

cartilage does not undergo calcification before it is gradually absorbed; this cartilage maintains throughout its structural characteristics with large cells and intensely basophilic and metachromatic matrix.

It therefore seems reasonable to conclude: (a) that synthesis of chondroitinsulfuric acid no longer occurs in this region, and (b) that the sulfate group of the previously formed chondroitinsulfuric acid does not exchange with the radiosulfate of the blood and of the interstitial fluid.

R. AMPRINO

*Institute of Human Anatomy, University of Turin, August 31, 1954.*

#### Riassunto

Con metodo autoradiografico di contrasto dopo trattamento di embrioni di pollo con radiosolfato, si è visto che durante un periodo relativamente lungo dello sviluppo degli abbozzi delle ossa lunghe non si produce sintesi di solfato di condroitina nella cartilagine della regione diafisaria. In tale segmento di cartilagine non si manifesta neppure scambio ionico fra il solfato dell'abbondante acido condroitinsolforico della sostanza fondamentale ed il radiosolfato presente nel sangue e nella linfa interstiziale del connettivo.

### Vergleichende Untersuchungen über die hypertensive Wirkung von Aldosteron und Desoxycorticosteron

Von den bis heute bekannten Hormonen der Nebennierenrinde besitzt Aldosteron die stärkste Wirkung auf die Natrium- und Chlorausscheidung. Sowohl im akuten Versuch an der Ratte<sup>1</sup> als auch im Lebenserhaltungstest am nebennierenlosen Hund<sup>2</sup> ist es in dieser Hinsicht etwa 25mal wirksamer als Desoxycorticosteron, und bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz liess sich eine ähnliche Wirkungsrelation zwischen den beiden Steroiden feststellen<sup>3</sup>. Aldosteron unterscheidet sich aber auch qualitativ von Desoxycorticosteron, das an der nebennierenlosen Ratte relativ stärker wasserretinierend wirkt<sup>1</sup> und bei Überdosierung im akuten Versuch am nebennierenlosen Hund zu deutlicher Wasser- und Kochsalzretention führt<sup>2</sup>.

Für die Charakterisierung der Wirkungsqualitäten von Aldosteron sind aber neben den im akuten oder kurzdauernden Versuch erhobenen Befunden die bei chronischer Anwendung relativ hoher Dosen auftretenden Symptome von besonderer Wichtigkeit. Desoxycorticosteron führt bei chronischer Überdosierung und gleichzeitiger Gabe von Kochsalz an der durch Nebennierenexstirpation und einseitige Nephrektomie «sensibilisierten» Ratte zu den bekannten Nebenwirkungen in Form von Wasser- und Kochsalzretention, Hochdruck, perivaskulären Infiltraten und Nierenschädigungen<sup>4</sup>. Es war daher abzuklären, ob Aldosteron bei gleicher Versuchsanordnung in Dosen, die im Hinblick auf die Natrium- und Chlorretention als analog zu beurteilen sind, ähnliche Veränderungen hervorruft.

<sup>1</sup> P. DESAULLES, J. TRIPOD und W. SCHULER, *Schweiz. med. Wschr.* 83, 1088 (1953).

<sup>2</sup> F. GROSS und H. GYSEL, *Acta Endocrinol.* 15, 199 (1954).

<sup>3</sup> R. S. MACH, J. FABRE, A. DUCKERT, R. BORTH und P. DUCOMMUN, *Schweiz. med. Wschr.* 84, 407 (1954). – F. T. G. PRUNTY, R. R. McSWINEY, H. MILLS und M. A. SMITH, *Lancet* 267, 620 (1954).

<sup>4</sup> H. SELYE, *J. Clin. Endocrin.* 6, 117 (1946); *Brit. Med. J.* 203, 1950/51.

**Methode.** Männliche weisse Ratten im Gewicht von 140 bis 150 g wurden doppelseitig adrenaletomiert und einseitig nephrektomiert. Vom Tage der Operation an erhielt eine Gruppe von 6 Tieren täglich je 0,04 mg Aldosteron in 0,4 ml Sesamöl, eine Gruppe von 12 Tieren täglich je 1 mg Desoxycorticosteronacetat in 0,5 ml Sesamöl. Die Nahrung bestand aus Trockenfutter (Wayne Lab-Blox «R», Allied Mills, Inc., Chicago) *ad libitum* sowie 1% Kochsalzlösung. Die Menge der getrunkenen Flüssigkeit wurde täglich bestimmt. Das Verhältnis der Dosen von Aldosteron und Desoxycorticosteron wurde auf Grund der Natrium retinierenden Wirkung der beiden Substanzen gewählt, unter der Annahme, dass Aldosteron in dieser Hinsicht 25mal stärker wirkt als Desoxycorticosteronacetat.

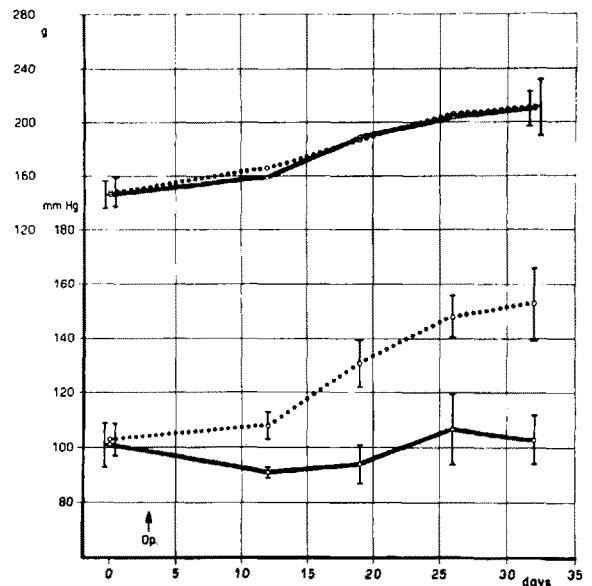


Abb. 1. Verhalten von Blutdruck (untere Kurven) und Körpergewicht (obere Kurven) unter täglicher subkutaner Injektion von 0,04 mg Aldosteron (ausgezogene Linie) und 1 mg Desoxycorticosteronacetat (unterbrochene Linie). – Op.: Doppelseitige Adrenaletomie und einseitige Nephrektomie.

Nach der Operation wurden einmal wöchentlich Blutdruck und Gewicht bestimmt. Die Blutdruckmessung erfolgte mit der von WILLIAMS *et al.*<sup>1</sup> angegebenen plethysmographischen Methode in leichter Äthernarkose. Für Blutdruck und Gewicht wurden Mittelwerte und Streuung in den beiden Versuchsgruppen berechnet.

Da nur geringe Mengen von Aldosteron zur Verfügung standen, musste der Versuch nach 29 Tagen abgebrochen werden. Die Tiere wurden mit Äther getötet und Herz, Aorta, Lunge, Leber, Niere, Pankreas, Schilddrüse und Hypophyse histologisch untersucht.

**Ergebnisse.** Während die mit Desoxycorticosteron behandelten Tiere einen langsamen Blutdruckanstieg aufweisen, der vom 15. Versuchstag an signifikant ist, bleibt der Blutdruck der mit Aldosteron behandelten Tiere während der gesamten Versuchsdauer praktisch unverändert (Abb. 1). Bis zum Versuchsende steigt der Blutdruck-Mittelwert der mit Desoxycorticosteron behandelten Gruppe auf 155 mmHg an, während derjenige der mit Aldosteron behandelten Gruppe bei 105 mmHg liegt. Das Durchschnittsgewicht beträgt zu Beginn des Versuches 150 g und nach 4 Wochen 210 g, wobei die

<sup>1</sup> J. R. WILLIAMS, A. GROLLMANN und T. R. HARRISON, *J. clin. Invest.* 18, 373 (1939).

Streuung in der mit Desoxycorticosteronacetat behandelten Gruppe etwas grösser ist (Abb. 1).

Wesentliche Unterschiede ergeben sich zwischen den beiden Versuchsgruppen bei Bestimmung der täglichen Flüssigkeitsaufnahme (Abb. 2). Innerhalb von 5 Tagen nach der Operation verdoppelt sich zunächst bei allen Tieren die tägliche Trinkmenge. Während jedoch bei den mit Aldosteron behandelten Tieren dieser Wert bis zum Versuchsende annähernd konstant bleibt, nimmt die täglich aufgenommene Flüssigkeit unter Desoxycorticosteronacetat kontinuierlich zu und erreicht zu Versuchsende das Vierfache des Anfangswertes. Der gleiche Verlauf der Gewichtskurven in beiden Gruppen spricht jedoch dagegen, dass die gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme mit vermehrter Wasserretention einhergeht. In weiteren Untersuchungen wird abzuklären sein, wie sich die Elektrolytkonzentration im Plasma und im Gewebe unter der Einwirkung der beiden Rindenwirkstoffe verhält und welche Auswirkungen die in dieser Hinsicht auftretenden Änderungen haben.

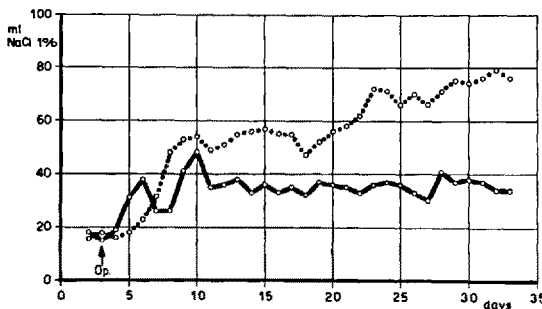


Abb. 2. Durchschnittliche tägliche Trinkmenge der mit Aldosteron (ausgezogene Linie) und der mit Desoxycorticosteronacetat (unterbrochene Linie) behandelten Tiere. – Op.: Zeitpunkt der Operation und Ersatz des Trinkwassers durch 1% Kochsalzlösung.

Bei den mit Desoxycorticosteronacetat behandelten Tieren waren histologisch vereinzelte perivaskuläre Granulombildungen im Myocard und besonders in Niere und Pankreas nachweisbar. Die Nieren weisen ausserdem rundzellige Infiltrate in der mittleren Rindenregion und homogene Zylinder auf. Diese Befunde entsprechen den bei Überdosierung von Desoxycorticosteron beobachteten Veränderungen, zeigten jedoch in ihrer Intensität noch nicht das schwere Bild der Desoxycorticosteron-Kochsalz-Intoxikation, was auf die verhältnismässig kurze Versuchsdauer zurückzuführen sein dürfte. Der Glykogengehalt der Leber war im Vergleich zu unbehandelten Tieren vermindert.

Bei den mit Aldosteron behandelten Tieren liessen sich weder im Myocard noch in der Niere perivaskuläre Granulome oder andere Gefässchädigungen feststellen. Ausser einer geringgradigen Ödembildung im Myocard waren keine pathologischen Veränderungen nachweisbar. Auffallend war das vollständige Fehlen von Glykogen in der Leber.

Obwohl diese bei längerdauernder Anwendung von Aldosteron an der Ratte erhobenen Befunde nur als präliminär anzusehen sind und noch keine endgültigen und verallgemeinernden Schlussfolgerungen über die nach chronischer Überdosierung auftretenden Symptome zulassen, kann doch festgehalten werden, dass Dosen von Aldosteron und Desoxycorticosteronacetat, die im Hinblick auf ihre Natrium-retinierende Wirkung als gleich wirksam anzusehen sind, nicht zu identischen Veränderungen führen. Während Desoxycorticosteronacetat Blutdruckanstieg, Gefäss- und Bindegewebsveränderungen und Nierenschäden hervorruft, bleibt unter

Aldosteron der Blutdruck unverändert und auch histologisch sind keine Schädigungen nachweisbar. In weiteren Versuchen wird abzuklären sein, welche Nebenwirkungen dem Aldosteron bei höherer Dosierung oder bei länger dauernder Anwendung zukommen und welche Beziehungen zu den nach Überdosierung von Desoxycorticosteron auftretenden Veränderungen bestehen.

F. GROSS, P. LOUSTALOT und R. MEIER

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba-Aktiengesellschaft Basel, den 28. Oktober 1954.

### Summary

In the adrenalectomized and unilaterally nephrectomized rat an investigation has been carried out on the influence of a four weeks' treatment with aldosterone and desoxycorticosterone-acetate in doses which are equieffective concerning sodium retaining capacity. Desoxycorticosterone-acetate produced hypertension, perivascular granuloma and renal lesions, whereas under the influence of aldosterone the blood pressure remained normal and no histopathological alterations could be found. Towards the end of the experiment the animals treated with desoxycorticosterone-acetate took up twice as much drinking fluid as the animals treated with aldosterone. Although the results obtained so far are only of a preliminary character it is obvious that aldosterone in doses which are equieffective concerning sodium retention does not produce the same side effects as desoxycorticosterone-acetate.

### Vergleich der Wirkung des Aldosterons auf das Fremdkörpergranulom der Ratte mit derjenigen von Cortexon, Corticosteron, Cortison und Hydrocortison

Nebennierenrindensteroiden besitzen sowohl bei lokaler als auch allgemeiner Applikation eine Wirkung auf die Entwicklung des Fremdkörpergranuloms<sup>1</sup>. Cortison und Hydrocortison haben eine ausgesprochen hemmende Wirkung in den beiden Anwendungsformen, während Corticosteron und Cortexon eine hemmende Wirkung nur bei lokaler Applikation haben.

Nachdem in unseren Laboratorien die Isolierung eines neuen Nebennierensteroids, des Aldosterons<sup>2</sup>, gelungen war, welches, obgleich etwa 25–30mal wirksamer als Cortexon<sup>3</sup>, in vieler Hinsicht diesem ähnliche Wirkungen besitzt, schien es von besonderem Interesse, die Wirkung dieses Hormons auf die Granulomentwicklung zu untersuchen. Es schien für die Prüfung der zur Verfügung stehenden kleinen Mengen besonders die lokale Anwendung geeignet. Es wurden solche Dosen des Hormons ausgewählt, von denen im Vergleich zur Wirksamkeit von Cortexon, Hydrocortison und Cortison eine Wirkung erwartet werden konnte, falls diese in analoger Weise wie bei den genannten Hormonen vorhanden wäre.

<sup>1</sup> R. MEIER, F. GROSS und P. DESAULLES, *Klin. Wschr.* 29, 653 (1951). – R. MEIER, F. GROSS, P. DESAULLES und B. SCHÄR, *Bull. Schw. Akad. Med. Wiss.* 8, 34 (1952).

<sup>2</sup> S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. V. EUW und T. REICHSTEIN, *Exper.* 9, 333 (1953).

<sup>3</sup> P. DESAULLES, J. TRIPOD und W. SCHULER, *Schw. med. Wschr.* 83, 1088 (1953). – F. GROSS und H. GYSEL, *Acta Endocrinol.* 15, 199 (1954).