

L'M. G. 4833 può quindi essere classificato fra i coleretici puri.

Ringraziamo il Sig. E. GRASSI e la Dr.ssa A. CATTANEO per la fattiva collaborazione prestata.

M. CARISSIMI, F. RAVENNA,
E. MILLA e E. GRUMELLI

Laboratori Ricerche Maggioni & C., Milano, il 16 marzo 1959.

Summary

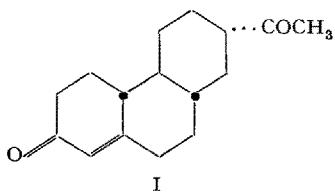
α -(1-Hydroxy-4-phenyl-cyclohexyl)butyric acid (M.G. 4833) and α -(1-hydroxy-3-phenyl-cyclohexyl) butyric acid (M.G. 4834) have been synthesized; both substances were endowed with choleric activity.

M.G. 4833 is the more active; it acts at lower doses and for a longer time than sodium dehydrocholate on rats, rabbits and dogs submitted to temporary fistulization of the bile-duct.

Hemmung der experimentellen, testosteronbedingten Epidermisproliferation an der weiblichen Ratte durch ein synthetisches Phenanthrenderivat mit antiandrogener Wirkung

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über Angriffsorte von Cortison führten STUDER¹ sowie STUDER und FREY² unter anderem eine Reihe von Versuchen an der proliferierenden Epidermis der Ratte durch. Sie konnten dabei zeigen, dass nicht nur Vitamin A, sondern in noch stärkerem Massse auch Testosteronpropionat die Epidermis der Versuchstiere zur Proliferation anregte. Intramuskulär verabreichte Tagesdosen von 2×40 mg/kg dieses Androgens riefen – offenbar auf Grund einer anabolen Wirkung – eine ausgeprägte Mehrschichtigkeit mit Akanthose, eine erhebliche Verbreiterung aller epithelialen Zellschichten sowie eine signifikante Vermehrung der Mitosen hervor.

Nachdem PINCUS und DORFMAN³ schon früher über Testosteronantagonisten berichtet hatten, ist es neuerdings GOLDBERG und SCOTT⁴ gelungen, ein Phenanthrenderivat mit antiandrogenem Effekt zu synthetisieren. Für diese Substanz, Ro 2-7239 (I), wurde folgende Strukturformel ermittelt:



2-Acetyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7,9,10,10a-dodecahydrophenanthren.

Wie RANDALL und SELITTO⁵ feststellten, vermag dieses neue Phenanthrenderivat die durch Testosteronpropionat provozierbare Hypertrophie der Samenblase und Prostata

sowie des Musculus levator ani an der juvenilen, kastrierten Ratte zu verhindern. Die antiandrogene Wirkung von I gegenüber exogenem Testosteron wurde von DORFMAN⁶ am Hahnenkamm-Test bestätigt. Unter diesen Umständen erschien uns die Prüfung dieser chemischen Verbindung im vorhin skizzierten Modell nach STUDER sinnvoll. Als Kriterien dienten uns die Dicke der Epidermis sowie die in der Haut pro Masseinheit auftretenden Mitosezahlen.

Versuchsanordnung. Um endogen produzierte Androgene als Versuchsfaktor zu eliminieren, wählten wir als Testobjekt weisse Ratten weiblichen Geschlechts aus eigener Zucht. 4 Gruppen zu je 6 Tieren im Gewicht von 110 bis 120 g erhielten an 4 aufeinanderfolgenden Tagen zweimal 40 mg/kg/die Testosteronpropionat intraperitoneal verabreicht. Dazu kamen simultan folgende intraperitoneale Applikationen:

Gruppe 1: 2×40 mg/kg Cortison –
Gruppe 2: 2×40 mg/kg I in 25%igem Propylenglycol
Gruppe 3: 2×20 mg/kg I in 25%igem Propylenglycol
Gruppe 4: 25%iges Propylenglycol in adäquaten Mengen.

Weitere 6 Ratten dienten als unbehandelte Kontrollen (Gruppe 5).

Am 5. Versuchstage wurde sämtlichen Tieren zwecks Blockierung der Mitosen 1 mg/kg Colchizin subkutan verabreicht (DUSTIN-Reaktion⁷). Tötung der Tiere 9 bis $9\frac{1}{2}$ h später. Zur histologischen Untersuchung gelangte von jedem Tier ein Stück Haut aus der Rückengegend. Nach einstündiger Fixation in Susa und Einbettung in Paraffin wurden möglichst senkrecht zur Oberfläche 5 μ dicke Schnitte hergestellt und mit Hämalaun-Eosin gefärbt. Im Mikroskop erfolgte dann die Messung der Epidermisdicke ohne Stratum corneum an je 20 verschiedenen Stellen mittels Okularmikrometers sowie die Auszählung der Mitosen in der Epidermis (20 Gesichtsfelder bei einer Vergrößerung von 1:200).

Ergebnisse. Die Durchschnittswerte der Mess- bzw. Zählergebnisse sind in Tabelle I und II aufgeführt. Dieser Zusammenstellung kann entnommen werden, dass die Applikation von täglich zweimal 40 mg/kg Testosteronpropionat intraperitoneal allein (Gruppe 4) im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen (Gruppe 5) eine beträchtliche Verbreiterung der Epidermis im Sinne einer Akanthose sowie eine erhebliche Vermehrung der Mitosen bewirkte. Beide Veränderungen sind statistisch hoch signifikant und dürfen somit als Bezugsbasis für die Interpretation der in den Gruppen 1–3 erhobenen Befunde herangezogen werden. Vergleichend ergeben sich dabei folgende Relationen:

1. Die experimentell hervorgerufene «Akanthose» wurde durch täglich 2×40 mg/kg Cortison (Gruppe 1) nicht nur gehemmt, sondern es kam darüber hinaus zu einer beträchtlichen Verschmälerung der Epidermis gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren der Gruppe 5. Dies gilt grundsätzlich auch für das Phenanthrenderivat I, wobei diese Verbindung die Proliferationswirkung von Testosteronpropionat bei gewichtsgleicher Dosierung (Gruppe 2) signifikant stärker antagonisierte als Cortison und selbst die Dosis von zweimal 20 mg/kg/Tag (Gruppe 3) noch immer einen mindestens ebenso deutlichen Hemmeffekt zeigte wie 2×40 mg/kg Cortison.

2. Gleichsinnige Tendenzen kamen auch in bezug auf die Mitoseaktivität zum Ausdruck. Während Cortison in

¹ A. STUDER, Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 60 (1952).

² A. STUDER und J. R. FREY, Dermatologica (Basel) 104, 578 (1952).

³ G. PINCUS und R. I. DORFMAN, Fed. Proc. 14, 115 (1955).

⁴ M. W. GOLDBERG und W. E. SCOTT, unveröffentlicht.

⁵ L. O. RANDALL und J. J. SELITTO, Endocrinology 62, 693 (1958).

⁶ R. I. DORFMAN, Endocrinology 64, 464 (1959).

⁷ A. P. DUSTIN, C. R. Soc. Anat. 1938, 205.

Tabelle I

Wirkungen von Cortison, Testosteronpropionat und Phenanthrenderivat I auf die Dicke der Epidermis bei 4tägiger intraperitonealer Verabreichung

Gruppen Dosierungen	Durchschnittliche Dicke der Epidermis in μ	Ratten Anzahl	t	p
1. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×40 mg/kg Cortison	$12,5 \pm 1,15$	6	3,74	< 0,01
2. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×40 mg/kg I	$8,9 \pm 0,96$	6	7,77	< 0,001
3. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×20 mg/kg I	$11,3 \pm 1,56$	6	4,32	< 0,01
4. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat	$22,3 \pm 3,04$	6	4,15	< 0,01
5. Unbehandelte Kontrollen	$15,9 \pm 1,79$	6	—	—

Tabelle II

Wirkungen von Cortison, Testosteronpropionat und Phenanthrenderivat I auf die Mitoseaktivität der Epidermis bei 4tägiger intraperitonealer Verabreichung

Gruppen Dosierungen	Durchschn. Anzahl Mitosen in 20 Gesichtsfeldern bei ei- ner Vergröss. von 1:200	Ratten Anzahl	t	p
1. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×40 mg/kg Cortison	$143,0 \pm 17,85$	6	4,01	< 0,01
2. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×40 mg/kg I	$84,5 \pm 15,92$	6	0,52	< 0,61
3. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat + 2×20 mg/kg I	$105,5 \pm 21,32$	6	1,21	< 0,22
4. Täglich 2×40 mg/kg Testosteronpropionat	$241,0 \pm 47,88$	6	7,06	< 0,001
5. Unbehandelte Kontrollen	$91,0 \pm 20,00$	6	—	—

der Dosierung von täglich 2×40 mg/kg die durch Testosteronpropionat angeregten Kernteilungsprozesse zwar ziemlich stark zu hemmen, nicht aber vollständig zu unterdrücken vermochte, wurde die Kernproliferation durch I völlig aufgehoben, das heisst, es wurden hier Mitosezahlen gefunden, die nahe dem Durchschnittswert der unbehandelten Kontrollgruppe lagen. Bemerkenswert ist, dass dies für beide Dosierungsstufen zutraf, also auch für die niedrigere Dosis von täglich zweimal 20 mg/kg (Gruppe 2).

Diskussion. Mess- und Zählergebnisse an der Epidermis zeigen somit, dass das Phenanthrenderivat I an der weiblichen Ratte die durch exogen zugeführtes Testosteronpropionat provozierbaren, proliferativen Hautveränderungen mindestens doppelt so stark antagonisiert wie Cortison. Sowohl nach der Epidermisdicke wie nach den Mitosezahlen zu schliessen, ist diese Wirkung innerhalb gewisser Grenzen dosisabhängig. Bezüglich der Hautdicke ist der Unterschied zwischen der grösseren und der kleineren Dosis statistisch signifikant ($p = 0,001$).

Die eben besprochenen Untersuchungsergebnisse dürften in der gleichen Linie wie der von RANDALL und SELITTO³ erhobene Befund liegen, wonach I die myotrope Wirkung von Testosteronpropionat an der kastrierten männlichen Ratte hemmt. Somit scheint sich die antagonistische Beeinflussung proliferativer Gewebstendenzen nicht auf ein einzelnes Organ zu beschränken. Die Vermutung ist deshalb naheliegend, dass dem Phenanthrenderivat — ähnlich wie dem Cortison — eine antianabole Wirkung zukommt. Wenn diese Hypothese zutreffen sollte, stellt sich die Frage, ob ein solcher Effekt selektiv auf Stoffwechselvorgänge gerichtet sei, die im wesentlichen durch androgene Hormone gesteuert werden, oder ob durch I proliferative Vorgänge in der Epidermis allgemein, das heisst unabhängig von ihrer Genese ge-

hemmt werden (Hautveränderungen bei Vitamin-A-Hypervitaminose bzw. nach Adrenalektomie).

E. LÄUPPI und A. STUDER

Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, 24. April 1959.

Summary

In the female rat, testosterone propionate-induced proliferation of the epidermis ('acanthosis' and mitotic activation) is inhibited in proportion to dosage by a phenanthrene derivative with antiandrogenic action.

Abschwächung der Noradrenalin-Wirkung auf die isolierte Aorta bei Hemmung der Monoaminoxydase

N_2 -Isopropyl-isonicotinsäurehydrazid (IIH, Marsilid¹) verursacht langdauernde Hemmung des Fermentes Monoaminoxydase (MAO)². Dadurch kommen Abbauverzöge-

¹ Fabrikmarke.

² E. A. ZELLER, J. BARSKY, J. R. FOUTS, W. F. KIRCHHEIMER und L. S. VAN ORDEN, Exper. 8, 349 (1952). — E. A. ZELLER, J. BARSKY, E. R. BERMAN und J. R. FOUTS, J. Lab. clin. Med. 40, 965 (1952). — E. A. ZELLER und J. BARSKY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 81, 459 (1952). — R. W. SCHAYER, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 84, 60 (1953). — G. VIOILLIER, E. QUIRING und H. STAUB, Helv. chim. Acta 36, 724 (1953).