

## **Reversible Linsentrübungen bei Wistar-Ratten nach einmaliger Applikation von Serotonin**

U. DIETZE und S. TILGNER

Augenklinik (Direktor: Prof. HEYDENREICH) der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Die Literatur verzeichnet zahlreiche Agenzien, die unter bestimmten Voraussetzungen bei Mensch oder Versuchstier zu einer Kataraktentwicklung Anlass geben können. Nach entsprechender Applikation führen viele dieser Verbindungen zu bleibenden, manche jedoch nur zu reversiblen Linsentrübungen.

Diese passageren Katarakte, teils experimentell erzeugt, teils im Verlauf medikamentöser Therapie beobachtet, sind für die klinische und experimentelle Medizin gleichermassen interessant. Die Reihe bisher bekannt gewordener Mittel und Wege der Induktion reversibler Linsentrübungen erscheint allerdings bemerkenswert heterogen. Sie reicht von Kochsalz und Xylose über Carbromal, Cholinesterase-Inhibitoren, Chlorpromazin, Pethidin und Levorphanol bis zu Katecholaminen [SBORDONE, 1953; VAN HEYNINGEN, 1959; CRAWFORD, 1959; DIAMANT, 1954; HARRISON, 1960; AXELSSON und HOLMBERG, 1966; DEROETHI, 1966; SHAFFER und HETHERINGTON, 1966; DELONG *et al.*, 1965; SMITH *et al.*, 1966; WEINSTOCK und STEWART, 1961; WEINSTOCK *et al.*, 1958, 1963, und andere].

Nur bei wenigen dieser Agenzien wurden vorübergehende Linsentrübungen schon nach einmaliger Applikation einer hinreichend hohen Dosis beobachtet (Adrenalin, Analgetika der Morphingruppe, Chlorpromazin). Zu dieser Gruppe ist auch die Kombination Phenelzin-Serotonin zu zählen, deren kataraktogenen Effekt TILGNER und KUSCH [1969] bei Ratten beschrieben. Die Angaben der zuletzt genannten Autoren werden im folgenden durch den Nachweis erweitert, dass eine genügend hohe Dosis von Serotonin allein bei Wistar-Ratten zu prinzipiell gleichartigen Befunden führt.

### *Material und Methode*

Als Versuchstiere dienten 33 männliche und 20 weibliche Wistar-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 280 g. Standardisiertes Pellet-Futter (Mischfutterwerk Altglienicke, Rezeptur K) und Wasser standen *ad libitum* zur Verfügung. Serotonin (5-Hydroxytryptamin) als Kreatininsulfat (Schuchardt bzw. Merck) wurde in Aqua bidest. gelöst und als 0,8%ige Lösung subkutan appliziert. Die Ratten erhielten eine einmalige Injektion von 80 mg/kg Körpergewicht (KG). Anschliessend wurden die Augen der Tiere alle 10–15 min mit der Hammer- und der Spaltlampe untersucht.

### *Ergebnisse*

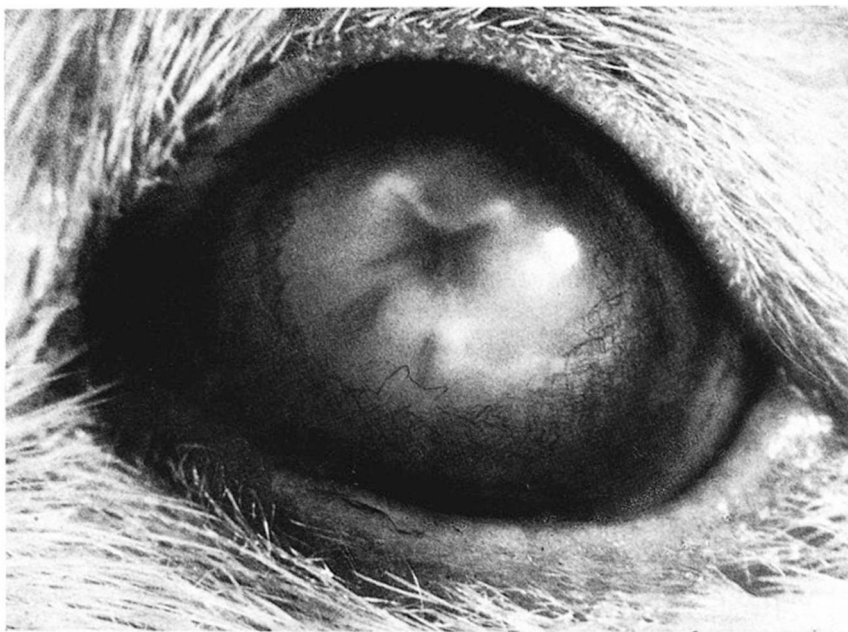
Bereits 5–10 min nach subkutaner Applikation von 80 mg Serotonin/kg KG kam es zur Ausbildung folgender Allgemeinsymptome:

1. Rötung der Ohrmuscheln.
2. Herabsetzung der allgemeinen Motilität.
3. Nachlassen der Reaktion auf taktile Reize.
4. Auffällige Intensivierung der Atmung.
5. Reduktion des Lidschlages.
6. Anisokorie, jedoch nicht bei allen Tieren.

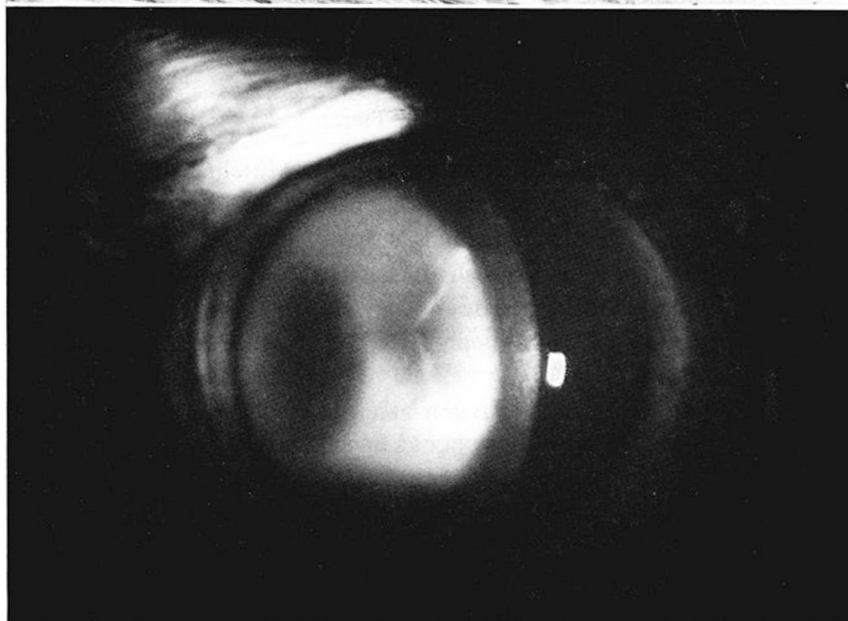
Die ersten Zeichen einer Katarakt wurden im Mittel  $64 \pm 8$  min ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ ) nach der Serotonininjektion beobachtet. Die Eintrübung begann überwiegend gleichmässig diffus, seltener ungleichmässig wolkig und betraf fast ausschliesslich die vorderen Rindenschichten. Dabei kam es zu einer deutlichen Markierung der Y-Figur des vorderen Linsensternes, dessen Strahlenenden sich durch stecknadelkopfgrosse, relativ dichtere Opazitäten abzeichneten (Abb. 1 und 2).

Die Intensität der Trübung nahm zunächst zu, erreichte binnen individuell variabler Frist ihren Höhepunkt und nahm dann in der Folge allmählich ab. Zuletzt schwanden die erwähnten Verdichtungspunkte an den Enden der vorderen Linsennähte, wonach der Aufhellungsprozess abgeschlossen war und die Linse wieder völlig transparent erschien. Die Zeitspanne zwischen Beginn und vollständiger Aufhellung der Linsentrübung betrug durchschnittlich wenig mehr als 90 min ( $95 \pm 20$  min).

22 von insgesamt 53 Versuchstieren (11/33 ♂♂ und 11/20 ♀♀) reagierten in der beschriebenen Weise mit einer passageren Katarakt. In 10 von 18 Fällen beiderseitiger Trübung verhielten sich rechtes und linkes Auge, besonders in den Anfangs- und Endphasen, nicht synchron. Seitendiffe-



1



2

*Abb. 1.* Reversible Katarakt bei einer Wistar-Ratte nach subkutaner Injektion von 80 mg Serotonin/kg KG. Übersichtsaufnahme.

*Abb. 2.* Reversible Katarakt bei einer Wistar-Ratte nach subkutaner Injektion von 80 mg Serotonin/kg KG. Spaltlampenaufnahme.

renzen in der Trübungsdichte waren nicht selten. Bei 4 Ratten blieb die Kataraktentwicklung auf ein Auge beschränkt.

### *Diskussion*

Einmalige subkutane Injektion von 80 mg Serotonin/kg KG führte bei einem Teil der verwendeten Wistar-Ratten (22/53) zur Ausbildung einer passageren Katarakt, die sich in jedem Falle als völlig reversibel erwies. Positive Reaktionen waren bei weiblichen Tieren relativ häufiger als bei Männchen. Die Differenz der Erfolgsziffern muss jedoch vorerst als zufällig beurteilt werden.

Die beobachteten Linsentrübungen entsprachen in allen wesentlichen Merkmalen jenen, die bei Ratten durch kombinierte Applikation von Phenelzin und Serotonin erzeugt werden können. TILGNER und KUSCH [1969], die den Einfluss abgestufter Dosierungen dieser Wirkstoffkombination auf die Rattenlinse beschrieben, sahen indessen nach alleiniger Injektion von 20 bzw. 40 mg Serotonin/kg KG keinerlei klinisch nachweisbare Veränderungen. Dagegen konnten sie bei mehr als der Hälfte der Tiere schon durch 10 mg Serotonin/kg KG teilweise massive Katarakte induzieren, wenn zuvor pro kg KG 12,5 mg des MAO-Hemmers Phenelzin ( $\beta$ -Phenylaethylhydrazinium-hydrogensulfat) gegeben worden waren. Angesichts der Tatsache, dass Serotonin allein erst in etwa 8facher Dosierung zu vergleichbaren Resultaten führt, dürfte der Wirkung des Phenelzin eine weit stärkere Bedeutung beizumessen sein, als TILGNER und KUSCH [1969] annahmen.

Sehr hohe Serotoninindosen allein und erheblich niedrigere Serotonindosen in Kombination mit Phenelzin führen bei Wistar-Ratten zu klinisch übereinstimmenden Linsenveränderungen und Allgemeinsymptomen. Das klinische Bild liefert somit keinen Anlass, prinzipielle Unterschiede in den zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen zu vermuten. Welcher Art die sicherlich komplexen Prozesse sind, deren Ablauf die beobachtete Eintrübung und ihre anschließende Rückbildung bewirkt, ist noch unbekannt.

### *Zusammenfassung*

Einmalige subkutane Injektion von 80 mg Serotonin (5-Hydroxytryptamin)/kg Körpergewicht führte bei 22 von 53 Wistar-Ratten zu einer reversiblen Katarakt. Die mittlere Latenzzeit betrug  $64 \pm 8$ , die durchschnittliche Trübungsdauer  $95 \pm 20$  min. Die klinischen Befunde werden beschrieben und diskutiert.

### Summary

One subcutaneous injection of 80 mg serotonin (5-hydroxytryptamine) per kg of bodyweight produced a reversible cataract. Average latent time was  $64 \pm 8$ , the average duration of opacities was  $95 \pm 20$  min. The clinical findings were described and discussed.

### Résumé

Une injection sous-cutanée unique de 80 mg de sérotonine/kg (5-hydroxytryptamine) a provoqué chez 22 sur 53 rats Wistar, une cataracte réversible. Le temps moyen de latence était de  $64 \pm 8$ , le temps moyen du trouble  $95 \pm 20$  min. Description et discussion des aspects cliniques.

### Literatur

- AXELSSON, A. and HOLMBERG, A.: The frequency of cataract after miotic therapy. *Acta ophthal.*, Kbh. 44: 421-429 (1966).
- CRAWFORD, R.: Toxic cataract. *Brit. med. J.* ii: 1231-1232 (1959).
- DELONG, S. L.; POLEY, B. J., and MCFARLANE, J. R., jr.: Ocular changes associated with long-term chlorpromazine therapy. *Arch. Ophthal.*, Chicago 73: 611-617 (1965).
- DEROETH, A., jr.: Lens opacities in glaucoma patients on phospholine iodide therapy. *Amer. J. Ophthal.* 62: 619-628 (1966).
- DIAMANT, H.: Cataract due to cholinesterase inhibitors in the guinea-pig. *Acta ophthal.*, Kbh. 32: 357-361 (1954).
- SBORDONE, G.: Ricerche sperimentali sulla concentrazione dei cloruri nell'umore acqueo e trasparenza del cristallo. *Ann. Ottal.* 79: 55-63 (1953).
- SHAFFER, R. N. and HETHERINGTON, J., jr.: Anticholinesterase drugs and cataract. *Amer. J. Ophthal.* 62: 613-618 (1966).
- SMITH, A.; GAVITT, J., and KAPLAN, M.: Some relationships between catecholamines and morphine-like drugs. *Rec. Adv. biol. Psychiat.* 6: 208-213 (1963).
- SMITH, A. A.; GAVITT, J. A., and KARMIN, M.: Lenticular opacities induced in mice by chlorpromazine. *Arch. Ophthal.*, Chicago 75: 99-101 (1966).
- TILGNER, S. und KUSCH, T.: Untersuchungen über reversible Linsentrübungen bei Ratten und Mäusen nach kombinierter Applikation von Phenelzin und Serotonin. *Ophthalmologica* 159: 211-222 (1969).
- VAN HEYNINGEN, R.: Metabolism of xylose by the lens *in vivo* and *in vitro*. *Biochem. J.* 73: 197-207 (1959).
- WEINSTOCK, M. and STEWART, H. C.: Occurrence in rodents of reversible drug-induced opacities of the lens. *Brit. J. Ophthal.* 45: 408-414 (1961).
- WEINSTOCK, M.; STEWART, H. C., and BUTTERWORTH, K. R.: Lenticular effect in mice of some morphine-like drugs. *Nature, Lond.* 182: 1519 (1958).
- WEINSTOCK, M.; STEWART, H. C., and BUTTERWORTH, K. R.: The action of drugs on the formation of transient lens opacities. *Exp. Eye Res.* 2: 28-32 (1963).
- Sonderdrucke erhältlich von: U. DIETZE und Dr. S. TILGNER, Universitäts-Augenklinik, Bachstrasse 18, X-69 Jena (DDR)