

An unspecific (temperature-independent) mechanism seems to underlie these 'membrane effects' exerted by prenylamine and other surface active drugs.

In low concentrations they will exert a protective action on the particles, i.e. an inhibition of the spontaneous release of catecholamines from isolated granules and of hemoglobin from erythrocytes. The reason could be an enlargement of the surface area/volume ratio as shown by SEEMAN¹⁶ for erythrocytes which were incubated with prochlorperazine, and as demonstrated in the present paper by Figure 2B for chromaffine granules which were swollen after incubation with prenylamine. This enlargement is possibly also responsible for the inhibition of the ATP-Mg⁺⁺-dependent uptake mechanism localized in the membranes of the granules.

With high concentrations of the corresponding drugs the surface area/volume ratio of the particles is obviously enlarged to such an extent that disruption of the membranes and complete release of the contents will result.

Zusammenfassung. In der Oberflächenaktivität des Prenylamins, bedingt durch den lipophilen Diphenylpro-

pylanteil des Moleküls, wird die Ursache dafür erblickt, dass hohe Konzentrationen zur Freisetzung von Brenzcatechinaminen aus chromaffinen Granula sowie von Hämoglobin aus Erythrocyten führen. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigten schwere Membranschädigungen der mit Prenylamin inkubierten Granula. Prenylamin hemmte bzw. verhinderte die Hämolyse der in hypotonischer Salzlösung suspendierten Erythrocyten. Ein gemeinsamer Mechanismus, der sowohl die granulolytische und hämolytische als auch die protektive Wirkung auf Granula- und Erythrocytenmembran erklären könnte, wird diskutiert.

H. GROBECKER, P. HOLTZ,
D. PALM, I. J. BAK
and R. HASSLER

*Pharmakologisches Institut der Universität und
Max-Planck-Institut für Hirnforschung,
Neuroanatomische Abteilung,
6 Frankfurt a.M. (Germany),
28 March 1968.*

Änderungen des Glykogengehaltes in der Niere von Ratten nach Injektionen von Na₂[Ca-ÄDTA]

Im Laufe einer eingehenden histologisch-histochemischen Studie der Genese der Nierenschäden, wie sie durch therapeutische Chelatbildner hervorgerufen werden, ergab sich ein Befund, der in der bisherigen Literatur¹⁻⁹ noch nicht beschrieben wurde und wegen der Aktualität der Problematik kurz mitgeteilt werden soll.

16–20 Wochen alte Rattenmännchen des Heiligenberg-Stammes von 230–300 g Gewicht erhielten täglich i.p. 8, 4

oder 2 mmol Na₂[Ca-ÄDTA]/kg injiziert, die Kontrolltiere äquimolare NaCl-Lösung. Jeweils 24 h nach der letzten Injektion wurden je 5 Versuchs- und Kontrolltiere getötet, aus einer Niere eine Querscheibe herausgetrennt, in Rossmanscher Lösung fixiert¹⁰, mittels Tetrahydrofuran entwässert, in Paraplast eingebettet und 7 µ dick geschnitten. An histologisch gefärbten Schnitten lassen sich die gleichen Gewebsveränderungen feststellen, die auch von anderen Untersuchern beschrieben und als hydropische Degeneration bezeichnet wurden. Ausserdem wurde die PJS-Färbung nach McMANUS angewandt¹⁰. Die Spezifität der Glykogendarstellung ergab sich durch die Diastasebehandlung von Parallelschnitten, die 1 h bei 37 °C einer 1prozentigen phosphatgepufferten (pH 6,8) Diastase-(Merck)-Lösung ausgesetzt waren, während sich die Vergleichsserie entsprechend in Phosphatpuffer befand¹⁰.

Zahl und Höhe der NaCl-Injektionen verursachen keine augenfällige Beeinflussung des Wohlbefindens der Kontrolltiere. In den Sammelrohren der Niere lassen sich immer (wie auch bei unbehandelten Tieren) vereinzelte kleine Glykogengranula nachweisen (Figur 1a).

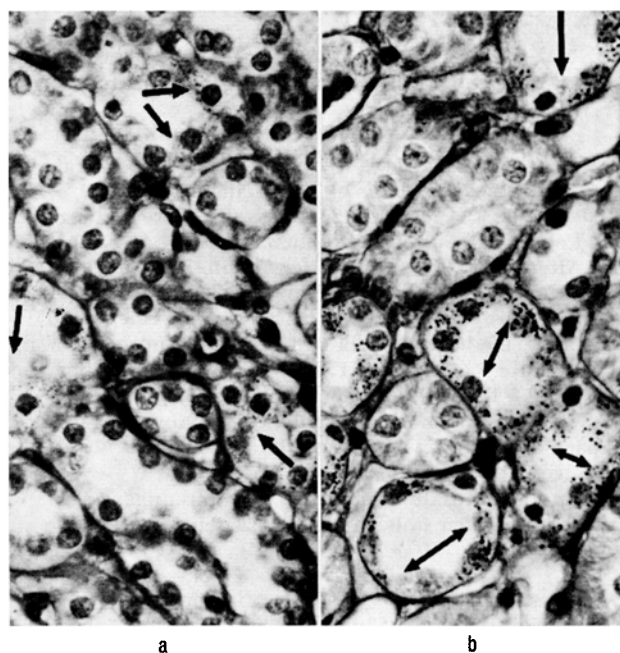


Fig. 1. (a) Kontrolle: 8 × 4 mmol NaCl/kg/d. PJS-Färbung-Weigert: → Glykogen in Sammelrohren. × 500. (b) Versuch: 4 × 4 mmol Chelat/kg/d. Sonst wie (a).

¹ A. CATSCH, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 246, 316 (1964).

² P. D. DOOLAN, S. L. SCHWARTZ, J. R. HAYES, J. C. MULLEN und N. B. CUMMINGS, Toxic. appl. Pharmac. 10, 481 (1967).

³ H. FOREMAN, C. FINNEGAN und C. C. LUSHBAUGH, J. Am. med. Ass. 160, 1042 (1956).

⁴ M. D. REUBER, Archs Path. 76, 44 (1963).

⁵ M. D. REUBER, Archs envir. Hlth 15, 141 (1967).

⁶ M. D. REUBER und J. E. BRADLEY, J. Am. med. Ass. 174, 263 (1960).

⁷ M. D. REUBER und C. W. LEE, Archs envir. Hlth 13, 554 (1966).

⁸ M. D. REUBER und G. C. SCHMIELER, Archs envir. Hlth 5, 430 (1962).

⁹ S. L. SCHWARTZ, J. R. HAYES, R. S. IDE, C. B. JOHNSON und P. D. DOOLAN, Biochem. Pharmac. 15, 377 (1966).

¹⁰ L. SPANNHOF, Einführung in die Praxis der Histochemie (Gustav Fischer Verlag, Jena 1964).

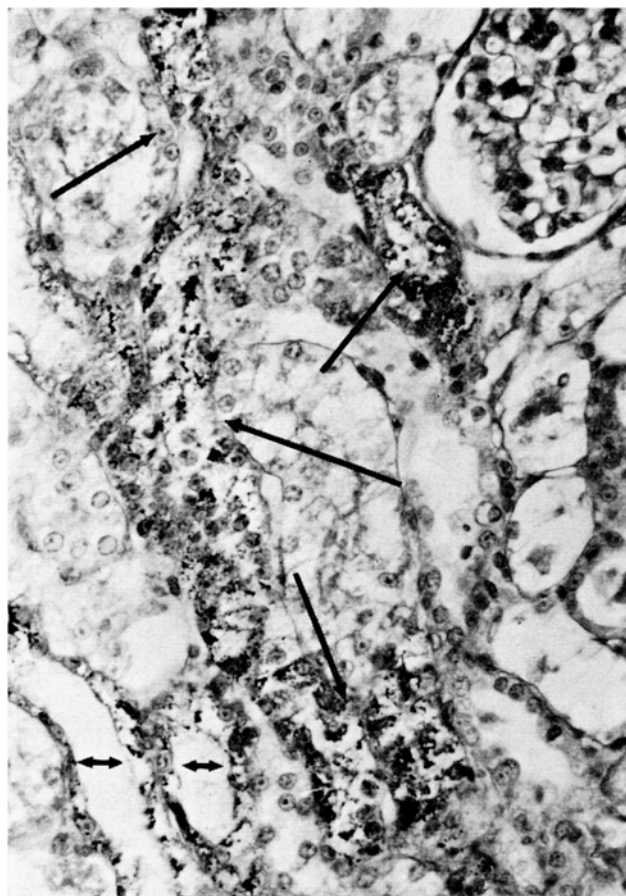


Fig. 2. 12 × 2 mmol Chelat/kg/d. PJS-Färbung-Weigert; → Glykogen in distalen Tubuli, Überleitungsstücken und Sammelrohren. × 310.

ÄDTA-Injektionen führen bei 8 mmol/kg/d in 6–7, bei 4 mmol in 10–12 Tagen zum Exitus, während bei 2 mmol die Tiere 15 Tage überleben.

8 und 4 mmol verursachen vom 1. Tag an Glykogenvermehrung, besonders gut erkennbar zunächst in den Sammelrohren (Figur 1b). Es werden aber dann fortschreitend distale Tubuli, Überleitungsstücke und Schaltstücke von Glykogenablagerungen betroffen. Bei den hohen Dosen ist 1–2 Tage vor dem Tod die Menge des Glykogens verringert. Bei 2 mmol/kg/d sind zeitlicher Verlauf und Topographie der Glykogenzunahme ähnlich, aber bis zum Tötungszeitpunkt am 15. Tag ist Glykogen vermehrt zu finden (Figur 2).

Die Erklärung des Befundes ist einer späteren Darstellung vorbehalten, doch sollte auf eine gewisse Ähnlichkeit mit der diabetischen Glykogennephrose^{11–13} hingewiesen werden¹⁴.

Summary. It has been shown histochemically that administration of 8, 4, and 2 mmol Na₂[Ca-EDTA]/kg/d leads to a storage of glycogen in the kidney of the rat.

K. M. WEBER

*Institut für Strahlenbiologie, Kernforschungszentrum,
75 Karlsruhe (Deutschland),
27. Februar 1967.*

¹¹ H. U. ZOLLINGER, *Niere und ableitende Harnwege. Spezielle pathologische Anatomie* (Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1966), vol. 3.

¹² R. E. MANCINI, *J. natn. Cancer Inst.* 10, 1376 (1950).

¹³ M. D. CURTIS, S. L. ROBBINS und D. M. D. GLICKMAN, *J. exp. Med.* 85, 373 (1947).

¹⁴ Grossen Dank schulde ich Fräulein H. SZIELASKO für ihre wertvolle und unentbehrliche technische Hilfe.

Die DNS-Synthese in Leber und Niere junger Ratten. Autoradiographische Untersuchungen mit ³H-Thymidin¹

Vorausgegangene Untersuchungen an Leber und Niere der Ratte haben gezeigt, dass der Prozentsatz DNS-neubildender Parenchymkerne (³H-Index) als Funktion des Alters von 3 Wochen bis zu 4 Monaten exponentiell abfällt und sich dann auf einen annähernd konstanten Wert einstellt (², vgl. ³). Die vorliegende Studie soll zeigen, wie sich der ³H-Index in den ersten Lebenstagen und -wochen verhält.

Untersucht wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten, Alter der Tiere 1, 2, 4, 7, 12, 18, 24, 30, 60 und 120 Tage, 2–8 Ratten/Zeitpunkt, jeweils einmalige i.p. Injektion von ³H-Thymidin (spez. Akt. 3,0–6,1 Ci pro mMol, Schwarz Bio Research, New York), Aktivitätsdosis 50 µCi für 1 und 2 Tage, 50 bzw. 100 µCi für 4 und 7 Tage, 100 µCi für 12 Tage, 150 µCi für 18 Tage und 500 µCi für 24 bis 120 Tage alte Tiere, Tötung der Ratten stets 1 h nach Aktivitätsinjektion, zur Ausschaltung tageszeitlicher Schwankungen des ³H-Index⁴ Injektion und Tötung zwischen 8 und 11 Uhr. Fixation der Organstücke für 48 h in neutralem Formalin unter Zusatz von inaktivem Thymidin (0,5 mg/ml), zusätzliches Waschen der entparaffinierten, 3–4 µ dicken Schnitte in hochkonzentrierten Lösungen kalten Thymidins, Autoradiogra-

phie mit Kodak-AR-10-Stripping-film, Expositionszeit der Autoradiogramme 4–14 Tage, Nachfärbung.

Die Figur 1 zeigt den ³H-Index für Parenchymzellen der Leber und Tubulusepithelien der Niere als Funktion des Alters. Der ³H-Index beider Organe liegt ungefähr in der gleichen Grössenordnung, und beide Kurven verlaufen sehr ähnlich. Einen Tag alte Ratten weisen einen verhältnismässig niedrigen Index auf, der weit unter dem im Rattenembryo liegt. Zwei Tage alte Tiere haben einen höheren, 4 Tage alte wieder einen niedrigeren Wert. Bei 7 und 12 Tagen ist der ³H-Index erneut angestiegen, und danach lässt sich ein exponentieller Abfall bis zu 120 Tagen verfolgen.

Derartige initiale postnatale Schwankungen des ³H-Index sind bisher unbekannt. Es ist denkbar, dass sie an

¹ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

² E. STÖCKER, E. TEUBNER und G. ROSENBUSCH, *Verh. dt. path. Ges.* 48, 295 (1964).

³ RUTH M. LITVAK und R. BASERGA, *Expl Cell Res.* 33, 540 (1964).

⁴ C. PILGRIM, W. ERB und W. MAURER, *Nature* 199, 863 (1963). – C. PILGRIM, K. J. LENNARTZ, K. WEGENER, S. HOLLWEG und W. MAURER, *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.* 68, 138 (1965).