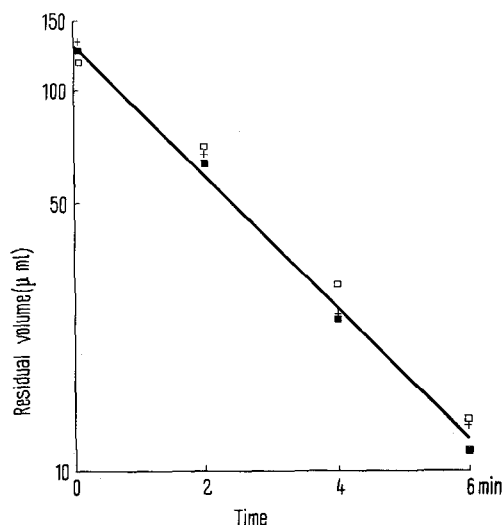


Histological examination of slides prepared from livers of ethionine treated rats and stained by Feulgen's nuclear method showed proliferation of bile ductules. The zones of proliferation were limited to areas surrounding the smaller veins of the portal tracts.

The increases found in the capacity of the biliary tree were in qualitative agreement with the observed histological picture. Furthermore, the measured increase in capacity indicates that secretion of the marker dyes occurs upstream from the zone of proliferation. As proliferation mainly concerns the ductules, which are at the junction of the canalicular and the duct systems, this would



Residual volume of original contents remaining in the distended biliary tree at different time intervals after injecting the marker dye. The values are corrected for total dead-space volume and the volume is plotted on a log scale. Ethionine fed rats (3 animals).

seem to indicate that dye secretion is effected only by the hepatic cells, a fact which, while generally accepted, has been questioned on deductive grounds⁵. The increase found in the capacity of the obstructed biliary tree suggests that the newly formed ductules are at least as distensible in response to pressure as the rest of the tree. The difference observed in the capacities measured with the different dyes are probably insignificant, but may be due to the fact that Blue EG is excreted more rapidly than BSP, and that this difference would be expected to be greater at a faster bile flow rate. The increased rate of bile secretion, coupled with the reduced ability of the liver to concentrate the dyes, supports the hypothesis of a dual origin of bile in which water and electrolyte solution produced by the ductular epithelium is added to a primary secretion from the hepatic cells. The exponential removal of bile from the tree during obstruction of the common duct and the reduced maximum pressures observed indicate that the newly formed ductules behave similarly to the rest of the bile tree with regard to regurgitation occurring during obstruction of the common bile duct.

Résumé. La capacité, l'écoulement, la pression et la concentration de la bile ont été mesurés chez des rats dont le régime contenait de l'éthionine. Les résultats obtenus montrent que: (1) La BSP et l'E.G. bleu sont produits seulement par les cellules hépatiques; (2) la bile provient de deux ou de plusieurs sécrétions; (3) les ductules qui apparaissent dans le foie après administration d'éthionine fonctionnent normalement.

G. BARBER-RILEY

Department of Physiology, University of Malaya, Kuala Lumpur (Malaysia), September 23, 1965.

⁵ W. H. H. ANDREWS, *Lancet* 269, 166 (1955).

Gefäßkonstriktion durch synthetisches Bradykinin und ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit

Bradykinin ist einer der stärksten Vasodilatoren. In den letzten Jahren wurde jedoch durch mehrere Autoren über vasokonstriktorische Eigenschaften von Bradykinin in vivo¹⁻⁶ und in vitro^{5,7-11} berichtet. GREEFF und MOOG^{8,9} sowie KONZETT et al.^{5,6} konnten die gefäßkonstriktorische Wirkung in der Lunge durch Phenylbutazon und andere Antiphlogistika aufheben.

Quantitative Verhältnisse der Vasokonstriktion durch Bradykinin an der isolierten Hinterpfote der Katze haben wir¹² kürzlich mitgeteilt. Die Vasokonstriktion ist nach intraarterieller Gabe regelmässig auszulösen und erscheint bereits bei Dosen von 250 ng/kg Bradykinin.

Über die Ergebnisse der pharmakologischen Beeinflussung dieser Bradykininwirkung soll kurz berichtet werden, zumal bekannt ist, dass Bradykinin Katecholamine freisetzen kann^{13,14}.

Für die Versuche benutzten wir synthetisches Bradykinin in Substanz¹⁵. Das isolierte Gefäßgebiet wurde mit

¹ H. CROXATTO und J. BELMAR, *Nature* 192, 879 (1961).

² E. F. GERSMEYER und H. SPITZBARTH, *Klin. Wschr.* 39, 1227 (1961).

³ G. E. BURCH und N. P. DE PASQUALE, *Circulation Res.* 10, 105 (1962).

⁴ J. M. BISHOP, P. HARRIS und N. SEGEL, *J. Physiol.* 165, 37 (1962).

⁵ H. KLUPP und H. KONZETT, *Arch. exp. Path. Pharmac.* 249, 479 (1965).

⁶ G. BAUER, R. GMEINER und H. KONZETT, *Arch. exp. Path. Pharmac.* 251, 182 (1965).

⁷ J. LECOMTE und L. TROQUET, *C. r. Soc. Biol.* 154, 1115 (1960).

⁸ E. MOOG und K. GREEFF, *Arch. exp. Path. Pharmac.* 246, 16 (1963).

⁹ K. GREEFF und E. MOOG, *Arch. exp. Path. Pharmac.* 248, 204 (1964).

¹⁰ K. GREEFF und E. MOOG, *Klin. Wschr.* 43, 51 (1965).

¹¹ P. S. GUTH, G. CANO und J. JARAMILLO, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 104, 69 (1963).

¹² B. WIEGERSHAUSEN und A. REINCKE, *Experientia* 22, 90 (1966).

¹³ J. LECOMTE, J. TROQUET und A. DRESSE, *Arch. int. Physiol.* 69, 89 (1961).

¹⁴ W. FELDBERG und G. P. LEWIS, *J. Physiol.* 171, 98 (1964).

¹⁵ Für die Überlassung danken wir Herrn Dr. E. SCHRÖDER, Biochemische Abteilung, Schering AG, Berlin-West.

einer auf 37 °C erwärmten O₂-gesättigten Tyrodelösung bei einem Druck von 40–50 mm Hg durchströmt.

Phentolamin (1–2 mg/kg) in das isolierte Gefäßgebiet 90 sec vor Bradykinin gegeben, schwächt die Vasokonstriktion um 40% ab.

Durch Vorbehandlung mit Dichlorisoproterenol (1–10 mg/kg) bzw. Nethalid (2–20 mg/kg) kommt es ebenfalls zu einer Verminderung der Vasokonstriktion durch Bradykinin um mehr als die Hälfte. Diese Befunde sind durchaus mit einer Katecholaminfreisetzung durch Bradykinin in Einklang zu bringen.

Dauerinfusion von Iproniazid (10 mg/kg/min) verändert die Reaktivität der Gefäße auf Bradykinin nicht. Kokain, das die Wirkung von indirekt wirkenden Sympathicomimetica abschwächt, die von direkt wirkenden

Sympathicomimetica jedoch verstärken kann, führt in einer Dosierung von 10–20 mg/kg zu einer wesentlichen Steigerung der durch Bradykinin ausgelösten Gefäßverengung; 8–10 min nach Gabe von Kokain ist sie nahezu verdoppelt. Guanethidin (15–20 mg/kg) ist fast ebenso wirksam wie Kokain und verstärkt den Bradykinineffekt. Schliesslich fanden wir an katecholaminverarmten Katzen (5 mg/kg Reserpin i.p. 24 h vor dem Versuch) die Vasokonstriktion unverändert und regelmässig auslösbar. Eine Zusammenfassung unserer Befunde ergibt die Tabelle.

Die Ergebnisse zeigen, dass unter unseren Versuchsbedingungen Bradykinin möglicherweise an adrenergen Strukturen des Gefäßsystems direkt angreift und die Vasokonstriktion in der Hinterextremität der Katze nicht durch Vermittlung von Katecholaminen zustande kommt. Ob diese Vorstellungen auch für andere Gefäßgebiete zutreffen, wird von uns überprüft. Eine ausführliche Darstellung unserer Befunde ist an anderer Stelle vorgesehen.

Summary. The divided hindlimb of the cat was perfused through the femoral artery with tyrode solution. Synthetic bradykinin administered via the artery elicits a vasoconstriction. α - and β -sympathicolitics decrease the vasoconstriction, cocain and guanethedin emphasize it, whilst iproniacid and reserpin have no influence on it. It is assumed that bradykinin acts directly on adrenergic structures of the vessels of the hindlimb of the cat.

B. WIEGERSHAUSEN und G. HENNIGHAUSEN

*Institut für Pharmakologie der Universität
Rostock (DDR), 19. Oktober 1965.*

Vasokonstriktion durch Bradykinin

	Einfluss	n
Phentolamin	–	4
Dichlorisoproterenol	–	8
Nethalid	–	6
Iproniazid	0	3
Kokain	+	9
Guanethidin	+	4
Reserpin*	0	3

– = Hemmung. + = Steigerung. 0 = Ohne Einfluss. n = Zahl der Versuche. * 24 h vor Versuch i.p.

Lysosomal Modifications after Administration of Radioprotective Drugs

The protective activity of sulfhydryl compounds is limited in time¹. For most of them, the protective action is lost about 1 h after their administration; a large part of the drugs are catabolized in the liver and excreted in the kidney². 20 min after injection of ³⁵S-tagged 2- β -aminoethylisothiourea bromide (AET), the amount of protein-bound ³⁵S is great but varies from one organ to the other³. Moreover, it has been observed that these sulfhydryl drugs are responsible for morphological changes of mitochondria and ergastoplasm, at least in the stem cells of duodenal crypts of mouse⁴ and in the tubular cells of the rat⁵; these alterations are observed from 15–60 min after the administration of the drugs.

Recently, one of us⁶ demonstrated the good protective activity of a mixture of glutathione, AET, and serotonin, which allows one to raise the LD 100/30 by a factor of 2.4. Since the fundamental mechanism of action of AET and glutathione does not seem different, it is assumed that the better protection obtained with this cocktail is due, in part, to the fact that glutathione allows more AET to become available in the cell for protection of radio-sensitive structures.

In an attempt to follow the morphological action of this mixture on the stem cells of the duodenal crypt of the mouse, we have observed that the number and the size of some dense vacuoles increase greatly in the first hours following injection; a cytochemical study has shown that

these structures contain acid phosphatase and may be considered as lysosomes.

Adult, fasting, male mice of BALB/C+ strain receive 16 mg glutathione per os; after 15 min, 8 mg of AET are injected intraperitoneally, followed 5 min later by 1 mg of serotonin. The animals are sacrificed at different time-periods after the last injection. The duodenum is fixed in osmium tetroxide 1%, embedded in Epon, and thin sections are examined in an EM 200 Philips electron microscope; for the cytochemical study, the fixation is carried out in glutaraldehyde 6%; frozen sections are incubated in a slightly modified Gomori medium for 15 min and post-fixed in OsO₄ 2%. The present report deals with results obtained 3 and 24 h after the injection.

In the stem cells of the duodenum of the control mouse, no more than 3–4 dense bodies are observed per cell profile; these structures are loaded with acid phosphatase and are assumed to be lysosomes; a few Golgi vesicles present reaction product; no large vacuoles are encoun-

¹ Z. M. BACQ, *Chemical Protection against Ionizing Radiation* (Charles Thomas, Springfield, USA, 1965).

² B. SHAPIRO, E. SCHWARTZ, and L. HOLLMANN, *Radiat. Res.* 19, 17 (1963).

³ L. HOLLMANN, B. SHAPIRO, and E. SCHWARTZ, *Radiat. Res.* 20, 17 (1963).

⁴ J. HUGON, J. R. MAISIN, and M. BORGER, *C. r. Soc. Biol.* 158, 201 (1964).

⁵ H. FIRKET, personal communication.

⁶ J. R. MAISIN, *Nature* 204, 196 (1964).