

Behavior of Capillary Endothelium During Dextran Induced Oedema

Systemic administration of anaphylactoid substances like dextran or eggwhite induces oedema in the rat¹. Alterations in the capillary bed during oedema formation were investigated in our laboratories and observations are reported in this communication.

Materials and Methods.—Eight-week-old Sprague-Dawley albino rats were kept on standard diet. The dilute India ink contained 3% carbon and 3% gelatine. Each rat received 0.5 ml/100 g intravenously. The acid dye colloid was a 0.4% Trypan blue solution, of which animals received 0.5 ml/100 g body weight intravenously. India ink in blood was determined as by HELLER *et al.*². Amount of carbon in blood is expressed as $\mu\text{g/ml}$.

Molecular weight of dextran was 82,600. Fresh eggs were used for obtaining eggwhite, which was *ana partes* diluted and homogenized. Compounds provoking colloid storage were injected intradermally in 0.1 ml volume and readings were made on the inner surface of the removed abdominal skin. Histamine hydrochloride was used and compound 48/80 (a polymer of N-methyl-homoanisylamine and formaldehyd) kindly donated by Dr. E. J. DE BEER from the Wellcome laboratories.

Results.—For each rat 30 mg dextran was injected intraperitoneally. India ink was injected at different time intervals after dextran; before and during the oedema formation and as the oedema fully developed. Simultaneously with India ink, each animal received 10 μg histamine and 10 μg /48/80 intradermally into the abdominal skin. The rate of India ink clearance from the blood stream was determined every 10 min after the injection of India ink. Animals were killed 2–3 h after dextran administration and India ink accumulation was registered as to ++++ as estimated at the feet, face, and ears as well as on the abdominal skin where histamine and 48/80 was injected.

The Table shows that no oedema developed 30 min after dextran and, at the same time, an intense India ink accumulation is present at the sites where later oedema developed and where histamine and 48/80 were injected. During the presence of intense dextran-induced oedema,

no India ink accumulates at the extremities and where stimuli (histamine, 48/80) were applied. As the oedema progressively diminished (180 min) and disappeared (240 min), the India ink accumulation reappeared again with increasing intensity. The rate of India ink clearance is normal as oedema is absent but considerably delayed during the presence of oedema at 60 and 90 min after dextran administration.

The same phenomena were observed if oedema was induced with eggwhite, another anaphylactoid substance, and if Trypan blue was injected instead of India ink. During the presence of eggwhite-induced oedema, there is no dye accumulation on the capillary endothelium and there is a delayed rate of India ink clearance during the same period of time.

Discussion.—Systemic administration of anaphylactoid substances produces characteristic syndromes in rats:

(1) A transitory vasodepression, caused by the liberated histamine. This vasodepression lasts for a few minutes after the injection of the anaphylactoid substances^{1,3,4}.

(2) Oedema formation at the sites of predilection¹.

(3) Haemoconcentration during the presence of oedema, reaching a peak simultaneously with the maximum intensity of oedema^{1,4}.

(4) Hypothermia, which follows a parallel curve with the haemoconcentration¹.

(5) In the surviving tissues of rats treated with anaphylactoid substances, increased amounts of histamine were found⁵.

To this syndrome of the anaphylactoid reaction further characteristic alterations can be added as results from our experiments.

(1) India ink accumulates at the extremities where later oedema develops as well as in the skin where stimuli (histamine or 48/80) are used, before the oedema appears.

(2) There is no endothelial stickiness at the sites of oedema or at any other sites of the skin during the presence of anaphylactoid oedema. No India ink accumulation can be seen at the extremities and no accumulation can be provoked by histamine or 48/80 as long as the oedema lasts.

³ B. N. HALPERN and M. BRIOT, C. R. Soc. biol., Paris 148, 1046 (1954).

⁴ C. H. HANNA and L. H. MARSHALL, Amer. J. Physiol. 191, 615 (1957).

⁵ B. N. HALPERN and M. BRIOT, C. R. Soc. biol., Paris 143, 1552 (1952).

¹ J. H. HELLER, R. M. MEIER, R. ZUCKER, and G. W. MAST, Endocrinology 61, 235 (1957).

² M. BRIOT and B. N. HALPERN, C. R. Soc. biol., Paris 146, 15 (1952).

			India ink intravenously				
			min after dextran				
			30	60	90	180	240
Intensity of oedema			—	++++	++++	++	—
India ink accumulation	Histamine		++++	±	—	++	++++
	48/80		++++	+	—	++	++++
	Feet		++++	—	—	++	++++
	Face		+++	±	—	+	+++
	Ears		+++	+	—	±	+++
Carbon content in blood $\mu\text{g/ml}$	min	15	236	1085	960	325	264
	after	25	123	719	780	272	192
	India ink	35	108	535	355	233	119
		45	74	207	216	181	97

Intensity of oedema at different time intervals after 30 mg dextran intraperitoneally India ink accumulation in the skin of the extremities and where histamine and 48/80 was injected. Carbon content in blood as measured 15, 25, 35, and 45 min after India ink was injected. Each mark represents average readings on ten rats.

(3) During anaphylactoid oedema there is a delayed carbon particle clearance from the blood stream.

At the present time no interpretation of the results obtained can be attempted. The altered systemic capillary response during anaphylactoid oedema is an intriguing fact and merits further consideration.

B. Gözsy and L. KÁRÓ

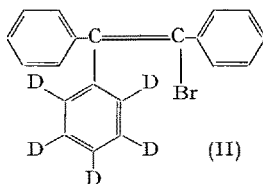
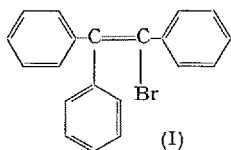
Institute of Microbiology and Hygiene of the University of Montreal (Canada), March 17, 1959.

Résumé

Durant la présence de l'œdème, provoqué par le dextran, l'endothélium capillaire perd, partout dans la peau du rat, la capacité de devenir adhésif après un stimulus. Ce comportement réfractaire des cellules endothéliales est réversible. Pendant la même période, la disparition de l'encre de Chine injectée dans le sang est considérablement retardée.

Différence d'activité oestrogène entre l' α -bromotriphényléthylène et un de ses analogues pentadeutérié

Il a déjà été constaté que les propriétés biologiques des molécules organiques deutériées ne sont pas toujours identiques à celles de leurs analogues contenant de l'hydrogène¹. Dans le cadre de ce même type d'études, nous avons recherché s'il existe une différence d'activité oestrogène entre l' α -bromotriphényléthylène normal (I) et un de ses analogues qui est assez riche en deutérium: l' α -bromo- α , β -diphényl- β -pentadeutériophényléthylène (II); la synthèse de ce dernier composé a été décrite récemment².



Nous utilisons le test d'Allen-Doisy sur la rate castrée, prenant comme critère la réapparition du cycle œstral chez le castrat, constatée par l'étude des frottis vaginaux. Nous avons vérifié au préalable la sensibilité à la folliculine des rates castrées utilisées, et les produits sont injectés par voie sous-cutanée en solution huileuse (0,2 cm³). La zone de sensibilité propre à l' α -bromotriphényléthylène chez ces castrats se situe entre 0,75 et 5 γ selon les individus.

Chaque lot de rates est traité une fois tous les 15 jours avec la dose correspondant à sa sensibilité, de façon à provoquer autant que possible une proportion d'œstrus comprise entre 10 et 90%. Les frottis sont exécutés aux temps suivants: 0, 24, 42, 48, 66, 72, 90 et 96 h.

Etant donné que l'on se trouve dans une zone sensible comprise entre 0 et 100% d'œstrus, les réactions observées se présentaient souvent comme un début de cycle,

celui-ci s'arrêtant au préœstrus sans aller jusqu'aux cellules kératinisées pures. Aussi, avons-nous trouvé bon d'exprimer également les résultats par les nombres des préœstrus obtenus avec les deux produits.

Enfin, nous avons noté la durée de l'œstrus, et l'avons chiffré arbitrairement en totalisant, dans chaque lot et sur l'étendue des 96 h d'observation, le nombre de frottis présentant un œstrus franc. Nous avons donc ainsi obtenu trois séries de chiffres, contenus dans les tableaux ci-dessous. Il est à noter que la différence entre les poids moléculaires des deux composés (335 pour (I) contre 340 pour (II)) est extrêmement faible et peut être considérée ici comme de second ordre.

Tableau I
Pourcentage d'œstrus

Dose (en γ)	Nombre d'œstrus avec la substance (I)*	Nombre d'œstrus avec la substance (II)*
10	6/6 rates	6/6 rates
5	16/20	8/24
1	5/6	2/6
0,75	7/24	3/24
	Totaux 34/56	19/60

* Le premier chiffre représente le nombre de rates présentant un œstrus, le deuxième représente le nombre de rates ayant reçu la substance.

Tableau II
Pourcentage total de préœstrus

Doses (en γ)	Nombre de préœstrus avec la substance (I)*	Nombre de préœstrus avec la substance (II)*
10, 5, 1 et 0,75	47/56	50/60

* Le premier chiffre représente le nombre de rates présentant un préœstrus, le deuxième représente le nombre de rates ayant reçu la substance.

Tableau III
Durée d'œstrus (chiffrée arbitrairement)

Dose (en γ)	Substance (I)	Substance (II)
10	26	25
1	15	2
5	6	0
0,75	5	1
5	15	20
0,75	3	0
5	16	11
0,75	9	4
5	12	0
0,75	1	3
	Totaux 108	66

Conclusions. Au point de vue œstrus (nombre et durée), il y a un écart très net entre les deux séries, le composé (I) étant le plus actif. Cet écart ne se retrouve pas avec les préœstrus, sur lesquels les chiffres sont à égalité, ce qui doit signifier que l' α -bromo- α , β -diphényl- β -pentadeutériophényléthylène n'arrive généralement pas, aux doses

¹ A. LACASSAGNE, N. P. BUU-HOÏ, A. CHAMORRO, N. D. XUONG et N. HOÀN, C. R. Acad. Sci. Paris 231, 1384 (1950). – N. P. BUU-HOÏ et N. D. XUONG, Communication au 2^e Congrès international sur l'Utilisation pacifique de l'Energie atomique (Genève) 25, 223 (1958).

² N. P. BUU-HOÏ et N. D. XUONG, C. R. Acad. Sci. Paris 247, 654 (1958).