

## ÜBER DIE WIRKUNG EINES AMPHOMIMETISCHEN MITTELS AUF DIE ORGANE ALTER WEIBLICHER RATTEN

MARIA NAGY, MARGARETE BERGER und Gy. KISZELY

(Eingegangen am 22. Oktober, 1960)

Nach JULESZ und HOLLÓ [7] ist die Neuroendokrinologie nicht nur eine theoretische Wissenschaft, sondern auch ein Zweig der klinischen Medizin. Ihre Aufgabe ist den Kranken zu heilen. Wenn man die extreme sexuelle Regression des alternden Organismus — welche mit anderen Regressionserscheinungen, psychischen und organischen Veränderungen einhergeht — nach HAMBLEN [6] als eine Krankheit betrachtet, dann muß sie als endokrine Krankheit behandelt werden.

Die endokrinen Drüsen sind in ihrer Funktion nicht selbständig und die Reaktion der Peripherie auf die Hormonwirkung wird vom Nervensystem integriert. Die endokrinen Korrelationen beruhen also auch im alternden Organismus nicht nur auf dem Synergismus und Antagonismus der hormonalen Wirkungen. Die Tätigkeit der endokrinen Drüsen wird jedoch nicht nur durch das Nervensystem reguliert, sondern auch die Drüsen wirken auf das zentrale Nervensystem. BYKOW und KURZIN [4] sind der Auffassung, daß bei einer Erschöpfung der Zellen des Gehirns das Gleichgewicht zwischen den kortikalen und subkortikalen Zentren gestört wird, wodurch die neuroendokrine Regulation der Rinde aufhört und ein endokrines Krankheitsbild entsteht. Die Interoreflexe führen zu physiologischen Reaktionen in den vegetativen Zentren; demzufolge wird die Funktion der Kreislauf-, Atem-, Urogenitalen-, usw. Zentren verbessert. Dies kann auch zur Erholung der erschöpften Nervenzellen führen, wodurch das Gleichgewicht zwischen Kortex und Subkortex hergestellt wird.

BÁRSONY und BERGER [2] beobachteten, daß bei hypotonischen, an Amenorrhoe leidenden Patientinnen die Verabreichung von sympathikomimetischen Mitteln zu einer raschen Besserung des Allgemeinbefindens und Normalisierung des Zyklus führt. In Tierexperimenten stellten dieselben Autoren fest, daß der Tonus des vegetativen Nervensystems mit Adrenalin, besonders aber mit Stryphnon beeinflusst werden kann. In den Versuchen übten mittelmäßige Dosen eine ausgesprochene parasympatische Wirkung aus, welche die Ovarien der Tiere offensichtlich auf neuroregulatorischem Wege stimulierte. Diese Stimulation manifestierte sich in der Auslösung des Östrus.

SÜMEGI und HAINZ [10] bemerkten, daß das Stryphnon bei adrenalinempfindlichen Patienten Blutdruckschwankungen verursacht.

VERZÁR [12] behandelte ausführlich die Bedeutung des Adrenalins und der Adrenalinderivate bei der Besprechung der Zusammenhänge vom Nerven- und endokrinen System.

STOLZ [9] fand bei der Herstellung synthetischen Adrenalins das Methylaminoacetobrenzkatechin (Stryphnon), aus welchem durch Reduktion Adrenalin entsteht.

Bereits 1929 erwähnte BAYER [1] die Hypothese, daß das Adrenalin nicht nur auf den Sympathikus, sondern auch auf die parasympathische Funktion wirkt und betrachtete es deshalb als eine »amphotrope« Substanz. Diese Annahme wurde von DANIELOPOLOU und MARCOU [5] bewiesen und die Wirkungsweise als »amphomimetisch« bezeichnet.

In seinen physiologischen Eigenschaften und biologischen Wirkungen unterscheidet sich das Stryphnon vom Adrenalin darin, daß es gleichmäßiger wirkt, weniger toxisch ist und deshalb dauernd verabreicht und seine Wirkung genauer beobachtet werden kann. BERGER und KISZELY [3] fanden, daß sich der Angriffspunkt des Adrenalins auf die Nebenniere lokalisiert, doch histologisch konnte diese Beobachtung nicht überzeugend bestätigt werden. Der Zweck der folgenden Untersuchungen war, die Rolle der Nebenniere zu klären.

#### Material und Methodik

Es wurden 35 registrierte, 2,5–3 Jahre alte, 100–300 g schwere Albino-Rattenweibchen behandelt. Die Tiere erhielten täglich einmal 0,08 mg/100 g Körpergewicht Stryphnon subkutan. Alle Tiere, auch die Kontrollen, erhielten eine Standard-Diät.

In den zwei ersten Wochen der Behandlung verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Tiere. Es stellte sich aber heraus, daß ein altes, nicht mehr brauchbares Präparat verwendet wurde. Nach einer Pause von vier Tagen wurde die Behandlung mit einem frischen Präparat 35–60 Tage lang fortgesetzt. Da die Behandlung beinahe 3 Monate lang dauerte, ist es verständlich, daß ein Teil der Tiere einfach aus dem Grunde einging, weil es das Maximum seiner Lebensdauer erreichte. Elf Tiere, die offensichtlich vor dem Alterstod standen, wurden noch vor Beendigung der Behandlung getötet, aber auch bei diesen dauerte die Behandlung länger als 30 Tage. Bei den nur kürzere Zeit behandelten zeigte sich im Vergleich zu den 60 Tage lang behandelten Tieren kein Unterschied.

Als Kontrollen benutzten wir 15 Tiere gleichen Alters, gleichen Gewichtes und gleichen Geschlechts. Während der Versuche gingen auch einige Kontrolltiere ein.

Histologisch untersucht wurden Hypophyse, Schilddrüse, Thymus, Nebenniere, Ovarien, Uterus und Haut der Tiere. Die Nebennieren wurden nach CIACCIO fixiert, und mit Hämatoxylin-Chromotrop oder nach MALLORY gefärbt. In den Hautpräparaten wurde auch die alkalische Phosphatase-Reaktion durchgeführt.

#### Ergebnisse

Die Ergebnisse stimmten im wesentlichen mit unseren bereits 1954 publizierten [3] ähnlichen Beobachtungen überein. Deshalb sollen hier in erster Reihe die abweichenden Befunde geschildert werden.

Die Schilddrüse zeigte — ebenso wie in den früheren Versuchen — keine auffallende, histologisch sicher nachweisbare stärkere Aktivität.

Interessant waren die Befunde bezüglich des Thymus. In den Kontrolltieren fanden wir inaktive Thymusfettkörper. In der Mehrzahl der Versuchstiere konnten aber einzelne lymphatische Inseln oder auch größere lymphatische Bezirke eindeutig beobachtet werden.

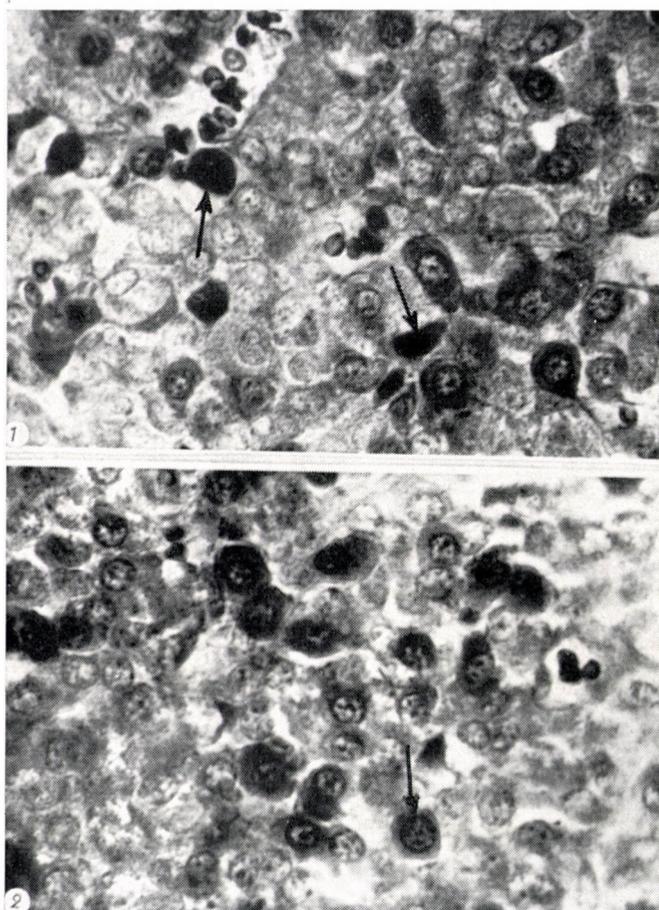


Abb. 1. Hypophyse eines Kontrolltieres. Neben jungen Zellen sind viele degenerierende Formen sichtbar. Der Pfeil zeigt auf eine degenerierte  $\alpha$  Zelle. Mallory, etwa  $400\times$

Abb. 2. Hypophyse eines Versuchstieres. Viele granulierte junge  $\alpha$  Zellen. Der Pfeil zeigt auf eine solche Zelle. Mallory, etwa  $400\times$

In der Hypophyse konnte die Zunahme der  $\alpha$  Zellen festgestellt werden. Besonders häufig kamen die kleineren, granulierten, jüngeren Formen dieses Zelltyps vor (Abb. 1, 2). Die Zellen der Hypophyse wurden nach der Methode von RASMUSSEN-HERRICK [8] gezählt. Wir bestimmten die relative Zahl der jungen  $\alpha$  Zellen und ebenso die relative Zahl jener  $\alpha$  Zellen, die Zeichen der

Degeneration zeigten. In den Versuchstieren fielen auf 100  $a$  Zellen 69 junge, aktive und 31 degenerierende Zellen. Das Verhältnis dieser Zellen betrug in den Kontrolltieren 47 : 53.

Die Zählung zeigte weniger  $\beta$  Zellen in den Versuchstieren, als in den Kontrollen; der Unterschied war nicht signifikant. In den Kontrolltieren kamen unter den  $\beta$  Zellen oft vielkernige degenerierende Formen vor.

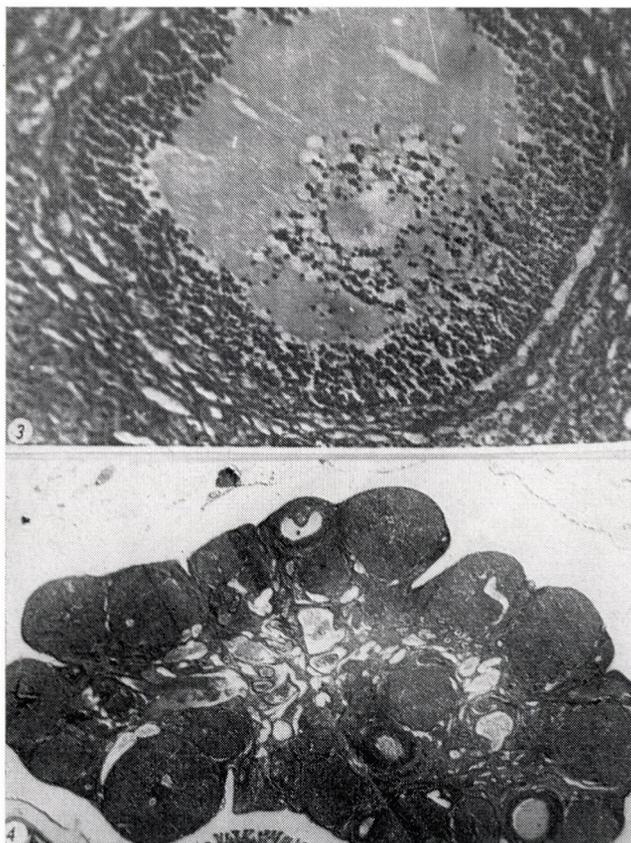


Abb. 3. Desintegrierter Graafscher Follikel aus einem Kontrolltier. Hämatoxylin-Chromotrop, etwa 800  $\times$

Abb. 4. Ovarium eines Versuchstieres. Neben Corpora lutea sind normale Graafsche Follikel sichtbar. Das Stroma ist gefäßreich. Hämatoxylin-Chromotrop, Lupenvergrößerung

Die Untersuchung der Ovarien zeigte bereits makroskopisch ihre relative Vergrößerung und die Anwesenheit von Gelbkörper. Die Kontrolltiere hatten kleinere Ovarien und eine Aktivität konnte nur ausnahmsweise festgestellt werden (Abb. 3, 4).

Die Uteri der Versuchstiere waren auch makroskopisch blutreich. Die mikroskopische Untersuchung zeigte erweiterte Gefäße mit verdickter Wand (Abb. 5, 6). Das Endometrium war breit, reich an Zellen und Drüsen, das Epithel hoch. In einem Versuchstier bestand eine Scheinfrüchtigkeit.

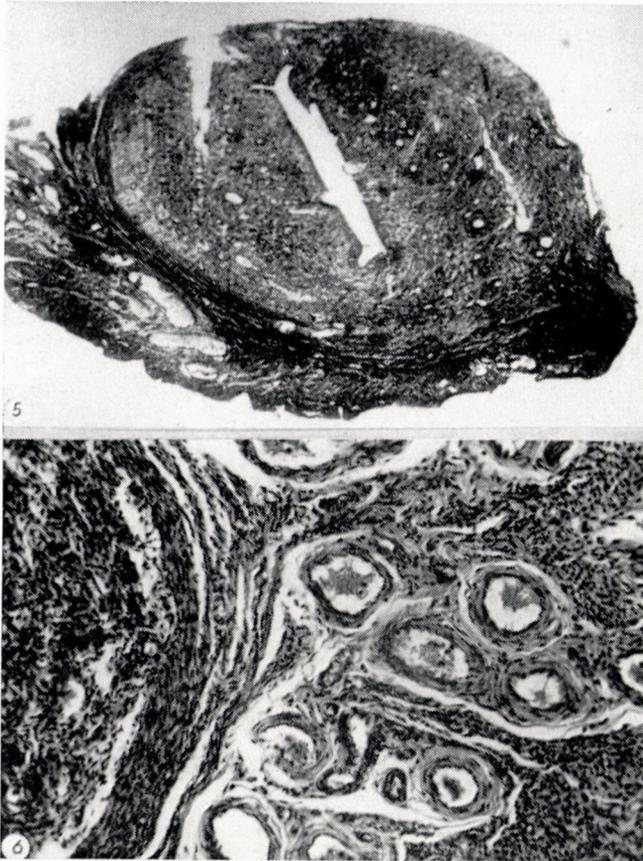


Abb. 5. Uterus eines Kontrolltieres. Auffallend wenige Drüsen im Endometrium. Hämatoxylin-Chromotrop, Lupenvergrößerung

Abb. 6. Viele erweiterte Gefäße im Myometrium eines Versuchstieres. Hämatoxylin-Chromotrop, etwa  $120\times$

In der Haut zeigte sich auch jetzt, wie in den früheren Experimenten, eine bereits mit bloßem Auge erkennbare Wirkung des Stryphnons. Das matte, zerzauste Haar der stellenweise bereits kahlen, alten Ratten, wurde im Verlauf der Behandlung glänzend, glatt und an den kahlen Stellen erschien eine sehr feine Behaarung. Die starke alkalische Phosphatase-Reaktion zeigte die Aktivität der Talgdrüsen und der Haarbälge (Abb. 7.). Die Schichten des Epithels

der schlaffen Haut nahmen zu, die Fasern der Cutis und Subcutis wurden dicker und gleichzeitig lockerer angeordnet, wodurch die Dicke auch dieser Schichten zunahm.

Die Nebennieren der Versuchs- und Kontrolltiere zeigten, hauptsächlich in der Struktur der Rinde, bedeutende Unterschiede. Das Mark wies in den

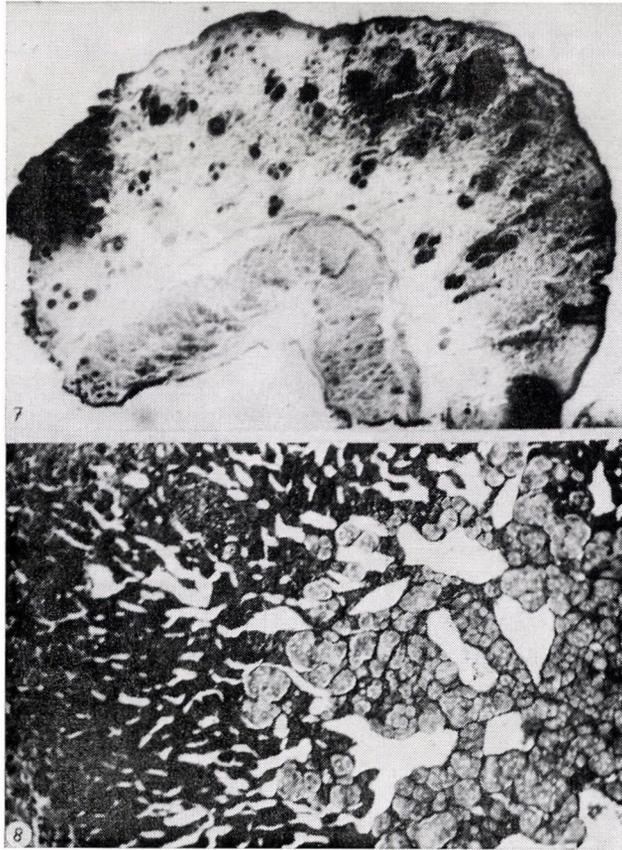
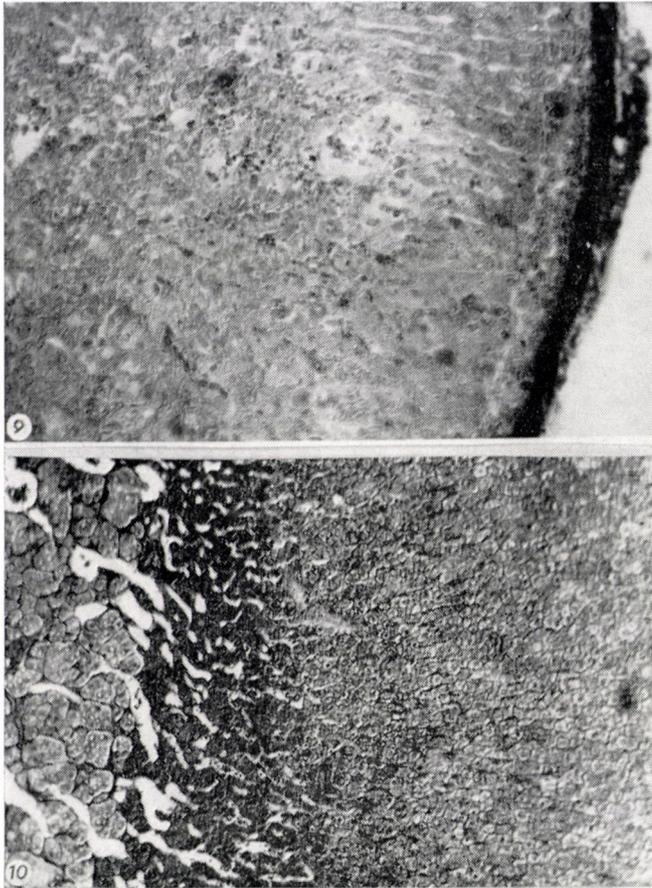


Abb. 7. Alkalische Phosphatasereaktion in der Haut der Versuchstiere. Starke Positivität in den neuen kleinen Haarbälgen. Lupenvergrößerung

Abb. 8. Grenzgebiet zwischen Mark und Rinde in der Nebenniere eines Versuchstieres. Die Zona reticularis ist verbreitert, die Marksinuse sind weit. Mallory, etwa 120 $\times$

Versuchs- und Kontrolltieren nur unbedeutende Unterschiede auf. In den Versuchstieren war die Rinde, Teil der Zona fasciculata, hauptsächlich aber die Z. reticularis viel breiter. Die Z. glomerulosa war im allgemeinen gut erkennbar, doch von der Z. fasciculata nicht scharf abgegrenzt. Die Zellen der Z. glomerulosa waren groß und färbten sich hell. Die der Z. fasciculata ordneten sich in regelmäßige Balken, die Zellen waren groß und von wabigem Bau. Die

Zellen der *Z. reticularis* färbten sich lebhaft, bildeten ein gut abgegrenztes ausgedehntes Netz von Balken und wurden oft auch tief im Mark angetroffen (Abb. 8, 10).



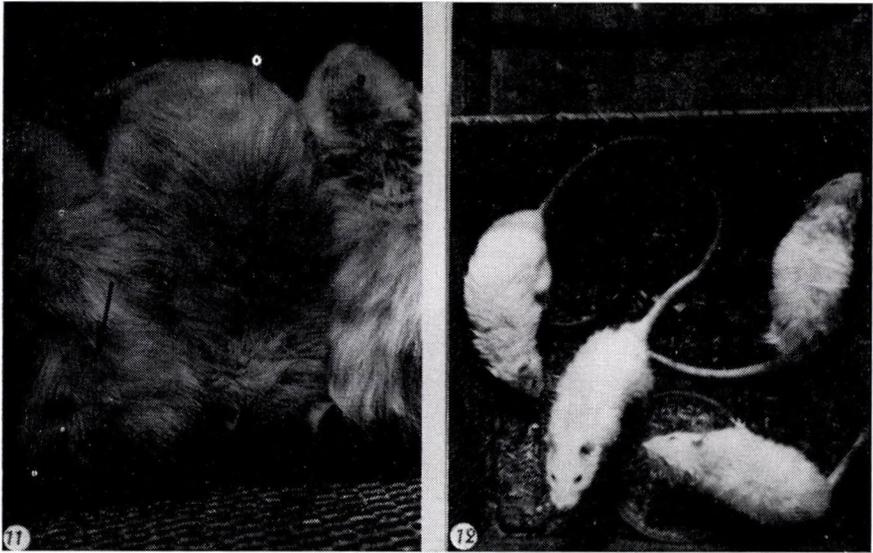
*Abb. 9.* Nebenniere eines Kontrolltieres. Die Zona glomerulosa ist schmal, ihre Zellen sind klein. Die Zona fasciculata ist desintegriert, die *Z. reticularis* schmal, unregelmäßig. Mallory, etwa  $120\times$

*Abb. 10.* Nebenniere eines Versuchstieres. Die *Z. fasciculata* ist regelmäßig aufgebaut, die *Z. reticularis* verbreitert. Mallory, etwa  $120\times$

Bei den Kontrolltieren war die *Z. glomerulosa* im allgemeinen schmal, von der *Z. fasciculata* scharf abgegrenzt, mit kleinen Zellen und undeutlichem glomerulären Bau. Die *Z. fasciculata* war oft kaum zu erkennen, und ihre Struktur erschien desintegriert, die Zellen atrophisch, ihr Plasma homogen und die Kapillaren stellenweise stark erweitert (Abb. 9). Manchmal waren in der *Z. fasciculata* kleinere oder größere, von degenerierten Zellen umgebene Zysten

sichtbar. Die *Z. reticularis* bestand meistens aus einem schmalen unregelmäßigen Zellhaufen, in dem Balken kaum zu erkennen waren.

Es soll noch bemerkt werden, daß die Versuchstiere, die zu Beginn sozusagen apathisch waren, im Laufe der Behandlung lebhafter wurden (Abb. 11, 12). Der Allgemeinzustand verbesserte sich und dies zeigte sich nicht nur im Verhalten, sondern auch in der Zunahme des Körpergewichtes der Tiere. Im allgemeinen nahm das Körpergewicht während der ersten Hälfte der Behandlungsdauer ständig zu, ausnahmsweise betrug diese Zunahme sogar 50 g.



[Abb. 11. Tiere vor der Behandlung. Der Pfeil zeigt auf eine haarlose Stelle

Abb. 12. Tiere nach der Behandlung

Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Tiere machte 15 g aus. Bei den Tieren, die vor dem Abschluß der Behandlung getötet wurden, konnten wir keine Gewichtsabnahme feststellen. Bei den Kontrolltieren zeigte sich in der Versuchsperiode keine Gewichtszunahme, im Gegenteil, die Mehrzahl verlor durchschnittlich 10 g. Ganz am Ende der Behandlung nahm das Körpergewicht der Versuchstiere ab, sankte aber nie unter den Anfangswert.

### Besprechung

Das Stryphnon schien bei der benützten Konzentration und Verabfolgungsweise in der Richtung des parasympathischen Systems wirksam zu sein. Es dürfte angenommen werden, daß infolge der Behandlung die Beziehungen

Nebenniere-Gonade, Schilddrüse-Gonade, Nebenniere-Hypophyse, Schilddrüse-Hypophyse und auch das Hypophysen-hypothalamische System stimuliert oder modifiziert wurde und somit die Funktionen des alten Organismus, vor allem in den erwähnten Relationen, umgestaltet und die beschriebenen Veränderungen zustande gebracht wurden.

Die primäre Änderung der Nebennierenrindenfunktion glauben wir mit zwei histologischen Befunden beweisen zu können. Einerseits wies die histologisch nachweisbare Aktivität der Z. reticularis auf eine Zunahme der östrogenen Kortikosteroide hin. Andererseits war in der Hypophyse keine bedeutende Zunahme der  $\beta$  Zellen zu bemerken; dies spricht gegen eine eventuelle Zunahme des gonadotropen Hormons. Die verstärkte Produktion von Rindenhormon drängt die Produktion von ACTH in den Hintergrund; ein Zeichen dessen, daß die Aktivität der Zellen nicht zunahm. Daraus folgt, daß die Stimulierung der Nebennierenrinde nicht auf dem Wege der Hypophyse, sondern des parasympathischen Systems zustande kam.

Wir fanden keine eindeutige histologische Zeichen einer lebhafteren Funktion der Schilddrüse. Aus den Beziehungen zwischen Schilddrüse und Gonaden und aus der beobachteten Aktivität der Ovarien schließen wir dennoch auf eine lebhaftere Tätigkeit der Schilddrüse. Indirekt wurde dies auch durch die Zunahme der aktiven  $\alpha$  Zellen der Hypophyse bewiesen, denn nach ROMEIS [8] kann die Zunahme der aktiven  $\alpha$  Zellen als eine Rückwirkung der Schilddrüsentätigkeit aufgefaßt werden.

Das Strychnon scheint das neuroendokrine System an verschiedenen Stellen zu stimulieren, wir glauben aber, daß in erster Reihe die Nebennieren-Gonaden-Funktion beeinflußt wird. Diese Funktionsänderung kann durch Herstellung des normalen vegetativen und hormonalen Gleichgewichtes den zur Regression des alternden Organismus führenden Circulus vitiosus abbremsen oder aufheben.

Laut JULESZ [7] wirken die endokrinen Krankheiten auf das neurohormonale System gleichzeitig zentrifugal und zentripetal ein, — unabhängig davon, ob ihr Ursprung glandulär oder zerebroglandulär ist. Es ist nicht zu bestreiten, daß beim Altern dieses System, wenn auch keine primäre, aber jedenfalls eine bedeutende Rolle spielt, und ferner, daß die Verjüngerung des alten Organismus weder auf endokrinem, noch auf anderem Wege vorstellbar ist. Die Milderung der objektiven Symptome des Alterns und die Behandlung der subjektiven Unannehmlichkeiten ist jedoch ein Erfolg, der die Dysharmonie des asynchronen Alterns verringert.

## Zusammenfassung

Alte, weibliche Wistar-Ratten wurden mit Stryphnon behandelt. Aus den histologischen Befunden der endokrinen Drüsen, der Ovarien und Uteri wird auf eine neuroendokrine Wirkung geschlossen. Besonders auffallend war der bedeutende Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren bezüglich des histologischen Bildes der Zona reticularis der Nebenniere. Dieser Befund dürfte auf den Angriffspunkt des Wirkungsmechanismus hinweisen

## LITERATUR

1. BAYER, I.: zit. VERZÁR, F. — 2. BÁRSONY, I., BERGER, M.: (1933) A petefészekműködés elégtelenségének gyógyítására irányuló újabb törekvések. Magy. Nőorv. Lapja 5—6, 1. — 3. BERGER, M., KISZELY, GY.: (1954). A „Stryphnon” hatása a hormonális rendszerre öregedő szervezetben. Kísérl. Orvostud. (Budapest) 6, 488. — 4. БИКОВ, К. М., КУЩИН, И. Т.: (1951) Кли. Мед. 9, 67. — 5. DANIELOPOLOU, D., MARCOU, I.: (1940) Le système nerveux de la vie végétative. C. R. Soc. Biol. (Paris) 133, 12. — 6. HAMBLÉN, E. C.: (1949) Endocrinology of Woman. Thomas, Springfield. — 7. JULESZ, M., HOLLÓ, I.: (1961) Diagnostik der neuroendokrinen Krankheiten and ihre pathologischen Grundlagen. Akad. Kiadó, Budapest. — 8. ROMEIS, B.: zit. in Möllendorff W. Handbuch der Histologie des Menschen, Bd. Hypophyse, Springer, Berlin. — 9. STOLZ, F.: (1904) Adrenalin — Ber. chem. Ges. 37, 4149. — 10. SÜMEGLI, I., HAINTZ, E.: (1929) Experimentelle Untersuchungen über Stryphnon. Arch. exp. Path. Pharm. 144, 164. — 11. VERZÁR, F.: (1948) Lehrbuch der inneren Sekretion. Arc Medici, Lüdín, Liestal. — 12. VERZÁR, F.: (1932) Die Funktion der Nebennierenrinde. Schwalbe, Basel.

## EFFECT OF AN AMPHOMIMETIC AGENT IN OLD FEMALE RATS

M. NAGY, M. BERGER and GY. KISZELY

Old female rats of the Wistar strain were treated with adrenalone (Stryphnon). The histological examination of the endocrine organs, the ovaries and the uterus revealed a neuroendocrine effect. The difference between test and control animals was especially remarkable in the reticular zone of the adrenal cortex, a phenomenon allowing conclusions as to the point of attack and action mechanism of adrenalone.

## ДЕЙСТВИЕ АМФОМИМЕТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОРГАНЫ СТАРЫХ БЕЛЫХ КРЫС-САМОК

М. НАДЬ, М. БЕРГЕР и ДЬ. КИСЕЛИ

Авторы вводили старым крысам-самкам породы Уистар препарат Стриффон (метиламиноацетонпирокатехин). Из результатов гистологического исследования эндокринных органов, яичников и матки удалось доказать значительную разницу в ретикулярной зоне надпочечников подопытных животных. Это обстоятельство позволяет делать заключения о месте и механизме воздействия примененного амфомиметического препарата.

Dr. Mária NAGY, Budapest, VII. Landler J. u. 2., Ungarn

Dr. Margit BERGER, Budapest, V. Kossuth L. u. 17., Ungarn

Dr. György KISZELY, Budapest, IX. Tűzoltó u. 58., Ungarn