlichen Menge (3 %) von Lebertran beobachteten HAMMOND¹ und HAMMOND und HARSHAW², dass die bei dieser Diät häufig auftretende Encephalomalazie und das Blasswerden der Haut (Vitamin-E-Defizienzsymptome) unterdrückt werden konnten, wenn der Lebertran vor Verabreichung 3 h im Vakuum (indifferente Gasatmosphäre) erhitzt wurde.

Basisdiät: 66% gemahlener Reis,
10% Kasein,
10% Trockenhefe,
4% Salzmischung.
Zugefügt: 10% Fett.

Experiment I

R Stark oxydativ-ranziger Lebertran (Peroxydzahl: 54). Zulagen *per os*: 2,5 mg α -Tocopherolacetat je Woche; Karotin und Vitamin D₂.

RV Derselbe Lebertran, 3 h auf 230° erhitzt (Peroxydzahl: 4). Zulagen wie oben.

RE Lebertran wie bei R. Zulagen: 140 mg α -Tocopherolacetat je Woche; Karotin und Vitamin D₂ wie oben.

Experiment II

F Schwach oxydativ-ranziger Lebertran (Peroxydzahl: 24). Zulagen: 2,5 mg α -Tocopherolacetat je Woche; Karotin und Vitamin D₂.

R Stark oxydativ-ranziger Lebertran (Peroxydzahl: 59). Zulagen wie oben.

RV Lebertran wie bei R, nach 3 h Erhitzung auf 230° (Peroxydzahl: 5). Zulagen wie oben.

¹ J. C. HAMMOND, Poultry Sci. 20, 369 (1941).

² J. C. HAMMOND und H. W. HARSHAW, Poultry Sci. 20, 437 (1941).