causal stimuli for hypothalamic activation appear to be complex and multifactorial. Mental stress, effects of anaesthesia, afferent impulses from the operative site (pain in particular), blood loss, noxious products of cell damage and any unappreciated variations in post-operative fluid uptake – all are contributory. Amongst these, hurtful afferent discharges from the operative site appear to be most dominant. This postulation is supported by denervation experiments which will be reported separately[14].

Zusammenfassung. Es werden Zellveränderungen des Hypothalamus bei traumatischen Hautschädigungen untersucht und Vergrösserungen neurosekretorischer Zellen, Protoplasmaveränderungen sowie Veränderungen der Sekretionsprozesse festgestellt.

S.R. CHOUDHURY

Department of Anatomy, University of Manchester, Manchester, M13 9PL (England), 26 July 1971.

[14] S. R. CHOUDHURY, in preparation.

[15] Acknowledgments. The author is grateful to Professor G. A. G. MITCHELL for his advice during this investigation. Mr. P. HOWARTH is acknowledged for his assistance with the photographic material and Miss M. HARDMAN for secretarial help.

Protektive Wirkung einer Vorbehandlung mit Glukose gegenüber der Cyclophosphamid-Intoxikation bei weiblichen Mäusen

Die Frage der Toxizitätsminderung chemotherapeutisch verwendeter Alkylantien stellt ein aktuelles Problem dar, wenn es gelingt, die Giftigkeit einer alkylierenden Substanz ohne Abschwächung der erwünschten chemotherapeutischen Wirksamkeit zu vermindern. Arterenol[1], Serotoninantagonisten[2,3], Thiolverbindungen[4–7] als auch das Antihistaminikum Tripelenamin[8] vermindern die Toxizität verschiedener N-Lost-Derivate. Die vorliegende Untersuchung nahm ihren Ausgangspunkt von der Zufallsbeobachtung, dass weibliche Mäuse die i.v. Injektion von Cyclophosphamid (Endoxan) besser tolerierten, wenn als Lösungsmittel statt der üblichen 0,9%igen NaCl-Lösung eine 10%ige Glukose-Lösung verwendet wurde.

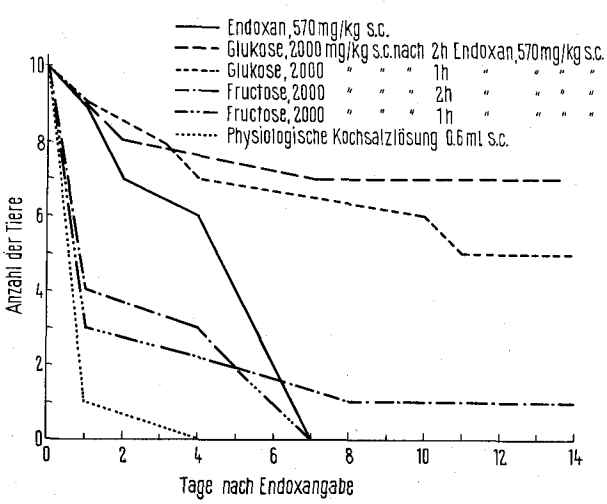
Als Versuchstiere dienten NMRI-Mäuse (SPF-Koloniezucht, Süddeutsche Versuchstierfarm, Tuttlingen) mit einem Körpergewicht von 28–31 g. Cyclophosphamid kam als NaCl-freie Substanz zur Anwendung. Aus Vorversuchen ergab sich, dass bei prophylaktischer Gabe von 2000 mg/kg Glukose s.c. eine gesteigerte Toleranz gegenüber der Cyclophosphamid-Intoxikation auftrat. Der optimale Zeitabstand zwischen der prophylaktischen s.c. Glukoseinjektion und der s.c. Gabe von Cyclophosphamid zeigte eine Abhängigkeit von der Raumtemperatur. Bei einer Raumtemperatur von 23 °C erwiesen sich 2 h, bei einer Raumtemperatur von 26 °C 1 h als Zeitintervall zwischen Glukose- und Cyclophosphamidapplikation als optimal.

Aus der Abbildung geht hervor, dass die prophylaktische Gabe von 2000 mg/kg Glukose die DL_{90} von Cyclophosphamid weitgehend verringern kann. Hingegen erhöht die stereoisomere Verbindung der Glukose, die Fruktose, die Toleranz gegenüber der DL_{90} von Cyclophosphamid nicht. Eine gewisse Beschleunigung der Absterberate lässt sich feststellen, wenn 0,6 ml physiologische Kochsalzlösung eine Stunde vor der DL_{90} von Cyclophosphamid gegeben wurde. Versuche an männlichen NMRI-Mäusen zeigten, dass die Toleranz gegenüber der Cyclophosphamid-Intoxikation durch Glukose weniger deutlich beeinflusst wird. Hingegen kommt es bei kastrierten männlichen Mäusen, insbesondere bei männlichen Mäusen, welche über 8 Tage 0,1 mg/kg Diäthylstilboestrolpropionat subcutan erhielten, zu Ergebnissen, welche mit den in der Abbildung dargestellten weitgehend übereinstimmten. Die Frage des Wirkungsmechanismus der Toleranzerhöhung durch Glukose, welche eine deutliche Hormonabhängigkeit aufweist, bleibt offen.

Summary. Pretreatment of female mice by 2000 mg/kg glucose 1–2 h before the application of the DL_{90} of cyclophosphamide induced a remarkable protective effect. A similar increased tolerance by glucose pretreatment in male mice succeeded only in castrated or diethylstilboestrol treated animals.

H. OSSWALD

Institut für experimentelle Toxikologie und Chemotherapie am Deutschen Krebsforschungszentrum, Berliner Strasse 27, D-69 Heidelberg (Deutschland), 4. August 1971.



Absterbekurve weiblicher NMRI-Mäuse unter dem Einfluss der DL_{90} von Cyclophosphamid (Endoxan) bei prophylaktischer Gabe von Glukose, Fructose oder physiologischer Kochsalzlösung.

[1] J. B. FIELD, Proc. Am. Ass. Cancer Res. *3*, 224 (1961).
[2] G. BALLERIMI und L. BOSSI, Experientia *21*, 334 (1965).
[3] J. B. FIELD, E. C. DOLENDO, A. MIRELESS und B. H. ERSHOFF, Cancer Res. *25*, 382 (1965).
[4] H. BRINCKER, Acta path. microbiol. scand. *61*, 52 (1964).
[5] T. A. CONNORS, Europ. J. Cancer *2*, 293 (1966).
[6] S. P. IARMONENKO, V. M. BERGOLT'S, R. G. ALIEV, A. V. KIL'DISHEVA, M. G. LINKOVA und J. L. KUNIANTS, Dokl. Akad. Nauk SSR *126*, 476 (1965).
[7] L. LARIONOV und J. SPASSKAYA, IX. Int. Cancer Congress Abstract (1966), p. 361.
[8] D. B. ROCHLIN, H. GOEPFERT und J. DAMNAVITS, Surgery *124*, 771 (1967).