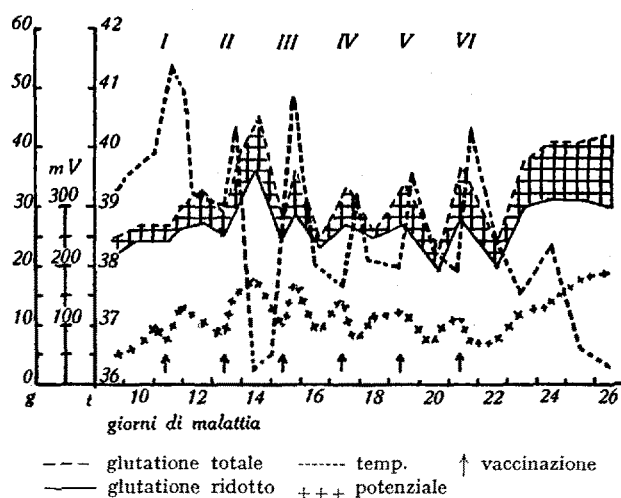


decesso. Sotto lo stimolo vaccinic il potenziale aumenta rapidamente e progressivamente fino a raggiungere valori positivi medi di 150 mV e massimi di 200-250 mV, valori che sono incompatibili con la vita dei germi.

Nei guariti con una sola iniezione (grafico n.º 2) si osserva che dopo la reazione vaccinica la curva del glutathione ossidato, che in individui normali ha un valore costante che si aggira su un mg per 100 cm<sup>3</sup> di sangue, tende progressivamente a salire fino a raggiungere 4-5 mg in media e 10-12 mg massimo nel secondo/terzo giorno dalla vaccinazione.

Nei trattati con più vaccinazioni (grafico n.º 3) si hanno delle forti oscillazioni nei valori del glutathione ossidato e del potenziale: essi raggiungono valori alti solo per breve tempo con le prime vaccinazioni, per cui bisogna intervenire con altre vaccinazioni per provocare una stabilizzazione del potenziale.



Il grafico n.º 3 illustra il caso in una bambina di 12 anni arrivata in clinica in nona giornata di malattia ed il cui trattamento è stato iniziato in undicesima giornata. Come si nota, l'apiressia definitiva si è avuta dopo la sesta vaccinazione.

Seguendo l'andamento delle variazioni dei valori del potenziale in rapporto allo stimolo vaccinic, si nota come dopo le prime tre vaccinazioni i valori del potenziale rapidamente aumentano per ritornare il giorno dopo ai valori iniziali, mentre dopo la quarta, quinta, sesta vaccinazione allo stimolo vaccinic segue un abbassarsi dei valori del potenziale che tende ad aumentare il giorno dopo. I valori del glutathione subiscono analoghe oscillazioni.

La temperatura è influenzata di poco dall'azione del vaccino dopo la terza iniezione; dopo la sesta iniezione l'ammalata sfebbrò per lisi ed il potenziale arriva a valori di 170-180 mV.

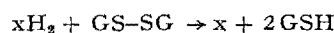
Il grafico illustra un caso appartenente a quel gruppo di ammalati in cui, come si è detto, le iniezioni che seguono la terza vaccinazione, debbono essere eseguite ogni quarto, quinto giorno.

In questi casi la risposta allo stimolo vaccinic, in rapporto all'aumento della glutathionemia e del potenziale di ossido-riduzione, non è immediata, ma si ha solo 24-48 ore dall'iniezione con una caduta della temperatura per lisi e non per crisi come nei casi precedenti. Se nel momento in cui il glutathione ossidato tende ad aumentare, si interviene con lo stimolo vaccinic, si osserva una brusca caduta della glutathionemia totale, e con essa la diminuzione del potenziale di ossido-riduzione con ripresa della temperatura ed il perdurare della malattia. Da ciò un dato indicativo nella terapia vaccinica del tifo: ove la malattia non cede con le prime due/tre vaccinazioni, le iniezioni seguenti debbono essere eseguite ogni quarto-quinto giorno.

In quanto alla dose abbiamo potuto osservare che: gli ammalati di media gravità reagiscono bene anche a dosi forti, mentre in ammalati molto gravi sono le più piccole dosi che provocano un aumento del potenziale; ove si interviene con dosi forti si ottiene una rapida caduta della glutathionemia con peggioramento delle condizioni generali dell'infermo.

Il dato che con l'aumento dei valori del glutathione ossidato coincide l'abbassarsi della temperatura, ci indica l'avvenuta paralisi della vita dei germi: ciò possiamo pensare che avvenga per ossidazione dei gruppi sulfidrilici SH dell'enzima batterico ad opera dei gruppi S-S del disolfuro di glutathione che è la forma ossidata del glutathione ematico.

Noi possiamo immaginare che il glutathione ossidato funzioni come accettore di idrogeno da parte del substrato xH<sub>2</sub> formato dai donatori di idrogeno secondo la seguente reazione:



ove con G si indica il resto della molecola semplice del glutathione ridotto.

Le modificazioni di equilibrio tra la forma ridotta e la forma ossidata del glutathione ematico con aumento di quest'ultima per variazione della dissociazione ionica, ci portano a considerare il meccanismo di azione della vaccinoterapia nell'infezione tifoidea secondo lo stesso schema esposto per l'azione della penicillina.

F. MULÈ

Istituto di clinica delle malattie infettive della Università di Roma, il 30 marzo 1947.

#### Summary

Having observed before that the blood serum of typhoid patients acquires under the stimulus of the vaccine an evident bacteriolytic action on the typhoid bacillus, we have studied variations brought about by the vaccine stimulus in the blood of the patients as to the redox-potential and to the glutathione in the blood.

It has been seen that under vaccine stimulus there is a rapid increase of redox-potential and of the glutathione in the blood: lasting in the cases which tend to recovery, temporary in the cases in which the illness takes its natural course.

The values of the total glutathione increase more than those of reduced glutathione, so that an increase of the values of the oxidized glutathione is found.

The variations of the values of the redox-potential and of the oxidized glutathione brought about by the vaccine reaction in the blood of the patients leads us to consider the mechanism of the action of vaccine therapy in typhoid infection, on the same principle described by us regarding the action of penicillin.

#### Action du succinate de soude sur la respiration

LWOFF, MONOD et BOVER<sup>1</sup> ont récemment signalé que, chez le Chien, les mouvements respiratoires interrompus expérimentalement par l'hyperventilation pulmonaire, reprennent après injection intraveineuse de succinate de soude. DE BOER<sup>2</sup> a observé que l'administration rapide d'une forte dose de cette substance

<sup>1</sup> A. LWOFF et J. MONOD, C. r. Acad. Sci. 222, 696 (1946).

<sup>2</sup> B. DE BOER, J. Pharmacol. a. exp. Ther. 88, 366 (1946).

provoque, chez le Chien anesthésié au pentobarbital, une augmentation temporaire de la ventilation pulmonaire.

Cette stimulation respiratoire par le succinate de soude n'a fait l'objet d'aucune recherche systématique. Nous nous sommes efforcés d'en établir les principales caractéristiques chez le Chien anesthésié à la chloralosane.

Chez l'animal normal (8 expériences), l'injection intraveineuse de succinate de soude (0,05 à 0,185 g/kg de poids corporel) produit chaque fois une nette stimulation respiratoire. Celle-ci survient d'autant plus précocement que la dose est plus élevée; elle est progressive, se traduit toujours par une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires et parfois, par une augmentation de leur fréquence. Dans 7 cas sur 8, la durée de l'apnée obtenue par une hyperventilation pulmonaire de fréquence et de volume déterminés, a été fortement raccourcie. Pour les doses relativement faibles de succinate (en dessous de 0,1 g/kg), il n'y a cependant pas lieu de parler d'interruption de l'apnée, car ce raccourcissement n'est observé que pour une apnée déterminée de 10 à 20 minutes après l'injection de succinate.

Une caractéristique très intéressante de cette stimulation respiratoire est sa longue durée: une seule injection de succinate de soude agit en effet au moins pendant deux ou trois heures, au cours desquelles toutes les apnées d'hyperventilation sont raccourcies.

Les chimiorécepteurs sino-carotidiens et cardio-aortiques n'interviennent pas dans cette stimulation respiratoire, car elle apparaît encore chez l'animal dont les sinus carotidiens et la zone cardio-aortique sont éternés.

Aux doses administrées, le succinate ne provoque aucune modification nette de la pression artérielle. On observe fréquemment, pour les fortes doses de succinate, des contractions brusques et irrégulières au niveau de différents groupes musculaires, y compris les muscles respiratoires.

Il existe vraisemblablement une relation entre les propriétés du succinate que nous venons de décrire et l'influence de cette substance sur la narcose et l'intoxication par les barbituriques (SOSKIN et TAUBENHAUS<sup>1</sup>; BEYER et LATVEN<sup>2</sup>; LARDY, HANSEN et PHILLIPS<sup>3</sup>; PINSCHMIDT, RAMSEY et HAAG<sup>4</sup>). Toutefois, rien ne nous permet encore de préciser cette relation, pas plus que celle qui unirait les propriétés pharmacologiques du succinate avec le rôle important que cette substance paraît bien jouer dans le métabolisme tissulaire (KREBS<sup>5</sup>).

C. HEYMANS et J. JACOB

Institut J. F. Heymans de pharmacodynamie et de thérapie de l'Université de Gand (Belgique), le 29 avril 1947.

#### Summary

Intravenous injection of sodium succinate in dogs anesthetized with chloralosane produces a prolonged stimulation of respiration and decreases the duration of the apnea following pulmonary hyperventilation.

<sup>1</sup> S. SOSKIN et M. TAUBENHAUS, J. Pharmacol. a. exp. Ther. 78, 49 (1943).

<sup>2</sup> K. H. BEYER et A. R. LATVEN, J. Pharmacol. a. exp. Ther. 81, 203 (1944).

<sup>3</sup> H. A. LARDY, R. G. HANSEN et P. H. PHILLIPS, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 55, 277 (1944).

<sup>4</sup> N. W. PINSCHMIDT, H. RAMSEY et H. B. HAAG, J. Pharmacol. a. exp. Ther. 83, 45 (1945).

<sup>5</sup> A. H. KREBS, Advances in Enzymol. 3, 235 (1943).

#### DISPUTANDA

ad A. LAMBRECHTS, A. NIZET und EL KHADY:

#### Sulfamidés et granulations de Heinz

(Exper. Vol. III, Fasc. 5, 15. V. 1947)

Verschiedene Ergebnisse bei gleichsinnigen experimentellen Untersuchungen können nur dann einander gegenübergestellt werden, wenn auch die gleichen Versuchsbedingungen eingehalten wurden. In dem vorliegenden Falle beruhen die verschiedenen Resultate sicherlich darauf, daß von LAMBRECHTS, NIZET und EL KHADY nach den Heinzschen Körperchen mit einem ganz anderen Verfahren gesucht wurde, nämlich nach der Methode von NIZET «sur fond noir», während wir die Innenkörper mit einem Vitalfarbstoff, dem Brilliantkresylblau, sichtbar machten. Wir können aus diesen unterschiedlichen Ergebnissen nur die Schlüsse ziehen, daß die Dunkelfeldmethode für die Darstellung der Innenkörperchen nicht geeignet ist, nicht aber, daß sich durch gewisse Sulfonamide *in vivo* und *in vitro* keine Innenkörperchen erzeugen lassen. Wir haben seit unseren ersten Publikationen unsere Beobachtungen bei einer großen Zahl von weiteren Fällen bestätigen können, und analoge Beobachtungen liegen auch aus anderen Kliniken vor. So hat DÖRING<sup>1</sup> 1940 aus der Universitäts-hautklinik Kiel (Prof. VONKENNEL) zwei Beobachtungen von Innenkörperanämien, nach Anwendung eines Sd-Präparates, mitgeteilt, und ähnliche Beobachtungen beim Menschen liegen unter anderem auch von GASSER<sup>2</sup> und WILLI<sup>3</sup> vor. Was die Kritik an unsern Tierversuchen anbelangt, so können sich die Autoren sofort selbst davon überzeugen, daß es bei der weißen Maus mit gewissen Sulfonamiden (z. B. Rodilon, Sulfanilamid und Sulfapyridin) auf diese Weise sofort gelingt, Innenkörper zu erzeugen, sofern für ihren Nachweis die Brilliantkresylblaufärbung benützt wird. Dies gelingt aber nie mit Sulfathiazol, bei dem wir auch klinisch nie eine Innenkörperbildung nachweisen konnten. Unsere Methode der *in vitro*-Erzeugung von Innenkörper ist von WILLI<sup>4</sup> beim Überprüfen eines Falles von Innenkörperanämie durch «Anastil» nachgeprüft worden, und er konnte hierbei unsere Feststellung der Innenkörperbildung *in vitro* voll bestätigen. Wir fassen heute die Innenkörper nur als Anzeichen des beginnenden Zerfalls (Hämolyse), der damit behafteten Erythrozyten auf. Sie sind keine direkten Folgen einer Methämoglobinbildung, wie wir früher annahmen, doch sind beide Vorgänge in gewissen Fällen auf ein und dieselbe Ursache zurückzuführen.

Aus den oben angeführten Untersuchungen verschiedener Autoren konnte unsere Feststellung, daß gewisse Sulfonamide durch eine Innenkörperbildung zu Anämien führen können, und daß die Innenkörperbildung mit den gleichen Stoffen auch *in vitro* und *in vivo* gelingt, nur bestätigt werden.

S. MOESCHLIN

Medizinische Universitätsklinik Zürich, den 10. Juni 1947.

<sup>1</sup> L. DÖRING, Mediz. Klinik, Nr. 14 (1940).

<sup>2</sup> C. GASSER, Schweiz. med. Wschr. 76, 567/68 (1946).

<sup>3</sup> H. WILLI, Schweiz. med. Wschr. (Ref. Schweiz. hämat. Ges. 1946) 77, 243 (1947).

<sup>4</sup> H. WILLI, Fühner-Wielands Samml. v. Verg. Fäll. 13, Liefg. 4 (1943).