

websaufschwemmungen beim Kaninchen. Die Tiere zeigten dabei keinerlei Krankheitserscheinungen, auch ließen sich weder Pneumocysten noch ähnliche Gebilde in den Organen dieser Kaninchen nachweisen.

Versuche, in Gewebskulturen Aufschlüsse über Lebensäußerungen der Pneumocysten oder die Wirkung eines Virus zu erhalten, führten zu keinem Ergebnis.

Frau Dr. FLEGEL, Naunhof, danken wir herzlich für die freundliche Unterstützung bei den Untersuchungen. — Der techn. Assistentin, Fräulein RENATE GERBER, möchten wir für

die verständnisvolle und umsichtige Mitarbeit bei der Durchführung der Komplementbindungsreaktion und den experimentellen Untersuchungen unseren herzlichen Dank aussprechen.

Literatur. ¹ BARTA, K., C. DVORAČEK, u. A. KADLEC: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **18**, 22 (1955). — ² VIVELL, O.: Dtsch. med. Wschr. **1954**, 358. — ³ REISETBAUER, E., u. H. MORITSCH: Mschr. Kinderheilk. **104**, 41 (1956). — ⁴ MOSER, L.: Zbl. Bakter. I Orig. **163**, 302 (1955). — Z. Kinderheilk. **77**, 349 (1955). — ⁵ VIVELL, O.: Dtsch. med. Wschr. **1955**, 1357. — ⁶ HERZBERG, K.: Zbl. Bakter. I Orig. **160**, 661 (1952). — ⁷ GUTHOF: Ärztl. Forsch. **5**, 556 (1951).

DIE WIRKUNG DES 5-OXYTRYPTAMINS AUF DAS PIGMENTSISTEM DER HAUT

Von

H. KAHR und W. FISCHER

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. A. JORES)

Der Nachweis von 5-Oxytryptamin (5-OT) als Wirkstoff der „gelben Zellen“ des Dünndarmes wurde erstmals von ERSPAMER und, unabhängig von diesem, von RAPPORT erbracht. RATZENHOFER und LEMBECK haben festgestellt, daß diese Substanz in reichlicher Menge in malignen Carcinoiden des Dünndarmes vorkommt. Damit ist die Wirkungsweise des 5-OT in den Blickpunkt endokrinen Geschehens gerückt.

Bekanntlich kommt es im späteren Krankheitsverlauf der an Carcinoidtumoren leidenden Patienten zu einer eigenartigen bräunlichen Pigmentierung der Haut, für die bislang eine hinreichende Erklärung fehlt.

Die Tatsache, daß 5-OT bei dieser Krankheit in reichlicher Menge im Blut nachgewiesen werden kann, veranlaßte uns, die Wirkung dieses Hormones auf die Pigmentzellen der Haut zu untersuchen.

Da nach bisherigen Untersuchungen (JORES, HOG-BEN, LANDGREBE u. a.) besonders die Haut der Amphibien für Farbwechseluntersuchungen geeignet ist, haben wir unsere Untersuchungen an diesen Tieren ausgeführt.

Es kamen mittelgroße Grasfrösche (*Rana temporaria*, Rumpflänge 5–6 cm) zur Verwendung. Diese Tiere zeichnen sich durch eine verhältnismäßig schnelle und extreme Farb-anpassung an das jeweils umgebende Milieu aus.

Die Anpassung an die extremen Farben weiß und schwarz geschieht am schnellsten und sichersten in kleinen (etwa 7 cm hohen) weiß und schwarz gestrichenen Dosen, welche ihrerseits in gleichfarbigen, 25 cm hohen Behältern untergebracht werden. Der Verschuß erfolgt durch eine matte Glasplatte bei weißen, durch eine durchsichtige Glasplatte bei schwarzen Behältern. Dies dient zur Berücksichtigung der, von den Augen unabhängigen, primären Melanophorenreaktion (HOG-BEN). Als Lichtquelle wirkt über jedem der großen Gefäße eine, in etwa 25 cm Höhe angebrachte 75 Watt starke Glühbirne. Auf diese Weise erhält man schwarzes Medium mit direkter und weißes Medium mit diffuser Beleuchtung. Gleichzeitig ist hierbei gewährleistet, daß das gesamte Blickfeld der Frösche von einer gleichmäßig weißen oder schwarzen Fläche eingenommen wird. Die Einzelbehälter werden während des Versuches mit einer sehr geringen Menge Wasser versehen, da sonst extreme Dunkelwerte nicht erzielt werden. Bei einer Hälterung unter diesen Bedingungen erreichen fast alle Frösche ihre extremen Farbwerte innerhalb von 12 Std. Die individuellen Schwankungen sind verhältnismäßig gering.

Die Messung der Farbveränderung der Tiere erfolgte, um laufende Beobachtungen an ein und demselben Tier durchführen zu können, auf photographischem Wege an der Rückenhaut des Frosches. Bei jeder Messung wurden 2 Frösche (1 Versuchs- und 1 Kontrollfrosch) zusammen mit der Grauwertskala von OSTWALD photographiert. Die in Grauwerte umgesetzten Farbtöne konnten auf diese Weise mit der Skala

auf dem Negativbild verglichen werden, da auf dem Positiv die Unterschiede der Graustufen ja auf ein wesentlich engeres Bereich verkleinert werden (WINDISCH). Durch Aufnahmen in bestimmten Zeitabständen entstand für jedes Versuchstier eine Bildserie.

Um eine übersichtliche und gleichzeitig mathematisch genaue Auswertung der Ergebnisse zu erzielen, wurden die Buchstaben a–p der OSTWALDSchen Grauwerttafel durch die Zahlen 0–7 ersetzt, wobei 0 weiß und 7 tiefschwarz darstellten. Im allgemeinen lag der Meßbereich für *Rana temporaria* zwischen 2,5 und 7.

Die bei den Versuchen verwendeten *hypophysektomierten* Frösche wurden mindestens 4 Tage vor dem Versuch unter einer stereoskopischen Binocularlupe transösophageal von der Mundhöhle aus operiert. Die operierten Tiere wurden direkt vor dem Versuch, zur Kontrolle des Operationserfolges, für 12 Std in schwarzes Medium gesetzt. Verwendet wurden nur solche Tiere, die ihre, durch das Fehlen der Hypophyse verursachte helle Färbung nicht mehr veränderten.

Von den *nichtoperierten* Fröschen, die dagegen 12 Std an weißes Medium adaptiert wurden, fanden nur solche Tiere im Versuch Verwendung, die eine extreme Aufhellung erreichten.

Die Versuchssubstanzen wurden jeweils in einen der dorsalen Lymphsäcke der Frösche injiziert.

Zur Ergänzung der makroskopischen Farbmessung wurden in mehreren Fällen histologische Hautproben entnommen und auf den Ausbreitungsgrad der Melanophoren untersucht.

Insbesondere wurde die Wirkung von 5-OT, Lysergsäurediäthylamid (LSD 25) und menschlichem Serum auf das Pigmentsystem des Frosches untersucht.

An dieser Stelle möchten wir der Sandoz A.G., Basel, für die Überlassung von 5-OT und LSD 25 bestens danken.

Die Ergebnisse beziehen sich auf 60 normale hypophysektomierte Frösche. Sie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Bei *normalen*, in weißem Medium aufgehellten Fröschen bewirkt die Injektion von 5 mg 5-OT eine deutliche, oft sehr intensive Verdunkelung der Tiere. Diese erreicht ihren Höhepunkt nach 90–100 min. Der Abfall der Kurve beginnt nach etwa 130–140 min und endet oft erst nach 5–6 Std (Abb. 1 und 2). Ein interessantes Bild boten Probeexcisionen aus der Haut

kurz vor der Injektion und am Höhepunkt der Verdunkelungsreaktion. Im letzteren Falle war neben der starken Ausbreitung der Melanophoren eine auffallende

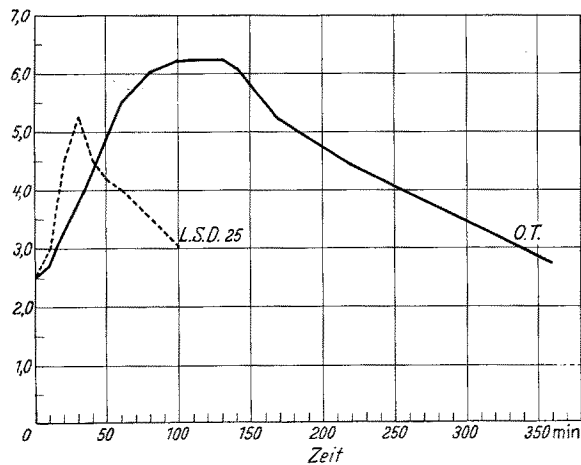


Abb. 1. Verlauf der Verdunkelungsreaktion durch Injektion von 5 mg 5-OT (OT) und 0,05 mg Lysergsäurediäthylamid (LSD 25) bei normalen, hellen Fröschen. Mittelwerte von mehreren, einzelnen, relativ stark schwankenden Einzelversuchen

Injektion von 5 mg des Hormones in das schwarze Medium verbracht, wobei sich zeigte, daß die normalerweise zu erwartende Verdunkelung durch Oxytryptamin stark beschleunigt und intensiviert wird.

Bei Verwendung von 2 mg 5-OT tritt in einigen Fällen noch eine schwache, schnell vorübergehende Verdunkelung auf, die oft aber auch ausbleibt.

Bei Verwendung von 1 mg 5-OT konnten keine meßbaren Farbreaktionen mehr erzielt werden.

Eine Injektion von 0,05 mg LSD 25 erzeugt ähnlich wie die höchste Dosis Oxytryptamin, eine, wenn auch geringere, dennoch deutliche Verdunkelung, die ihren Höhepunkt früher erreicht und auch viel schneller abklingt (Abb. 1 und 3).

2,5 mg 5-OT und 0,05 mg LSD 25, zu gleicher Zeit in einen normalen, hellen Frosch injiziert, bewirken nicht die für jede Substanz bei dieser Dosis an sich charakteristische Verdunkelung. Es konnte nur eine äußerst geringe Farbreaktion beobachtet werden.

Ein Versuch, einige nach Häuterung in schwarzem Medium extrem verdunkelte Frösche durch eine Injektion von 5 mg OT aufzuhellen, blieb erwartungsgemäß erfolglos.

Bei hypophysektomierten Fröschen (und dadurch beständig hellen Tieren) kommt auch durch die Injektion von 5 mg OT keine Verdunkelung zustande. Ebensovienig läßt sich diese durch 0,05 mg LSD 25 erzielen. Die Hautbiopsie vor und während des Versuches zeigte dementsprechend auch keine Veränderungen in der Ausbreitung der Melanophoren.

Biopsien, die von unter den beschriebenen Adaptationsbedingungen gehäuterten Fröschen entnommen wurden, zeigten bei in vitro-Behandlung mit 5-OT, zum Unterschied zu der für ACTH beschriebenen Verdunkelung keine Ausbreitung der Melanophoren.

Aus den oben geschilderten Tatsachen geht hervor, daß sowohl Oxytryptamin als auch Lysergsäurediäthylamid das Pigmentsystem im Sinne einer Verdunkelung beim normalen Frosch beeinflussen können, wenn sie in sehr hohen Dosen injiziert werden (Abb. 4a und b). Daß dieser Einfluß ein indirekter ist und nur durch die Reizwirkung der genannten Substanzen auf die Hypophyse zustande kommt, beweist das Ausbleiben der Verdunkelung bei hypophysektomierten Fröschen. So ist es denn auch nicht zu verwundern, daß OT und LSD, die eigentlich starke Antagonisten sind, dennoch beide verdunkelnd wirken. Die Versuche zeigen andererseits, daß beide Stoffe, gleichzeitig injiziert, sich in ihrer Wirkung aufheben. Eine gegenseitige pharmakologische Inaktivierung ist auch in vitro von WOOLLEY und SHAW beobachtet worden. Demnach muß angenommen werden, daß bei den

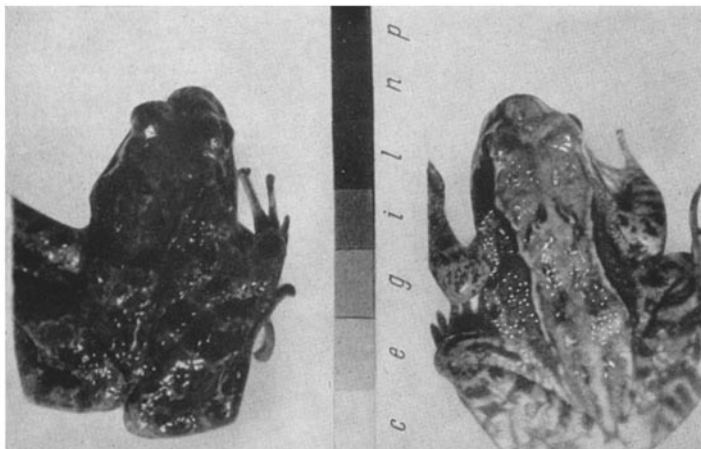


Abb. 2. Links normaler Frosch 110 min nach einer Injektion von 5 mg 5-OT; rechts mit NaCl-Lösung injizierter Kontrollfrosch

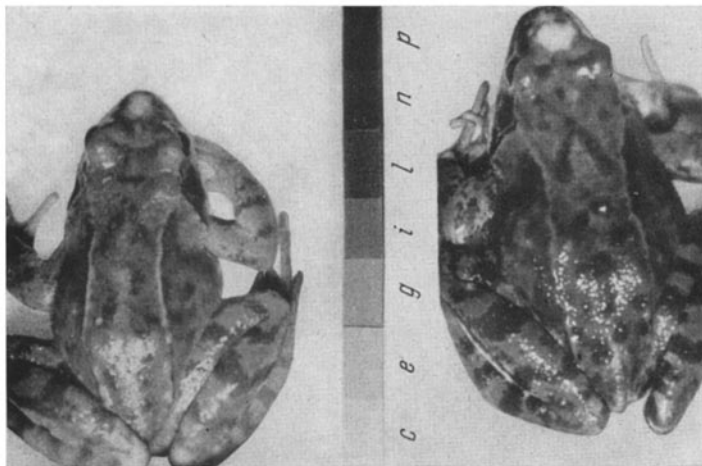


Abb. 3. Rechts normaler Frosch 30 min nach einer Injektion von 0,05 mg LSD 25; links mit NaCl-Lösung injizierter Kontrollfrosch

Kontraktion dermalen Gefäße zu beobachten. Um auch die Oxytryptaminwirkung bei einer Milieuänderung zu studieren, wurden andere Versuchstiere nach

Injektionsversuchen die in Rede stehende Aufhebung der verdunkelnden Wirkung beider Substanzen im peripheren Blut erfolgt, noch bevor

der Reiz auf die Hypophyse, mit nachfolgender ACTH- bzw. Melanophorenhormon-Ausschüttung stattfinden kann.

Unter Berücksichtigung des vorher Gesagten ergibt sich, daß die durch die Injektion von 5-OT erzeugte und in Abb. 1 graphisch dargestellte Verdunkelung *keine Wirkung* des 5-OT auf die Melanophoren, sondern lediglich den physiologischen Ablauf von Ausschüttung und Eliminierung des von der Hypophyse ausgeschiedenen ACTH in der Zeiteinheit darstellt. Dementsprechend sind die individuellen Schwankungen der einzelnen Tiere hinsichtlich der Intensität und Zeitdauer ihres Verdunkelungsvermögens bei Oxytryptamininjektion sehr erheblich. Bei Versuchen mit ACTH an *hypophysektomierten* Fröschen sind dagegen die individuellen Schwankungen in der Verdunkelungskurve bedeutend geringer, was sich leicht durch die stets konstante, ja von außen zugeführte Menge des Hormones ergibt.

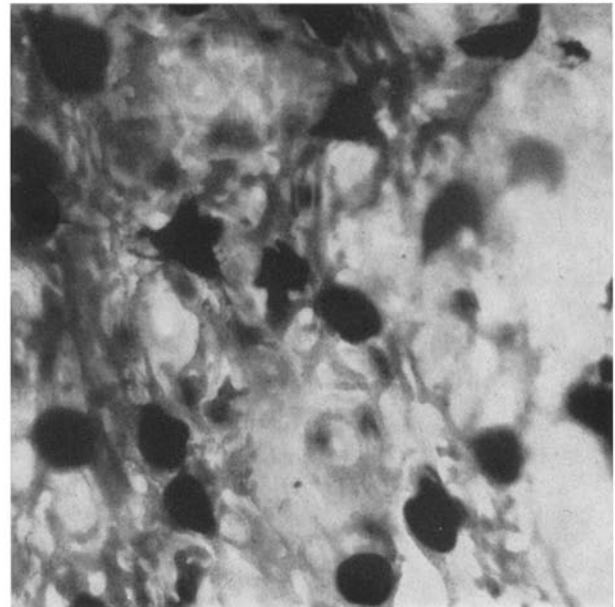
Weiterhin haben wir nach der PERNOWSchen Methode normales menschliches Serum enteiweißt und konnten feststellen, daß dieses beim Frosch keine ACTH-Ausschüttung bewirkt. Vorausgesetzt, daß nun das Serum von Carcinoidkranken Oxytryptamin in sehr reichlicher Menge (nach NEUHOLD und LEMBECK (bis 1600 mg/täglich) enthält, dürfte ohne weiteres anzunehmen sein, daß es bei Injektion dieser Substanz in einen normalen Frosch ebenfalls Verdunkelung hervorruft. Inwieweit das Gesagte als diagnostischer Test, bei der in Rede stehenden Erkrankung Anwendung finden könnte, sei vorläufig noch dahingestellt.

Beziehen wir unsere Versuchsergebnisse auf das eingangs hinsichtlich der Hautveränderungen beim Carcinoidkranken Gesagte, so könnte die spät auftretende Pigmentierung des Kranken eventuell eine ursprüngliche Deutung erfahren. Wenn unsere Versuche auch zeigen, daß zur Erzielung einer merklichen ACTH-Ausschüttung große Mengen von Oxytryptamin notwendig sind, so wäre es doch denkbar, daß beim Carcinoidkranken der dauernde, oft jahrelange, hohe OT-Blutspiegel eine anhaltende, wenn auch in ihrer Intensität vielleicht geringere Reizwirkung auf die Hypophyse ausübt. Dadurch könnte ein Effekt im Sinne einer Verdunkelung auf die Melanophoren der menschlichen Haut zustande kommen. Darauf hinweisend erscheint uns auch der Umstand, daß bei diesen Kranken durchwegs eine *Hyperplasie* der Nebennierenrinde anzutreffen ist (FEYRTER, KAHR), welche in starkem Gegensatz zur hochgradigen Kachexie der Patienten steht. Daß nach einer Arbeit von HALLBERG die Injektion von 5-OT bei der Ratte eine Eosinopenie erzeugt, läßt sich nun wohl auch im Sinne einer ACTH-Ausschüttung erklären. Der paradoxe Zustand einer hochgradigen NN-Rindenhyperplasie beim Carcinoidkranken würde sich, bei der gleichzeitigen Annahme einer hohen ACTH-Konzentration im Blut, durch die primäre, starke Wirkung des OT auf die Hypophyse interpretieren lassen.

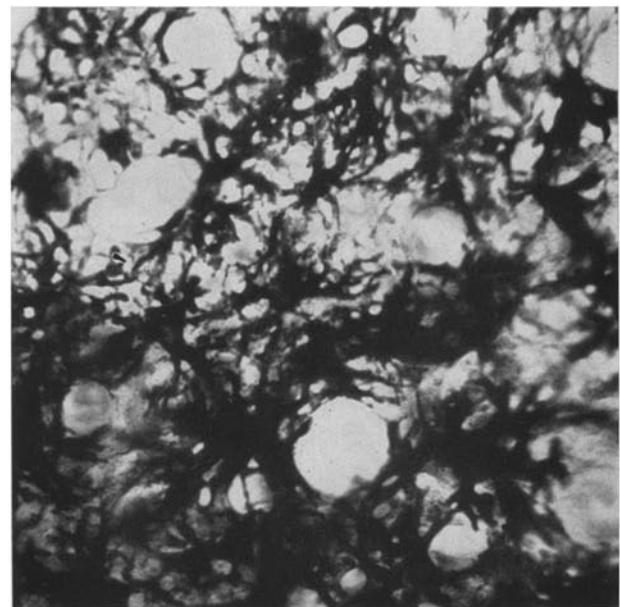
Die von uns beschriebene Reizwirkung des 5-OT auf die Hypophyse unterstreicht in sehr eindrucksvoller Weise die seinerzeit schon von FEYRTER angenommene endokrine Wirkung der Carcinoidtumoren und bestätigt wiederum die Ansicht JORES, der die „diffusen epithelialen endokrinen Organe“ (FEYRTER)

in die Reihe der hormonproduzierenden Drüsen einordnet.

Zusammenfassung. Durch Injektion von 5-Oxytryptamin in normale Frösche konnte eine deutliche Verdunkelung der Tiere erzielt werden. Diese Reak-



a



b

Abb. 4a u. b. a Haut eines hellen Frosches kurz vor einer Injektion von 5 mg 5-OT; b dieselbe 90 min nach der Injektion

tion bleibt bei hypophysektomierten Fröschen aus, wodurch deutlich wird, daß die Verdunkelung in einer Reizwirkung auf die Hypophyse mit entsprechender ACTH-Ausschüttung ihre Erklärung findet.

Tierversuche mit Lysergsäurediäthylamid wurden gleichfalls durchgeführt.

Weiterhin wurde die Möglichkeit eines ähnlichen endokrinen Wirkungsmechanismus bei der Entstehung der Hautpigmentationen von Carcinoidkranken besprochen.

Literatur. ERSPAMER: Rendiconti Scientifici Fammitalia I 1954: Il sistema cellulare enterochromaffine e l'enteramina. — FEYRTER: Über diffuse endocrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — Wien. Ärzetagg. für Volkskrkh., Kongr.ber. S. 168, 1949. — FISCHER: Zootria Rev. med.-vet. Chile 3, 5 (1953). — HALBERG: Amer. J. Physiol. 179, 309 (1954). — HOGGEN and STONE: Proc. Roy. Soc. Lond. 108 (1930). — JORES: Z. exper. Med. 87, 266 (1953). — JORES u. BECK: Z. exper. Med. 94, 293 (1934). — JORES u. WILL: Z. exper. Med. 94, 389 (1934). — Handbuch der inneren Medizin, Bd. VII/1, S. 2. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — KAHR: Acta neurovegetativa (Wien) 12, 99 (1955). — Klin. Med. (Wien) 11, 341 (1956). — LANDGREBE and WARING: J. of Exper. Physiol. 31, 31 (1941). — New York: Academic Press 1950. — NEUHOLD u. LEMBECK: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 226, 456 (1955). — OSTWALD: Kleine Farbtafel. Grauwertskala: Ostwald Verlag 1947. — PERNOW: Lancet 1954 I, 951. — RAPPORT: J. of Biol. Chem. 180, 961 (1952). — RATZENHOFER u. LEMBECK: Z. Krebsforsch. 60, 169 (1954). — WINDISCH: Fotoschule 1954. — WOOLLEY and SHAW: Brit. Med. J. 1954, 122.

ELLIPTOCYTEN

Von

F. JUNG

Aus der Geschwulstklinik der Charité (Direktor: Prof. GIETZELT) und dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Humboldt-Universität (Direktor: Prof. JUNG) zu Berlin

Elliptocyten, als rote Blutzellen mit elliptischem Querschnitt, finden sich beim Menschen mitunter als konstitutionelle Anomalie, die der Kliniker nicht allzu

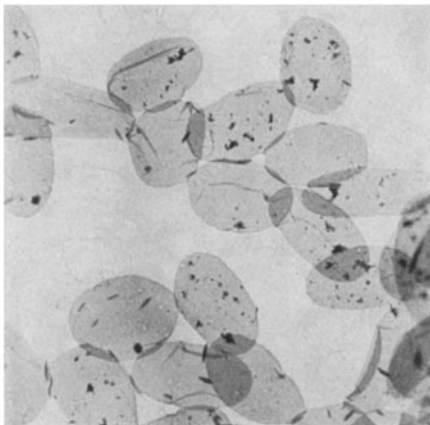


Abb. 1. Z 567. 2000fach, Osmiumfixation. Normale Guanakozellen

schwer zu nehmen scheint (vgl. L. HEILMEYER). Gelegentlich verbinden sie sich mit einem leichten Ikterus und einer Anämie. Wir haben in einem der-

ziert ist, die in Zusammenhang mit dem Kationen-transport der Zelle gebracht werden kann. Der Elliptocyt wäre somit eine Degenerationserscheinung mit einem recht konkreten Defekt. Nun ist schon lange bekannt, daß bei vielen Tieren die roten Blutzellen von Natur elliptisch sind; unter den Säugetieren trifft dies für das Kamel und seine Verwandten zu; die kernhaltigen Blutzellen anderer Vertebraten sind fast immer elliptisch. Man könnte daher dazu neigen, in der Elliptocytose eine entwicklungsgeschichtlich fundierte Anomalie zu suchen und keine eigentliche Defekterscheinung. Dies war für uns eine der Veranlassungen, einmal elliptische Zellen aus der Säugerreihe einer näheren Betrachtung zu unterziehen; äußere Gründe führten zum Studium des Blutes eines Guanako, das zur Gruppe der Lamas gehört.

Das nur beschränkt zur Verfügung stehende Material genügte zur Durchführung osmotischer Tests, für die elektronenoptische Untersuchung und für Stoffwechselstudien. Über die letzteren soll hier nicht berichtet werden, da bei dem sehr differenten Stoffwechsel der roten Blutzellen der verschiedenen Säugerarten für unsere Fragestellung doch kein Moment gewonnen werden konnte. Alle elektronenoptischen Auf-

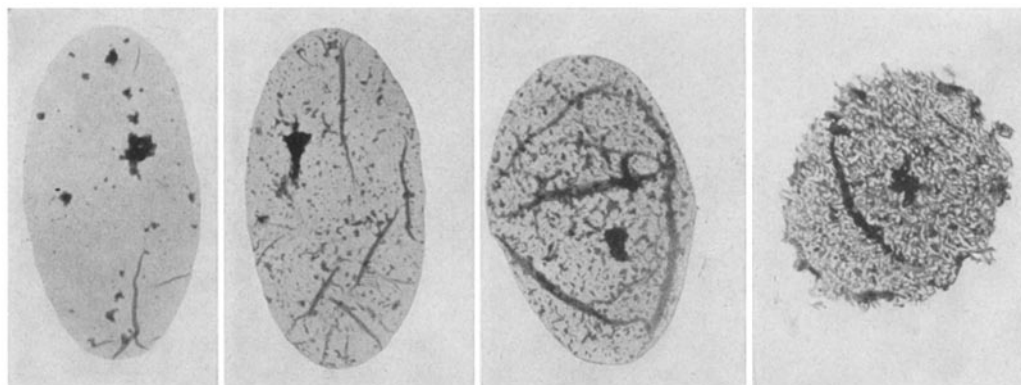


Abb. 2. Thermische Zerstörung der Guanakozelle. Behandlungsdauer 10 min in erwärmter Tyrodelösung, dann Isolierung und Darstellung der Membran: 6000fach, Osmiumfixation, 2542: Kontrolle; 2581: 48,5°; 2589: 53,5°; 2593: 60°.

artigen Fall neben der Formanomalie auch konkrete funktionelle Defekte der Zelle feststellen können, die ihr Korrelat in gewissen Veränderungen des elektronenoptischen Bildes der Membran fanden (JUNG u. a.). Die von uns beobachteten Phänomene haben wir so gedeutet, daß beim Elliptocyten eine Strukturkomponente der roten Blutzelle verändert oder redu-

ziert wurden mit einem Mikroskop der Carl Zeiss AG., Jena, durchgeführt, das vor einem bisher verwandten elektromagnetischen Gerät eindeutige Vorzüge besaß.

Elektronenoptische Aufnahmen von Elliptocyten menschlichen Ursprungs werden hier nicht wiedergegeben; es sei auf unsere frühere Mitteilung ver-