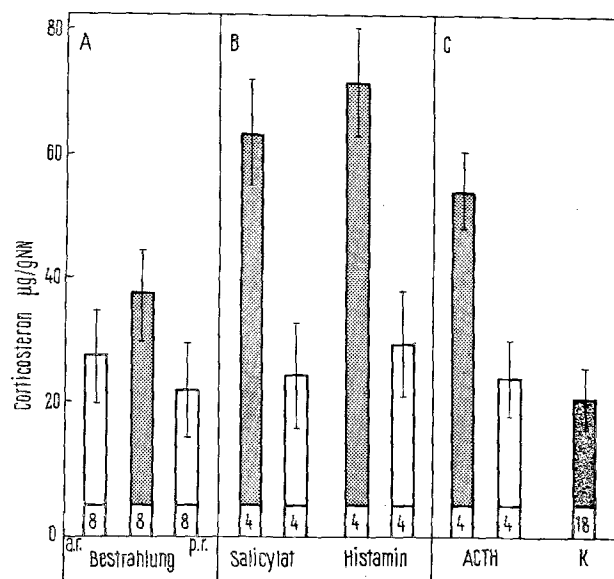


Hemmwirkung von Cysteamin auf den Corticosterongehalt der Nebennieren von Ratten nach Stress-Einwirkung

Die Hemmwirkung von Pharmaka auf den Anstieg der Nebennierenrinden (NNR)-Aktivität hat seit der Entdeckung von Amphenon und Metyrapon zunehmend Beachtung gewonnen¹⁻⁴. Wir haben kürzlich bei Ratten gefunden, dass der nach einer Ganzkörper-Röntgenbestrahlung (GKB) auftretende Anstieg des Corticosteron-gehalts in den Nebennieren (NN) und im Blut durch Injektion von Cysteamin vor der Bestrahlung gehemmt wurde^{5,6}. Cysteamin ist ein hochwirksamer Strahlenschutzstoff; wir hielten den beobachteten adrenostatischen Effekt deshalb zunächst für eine Strahlenschutz-wirkung. Jetzt wurde die Cysteaminwirkung auf die NNR-Funktion näher geprüft. Dabei ergab sich, dass dieser Stoff ganz allgemein den mit Stress-Reaktionen einhergehenden Corticosteronanstieg in den NN und im Blut hemmt.



Hemmung des Corticosteronanstiegs in den Nebennieren nach Einwirkung pharmakologischer Stressoren durch Cysteamin. Männl. Ratten. Cysteamin 100 mg/kg i.p.: für Bestrahlung entweder unmittelbar vor (a.r.) oder nach (p.r.) der Ganzkörper-Röntgenbestrahlung; für Salicylat, Histamin und ACTH 30 oder 60 min vor der Wirkstoffinjektion. Weitere Einzelheiten und Zeitpunkt der Corticosteronbestimmung vergl. Methodik. Schwarze Säulen: Pharmaka, kein Cysteamin. Weiße Säulen: Pharmaka, vorher Cysteamin. Schraffierte Säule: Kontrolltiere, kein Cysteamin. Zahlen am Grunde der Säulen gleich Zahl der Versuchstiere/Gruppe. Mittelwert und Standardabweichung.

Methodik: Versuchstiere: Erwachsene männliche Ratten, Inzuchtstamm. Ernährung: Altromin R, Leitungswasser ad libitum. – Stressoren: 1. Ganzkörper-Röntgenbestrahlung (GKB), 1000 R = LD 100/30 d. 2. Natrium-Salicylat, 300 mg/kg i.p. 3. Histamin, 7,5 mg/kg i.p. 4. ACTH (Synacthen®), 5 IE/kg i.p. Cysteamin wurde als Hydrochlorid benutzt und in physiologischer Kochsalzlösung gelöst; die Dosisangaben beziehen sich auf die freie Base. Die Corticosteronbestimmungen (Schwefelsäure-Fluoreszenzmethode nach MONCLOA et al.⁷) wurden vorgenommen, wenn der Corticosteronanstieg maximal war: 150 min nach Bestrahlung; 30 min nach Salicylat oder Histamin; 60 min nach ACTH. Statistik: Student t-Test.

Versuchsergebnisse. Zunächst wurde geprüft, ob die Hemmwirkung von Cysteamin auf den Corticosteronanstieg in den NN nach GKB eine Strahlenschutzwirkung darstellt. In diesem Falle müsste Cysteamin bei Injektion nach der Bestrahlung unwirksam sein. Es ergab sich, dass es bei dieser Anwendungsweise ebenso stark wirkte wie bei Anwendung vor der Bestrahlung (Figur A). Die Hemmung des Corticosteronanstiegs ist also keine Strahlenschutz-wirkung, sondern Cysteamin muss die nach einer GKB auftretende Stress-Reaktion der NNR in anderer Weise beeinflussen.

Diese Befunde legten die Annahme nahe, dass Cysteamin auch nach Einwirkung andersartiger Stressoren den Corticosteronanstieg hemmen könnte. Um dies zu prüfen, benutzten wir Natrium-Salicylat und Histamin als pharmakologische Stressoren. Der durch diese Substanzen hervorgerufene Corticosteronanstieg in den NN wurde durch Cysteamin ebenfalls gehemmt (Figur B).

Die Aktivierung der NNR durch Pharmaka erfolgt ebenso wie nach Einwirkung anderer Stressoren (chirurgischer und psychischer Stress u.a.) über eine Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse, das auf dem Blutweg in die NN gelangt. Wir fanden nun, dass auch der

¹ R. HERTZ, M. J. ALLEN, J. A. SCHRICKER, F. G. DHYSE und L. F. HALLMANN, Recent prog. Horm. Res. 77, 119 (1955).

² J. J. CHART, H. SHEPPARD, M. J. ALLEN, W. L. BENCZE und R. GAUNT, Experientia 14, 151 (1958).

³ R. NEHER und F. W. KAHNT, a: Proc. Second Int. Pharmac. Meeting 1963, 4, 209 (1965). b: Experientia 27, 959 (1971).

⁴ E. F. PFEIFFER, F. GARMENDIA und E. VAUBEL, Acta endocr. (Copenh.) Suppl. 67, 74 (1962).

⁵ K. FLEMMING und B. GEIERHAAS, Int. J. Radiat. Biol. 73, 13 (1967).

⁶ B. GEIERHAAS und K. FLEMMING, Acta radiol., Suppl. 370, 137 (1971).

⁷ F. MONCLOA, G. G. PERON und R. I. DORFMAN, Endocrinology 65, 717 (1959).

Tabelle I. Dauer der Hemmwirkung von Cysteamin auf den durch ACTH hervorgerufenen Corticosteronanstieg in den Nebennieren

	Zeitabstand zwischen Cysteamin-Injektion und Corticosteronbestimmung in Stunden				
	1,1	2,5	4	13	24
Prozentuale Hemmung der ACTH-Wirkung (Corticosteronanstieg) durch Cysteamin (%)	33	58*	69*	22	0

Männl. Ratten. Cysteamin 100mg/kg i.p.; danach zu verschiedenen Zeiten 5 IE ACTH/kg. Jeweils 1 h nach der ACTH-Injektion Corticosteronbestimmung. Die Messwerte für die nur mit ACTH behandelten Kontrolltiere wurden gleich 100% gesetzt. Signifikanz: * $P < 0,001$.

Tabelle II. Dosisabhängigkeit der Hemmwirkung von Cysteamin auf den durch Histamin hervorgerufenen Corticosteronanstieg in den Nebennieren

		Cysteamin		
		100 mg/kg	50 mg/kg	12,5 mg/kg
Prozentuale Reduktion der Histaminwirkung zu verschiedenen Zeiten nach Injektion von Cysteamin (%)	35 min	10	17	0
	60 min	36 ^b	8	0
	150 min	62 ^c	62 ^c	25 ^a

Vorbehandlung mit Cysteamin; nach 5,30 und 120 min Injektion von Histamin, 7,5 mg/kg; nach weiteren 30 min Corticosteronbestimmung. Die Messwerte für die nur mit Histamin behandelten Kontrolltiere wurden gleich 100% gesetzt. Signifikanz: ^a $P < 0,05$; ^b $P < 0,01$; ^c $P < 0,001$.

durch exogenes ACTH hervorgerufene Corticosteronanstieg durch Cysteamin verhindert wurde (Figur C). Cysteamin ist also fähig, Stress-Reaktionen des Hypophysen-NNR-Systems unspezifisch zu hemmen. Bei keiner der mit Cysteamin behandelten Versuchsgruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied zu den Werten für die unbehandelten Kontrollen. Die Cysteaminwirkung kommt also einer Blockade der NNR gleich.

Es erschien von Interesse, die Dauer und die Dosisabhängigkeit der Cysteaminwirkung auf die NNR zu untersuchen. Versuche zur Wirkungsdauer ergaben, dass die Hemmung des Corticosteronanstiegs 4 h nach der Injektion maximal war; es ist bemerkenswert, dass sie auch nach 12 h noch nachweisbar war (Tabelle I).

Die bisher angewandte Cysteamindosis von 100 mg/kg liegt an der Grenze der Verträglichkeit. Wir prüften deshalb auch kleinere Dosen, die keine toxischen Nebenwirkungen zeigten. Es ergab sich sowohl mit der Hälfte (50 mg/kg) als auch mit einem Achtel (12,5 mg/kg) der bisherigen Dosis noch eine Hemmung des Corticosteronanstiegs in den NN nach Stress-Einwirkung (Tabelle II). Der Beginn und die Dauer der Cysteaminwirkung war somit dosisabhängig. Der adrenostatische Effekt der hohen Cysteamindosis trat früher und stärker ein als derjenige der niedrigeren Dosis.

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass Cysteamin bei Ratten den mit Stress-Reaktionen einhergehenden Anstieg des Corticosterongehaltes in den NN hemmt. Über seinen Angriffspunkt in diesem Organ sagen sie jedoch nichts aus. Die Substanz schädigt die Membranen von Zellen⁸ und auch von Mitochondrien, was zum Austritt von Enzymen in das Zellplasma führen kann⁹. Darüber hinaus hat sie zahlreiche weitere biochemische

und pharmakologische Wirkungen (Bacq⁹), wodurch sie vielleicht die Corticosteroidsynthese beeinflussen könnte. Wir werden diese Möglichkeit experimentell überprüfen.

Für den Wirkungsmechanismus des Cysteamins ist von Interesse, dass sein Oxydationsprodukt Cystamin gleichartig auf die NN wirkte, obwohl es keine reduzierende Sulfhydryl-Gruppe enthält. Das ebenso wie Cysteamin eine freie Sulfhydryl-Gruppe enthaltende Cystein war dagegen unwirksam. Die Sulfhydryl-Gruppe allein dürfte für die Hemmwirkung von Cysteamin auf die NNR also nicht verantwortlich sein¹⁰.

Summary. In rats, cysteamine has an inhibiting effect on the corticosterone increase in the adrenals and blood following stress. It is discussed whether cysteamine might interfere with the corticosteroids synthesis.

K. FLEMMING und B. GEIERHAAS

*Institut für Biophysik und Strahlenbiologie der Universität Freiburg i. Br., Abteilung Pharmakologie und Strahlenbiologie im Heiligenberg-Institut
Albertstrasse 23, D-7800 Freiburg (Germany),
23. Dezember 1971.*

⁸ K. FLEMMING, *Strahlentherapie* 116, 404 (1961).

⁹ Z. M. BACQ und P. VAN CANEGHEM, in *Radiation Damage and Sulfhydryl Compounds* (Panel Proc. Series. International Atomic Energy Agency, Vienna 1969), p. 141.

¹⁰ Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft, Bonn, durch eine Beihilfe (St. Sch. No. 257) finanziell unterstützt.

A New Endocrine Cell Type of the Human Pancreatic Islets

Three types of endocrine cells, i.e., the A, B and D cells have so far been identified in the human pancreatic islets using histochemical techniques. Electron microscopic studies of some authors showed the islets to contain only 2 types of endocrine cells¹⁻³ whereas more recent studies reported 3 endocrine cell types^{4,5}. In addition to A and B cells, DECONINCK et al⁶ found 3 additional endocrine cell types (III, IV, V). Corresponding cell types have also been found in the mucosa of the gastrointestinal tract. This study is concerned with a description of a new hitherto undescribed endocrine cell type in the human pancreatic islets.

Specimens of the tail of the human pancreas were fixed in 5% phosphate-buffered glutaraldehyde (pH 7.4) and postfixed in 1% osmium tetroxide, dehydrated and embedded in Vestopal W. Ultrathin sections were contrasted with uranyl acetate and lead citrate.

The pancreatic islets were found to contain cells with the known ultrastructural characteristics of the A, B, D, G⁷ and 'enterochromaffin' cells⁸. In addition, the islets contained cells with small secretory granules (diameter 120–240 nm), which displayed a finely granular core and a closely-applied limiting membrane. Free ribosomes and occasional elongated mitochondria were found in the