

	Dosierung	Anzahl Tiere (pro Versuchszeit)	Versuchszeiten (Tage)
Acetylsalicylat	1% Lösung im Trinkwasser	5 Ratten	3, 6, 12, 24
Malonsäure	250 mg/kg/MG/die intraperitoneal	3 Ratten	1, 2, 3, 6
Riboflavinmangel	Diät (TANDLER et al. ¹³ , 1968)	5 Mäuse	6, 12, 24, 42

Diese Veränderungen des endoplasmatischen Retikulum in Form von gestreckt verlaufenden Schläuchen wurden in den Hepatozyten erstmals nach Salicylat-Behandlung beobachtet⁶ und später nach Tetrachlor-kohlenstoff-Intoxikation als Cisternenkollaps des rauen endoplasmatischen Retikulum bezeichnet⁷. Vergleichbare Ergastoplasma-veränderungen finden sich in den Panethschen Zellen während der Differenzierungsphase⁸. Die gestreckten, englumigen RER-Cisternen enthalten in diesem Falle als Ausdruck einer sekretorischen Aktivität Proteinkristalle und sind mit Ribosomen besetzt⁸. Im gleichen Sinne werden die gestreckten, englumigen RER-Cisternen in den Zellen des exokrinen Pankreas neugeborener Ratten interpretiert, wo sie ribosomenfrei sind und ebenfalls kristalloide Einlagerungen aufweisen⁹. Gestreckte, allerdings tubuläre ergastoplasmatische Strukturen finden sich in den Zellen von *Phaseolus vulgaris*¹⁰. Sie sollen das morphologische Korrelat dafür sein, dass die Zelle auf eine spezifische im einzelnen noch unbekannte Stoffwechselbedingung reagiert¹⁰. Die gestreckten, englumigen Schläuche des endoplasmatischen Retikulum, wie sie in den angeführten Versuchsanordnungen (Tabelle) beobachtet werden, sind « leer ». Dies spricht gegen eine vermehrt sekretorische Aktivität des Ergastoplasmas. Salicylat, Malonsäure und Riboflavinmangel beeinträchtigen die Zellatmung¹¹⁻¹³ und interferieren wahrscheinlich mit der microsomalen Atmungskette¹⁴. Somit ist der Schluss berechtigt, das Auftreten gestreckter, englumiger Ergastoplasmaschläuche sei mit einer Störung des oxydativen Stoffwechsels verbunden^{7, 15}. Dafür sprechen folgende Befunde. 1. Die Ribosomen sind von den kollabierten Ergastoplasmacisternen abgelöst. 2. In unmittelbarer Umgebung der kollabierten Cisternen ist das Ergastoplasma vesikuliert. 3. Die Membranoberfläche des SER ist nach Salicylat-Behandlung, Malonsäure-Gabe, sowie beim Riboflavinmangel drastisch reduziert, während die « Microbodies » – reaktiv auf die Peroxydanhäufung – proliferieren^{16, 17}, ROHR, unveröffentlicht).

Die Frage, auf welchen pathogenetischen Mechanismus der Cisternenkollaps letztlich zurückzuführen ist, bedarf weiterer Klärung. Immerhin ist die Annahme berechtigt, dass es sich um eine besondere Reaktionsform des Ergastoplasmas handelt, wobei die Funktion bestimmter RER-Anteile tiefgreifend gestört wird. In der Folge ist mit

einem gedrosselten Aufbau und Transport der Proteine sowie des « membrane-flow » zu rechnen. Möglicherweise werden dadurch die Cisternen nicht, wie dies normalerweise der Fall ist, durch Sekret- und Syntheseprodukte gefüllt, sondern kollabieren. Die Reduktion der SER-Membranoberfläche in den vorliegenden mehrtägigen Versuchen lassen vermuten, dass bei einer Halblebenszeit der Membranen des endoplasmatischen Retikulum von ca. 4 Tagen¹⁸ die Biogenese des SER¹⁹ – möglicherweise durch einen verlangsamten « vectorial flowing off »¹⁹ – gestört sein muss.

Summary. Acetyl salicylic acid, malonic acid and riboflavin deficiency produce characteristic changes of the endoplasmic reticulum called 'collapsed cisternae' of rat and mouse hepatocyte probably as a consequence of a disturbed oxydative metabolism.

U. N. RIEDE

*Institut für Pathologie der Universität,
Schönbeinstrasse 40, CH-4056 Basel (Schweiz),
8. August 1972.*

- ⁶ Z. HRUBAN, H. SWIFT und A. SLESERS, Lab. Invest. 15, 1884 (1966).
- ⁷ H. SHINOZUKA, Expl. Cell Res. 64, 380 (1971).
- ⁸ O. BEHNKE und H. MOE, J. Cell Biol. 22, 633 (1964).
- ⁹ P. HACH und H. DAVID, Acta biol. med. germ. 22, 655 (1969).
- ¹⁰ M. W. STEER und E. H. NEWCOMB, Protoplasma 67, 33 (1969).
- ¹¹ C. C. PORTER, *Chemical Mechanisms of Drug Action* (Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, USA 1970).
- ¹² P. BORST, in *Handbook of Molecular Cytology* (Ed. A. LIMA-DE-FARIA; North-Holland Res. Monographs Frontiers of Biology, Amsterdam 1969), vol. 15, p. 914.
- ¹³ B. TANDLER, R. A. ERLANDSON und E. L. WYNDER, Am. J. Path. 52, 69 (1968).
- ¹⁴ T. OMURA, R. SATO, D. Y. COOPER, O. ROSENTHAL und R. W. ESTABROOK, Fedn Proc. 24, 1181 (1965).
- ¹⁵ E. FARBER, H. LIANG und H. SHINOZUKA, Am. J. Path. 64, 601 (1971).
- ¹⁶ H. HÜBNER und H. P. ROHR, Beitr. path. Anat. 139, 362 (1969).
- ¹⁷ G. FUCHS, Med. Inaug. Diss. Basel (1969).
- ¹⁸ C. C. WIDNELL und P. SIEKEVITZ, J. Cell Biol. 35, 142A (1967).
- ¹⁹ G. S. DALLNER, P. SIEKEVITZ und E. PALADE, J. Cell Biol. 30, 73 (1966).

Prevention of 7,12-Dimethylbenz(α)Anthracene-Induced Adrenal Necrosis by Cyproterone Acetate

Pretreatment with resistance-increasing, catatoxic steroids [e.g., spironolactone, ethylestrenol, pregnenolone-16α-carbonitrile (PCN), progesterone] protects rats against convulsions caused by digitoxin, intestinal ulcers produced by indomethacin, and intoxications elicited by nicotine, pesticides, etc.¹ Spironolactone and ethylestrenol decrease, whereas estradiol increases the incidence of adrenal necrosis effected by 7,12-dimethylbenz(α)-

anthracene or DMBA^{2, 3}. PCN, dexamethasone and betamethasone protect rats against DMBA-produced adrenal

¹ H. SELYE, *Hormones and Resistance* (Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971).

² K. KOVACS und A. SOMOGYI, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 131, 1350 (1969).

³ A. SOMOGYI und K. KOVACS, Rev. canad. Biol. 29, 169 (1970).

lesions by enhancing the activity of hepatic aryl hydrocarbon hydroxylase to a level that is 100 to 800% above that of control animals. With the exception of ethyl-strenol, catatoxic steroids are much more effective than the nonsteroidal microsomal enzyme inducer, phenobarbital, in preventing adrenal necrosis elicited by DMBA⁴.

Cyproterone acetate is a highly potent catatoxic steroid¹ which is known to cause marked proliferation of the smooth-surfaced endoplasmic reticulum (SER) in rat hepatocytes⁵. Since this synthetic compound is already in clinical use as an antiandrogen⁶, it seemed pertinent to study its action on the adrenal lesions produced by DMBA.

Thirty-six female ARS/Sprague-Dawley rats (Madison, Wisconsin, USA), averaging 160 g (range: 150–170 g) and maintained ad libitum on Purina Laboratory Chow and tap water, were divided into 4 groups. Cyproterone acetate [6-chloro-17-hydroxy-1 α , 2 α -dihydro-2'H-cyclopropa (1, 2)-4, 6-pregnadiene-3, 20-dione acetate (Schering)] was given at the dose of 10 mg/100 g body weight in 1 ml water (homogenized with a trace of Tween 80), twice daily by stomach tube, from the first day of the experiment. DMBA (Eastman) was administered per os at dose levels of 40 mg/100 g body weight, or 40 mg/rat, in 2 ml corn oil, once on the 4th day. Autopsies were performed soon after the animals died, or on the 7th day, when the survivors were killed with chloroform. The adrenals were fixed in a Susa solution (saturated with picric acid), embedded in paraffin, and stained with hematoxylin-phloxine or by the PAS technique. For statistical evaluation, the 'Exact Probability Test' of FISCHER and YATES^{7,8} was used.

DMBA produced a 100% incidence of adrenal necrosis at both dose levels (Table). Almost all the animals died when the compound was administered at 40 mg/100 g body weight, whereas the mortality rate was only 25% in the group that received the absolute amount of DMBA

(40 mg/rat). Cyproterone acetate significantly reduced the incidence of adrenal lesions and protected against mortality. These results were verified histologically. Extensive adrenocortical necrosis and hemorrhages were seen in the zona fasciculata, and occasionally in the zona glomerulosa, of control rats, confirming the findings of HUGGINS and MORII⁹.

The adrenal apoplexy produced by acrylonitrile is not influenced by various catatoxic steroids¹⁰. In contrast, the adrenocortical lesions elicited by DMBA are prevented by cyproterone acetate. This protection may be due to enhanced hepatic microsomal drug-metabolizing enzyme activity, but biochemical studies will be necessary to verify this hypothesis¹¹.

Résumé. L'administration per os d'une dose de 40 mg/100 g de poids corporel ou de 40 mg/rat de DMBA à des rats femelles a produit une nécrose surrénalienne dans 100% des cas. L'acétate de cyprotérone, un stéroïde synthétique très puissant, a réduit le taux des lésions surrénaliennes de façon significative et a empêché la mortalité. L'effet protecteur de ce stéroïde peut être dû à une augmentation de l'activité métabolique des enzymes microsomiales hépatiques.

S. SZABO¹², G. LAZAR and K. KOVACS¹³

*Institut de médecine et de chirurgie expérimentales,
Université de Montréal, Montréal 101 (Québec, Canada),
30 June 1972.*

Effect of cyproterone acetate on the adrenal lesions produced by DMBA

Group	Treatment ^a	Adrenal necrosis (positive/total)		Mortality (dead/total)	
		I	II	I	II
1	None	10/10	8/8	8/10	2/8
2	Cyproterone acetate	4/10 ^b	0/8 ^a	1/10 ^c	0/8 NS

^a All animals were given DMBA at the dose of (I) 40 mg/100 g body weight or (II) 40 mg/rat, as described in the text. ^b $P < 0.01$. ^c $P < 0.005$. NS, not significant.

⁴ A. SOMOGYI, K. KOVACS, B. SOLYMOSS, R. KUNTZMAN and A. H. CONNEY, *Life Sci.* 10, 1261 (1971).

⁵ K. KOVACS, J. A. BLASCHEK, B. D. GARG and A. SOMOGYI, *Horm. metab. Res.* 3, 44 (1971).

⁶ F. NEUMANN, R. VON BERSWORTD-WALLRABE, W. ELGER, H. STEINBECK, J. HAHN and M. KRAMER, *Recent progress in hormone research* 26 (Ed. E. B. ASTWOOD; Academic Press, New York-London 1970), p. 337.

⁷ D. J. FINNEY, *Biometrika* 35, 145 (1948).

⁸ S. SIEGEL, *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*, (McGraw-Hill Book Co., Inc., New York-Toronto-London 1965), p. 270.

⁹ C. HUGGINS and S. MORII, *J. exp. Med.* 114, 741 (1961).

¹⁰ S. SZABO and H. SELYE, *Endocr. Exp.* 6, 141 (1972).

¹¹ This work was supported in part by the Medical Research Council of Canada (Block Term Grant No. MT-1829), the Ministère des Affaires Sociales, Quebec, and was undertaken as a special project of the Council for Tobacco Research, USA, and the Canadian Tobacco Industry. The technical assistance of D. DABOVAL, A. ROKOSZ and B. SALNAVE is gratefully acknowledged.

¹² Fellow of the Medical Research Council of Canada.

¹³ Department of Pathology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ont., Canada.

Beta-Blocking Drugs and Human Platelet Aggregation in vitro

Adrenaline, noradrenaline, adenosine diphosphate (ADP) and collagen are considered the agents most effective in causing changes in platelet disc shape and behaviour which induce adhesion and subsequent aggregation. Many authors consider ADP the key-molecule to platelet behaviour both in vivo and in vitro (see review in MUSTARD and PACKHAM¹).

Over the last 10 years special attention has been paid to connections between thrombotic diseases and platelet aggregation; in fact one of the first steps of thrombus

formation is the appearance of platelet aggregates^{2,3}. Aggregation-inhibiting drugs are taken into special consideration because they might be potentially useful in conditions of increased thrombogenesis. HAMPTON et al.² have observed that several cardiovascular drugs which

¹ J. F. MUSTARD and M. A. PACKHAM, *Pharmac. Rev.* 22, 97 (1970).

² J. R. HAMPTON, M. J. G. HARRISON, A. J. HONOUR and J. R. A. MITCHELL, *Cardiovasc. Res.* 1, 101 (1967).

³ J. F. MUSTARD and M. A. PACKHAM, *Circulation* 42, 1 (1970).