

Ávirkan Ethanols á upptökuna av heilivágum úr magaviljaveitini hjá rottum

Eftir M. P. Magnussen.¹⁾

Inngangur.

Ethanol (rúsdrekka) er kent fyri at kunna nöra um virkanina av nógvum heilivágum, serstakliga teimum við mið-depressivari ávirkan. Samstundis inntøka av rúsdrekka og mið-depressivum heilivágum, er tey seinastu árini vorðið eitt stórt vandamál. Hetta ikki bert vegna ta, tíverri ofta uttan tamahald, øktu nýtsluna av hesum evnum, men eisini vegna tey øktu krövini um óskert skyn og samskipanarevnni, ið neyðug eru fyri trygga bilkoyrslu og nýtsluna av ymiskum maskinum á arbeidsplassinum. Í Týsklandi verður t. d. á hvørjum ári síðan 1960 fundur hildin, har hesi vandamál verða viðgjord. Hóast rannsóknir, gjördar eru, bæði á menniskjum og royndardýrum, til at kanna samvirkanina av ethanoli og heilivágum, eru menn enn ósamdir um, hvört tann samvinnan, ið kemst av hesum, er at meta sum ber samlöga (er additiv) ella hon styrkir um (er potensiv). Ein yvirlitsgrein, ið viðgerð henda spurning, varð fyri stuttum kunngjörd (*Zipf & Hamacher 1967*).

Áður eru bert fáar rannsóknir gjördar til tess at kanna ávirkan ethanols á upptökuna av heilivágum. Í hesum rannsóknum varð upptókan altíð ásett við at máta heilivágsstyrk-

¹⁾ Rannsóknir gjördar á Farmakologiskari deild, *Løvens kemiske Fabrik*, Ballerup, Danmørk.

ina í blóðinum aftan á inngávu gjøgnum munnin. Av tí at hesar rannsóknir hava givið ósamsvarandi úrslit (Graham 1960; Merville et al. 1966), tóktist okkum skilagott at gera hesa rannsókn á annan hátt. Av tí at upptökumöguleikarnir í maga og viljaveit eru ymiskir, varð avgjört at máta upptökuna úr hesum báðum økjum hvørja sær. Hetta varð gjört við at máta hvussu heilivágirnir hvurvu úr loysingum inngivnum í ella pumpaðum gjøgnum ávikavist magan og viljaveitina. Ethanolið varð inngivið annaðhvort saman við heilivágunum ella var longu í blóðinum í ávísari styrki, meðan upptókan av heilivágum fór fram. Aftaná at henda rannsókn varð byrjað, hava Greiser & Soehring (1967) og Seidel (1967) víst, at sundurbýtið av nøkrum barbituratum í royndardýrum varð ávirkað av ethanol. Schüppel (1967) fann at niðurbrótanin av amino-phenazoni og phenazoni varð darvað av ethanol. Hesi úrslit vísa á fyrimunin — í hesi rannsókn hvussu neyðugt er — at kanna upptökuna við tí háttalag, ið valt varð til hesa rannsókn.

Starvsløg.

Allar royndir vórðu gjördar á kvennrottum av slagnum Leo Strain, og vigaðu tær 180—220 g. Undan royndunum vóru rottunar fastandi í um leið sekstan tímar, men fingu stöðugt vatn.

Upptöka úr maganum. Rottunar vórðu doyvdar við urethani (1.2 g/kg intraperitonealt (i.p.)). Nú varð skurður gjördur, so magin kom til sjóndar, og vælindið (cardia) tilbundið beint oman fyri magan. Niðanfyri varð ein lítil polyvinylpípa við krana bundnum upp í pylorus, og seymað varð aftur. Upptókan um tíman úr 0.01 N-HCl (pH 2) loysingum varð nú mátað eftir starvslag Schanker's et al. (1957). Magin varð skolaður við 0.9 % NaCl loysing og tríggjar ferðir við heilivágsloysing, sum varð hitað til likamshita. 10 ml av heilivágsloysing vórðu nú væl blandaðir millum magan og eina sprænu og 5 ml vórðu leivdir í maganum. Í hinum 5 ml og — ein tíma seinni — í teimum 5 ml í maganum, varð kannað eftir, hvussu nógvar heilivágur og hvussu nógv phenolreytt var, til tess at kenna styrkina av hesum evnum, tá ið byrjað og endað varð við royndini. Eisini varð pH málta í öllum loysingum. Upptókan í pCt. um tíman varð útrocnað soleiðis:

$$\% \text{ upptikið/tíman: } 100 \div 100 \left(\frac{\text{HS at enda}}{\text{HS við byrjan}} \cdot \frac{\text{PRS við byrjan}}{\text{PRS at enda}} \right)^1)$$

¹⁾ HS = styrkin av heilivági. PRS = styrkin av phenolreyðum.

Sambært Schanker et. al. (1957) verður phenolreytt ikki tikið upp úr maganum, og gera tí broytingar í styrkini av hesum evni okkum fór fyri at meta um rúmbroytingarnar, ið fram eru farnar undir royndini. Umframta útroknan av upptöku, vörðu eisini rúmluttøkutølini (the volume correction factors) útroknað (PRS við byrjan/PRS at enda), fyri at varnast tynning (luttøkutal >1) ella styrking (luttøkutal <1) undir royndini. Í royndunum við promethazini (200 µg/ml) var ikki gjörligt at kanna eftir phenolreyðum, vegna tess, at promethazin skilist burtur úr í lútligari loysing. Í hesum royndum vörðu tí miðallutteketølini nýtt, ið funnin vörðu í teimum samsvarandi royndunum við phenemali (phenobarbital WHO) og mebumali (pentobarbital WHO). Heilivágsloysingarnar hóvdu altið í sær 200 µg av heilivági/ml (útroknað sum lúturin ella sýran), 10 µg av phenolreyðum/ml og 0.9 % NaCl í 0.01 N-HCl. Í eini royndarröð varð ethanolið sett til heilivágsloysingarnar í styrki frá 1—20 % (w/v = vekt/rúm). Í eini aðrari royndarröð varð ein blóðethanolstyrki upp á um leið 1.5 % varðveittur undir royndini. Hetta varð gjört við fyrst at gevra 1.05 g av ethanoli/kg í lærbláæðrina (i.v.), síðan varð byrjað við eini innspræning av 0.5 g av ethanoli/kg/tíma (innspræningarferð 0.02 ml/min) í lærbláæðrina. 30 min seinni varð ein 50 µl blóðroynd tики úr hálslavæðrini til kannan av blóðethanolstyrkini. Næsta tíman varð upptókan kannað. Nú varð aftur ein blóðroynd tiki, til tess at kanna blóðethanolstyrkina beint aftan á upptókukanningina. Í eftirkanningsroyndum varð sama rúm av 0.9 % NaCl loysing givin í staðin fyrir ethanol.

Upptöka úr viljaveitini. Við smáum broytingum varð starvslag Schanker's et al. (1958) nýtt. Doyvt varð við urethani (1.2 g/kg i.p.). Skurður var gjördur, til tess at binda polyvinylpípu ovast og niðast í viljaveitina, gallgongdin varð ikki tilbundin, og síðan varð seymað aftur. Við einari Brauna innspræningarpumpu varð heilivágsloysing sprænd gjögnum alla viljaveitina (1 ml/min). Við hesi ferð kom loysingin gjögnum viljaveitina aftaná umleið 10 min, hetta er altso royndartíðin. Viljaveitin varð fyrst skolað, við at heilivágsloysing (37° C) varð sprænd í gjögnum í 30 min. Síðan varð gjögnumsprænd loysing savnað í tríggjar ferðir 10 min upp í slag. Upptókan varð útroknað á sama hátt, sum omanfyri tilskilað, við at meta saman styrkina á heilivági og phenolreyðum í loysingini, ið innsprænd varð (við byrjan), og sum savnað varð aftan á ferðina gjögnum viljaveitina (at enda). Eins og í royndunum við magaupptöku vörðu eisini her rúmluttøkutølini útroknað, og pH varð málta í öllum loysingum. Bert tær royndir eru nýttar í rannsóknini, har í öllum trimum 10 min tíðarskeiðum 8.5—11.5 ml vörðu savnaðir. Eingin munur var á upptökuni í fyrsta, øðrum og triðja tíðarskeiði. Úrslitini eru tí útroknað av öllum hesum royndum tilSAMAN, soleiðis at talið av kanningum (n) er tríggjar ferðir so stórt, sum talið av nýttum royndardýrum. Heilivágsloysingarnar hóvdu í sær: 1) 200 µg/ml av tí evni, hvors upptóka kannast

skuldi. Mebumal og promethazin tó bert 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, til at sleppa undan heilivágsávirkana við hesum báðum evnum. Eisini her vóru nöggirnar roknaðar, sum lútur ella sýra. 2) NaCl 137mM, 3) KCl 2.68 mM, 4) CaCl₂ 1.80 mM, 5) phenolreytt 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$. pH varð sett á 6.0 við HCl ella NaOH. Í eini royndarrøð varð ethanol sett til heilivágsloysingarnar í styrkini 0.5, 1.0 og 2.0 % (w/v). Aftaná eina fyrstu innspræning av 1.05 g av ethanoli/kg i.v. (í lærbláæðrina), vórðu í næstu royndarrøð innspræning í lærbláæðrina (0.5—0.8 g av ethanoli/kg/tíma) og gjøgnumspræning av viljaveitini byrjaðar samstundis. 30 min seinni vórðu 50 μl av blóði tiknir úr hálslívæðrinu, til tess at kanna blóðethanolstyrkina, og síðan varð tríggjar ferðir 10 min loysing savnað úr viljaveitini. At enda varð aftur blóðroynd tикиn, til kannan av blóðethanolstyrkini. Í eftirkanningarroymundum varð sama rúm av 0.9 % NaCl loysing innsprænd í staðin fyri ethanol.

Likamshiti undir in vivo royndum. Likamshitin varð kannaður í nøkrum royndum, har upptókan úr viljaveitini varð kannað. Tá ið alt var til reiðar, var hitin í sperilsgornini hjá rottunum 34—35° C. Tá rannsóknirnar vóru lidnar, var hitin ongantist undir 33° C, uttan mun til hjáveru ethanol (tað er ein tíma seinni).

Upptøka í glarroyndum. Rotturnar fingu ein brest í høvdið, so tær doyðu beinan vegin, og tvey 8.5 cm petti av viljaveitini vórðu tikin 10 cm frá pylorus. Bæði pettini vórðu gjøgnumskolað og løgd í 37° C heitan Tyrodulog. Hetta er lögur, ið ofta verður nýttur til ymiskar glarroyndir, og inniheldur hann tey likamssølt, ið neyðug eru til tess at viljaveitarpettini kunnu liva. Undir øllum royndunum sóust eisini samankreppingar í pertunum. Smá glasrør vórðu bundin í ovara og niðara enda á viljaveitarpettunum og vórðu tey hongd upp hvort í sít roydarglas (sí 1. mynd). Í roydarglasinum vóru 8.5 ml av Tyroduløgi (37° C), sum støðugt var mettaður við karbogeni (4 % CO₂ og 96 % O₂). So skjótt sum gjørligt, varð farið at gjøgnumspræna at niðara enda við heilivágsloysing (37° C, 0.5 ml/min). 10 min seinni varð Tyroduløgurin sugin úr roydarglasinum, skolað varð tvær ferðir við nýggjum logi, og uppaftur 8.5 ml av Tyroduløgi vórðu koyrdir í. 30 min seinni varð Tyroduløgurin kannaður fyri heilivág og phenolreytt. Viljaveitarpettini vórðu turkað til næsta dag og vigað. Úrslitini vórðu útroknað sum nøgd av heilivági, funnin í teimum 8.5 ml av Tyroduløgi upp á 100 mg viljaveit (pettini vigaðu öll um leið 70 mg). Tyroduløgurin var soleiðis samansettur: NaCl 137 mM, KCl 2.68 mM, CaCl₂ 1.80 mM, NaHCO₃ 11.90 mM, NaH₂PO₄ 0.41 mM og glukosa 0.1 %. pH í hesum logi er 7.4, tá ið mettað verður við karbogeni. Í heilivágsloysingunum vóru: 10 μg av phenolreyðum/ml og 1 mM av mebumali ella 400 μg av sulfaguanidini/ml í 1/15 M natriumphosphatbuffara pH 5.3. Hetta pH virðið varð valt, av tí at Hogben et al. (1959) hava

fannið hetta at vera tað sanna virðið á staðnum, har ið upptókan fer fram (teir málbera seg: The »virtual« pH at the intestinal epithelial surface.). Phenolreytt varð latið út í til at varnast möguligan leka. Ávirkan ethanols varð kannað, tá ið hetta var til staðar blóðmegin (í Tyrodu-lögum: 1.5 %) ella gormegin (í heilivágsloysingini: 1.0 ella 2.0 % (w/v) á viljaveitini. Hóast upptókan av heilivágum higartil ikki verður hildin at vera ein virkin tilgongd, vórðu nakrar eftirkanningarroyn dir gjörðar, har eisini mettað varð við karbogeni gormegin í viljaveitini. Sambært Smyth & Taylor (1957) er hetta neyðugt í kanningum av virkna-ri upptóku. Í hesum eftirkanningarroynum vórðu upptókur funnar, ið lógu eitt vet hægri enn talva 6 sýnir, tó var hesin munurin ikki hagfræði-liga álitandi og ethanol hevði onga ávirkan á upptökuna. Hetta bendir samstundis á, at upptóka av heilivágum er ein óvirkin tilgongd.

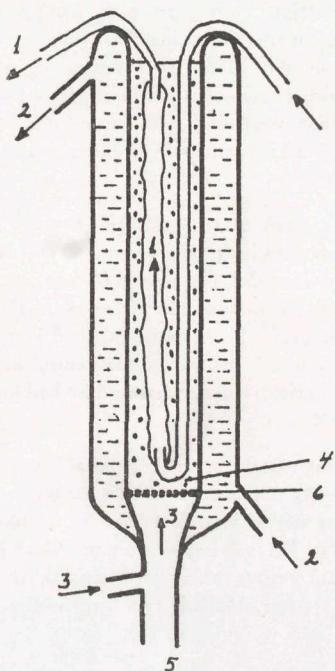
Úrskiljing av neutralreyðum í magan. Hesar kanningar vórðu gjörðar til tess at fáa eina metan av blóðgongdini til magaslímhinnuna (Schanker et. al. 1957). Rotturnar vórðu tilgjörðar, og ein stöðug blóð ethanolstyrki upp á 1.5 % varð fingin til vega, sum áður tilskilað (sí upptóka úr maganum). 5 mg/kg av neutralreyðum, ein nögd, ið onga ávirkan hevur á blóðtrýstið, vórðu latin inn í lærbláæðrina. Nögdin av neutralreyðum, ið úrskild var í 5 ml av 0.01 N-HCl í 0.9 % NaCl í tí tilbundna mag-anum, varð kannað 1 tíma aftaná, at litevníð varð latið inn.

Magasýruúrskiljing. Fyri at meta um ávirkan ethanols á magasýru-úrskiljingina, varð hon mátað á rottum í urethandoeyving (1.2 g/kg i.p.). Magin á rottunum varð tilbundin, sum áður tilskilað. Ein tíma seinni varð magin tikin úr rottunum og innihaldið varð stoytt út, og skolað varð við 10 ml av dropadrivnum vatni. Nögdin av HCl varð mátað við at titrera til pH 8 við 0.1 N-NaOH.

Sundurlloysingarstarvsløg. Allar mättingar vórðu gjörðar á spektrofoto-metri.

Ethanolsundurlloysingar vórðu gjörðar eftir ADH-starvslagnum hjá Lundquist & Wolthers (1958). Alkohol dehydrogenasu og DPN (NAD) fingu vit frá C. F. Boehringer & Soehne G.m.b.H, Mannheim í Týsklandi. Tá ethanol verður mátað í blóði, verður eggjahvítaevnið fyrst úrskilt við perklorsýru. Hetta stigið varð ikki gjört, tá ið mátað varð í heilivágs-loysingum. Allar nevndu blóð ethanolstyrkir eru funnar í lívæðrablóði.

Barbiturat, tey eru dienal (barbital WHO), mebumal (pentobarbital WHO) og phenemal (phenobarbital WHO), vórðu mátað eftir starvslag Frey's et al. (1961). Hóskandi nögd av heilivágsloysingi við barbiturati, varð sett til 1 ml av 1.5 M NaH₂PO₄. Drigið varð nú úr við kloroformi og síðan afturdrigið í 4.00 ml av 0.45 N-NaOH. Hvørvingarmunurin



1. mynd.

1. Heilivágsloysingur (37°C).
 2. Vatn (37°C).
 3. Karbogen.
 4. Tyrodulögur.
 5. Til tóma.
 6. Glassíla.
- Hetta er so mikið tætt, at eingin lögur rennur igjøgnum, tá ið karbogen streymar igjøgnum; men verður tómi settur á, kann lögurin súgvast úr royndarglasinum.

(ekstinktionsmunurin) ímillum 255 og $275 \text{ m}\mu$ varð tikan summát fyrir barbituratstyrkina.

Neutralreytt. Loysingarnar, ið kannast skuldu fyrri neutralreyytt, vörðu fyrst gjördar látligar við 1 N-NaOH. Síðan varð úrdrigið við 3 pörtum av kloroformi. Ein vissur partur av kloroforminum varð síðan heilt burturguvaður. Loyst varð nú upp í 0.5 ml av 0.01 N-HCl og hvörvingin mátað á $535 \text{ m}\mu$. Við hesum starvslag vörðu 80 % av tilsettum neutralreyðum afturfunnin. Fyrri hetta svinn varð rættat í úrslitunum.

Phenolreytt. Vertir, ið kannast skuldu fyrri phenolreyytt, gjördust hóskandi látligir við NaOH og hvörvingin varð síðan mátað á $530 \text{ m}\mu$ (Schanker et al. 1957).

Promethazin. Starvslagið varð gjort eftir *Burger & Berninger* (1958). Hóskandi nögd av promethazinloysing varð sett til 0.5 ml av 0.1 N-NaOH. Drigið varð úr við 20 ml av n-hexani og afturdrigið í 4.00 ml av 0.5 N-HCl. Hvørvingarmunurin millum 250 og 280 μm , varð tики sum mät fyrir promethazinstyrkina. Við hesum starvslag vörðu 95 % av tilsettum promethazini afturfunnin. Fyri hetta svinn varð rættað í úrslitunum.

Sulfaguanidin. Her varð starvslagið hjá *Bratton & Marshall* (1939) nýtt. 50 μl av heilivágsloysing vörðu settir til 4.00 ml av dropadrivnum vatni. Í glarroyndunum vörðu í staðin 4.00 ml av Tyroduløgi sundurloystir. Í báðum fórum vörðu nú 200 μl av 4 N-HCl koyrdir í. Síðani vörðu royndarlögir koyrdir í á henda hátt: 0.5 ml av sodiumnitritti (0.1 %). Aftan á 3 min 0.5 ml av ammoniumsulfamati (0.5 %). 2 min seinni, 0.5 ml av N-(1-naftyl)-ethylendiamindihydrokloridi (0.1 %). Hvørvirgin varð mátað á 540 μm .

Hagfrøðilig starvsløg. Úrslitini eru útroknað sum aritmetrisk miðaltöl (m) \pm standardavvik (s). Úrslitini í kannningunum yvir úrskiljan av neutralreyðum og magasýruúrskiljingina vörðu tó útroknað sum geometrisk miðaltöl (roknað verður her við logaritmunum. Aftaná útroknan av miðaltali og standardavviki, verður antilogaritman tikið). P-virðir vörðu út-roknað eftir Student's t-test. Markið fyri hagfrøðiliga álítandi mun varð sett til $P \leq 0.05$.

pK_a -virði á teimum kannaðu heilivágunum. Diemal: 7.8 (*Brodie et al.* 1960), mebumal: 8.1 (*Brodie et al.* 1960), phenemal: 7.2 (*Waddel & Butler* 1957), promethazin: 8.6 (*Pharmacopoeia Nordica*, Editio Danica 1963, vol II, p. 524), sulfaguanidin: Ein sera veik sýra: $pK_a > 10$ og tveir sera veikir lútir pK_a 2.75 og 0.5 (*Brodie et al.* 1960).

Úrslit.

1. Magin.

Heilivágur og ethanol givið inn í senn.

Royndarúrslitini av upptökuni og ávirkanin av ethanoli, tā ið hetta var til staðar í maganum, eru sett upp í 1. talvu. Í sumnum av royndunum varð blóðethanolstyrkin mátað at enda. Hesi úrslit eru at síggja niðast á 1. talvu. Tað sæst av úrslitunum, at upptókan av teimum báðum barbituratunum er hagfrøðiliga álítandi ($P < 0.05$) økt av ethanolstyrki frá 1—10 % (w/v); men verður aftur sett niður, tā ethanolstyrkin í maganum verður hægri (15—20 % (w/v)). Á sama hátt gongur við

ethanolí sjálvum. Tað er jú ikki möguligt at kanna upptökuna av ethanolí, tá ið einki ethanol er í maganum. Sum eftirkanning varð tí upptókan av ethanolí mátað frá einari loysing við styrkini $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ (sí 1. talvu). Hetta er so lítil styrki, at magaslímhinnan og blóðgongdin til hana ikki verður ávirk-að. Mótvegis barbituratunum, verður promethazin ikki upptikið úr maganum, tí hetta evnið er jónað undir teimum pH viðurskiftum, ið her ráða. Ethanol er ikki ført fyri at ávirka viðurskiftini soleiðis, at promethazin verður upptikið.

Upptøka undir støðugari blóðethanolstyrki.

Í 2. talvu er víst, hvussu ein støðug blóðethanolstyrki ávirkar upptökuna. Roynt varð at halda hesa styrki um leið 1.5 %/o. Á 2. talvu sæst, at hon hevur ligið millum 1.5 og 1.8 %/o í øllum royndunum. Hendan styrkin varð vald, tí hon liggur so dánt mitt ímillum 0.8 og 2.2 %/o. Hesi töl vórðu funnin í royndunum við 5 og 10 % (w/v) av ethanolí í maganum (sí 1. talvu), og júst í hesum royndum, vísti tað seg at ethanol hevði störstu ávirkan sína á upptökuna. Úrslitini í 2. talvu vísa, at ethanol, eisini tá tað verður givið beinleiðis í blóðið, er ført fyri at økja um upptökuna av teimum báðum barbituratunum, meðan promethazin hvørki við ella uttan ethanol í blóðinum verður upptikið.

Sjúkligar broytingar, pH- og rúmbroytingar í maganum undir ávirkan av ethanolí.

Sum kunnugt skaðar ethanol livrunnan vevnað. Tá ið styrkin av ethanolí var yvir 10 % (w/v) í maganum, varð hesin skaðin so stórur, at magaslímhinnan rodnaði upp, og av og á sóust blóðandi magasár. Á 3. talvu sæst, hvussu gingist hevur við pH virðinum. Í fyrstani var pH um leið 2 (0.01 N-HCl). Ein tíma seinni, tá ið royndin var liðug, var pH í øllum fórum uppfarið (final pH). Við hækkandi ethanolstyrkjum upp í 5 % (w/v) fór pH javnt upp. Við hægri styrkjum gjördist pH hækkanin knappliga nögy storri. Á somu talvu síggjast rúmluttøkulíni (volume correction factors). Tey eru øll yvir 1.

Hetta merkir, at í öllum fórum er ein tynning farin fram undir royndunum. Hendan tynning er nakað tann sama utan ethanol og við ethanolstyrkjum upp í 5 % (w/v). Við hægri ethanolstyrkjum, verður eisini tynningin knappliga munandi hægri (sí 3. talvu). Í teimum royndum, har ethanolið varð givið beinleidið í blóðið, varð magaslímhinnan ikki skadd. pH virðini aftan á royndirnar, vóru altið sum í eftirkanningarroyndum í 3. talvu. (0 % ethanol, pH at enda 2.37). Eisini rúmluttøkutølini vóru sum í eftirkanningarroyndum (1.05).

Ávirkan ethanols á blóðgongdina í magaslímhinnuni.

Tá ið roynast skuldi at greiða frá, hví ethanol í summum fórum er ført fyri at økja um upptökuna av heilivágum úr maganum, gjördist áhugavert at kanna blóðgongdina til magaslímhinnuna, har upptókan fer fram. At máta hesa blóðgongd á rottum er sera torfört. Tí varð roynt óbeinleiðis at fáa hylling á, um blóðgongdin kundi ávirkast av ethanoli. Mátað varð tí, hvussu nögy av neutralreyðum kom út í magan, aftan á ein ávis nögd var sprænd í blóðið (sí starvslög). Í eftirkanningarroyndum vóru aftan á ein tíma 2.7 µg av neutralreyðum (1.8—4.0, n=6) funnin í maganum. Undir ávirkan av 1.5 % av ethanoli í blóðinum, vórho 4.3 µg av neutralreyðum (2.6—7.2, n=6) funnin í maganum eftir ein tíma. Hetta verður mett sum prógv fyri stórri blóðgongd í magaslímhinnuni undir ávirkan av ethanoli. Ritchie (1965) er í hesum eisini samdur við okkum. Ein økt magasýruúrskiljing hevði kunnað givið sama úrslit. Av tí at ethanol í summum fórum er ført fyri at økja um magasýruúrskiljingina, var tí neyðugt at kanna um hon varð økt av 1.5 % av ethanoli í blóðinum. Í eftirkanningarroyndum var sýruúrskiljingin 21.0 (13.8—31.9, n=6) µeqv. HCl um tíman. Undir ávirkan av ethanoli (1.5 % í blóðinum), varð hon funnin at vera 18.2 (7.3—45.0, n=6) µeqv. HCl um tíman. Þer er stórri enn 0.05. Altso er hagfrøðiliga eingin álitandi munur á hesum báðum úrslitum. Hetta er fullgott prógv fyri, at hin økta úrskiljingin av neutralreyðum er komin av øktari blóðgongd, og ikki av øktari magasýruúrskiljing.

2. Viljaveitin.

Upptøka úr loysingum, ið innihalda heilivág og ethanol.

4. talva vísur upptökuna av eini røð av evnum við ymiskum alisevnaligum (fysisk-kemiskum) eginleikum. Av teimum trimum barbituratunum verða um leið 50 % upptikin. Sulfguanidin verður at kalla ikki upptikið. Mótvegis í maganum, verður promethazin, her úr viljaveitini, upptikið. Bert í einum fóri, við 1.0 % (w/v) av ethanoli, verður promethazin hagfrøðiliga álítandi meira upptikið, tá ið samanborið verður við eftirkanningarrooyndir (0 % av ethanoli). Sigast má tí, at ethanol í hesum royndunum ikki hevur ávirkað upptökuna úr viljaveitini. Styrkin av ethanoli í blóðinum aftan á royndirnar, varð í summum fórum kannað, og eru hesi töl at síggja niðast á 4. talvu.

Upptøka úr viljaveitini undir ávirkan av støðugari blóðethanolstyrki

Í 5. talvu sæst, at uttan ethanol í blóðinum verða 48.1 % av diemali upptikin, tá ið ein loysing av hesum evni verður pumpað gjøgnum viljaveitina (sí starvslög). Við 0.9—0.8 % av ethanoli í blóðinum er upptøkan 48.9 %. Við 1.4—1.3 % í blóðinum er upptøkan minkað til 44.4 %, so nögv, at vit kunnu siga tað vera hagfrøðiliga álítandi. Upptøkan av promethazini verður ikki ávirkað av 1.5—1.4 % av ethanoli í blóðinum. Hesar royndir saman við teimum í 4. talvu vísa so statt, at ethanol onga avgjörda ávirkan hevur á upptökuna úr viljaveitini.

pH- og rúmbroytingar í viljaveitini.

Í öllum royndum, bæði uttan ethanol og við ethanol í viljaveitini ella í blóðinum, var pH í heilivágsloysingunum, aftan á at teir høvdu ferðast gjøgnum viljaveitina, farið úr 6.0 (sí starvslög) upp í 6.8. Rúmluttøkutølini vóru altíð um leið 0.9, og vísir hetta, at eitt sindur av vatni í öllum fórum er upptikið.

Glarroyn dir.

Sum í starvslagnum tilskilað, vórðu hesar royndir gjördar á pettum av viljaveitini, og vórðu tær gjördar til at sleppa undan ávirkan ethanols á blóðgongdina. Hesar royndir vórðu gjördar, so tær líktust roydnum um lívi (in vivo) mest gjörligt, t. e. 1.5 % av ethanol blóðmegin ella 1 og 2 % (w/v) av ethanol gormegin á viljaveitini. 6. talva sýnir, at hvørgin av hesum viðgerðum hefur nakra ávirkan á upptökuna av mebumali og sulfaguanidini (P í øllum førum størri enn 0.05).

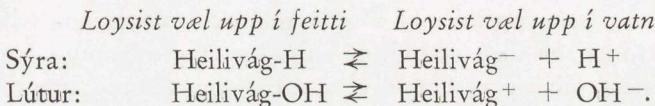
Umrøða.

Í hesi rannsókn varð upptókan úr maganum og viljaveitini av eini røð av heilivágum við ymiskum alisevnaligum eginleikum kannað undir ávirkan av ethanol. Ethanol varð annaðhvört givið saman við heilivágum ella var longu til staðar í blóðinum í ávíðari styrki, tá ið upptókan fór fram.

Ethanol var ført fyri at økja um upptökuna av ávísum evnum úr maganum. Hetta kunnu vit hugsa okkum at hava ymiska atvold: 1. Ethanol, ið sjálvt verður væl upptikið, dregur upplöst evni við sær (*Tappeiner 1880*). 2. Ethanol broytir eginleikarnar í hinnuni á teimum upptákandi kyknunum. 3. Ethanol veksur um blóðgongdina í magaslímhinnuni. Hin fyrsti möguleikin kann ikki vera rættur, tí a) ethanol hevði onga ávirkan á upptökuna av mebumali og sulfaguanidini úr pettum av viljaveitini í glarroyndum (sí 6. talvu), b) ikki heldur á upptökuna av promethazini úr maganum (sí 1. og 2. talvu), hóast hetta evnið lætt upplloysist í ethanol, eisini tá ið tað er jónað, c) tí at tað sostatt skuldi verið óhugsandi, at ethanol, í styrkjum frá 5–10 % (w/v) í maganum og 1.5 % í blóðinum, var ført fyri at væksa eins nògv um upptökuna, sum í roynd og veru varð funnið (sí 1. og 2. talvu). Annar möguleikin er ei heldur rættur vegna tað, sum skrivað er undir a) og c). Ein beinleiðis kannan av blóðgongdini í maganum og í magaslímhinnuni á rottum er heldur torfør. Hin triðji möguleikin varð tí kannaður við at máta nøgdirnar av neutralreyðum í tí tilbundna maganum, ein tíma aftaná at hetta litevnið varð latið

inn í blóðið. Undir ávirkan av 1.5 % av ethanol í blóðinum, varð út við tvær reisur so nógv neutralreytt funnið í maganum, samanborið við eftirkanningarroyndir. Eisini varð víst, at hendan ethanolstyrki hevði ikki vaksið um magasýruúrskiljingina, ið annars eisini hevði kunnað vaksið um úrskiljingina av neutralreyðum úr blóðinum út í magan. Hesi úrslit stuðla tí triðju tilhugsingini, t. e.: Ethanol hevur í fyrstu syftu vaksið um blóðgongdina í maganum. Hetta hevur ført við sær, at upptókan av vissum heilivágum hiðani er vorðin storrri.

Menn eru samdir um, at heilivágir verða upptiknir úr maga og viljaveit vegna óvirkna útíseting. Fyri at kunna seta inn í og ígjönum kynur, má eitt evni fyri ein ávísan part kunna loysast upp í feitti, av tí at kyknuveggirnir eru feittkendir. Hin jónaði parturin av einum evni kann altíð bert — ella í hvussu so er best — loysast upp í vatni. Óvugt er við tí ójónaða partinum, ið best loysist upp í feitti. Flestallir heilivágir eru veikar sýrur ella veikir lútir og kunnu tí vera meira ella minni jónað:



Hvussu stórur partur, ið er jónaður, er treytað av pK_a virðinum hjá tí einstaka evninum (sýra ella lútur) og pH virðinum í loysingini. Í maganum, har pH er lágt (súrt), finnast sýrur (t. d. barbiturat) sum ójónað evni (sí omanfyri). Hetta líkið loysist væl upp í feitti, og verða slík evni tí upptikin úr maganum (sí phenemal og mebumal í 1. og 2. talvu). Promethazin afturímóti er lútur, sum í maganum er jónaður vegna tað lága pH virðið her, og sum í hesum líki ikki loysist upp í feitti. Promethazin verður tí heldur ikki upptikið hiðani, heldur ikki tá ið blóðgongdin í magaslímhinnuni økist (sí 1. og 2. talvu). Í hesum sambandi skal eisini vísast á, at ethanol — eitt evni hvörs upptóka ikki er treytað av pH — eins og barbituratini verður upptikið úr maganum. Tær reglur fyri upptóku úr

maga og viljaveit, ið her er greitt frá, vórðu av fyrstan tíð settar fram sum tilhugsing, men eru síðan prógvaðar av Shore et al. (1957). Og verða tær tí í dag vanliga kallaðar tilhugsing Shore's um pH-skilarúm.

Ethanol verður vanliga hildið at stimbra magasýruúrskiljingina. Ritchie (1965) sigur tó frá, at ethanol í høgum styrkjum hevur lyndi til at minka um magasýruúrskiljingina og fáa í lag slímúrskiljing vegna skaðan av magaslímhinnuni. Hetta førir við sær, at pH í maganum fer upp (Travell 1960). Við styrkjum av ethanoli yvir 10 % (w/v) í maganum, varð upptókan hiðani aftur minkað (sí 1. talvu). Í 3. talvu sæst, at júst við hesum styrkjum, verður vökksturin í pH ógvuliga munandi. Eisini sást í hesum royndum, at magaslímhinnan rodnaði upp, av og á sóust eisini magasár. Slíkt er áður sæð á kettum (Travell 1960). Í hennara rannsókn við strykni (ein lútur), sum í loysing varð latið í hin tilbundna magan á kettum, vísti tað seg, at hetta evnið var sterkari (fleiri dýr doyðu), tá ið loyst var upp í 0.15 N-HCl við 25 % av ethanoli í, enn tá ið loyst var upp í 0.15 N-HCl. Niðurløga hennara var: Meira strykni varð upptikið, tá ið ethanol var í maganum, vegna æðravíðkan, hækkan av pH og skaða á magaslímhinnuni. Samþært hesa niðurløgu Travell's og tilhugsing Shore's um pH-skilarúm (1957, sí omanfyri), kundi ein hugsa sær, at hin aftur minkandi upptókan av mebumali við 15 og 20 % (w/v) av ethanoli í maganum var komin í lag vegna hækkanima í pH í hesum royndum (sí 1. og 3. talvu). Ein hækkan av pH upp í móti pK_a virði mebumals (8.1), ber jú ímóti jóning av hesum evni¹⁾, og skuldi sostatt kunna gjort möguleikarnar fyrir upptóku verri. Í teimum 16 royndunum við 20 % (w/v) av ethanoli (pH at enda 6.87 ± 0.41 , 3. talva), var tó einki samband millum pH virðið at enda og upptökuna um tíman, tá roknað

	Jónað	Öjónað
¹⁾ pH 9.1	90 %	10 %
pH 8.1	50 %	50 %
pH 7.1	10 %	90 %
pH 6.1	1 %	99 %

varð við teimum 32 einstöku úrslitunum. Hin lítlá talvan niðanfyri sýnir eisini, at 90—99% av mebumali eru ójónað, altso upptökuför, tá pH er um leið 6.87. Í 1. talvu sæst eisini, at ethanolið í hesum styrkjum ikki bert minkar um upptökuna av mebumali, men eisini um egnu upptóku sína. Hetta hevði ikki verið so, um tað høga pH virðið var orsókin til minkandi upptóku av mebumali, av tí at upptóka ethanols er óheft av pH virðinum. Niðurlógan má tí vera: Tann aftur minkandi upptókan við høgum styrkjum av ethanol (15—20 % (w/v)) kemst av skaðanum av magaslímhinnuni, ið førir við sær eina storknan av slími og blóðvætu. Ein annar týðandi táttur kundi kanska verið, at blóðtrýstið fall allastaðni vegna doyvingina saman við teimum stóru nøgdunum av ethanoli, sum í hesum royndum yerða upptíkin (sí blóðstyrki í 1. talvu). Tað økta pH virðið er helst komið í vegna úrskiljingina av slími og av blóðvætu í magan. Samstundis sæst eisini í 3. talvu, at saman við hesum broytingum fara eisini rúmluttøkutølini munandi upp, hóast hetta eisini kann koma av osmotisku virkan ethanols í hesum høgu styrkjum.

Ethanol hevur onga ávirkan á upptökuna úr viljaveitini av teimum heilivágum, ið kannaðir vórðu (sí 4. og 5. talvu). Tó samsvarar upptókan av teimum ymisku evnunum væl við tað, ið væntast kundi úr vitan okkara um jóningarstig teirra undir pH viðurskiftunum í viljaveitini, og möguleikarnar fyrir upploysing í feitti av tí ójónaða partinum av hesum evnum (Brodie & Hogben 1957; Vogt 1965). Vit síggja t. d. at promethazin, sum ikki varð upptíkið úr maganum, verður væl upptíkið úr viljaveitini. Sulfaguanidin verður, hóast tað er ójónað, næstan ikki upptíkið úr viljaveitini. Hetta kemst av, at eisini hitt ójónaða líkið í hesum fóri er sera illa feittloysandi. Tí hevur eisini sulfaguanidin ofta verið nýtt at basa bakterium í sjálvari viljaveitini.

Upptóka vegna óvirkna útíseting, skuldi hent í beinum lutfalli yvir stórt styrkið (Schanker et al. 1958). Hetta merkir, at upptókan í pCt skuldi verið óbrigdilig. Upptókan av ethanoli í royndum við høgum styrkjum, t. e. 0.5, 1.0 og 2.0 %

(w/v) er lægri, enn tá ið roynt verður við tí nögv lægru styrkini 200 µg/ml (sí 4. talvu). Hetta kemst av, at royndartíðin (10 min) er ov stutt til tess at loyva fulla upptóku frá hesum høgu styrkjum. Upptókfórimunurin í viljaveitini er sera stórus samanborin við fórimunin í maganum (sí 1., 2., 4. og 5. talvu). Tá ið hugsað verður um upptökuna av phenemali og mebumali, er eyðsæð, at í pCt verður tvær til tríggjar ferðir so nögv upptikið í bert 10 min úr viljaveitini sum úr maganum verður upptikið um tíman. Orsókin til at ethanol onga ávirkan hevur á upptökuna úr viljaveitini, verður tí hildin at vera henda: Viljaveitin hevur eina ómetaliga stóra upptókvídd, og gevur hetta so góðar umstöður til upptóku, at hon kann ikki verða økt av tí vökstri í blóðgongdini, ið ethanol er ført fyri at geva. Tí eיגur ein ikki at undrast á, at hóast ethanol er ført fyri at økja um upptökuna av ávísum heilivágum úr maganum, er tað uttan ávirkan á upptökuna úr viljaveitini. At blóðgongdin eisini hevur tydning fyri upptökuna úr viljaveitini, vísti Winne í 1966. Til ávirkan av blóðgongdini nýtti hann tó onnur og meira harðvirkir evni, nevniliða 5-hydroxytryptamin (serotonin), histamin og noradrenalin.

Niðurlöga og úrtak.

Henda rannsókn hevur víst, at ethanol, innan fyri ávis mørk, er ført fyri — hagfröðiliga álítandi — at økja um upptökuna av ávísum heilivágum úr maganum. Orsókin til hesa øktu upptóku er, at ethanol er ført fyri at økja um blóðgongdina til magaslímhinnuna. Tí verður eisini undir ávirkan av ethanol tikið meiri upp *bert* av sovorðnum heilivágum, sum eisini annars verða rættiliga væl tิกnir upp, tá ið einki ethanol er hjá, orsakað av jóningarstigi teirra, og tí at teir eru loysandi í feitti, við tað pH, sum í maganum er. Við høgum styrkjum av ethanoli (15—20 % (w/v)) í maganum, verður magaslímhinnan so mikil skaðað, at upptókan verður tarnað. Ethanol hevur harafturímóti onga ávirkan á upptökuna úr viljaveitini, har störsti parturin av heilivágssupptókuni fer fram. Ethanol hevur tí neyvan nakra munandi ávirkan á upptökuna av heili-

vágum í vanligum dýrum, og neyvan heldur hjá menniskjum undir vanligum umstöðum. Ein slík virkan kann tí heldur ikki sigast at vera orsök til styrkjandi samvinnu (potensiva synergismu) millum ethanol og miðdepressivar heilivágir, sum ein bólkur av vísindamonnum halda, men sum einki fullgott prógv er ført fyri enn. Henda niðurløga stendur uppimóti tí hjá Otto (1954), Spann (1955) og Melville et al. (1966), men samsvarandi hugsan Graham's (1960).

Fyri vísindamannin er tað av alstórum týdningi at greiða frá, hvat slag av samvinnu talan er um. Í innganginum vórðu rannsóknir nevndar (Schüppel 1967), ið víst hóvdu, at ethanol er ført fyri at darva niðurbrótингina av heilivágum. Hetta kann föra til styrkjan, men er enn bert víst fyri tvinnanda heilivágir. Ein onnur greining kann vera handan: Til at fáa eina ávisa virkan av einum heilivági, t. d. svøvn ella deyða, er neyðugt at styrkin av sovievninum (barbiturat ella í summum fórum ethanol) í miðnervalagnum kemur upp um eitt ávíst mark. Siga vit nú, at maður hevur drukkið so mikilíð av ethanoli (rúsdrekka), at hann er um at sovna, og so afturat fær nakað av barbiturati, er möguligt, at maðurin doyr, hóast barbituratnögdin í vanligum fórum ikki so frægt sum skuldi fingið mannin at sovna. Hetta kemst av, at styrkin av ethanoli er so stór, at komið er á »sovimarkið«. Hin lítlar nögdirnir av barbiturati, ið afturat verður givin, kann nú virka öll sum hon er, vegna tess at einki av barbituratinum gongur til at koma upp á »sovimarkið«. Samvinnan millum ethanol og barbiturat kann altso kortini vera samlöga, hóast samvinnan sær út, sum var hon styrkjandi (potensiv).

Fyri hin vanliga læknan er ikki avgerandi, um samvinnan millum ethanol og miðdepressivar heilivágir er samlöga ella styrkjan. Tó er hann altið varin við at geva hesi evni saman, eftir at Møller (1953), sum hin fyrsti her á okkara leiðum, vísti á vandan við hesum.

Table 1.

Absorption from the rat stomach, and the effect of simultaneous application of drug and ethanol.

The per cent absorbed in one hour is expressed as the mean \pm standard deviation. The p-values are calculated by means of the Student's t-test.

DRUG	Ethanol concentration (% w/v) in the stomach.						
	0	1	2.5	5	10	15	20
	Per cent absorbed in one hour.						
Phenobarbital (Phenemal)	m	17.1	20.7	20.1	24.8	22.3	
	s	± 4.7	± 2.4	± 3.4	± 4.7	± 5.6	
	n	(18)	(12)	(12)	(18)	(12)	
	p		$<.05$		$<.001$	$<.02$	
Pentobarbital (Mebumal)	m	23.7	24.4	31.7	30.1	28.0	25.3
	s	± 3.8	± 3.6	± 3.1	± 4.5	± 6.2	± 6.9
	n	(22)	(10)	(10)	(9)	(16)	(9)
	p			$<.001$	$<.001$	$<.02$	(16)
Promethazine	m	-0.2			-0.9	0.7	
	s	± 3.2			± 3.6	± 5.8	
	n	(8)			(7)	(6)	
Ethanol	m	37.7 ¹⁾	50.3	48.0	46.1	46.8	33.5
	s	± 8.6	± 6.6	± 4.1	± 4.3	± 11.8	± 5.6
	n	(6)	(12)	(10)	(9)	(6)	(4)
	p		$<.01$	$<.01$	$<.05$		(12)
Final blood ethanol ²⁾	m	³⁾	³⁾	0.3	0.8	2.2	2.0
	s			± 0.02	± 0.14	± 0.09	(1.5-3.0) (1.3-2.8)
	n			(6)	(6)	(6)	(6)

- 1) In control experiments the ethanol concentration was 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the stomach.
- 2) Arterial blood ethanol concentrations (mg/ml) at the end of some of the experiments. At 15 and 20 % ethanol, highest and lowest blood ethanol found, is given instead of s.
- 3) not detectable.

Table 2.

Absorption from the rat stomach, and the influence of a steady state blood ethanol concentration.

The per cent absorbed in one hour is expressed as the mean \pm standard deviation. Number of experiments are indicated in the brackets. The p-values are calculated by means of the Student's t-test.

DRUG	Per cent absorbed in one hour		p	Blood ethanol conc. mg/ml \pm s	
	Control	Treated		Initial	Final
Phenobarbital (Phenemal)	13.8 \pm 2.5 (8)	19.4 \pm 2.1 (7)	<.001	1.7 \pm 0.05	1.8 \pm 0.10
Phentobarbital (Mebumal)	20.8 \pm 3.6 (12)	26.0 \pm 4.2 (13)	<.01	1.5 \pm 0.06	1.6 \pm 0.11
Promethazine	-1.2 \pm 2.8 (6)	0.2 \pm 3.8 (5)		1.5 \pm 0.08	1.6 \pm 0.11

Table 3.

pH and volume variations in the stomach under the influence of ethanol.

Initial pH (n = 185): 1) 2.06 \pm 0.04.

Ethanol concentrations (% w/v) in the stomach.

	0	1	2.5	5	10	15	20
	Final pH ¹⁾						
m	2.37	2.50	2.62	3.03	4.02	6.44	6.87
s	\pm 0.20	\pm 0.26	\pm 0.22	\pm 0.44	\pm 0.86	\pm 0.24	\pm 0.41
n	(48)	(22)	(22)	(34)	(34)	(9)	(16)
Volume correction factors ²⁾							
m	1.05	1.06	1.06	1.06	1.08	1.13	1.17
s	\pm 0.02	\pm 0.02	\pm 0.02	\pm 0.02	\pm 0.04	\pm 0.11	\pm 0.12
n	(40)	(22)	(22)	(27)	(28)	(9)	(16)

¹⁾ From experiments with phenobarbital (phenemal), pentobarbital (mebumal) and promethazine (table 1).

²⁾ From experiments with phenobarbital (phenemal) and pentobarbital (mebumal) (table 1).

Table 4..

Absorption from the rat small intestine when perfused with aquous or or ethanolic drug solutions.

The results are expressed as the mean \pm standard deviation. Number of observations (i. e. 3 times the number of animals used) are indicated in the brackets. The p-values are calculated by means of the Student's t-test.

DRUG	Ethanol concentration (% w/v) in small intestine.			
	0	0.5	1.0	2.0
	Per cent absorbed.			
Barbital (Diemal)	43.1 \pm 5.3 (18)	44.5 \pm 4.8 (18)	41.0 \pm 4.7 (15)	45.8 \pm 5.4 (18)
Phenobarbital (Phenemal)	52.4 \pm 2.3 (9)	54.3 \pm 10.7 (12)	54.3 \pm 5.7 (9)	55.1 \pm 6.8 (9)
Pentobarbital (Mebumal)	54.6 \pm 4.6 (15)	58.5 \pm 6.3 (15)	57.5 \pm 6.0 (15)	54.4 \pm 6.1 (15)
Sulfaguanidine	3.5 \pm 1.6 (12)		4.0 \pm 1.3 (12)	
Promethazine	38.2 \pm 6.1 (9)	38.3 \pm 3.7 (9)	44.3 \pm 5.0 ¹⁾ (9)	37.2 \pm 5.1 (9)
Ethanol ²⁾	64.1 \pm 7.5 (24)	53.2 \pm 10.3 ³⁾ (12)	53.5 \pm 5.8 ³⁾ (9)	48.6 \pm 6.6 ³⁾ (9)
Final blood ethanol ⁴⁾	—	0.7 \pm 0.03 (6)	1.8 \pm 0.1 (10)	3.8 \pm 0.3 (6)

¹⁾ 0.02<p<0.05.

²⁾ In control experiments the ethanol concentration was 200 μ g/ml.

³⁾ p<0.001.

⁴⁾ Arterial blood ethanol concentration (mg/ml) at the end of the experiments.

Table 5.

Absorption from the rat small intestine under a steady state blood ethanol concentration.

The results are expressed as the mean \pm standard deviation. Number of observations (i. e. 3 times the number of animals used) are indicated in the bracket. The p-values are calculated by means of the Student's t-test.

DRUG	Per cent absorbed		Blood ethanol conc. mg/ml \pm s	
	Control	Treated	Initial (n)	Final (n)
Barbital (Diemal)	48.1 \pm 5.4 (30)	48.9 \pm 4.4 (24) 44.4 \pm 5.9 ¹⁾ (24)	0.9 \pm 0.32 (8)	0.8 \pm 0.19 (8) 1.3 \pm 0.05 (8)
Promethazine	33.3 \pm 8.1 (24)	33.6 \pm 7.6 (24)	1.5 \pm 0.08 (8)	1.4 \pm 0.15 (8)

¹⁾ 0.02 < p < 0.05.

Table 6.

Absorption from the rat small intestine in vitro.

The amount of drug absorbed from the intestine lumen into the bath, is expressed as μg per 100 mg intestine (dry weight) \pm standard per 30 min. Number of experiments are indicated in the brackets.

	Treatment	$\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ intestine/ 30 min ¹⁾
Pentobarbital (Mebumal)	no ethanol	34.6 \pm 6.8 (8)
	1.5 mg ethanol /ml in the bath	36.2 \pm 6.5 (7)
	2 % (w/v) ethanol in the drug solution	35.7 \pm 12.1 (8)
Sulfaguanidine	no ethanol	10.9 \pm 6.4 (6)
	1 % (w/v) ethanol in the drug solution	12.5 \pm 3.5 (6)

¹⁾ p > 0.05 in all cases.

SUMMARY

The absorption from the stomach and small intestine of some drugs with different physico-chemical properties was studied in rats, under the influence of ethanol. This was administered either together with the drugs, or was present in the organism in a steady concentration during the time of absorption. Ethanol was found capable of significantly enhancing the drug absorption from the stomach. This, however, only applied to drugs, which are absorbed fairly well even without ethanol, because of their degree of ionization and lipid solubility at the pH of the stomach. It was shown that this positive effect of ethanol was due to an enhanced blood supply to the gastric mucosa. When administered in concentrations higher than 10% (w/v), this positive effect of ethanol was again abolished, because of its irritating effect on the gastric mucosa. By the method used, ethanol was shown to be without any influence on the absorption from the small intestine. This is considered to be due to the presence of near optimal conditions for absorption at this site. In this publication in contrast to an earlier one on the same subject (*Magnussen* 1968), the significance of the results in the practical life are discussed in details.

Fyri studning frá Danmarks farmaceutiske Højskole takki eg Erik Jacobsen, professara. Frú Birthe Ewertsen og frú Annelise Scheelhardt eiga tökk uppiborna fyri hjálpina við sundurloysingunum. H.-H. Frey, professari, gav mær hesa uppgávu, og hevur hann undir rannsóknini verið mær til stóran stuðul í allar mátar. Fyri hetta veiti eg honum bestu tökk.

BÓKMENTIR

1. *Bratton, A. & E. K. Marshall:* A new coupling component for sulphanilamide determination. *J. biol. Chem.* 1939, 128, 537—550.
2. *Brodie, B. B. & C. A. M. Hogben:* Some physico-chemical factors in drug action. *J. Pharm. Pharmacol.* 1957, 9, 345—380.
3. *Brodie, B. B., H. Kurz & L. S. Schanker:* The importance of dissociation constant and lipid-solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1960, 130, 20—25.
4. *Burger, E. & H. Berninger:* Zum papierchromatographischen und spektrophotometrischen Nachweis der Phenothiazinderivate unter toxikologischen Bedingungen. *Arch. Toxikol.* 1958, 17, 77—92.
5. *Frey, H.-H., A. Doenicke & G. Jäger:* Quantitative Bedeutung der

- Desulfurierung im Stoffwechsel von Thiobarbiturat. *Med. exp. (Basel)* 1961, 4, 243—250.
6. *Graham, J. D. P.*: Ethanol and absorption of barbiturate. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 1960, 2, 14—22.
 7. *Greiser, E. & K. Soehring*: Der Transport von Pentobarbital durch biologische Membranen und seine Beeinflussung durch Äthanol. *Arzneimittel-Forsch.* 1967, 17, 207—214.
 8. *Hogben, C. A. M., D. J. Tocco, B. B. Brodie & L. S. Schanker*: On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1959, 125, 275—282.
 9. *Lundquist, F. & H. Wolthers*: The kinetics of alcohol elimination in man. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 1958, 14, 265—289.
 10. *Magnussen, M. P.*: The effect of ethanol on the gastrointestinal absorption of drugs in the rat. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 1968, 26, 130—144.
 11. *Melville, K. I., G. E. Joron & D. Douglas*: Toxic and depressant effects of alcohol given orally in combination with glutethimide or secobarbital. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 1966, 9, 363—375.
 12. *Møller, K.O.* : Barbiturates and alcohol. *Lancet* 1953, 1, 1253. Nágreiniliga viðgjört i Ugeskr. Læg. 1952, 144, 1785—1793.
 13. *Otto, B. S.*: Über toxische Wirkungen des Isonikotinsäurehydrazids. *Z. ges. inn. Med.* 1954, 9, 1089—1094.
 14. *Ritchie, J. M.*: The aliphatic alcohols in Goodman & Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The Macmillan Company, New York. 3. Ed. 1965, 145—146.
 15. *Schanker, L. S., P. A. Shore, B. B. Brodie & C. A. M. Hogben*: Absorption of drugs from the stomach. I. The rat. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1957, 120, 528—539.
 16. *Schanker, L. S., D. J. Tocco, B. B. Brodie & C. A. M. Hogben*: Absorption of drugs from the rat small intestine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1958, 123, 81—88.
 17. *Schüppel, R.*: Einfluss akuter Äthanoleinwirkung auf die N-Demethylierung zweier Arzneimittel bei der Ratte. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. u. exp. Path.* 1967, 257, 60.
 18. *Seidel, G.*: Verteilung von Pentobarbital, Barbital und Thiopental unter Äthanol. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. u. exp. Path.* 1967, 257, 221—229.
 19. *Shore, P. A., B. B. Brodie & C. A. M. Hogben*: The gastric secretion of drugs: A pH partition hypothesis. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1957, 119, 361—369.
 20. *Smyth, D. H. & C. B. Taylor*: Transfer of water and solutes by an vitro intestinal preparation. *J. Physiol. (Lond.)* 1957, 136, 632—648.
 21. *Spann, W.*: Suicid durch Neotaben. *Arch. Toxikol.* 1955, 15, 141—144.

22. *Tappeiner, H.*: Über Resorption im Magen. *Z. Biol.* 1880, 16, 497—507.
23. *Travell, J.*: Absorption of nicotine from various sites. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1960, 90, 13—30.
24. *Vogt, W.*: Resorption von Pharmaka durch Diffusion. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. u. exp. Path.* 1965, 250, 210—231.
25. *Waddel, W. J. & T. C. Butler*: The distribution and excretion of phenobarbital. *J. clin. Invest.* 1957, 36, 1217—1226.
26. *Winne, D.*: Der Einfluss einiger Pharmaka auf die Darmdurchblutung und die Resorption tritiummarkierten Wassers aus dem Dünndarm der Ratte. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. u. exp. Path.* 1966, 254, 199—224.
27. *Zipf, H. F. & J. Hamacher*: Kombinationseffekte. 4. Mitteilung: Verkehrsmedizinische Probleme des Kombinationseffektes. *Arzneimittel-Forsch.* 1967, 17, 70—79.