

fractions were all increased simultaneously, while no significant alteration occurred in the plasma FFA, making it unlikely that an initial disturbance in one lipid class was a causative factor in radiation lipemia¹³.

Although a significant elevation in plasma triglyceride concentration occurred following radiation exposure, the intravascular removal rate of I¹³¹ triolein in the X-irradiated rabbits was comparable to that obtained in the control group with the mean half-time being approximately 4 min. Although the disappearance rates of I¹³¹ triolein and the chemically determined triglycerides of the emulsion were found to be identical, no correlation existed between the initial plasma triglyceride level and the removal rate of injected triglyceride.

The liver uptake of I¹³¹ triolein was measured in an additional group of six control rabbits and six X-irradiated rabbits. 30 min after administration of the emulsion, the total I¹³¹ activity of liver was 61.1 and 56.4% in the control and X-irradiated rabbits respectively. No difference in degree of deiodination (8%) was observed between the control and experimental group. Although it has been suggested that the deiodination of lipid might be correlated with the metabolic turnover of triglycerides, a limitation is suggested since I¹³¹ lipids although possessing a similar tissue distribution as C¹⁴ labeled fatty acids, do not have a similar incorporation into liver phospholipids¹¹.

The present data demonstrate a normal ability of X-irradiated rabbits to remove excess triglyceride from the circulation, and a normal rate of entry of the injected lipid into hepatic tissue. If the metabolic behavior of chylomicra and the I¹³¹ triolein emulsion in the rabbit are

comparable as reported in the dog¹⁰, these findings indicate that the post-irradiation hyperlipemic state was not due to impairment in the removal rate of plasma triglyceride. The ability of X-irradiated rabbits to efficiently remove a lipid load sufficient to elevate plasma triglyceride levels 10–20 fold and yet manifest a post-irradiation hyperlipemia suggests the presence of abnormal lipoproteins of chylomicra which X-irradiated rabbits cannot efficiently metabolize¹⁴.

Zusammenfassung. Nach letaler Röntgenbestrahlung wurde eine Zunahme der Triglyceride, aber keine Veränderung der freien Fettsäuren im Kaninchenplasma gefunden. Eine Belastungsprobe mit I¹³¹ markierten Trioleins hat zu keiner Verhinderung der hepatischen Akkumulation dieses Stoffes in den bestrahlten Tieren geführt. Der Befund weist darauf hin, dass nach Röntgenbestrahlung keine Störung des Fetttransportes aus dem Plasma resultiert, sondern dass die Lipämie eventuell durch abnorme Chylomicra zustande kommt.

N. R. DI LUZIO, E. E. ELKO,
N. R. SEIDENVERG, and C. ENTENMAN

Division of Physiology, University of Tennessee Medical Units, Memphis, and the U.S. Naval Radiological Defense Laboratory, San Francisco (California), April 18, 1961.

¹³ E. E. ELKO and N. R. DI LUZIO, *Radiation Res.* 12, 432 (1960).

¹⁴ This study was supported in part by a grant from the Public Health Service (A-2906).

Beitrag zur Wirkung des Hygroton®

Bei der Ödemgenese spielen die natriumretinierenden Corticosteroide, insbesondere das Aldosteron, eine entscheidende Rolle. Damit ergibt sich bei der Ödemtherapie mit Diuretica zwangsläufig eine wechselseitige Beeinflussung zwischen den natriumretinierenden Hormonen und den natriuretisch wirkenden, gleichfalls tubulär angreifenden Diuretica, wobei die Ausgangslage entscheidend ist für die Resultante beider Effekte. So kann an der intakten Ratte die durch Hygroton hervorgerufene Salurese durch Desoxycorticosteron-Glucosid abgeschwächt und die Kaliurese gesteigert werden (STENGER¹). VEYRAT et al.^{2,3} zeigten am Beispiel von Hygroton, dass das Versagen des Diureticums bei Patienten mit nachweisbarem Hyperaldosteronismus zumindest teilweise auf den erhöhten Aldosteronspiegel zurückgeführt werden kann.

Mit der Entwicklung der Spirolactone (CELLA et al.⁴; KAGAWA⁵; KAGAWA et al.⁶; LIDDLE⁷) wurde ein Verbindungstypus geschaffen, dessen Wirkungsmechanismus nach unseren heutigen Kenntnissen auf einer reversiblen kompetitiven Hemmung der Mineralocorticoide in den distalen Abschnitten des Nephrons beruht, woraus eine Natriurese bei gleichzeitiger Einschränkung der Kaliumelimination resultiert. Die Wirkung der Spirolactone ist an das Vorhandensein eines erhöhten Mineralocorticoid-Spiegels im Nierentubulus gebunden. Diese Mineralocorticoid-Antagonisten eignen sich somit zur Therapie jenes Ödemtypus, der allein oder vorwiegend durch einen erhöhten Aldosteronspiegel unterhalten wird.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Elektrolytelimination im Urin nach gleichzeitiger Applikation von Hygroton und Spironolacton an der Ratte.

Methodik. Die Untersuchungen erfolgten an männlichen weissen Ratten im Gewicht von 130–180 g (Trockenmischfutter; Wasser *ad libitum*). Verabreichung der Substanzen: allein oder gleichzeitig, 40 min vor Wasserstoss (50 ml/kg *per os*). Unmittelbar danach wurden die Tiere einzeln in Stoffwechselkäfige eingesetzt und die eliminierten Mengen

Elektrolytelimination im Urin während 5 h

Substanz	Dosis mg/kg	Harn ml/h	Na ⁺	K ⁺ m Aeq/h	Cl ⁻	Tierzahl
Kontrolle	—	1,32	0,032	0,063	0,051	303
Hygroton®	2,5 <i>per os</i>	1,72	0,050	0,076	0,065	60
	5 <i>per os</i>	1,83	0,067	0,085	0,100	175
	7,5 <i>per os</i>	1,68	0,106	0,118	0,140	20
	5 subkutan	1,86	0,096	0,095	0,127	60
	10 subkutan	1,78	0,091	0,078	0,106	20
Spiro-nolacton	2,5 <i>per os</i>	1,34	0,022	0,051	0,039	20
	5 <i>per os</i>	1,43	0,032	0,067	0,053	20
	10 <i>per os</i>	1,56	0,025	0,057	0,039	20

¹ E. G. STENGER, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 238, 225 (1960).

² R. VEYRAT, E. ARNOLD und A. F. MÜLLER, *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 15, 360 (1959).

³ R. VEYRAT, A. F. MÜLLER, A. DUCKERT und A. M. RIONDEL, *Helv. med. Acta* 26, 666 (1959).

⁴ J. A. CELLA und C. M. KAGAWA, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 4808 (1957).

⁵ C. M. KAGAWA, *Endocrinol.* 67, 125 (1960).

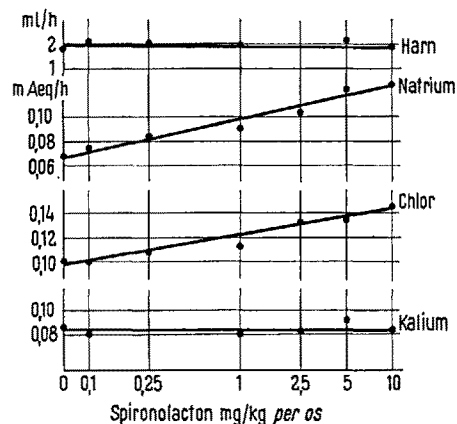
⁶ C. M. KAGAWA, J. A. CELLA und C. G. VAN ARMAN, *Science* 126, 1015 (1957).

an Natrium und Kalium (flammenphotometrische Bestimmung) sowie Chlor (potentiometrische Titration) während 5 h erfasst.

Resultate. Im Gegensatz zu Hygroton führt Spironolacton im gleichen Dosierungsbereich an der Ratte zu keiner signifikanten Änderung der Elektrolytausscheidung im Urin (Tabelle), was auf Grund des Wirkungsmechanismus der Spirolactone bei normaler Mineralocorticoid-Bilanz auch nicht zu erwarten ist⁴⁻⁷.

Durch gleichzeitige perorale Applikation von Hygroton 5 mg/kg und Spironolacton 0,1–10 mg/kg lässt sich eine Intensivierung des natriuretischen und chloruretischen Effektes von Hygroton in Abhängigkeit von der Spironolactondosis erzielen (Figur), wobei Natriurese und Chlorurese parallel verlaufen und die Elimination an Chlor die an Natrium übertrifft; die Kaliumausscheidung hingegen erfährt keine Steigerung.

Wenn es im vorliegenden Kombinationsversuch trotz normalem Mineralocorticoidspiegel der Versuchstiere zu einer natriuretischen Wirkung des Spironolacton kommt, so scheint uns folgende Interpretation am wahrscheinlichsten: am Normaltier ist die Natrium-Rückresorption in den proximalen Abschnitten des Nephrons bereits so stark, dass distal, also am Wirkungsort der Spirolactone, nicht mehr genügend Natrium zur Entfaltung eines messbaren Spirolacton-Effektes zur Verfügung steht. Wird dagegen durch gleichzeitige Verabreichung von Hygroton die proximale Natrium-Rückresorption teilweise blockiert, so gelangt genügend Natrium als Substrat für die Spironolacton-Wirkung in die distalen Abschnitte des Nephrons. Ähnliche Überlegungen stellten HILD et al.⁸, VEYRAT et al.⁹ für eine Kombinationstherapie Salureticum-Spirolacton bei therapieresistenten Ödemen an.



Elektrolytelimination im Urin nach Kombination von Hygroton® 5 mg/kg per os + Spironolacton, wasserbelastete Ratte (50 ml/kg per os Wasser).

Summary. When Hygroton® and spironolactone are given together to rats, the urinary excretion of sodium and chlorides induced by Hygroton increases with increasing doses of spironolactone, but that of potassium does not.

E. G. STENGER

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. Geigy A.G., Basel, 11. April 1961.

⁷ G. W. LIDDLE, *Science* 126, 1016 (1957).

⁸ R. HILD und F. KRÜCK, *Klin. Wschr.* 39, 178 (1961).

⁹ R. VEYRAT, E. ENGEL, P. DUCOMMUN und A. F. MULLER, *Helv. med. Acta* 27, 683 (1960).

EEG Synchronization Produced by Peripheral Nerve Stimulation¹

The present experiments are concerned with the influence of peripheral nerve stimulation on the EEG synchronizing mechanisms.

Using barbiturate anesthesia, the following electrodes were chronically implanted in each of 20 cats: 1–3 nerve stimulating electrodes, 1–2 EMG electrodes placed in the neck extensor muscles, and 6–10 screwtype cortical electrodes. The superficial radial, sciatic, femoral, gastrocnemius, hamstring, and saphenous nerves were tested. No recordings were taken until 48 h after the operation. The testing procedure involved placing the unrestrained animals in a large box which permitted continuous observation of their reactions to the stimuli.

Providing that cortical activity had a natural tendency to be synchronized, carefully controlled peripheral nerve stimuli at 3–8/sec (0.1–0.5 msec pulse duration) could repeatedly induce a clear-cut generalized EEG synchronization. Stimulus trains, 2–4 sec in duration, were given approximately every 20 sec. The induced pattern of EEG synchronization exhibited waxing and waning characteristics and was sometimes accompanied by closure of the eyes at the onset of the stimulus. Also the tonic EMG activity of the skeletal musculature decreased providing that the EMG activity was already at a low level. The optimum stimulus values for obtaining EEG synchronization were unable to produce this effect during an EEG background of low voltage fast activity seen in either full alertness or deep sleep².

The problem of eliciting EEG synchronization is complicated by some habituation to the stimulus at the

beginning of every recording period. The first stimulus of low intensity causes strong EEG arousal and an increase of EMG activity, but after a few repetitions this reaction completely disappears. If the stimulus intensity is increased in stages, this phenomenon repeats itself until a stimulus value is reached which always gives a weak arousal reaction. This is defined as the threshold for arousal and it is always determined for the particular type of EEG background best for inducing EEG synchronization. It is only at this point, when the animal's reactions to the stimuli have become stabilized, that EEG synchronization can be obtained at mean stimulus intensities 0.4–0.9 times the threshold for arousal. The Figure illustrates the effect of low frequency stimulation of a cutaneous nerve at slightly different stimulus strengths.

The superficial radial nerve was best for producing EEG synchronization since there were no arousing effects due to muscular movements as had been found when stimulating mixed or pure muscular nerves. However, it was also possible to obtain synchronization with these latter nerve types at stimulus values capable of producing muscular contraction.

Altering the frequency of impulses in the stimulus train which produced EEG synchronization caused two opposing effects on the same EEG background. At frequencies below 3/sec each shock could regularly trip brief spindle

¹ This investigation was supported by PHS research grant B-2990 from the National Institute of Neurological Diseases and Blindness, N.I.H., Public Health Services, U.S.A.

² M. JOUVET, J. DECHAUME et F. MICHEL, *Lyon méd.* 38, 1 (1960).