

## Über den Einfluß anaboler Steroide auf den normalen und denervierten Skeletmuskel\*

D. PONGRATZ und F. MITTELBACH

II. Medizinische Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL)

Eingegangen am 27. November 1967

### *On the Influence of Anabolic Steroids on Normal and Denervated Muscle*

**Summary.** Normal murine skeletal muscle hypertrophies on therapy with methenolone-oenanthate or nandrolone decanoate to the same degree as in physical training. No remarkable atrophy in denervated muscle develops, at least up to eight weeks after denervation if anabolic steroids are given.

**Zusammenfassung.** Unter der Applikation sowohl von Methenolonönanthat, als auch von Nandrolondecanoat wird der normale Skeletmuskel der Maus zu einer deutlichen Hypertrophie angeregt, wobei das Ausmaß dieser Hypertrophie einem Trainingseffekt gleichkommt. Die Atrophie des denervierten Muskels kann, wenigstens über die Beobachtungszeit von 8 Wochen, wesentlich hinausgehalten werden.

Schon seit langem wurde eine direkte Beziehung zwischen der Muskelmasse des Körpers und der Wirkung der androgenen Hormone vermutet und durch mancherlei Beobachtungen gestützt.

Dieser sog. myotrope Effekt der männlichen Geschlechtshormone konnte aber erst therapeutisch angewandt werden, als es gelungen war, synthetisch ähnliche Verbindungen herzustellen, bei denen aber die fördernde Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel ganz im Vordergrund steht und die kaum mehr eine androgene Wirkungskomponente besitzen, die sog. anabolen Hormone. Seitdem mehren sich auch die Veröffentlichungen über die therapeutische Anwendung anaboler Hormone bei den verschiedensten Myopathien. Dabei scheint aus klinischer Sicht der therapeutische Effekt bei den idiopathischen, primären Muskelaffektionen seinem Wesen nach höchstens symptomatisch zu sein, und darauf zu beruhen, daß das noch intakte Muskelparenchym zu einer Hypertrophie angeregt wird. Bei spinalen und neuralen Muskelatrophien dagegen bestehen Anhaltspunkte für echte Erfolge, sofern es sich nicht um chronische oder progredient verlaufende Prozesse handelt (ausführliche Literaturzusammenstellung bei PONGRATZ, 1967).

*Morphologische Befunde* über die Wirkung der Anabolika am Skeletmuskel liegen nur spärlich vor. KOCHAKIAN (1959) berichtet von der Abnahme des Muskelfaserquerschnittes nach Kastration von Mäusen, Ratten und Meerschweinchen, und deren rückläufiger Veränderung unter Androgensubstitution. HETTINGER (1959) beschreibt die Zunahme der Muskelfaserquerschnitte an Hunden unter Testosteronapplikation, was, wie er in einer zweiten Arbeit zeigen konnte (1960), das morphologische Korrelat für einen echten Kräftezuwachs um etwa 15% darstellt.

Nicht untersucht wurde jedoch bisher der denervierte und somit der Atrophie anheimfallende Muskel unter anabolen Steroiden, sowohl für sich, als auch im Vergleich zum normalen und zum besonders belasteten und somit trainierten

\* Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Friedrich Baur-Stiftung, München, und der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Muskel. Damit hat man aber im Tierexperiment die Möglichkeit eines echten Modellversuches für neurogene Muskelaffektionen.

### Methodik

Als Versuchstiere fanden männliche Albinomäuse Verwendung. In 4 Gruppen wurde der Einfluß anaboler Steroide sowohl auf den normalen, als auch auf den denervierten Muskel unter weiter unten noch näher zu beschreibenden Versuchsbedingungen untersucht. Da die neurogene Atrophie durch Denervierung eines Hinterbeines erreicht wurde, konnte am anderen Hinterbein gleichzeitig ein Trainingseffekt durch die besondere Belastung erzielt werden, wodurch weiterhin das Studium der Verhältnisse eines funktionell stark belasteten Muskels unter anabolen Hormonen ermöglicht wurde.

Im einzelnen wurde folgender Weg eingeschlagen:

*Versuch 1.* Bei der Hälfte der verwendeten Mäuse (Durchschnittsgewicht 30 g) wurde der Nervus ischiadicus des rechten Hinterbeines reseziert. Der Eingriff wurde unter Äthernarkose durchgeführt. Zur Vermeidung einer Reinnervation wurde ein Stück des Nervs von mindestens 0,5 cm entfernt. Bei allen Tieren entwickelte sich ein deutliches Nachziehen des rechten Hinterbeines. Nun wurden die Mäuse in 4 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1 und 2: denervierte Mäuse.

Gruppe 3 und 4: nicht denervierte Mäuse.

Die Mäuse der Gruppen 2 und 4 wurden zweimal wöchentlich mit Methenolonönanthat (1-Methyl-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androst-1-en-3-on-17 $\beta$ -Önanthat) gespritzt. Sie bekamen jeweils 0,25 mg subcutan am Rücken injiziert. (= 0,25 ml einer mit steriles Olivenöl 100fach verdünnten Ampulle Methenolonönanthat, die 1 ml à 100 mg enthält.) Daraus ergibt sich eine Dosierung von nicht ganz 2,4 mg/kg/die.

Die Versuchsdauer betrug 8 Wochen. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Tiere dekapitiert. Dann wurden folgende Muskeln zur histologischen bzw. histochemischen Untersuchung entnommen:

M. gastrocnemius des rechten Hinterbeines,

M. gastrocnemius des linken Hinterbeines,

M. rectus femoris ventralis des rechten Hinterbeines,

M. rectus femoris ventralis des linken Hinterbeines.

Bei der Entnahme wurde besonders darauf geachtet, daß das Material nicht durch Pinzettendruck oder -zug beschädigt wurde.

*Versuch 2.* Wie in Versuch 1 wurde auch hier bei der Hälfte der Mäuse der Nervus ischiadicus des rechten Hinterbeines durchtrennt. Die Gruppeneinteilung entsprach der im Versuch 1. Die Tiere der Gruppen 2 und 4 wurden nun zweimal wöchentlich mit Nandrolondecanoat (19-nor-androst-4-en-17 $\beta$ -ol-3-on-17 $\beta$ -decanoat) gespritzt. Es wurden ihnen jeweils 0,25 mg der Substanz subcutan am Rücken injiziert. (= 0,5 ml einer mit steriles Olivenöl 10fach verdünnten Menge von 1 cm<sup>3</sup> Nandrolondecanoat, die 5 mg enthält.) Daraus ergibt sich die gleiche Dosierung, wie bei Versuch 1: etwa 2,4 mg/kg/die. Die Versuchsdauer betrug ebenfalls 8 Wochen. Im Rahmen der weiteren *histologischen* Aufarbeitung wurden die entnommenen Muskeln im Anschluß an die Formalin-Fixierung nach der Methode von v. HIRSCH und BOELLAARD (1958), modifiziert von ERBSLÖH und DIETEL (1959), in Methacrylat eingebettet und zu 5  $\mu$  dicken Schnitten verarbeitet. Als Routinefärbung wurde die van Gieson-Färbung verwendet.

Von jedem Muskel wurden mit dem Ocularmikrometer an einem genau orthograd getroffenen Querschnitt in mehreren Präparaten jeweils 1000 Muskelfasern ausgezählt, und die erhaltenen Werte auf 100 Fasern bezogen.

Ein Teil des in Versuch 1 und 2 an gefallenen Materials wurde zur *histochemischen* Aufarbeitung jeweils sofort nach der Entnahme durch Eintauchen in flüssige Luft eingefroren und anschließend in der Tiefkühltruhe bei -20° C aufbewahrt. An den im Kryostaten angefertigten Schnitten von 10—20  $\mu$  Dicke wurden folgende enzymhistochemischen Untersuchungen durchgeführt:

1. *Succinatdehydrogenase-Nachweis* (SDH) nach NACHLAS u. Mitarb. (1958) mit Tetra-Nitro-BT als Indicator bei einer Inkubationszeit von 60 min bei 37° C.

2. *Cytochromoxydase-Nachweis* (CCO) nach BURSTONE (1959) mit Paraaminodiphenylamin als Substrat bei einer Inkubationszeit von 120 min bei Zimmertemperatur.

3. *Glyceraldehydphosphatdehydrogenase-Nachweis* (GAPDH) nach PETTE mit Tetra-Nitro-BT als Indicator und einer Inkubationszeit von 10 min bei Zimmertemperatur.

4. *Phosphorylase-Nachweis* (Ph) nach TAKEUCHI (1956) mit 60 min Inkubationszeit bei 37° C.

5. *Adenosintriphosphatase-Nachweis* (ATPase) mit der Calcium-Cobalt-Methode nach PODYKULA und HERMAN (1955) bei einer Inkubationszeit von 30 min bei 37° C.

### Ergebnisse

Die histologische Untersuchung des denervierten Muskels zeigt eine gleichmäßige Atrophie der Muskelfasern. Die im normalen Muskel meist polygonal geformten Fasern haben sich abgerundet und erscheinen in ihrem Durchmesser erheblich verkleinert. Dieser Befund ist regelrecht einzuordnen in den aus einer Vielzahl von Einzeluntersuchungen zu rekonstruierenden, geradezu gesetzmäßig ablaufenden Vorgang der neurogenen Atrophie (MITTELBACH, 1966; PONGRATZ, 1967; SUNDERLAND und RAY, 1950; TOWER, 1939).

Sicher belegt ist, daß dieses Bild der neurogenen Atrophie mit dem der Inaktivitätsatrophie völlig identisch ist, was auch elektronenoptisch belegt werden konnte (WECHSLER und HAGER, 1961; WECHSLER, 1962). Somit handelt es sich bei der neurogenen Atrophie um nichts anderes, als um eine „Atrophie bei neurogener Inaktivität infolge Unterbrechung des Nervenkabels“ (MITTELBACH, 1966). In einigen der im Rahmen vorliegender Arbeit untersuchten Präparate war das Bild der uniformen Atrophie durch gelegentliche hypertrophische Fasergruppen unterbrochen, ein Befund, der sicher durch eine Restinnervierung zu erklären ist. Degenerative Zeichen im Sinne einer „unspezifischen sekundären Myopathie“ (MITTELBACH, 1966) waren mit Ausnahme der sog. „Target fibres“ nirgends zu finden, was auch bei einem total denervierten Muskel nicht zu erwarten steht.

Der denervierte Muskel unter der Applikation anaboler Hormone zeigte einen deutlichen Wiederanstieg der Faserdurchmesser. Um diesen Befund objektivieren zu können, wurde in den histologischen Präparaten der vier Versuchsgruppen mit Hilfe der Okularmikrometrie die Verteilung der Muskelfaserdurchmesser, bezogen auf jeweils 100 Fasern, ermittelt. Der Auswertung liegen von jedem Muskel mehrere Präparate zugrunde. Die graphische Darstellung zeigt die Ergebnisse im Vergleich. Dabei sind auf der Ordinate die Faserzahl und auf der Abszisse der Faserdurchmesser aufgetragen (Abb. 1).

Die Ergebnisse lassen erkennen, daß sich die Verteilung der Muskelfaserdurchmesser jeweils in Form einer Binomialkurve darstellt. Das Maximum der Verteilung für den normalen Mäusemuskel liegt einheitlich in vorliegender Versuchsanordnung bei 40  $\mu$ , das für den denervierten und in achtwöchigem Verlauf deutlich atrophierten Muskel bei 24  $\mu$ . [Das stimmt in etwa mit den Befunden von BANKER und DENNY-BROWN (1959) überein.] Unter der Gabe von anabolen Hormonen ist sowohl am normalen, als auch am denervierten Muskel ein deutlicher Anstieg des Verteilungsmaximums zu erkennen.

Aus den Kurvenbildern der Abb. 1 geht hervor, daß am normalen Muskel unter dem Einfluß der Anabolika der Kurvenverlauf als solcher leicht nach rechts gerückt ist, vor allem aber, daß die Kurve breiter und niederer verläuft. Dabei

verhalten sich beide geprüften Substanzen etwa gleichsinnig. Beim Methenolonönanthat ist der Effekt allerdings etwas ausgeprägter. Die Verteilungskurve des denervierten Muskels ohne anabole Hormone ist, wie bereits erwähnt, wesentlich nach links versetzt. Unter dem Einfluß der anabolen Steroide kommt es auch hier zu einer Rechtsverlagerung, so daß diese Kurve etwa in der Mitte zwischen der des denervierten und des normalen Muskels liegt. Außerdem erscheint auch hier wieder unter dem Einfluß der Anabolika der Kurvenverlauf breiter. Vor

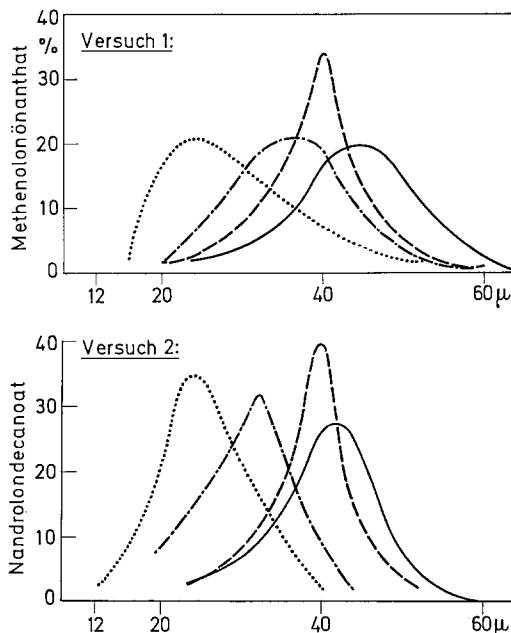


Abb. 1. Graphische Darstellung der Verteilung der Muskelfaserdurchmesser des normalen und denervierten Muskels unter Methenolonönanthat bzw. Nandrolondecanoat. .... Denervierter Muskel; - - - - - denervierter Muskel und anabole Hormone; - - - normaler Muskel; —— normaler Muskel und anabole Hormone

allem beim Methenolonönanthat zeichnet sich dies sehr deutlich ab. Hier kommt es fast zu einer Plateaubildung. In diesem Vergleich der Verteilungskurven kommt somit folgendes zum Ausdruck:

Der normale Muskel wird unter der Applikation dieser Substanzen zu einer Hypertrophie angeregt. Der Beweis dafür ist der Anstieg der Verteilungsmaxima von  $40 \mu$  auf  $46$ , bzw.  $42 \mu$ . Insbesondere aber fällt der denervierte Muskel unter anaboler Therapie wesentlich weniger der Atrophie anheim, als ohne den Einsatz dieser Substanzen. Ausdruck dafür ist die Tatsache, daß die Verteilungsmaxima, die nach achtwöchiger Atrophie normalerweise bei  $24 \mu$  liegen, auf diese Weise mit  $36$ , bzw.  $32 \mu$  wieder wesentlich den Verhältnissen am nicht denervierten Muskel (Verteilungsmaximum  $40 \mu$ ) angenähert werden. Die bei der gewählten Versuchsanordnung unschwer anzustellenden Vergleiche zwischen dem normalen Muskel und den Muskeln des nicht denervierten Hinterbeines der rechtsseitig ischiadicotomierten Tiere, also erhöht belasteten und somit auch trainierten

Muskeln, sowohl ohne anabole Hormone, als auch unter deren Einfluß, sind in Abb. 2 graphisch dargestellt. Der trainierte Muskel zeigt dabei als Ausdruck für die wesentliche Mehrarbeit, die er zu leisten hatte, eine deutliche Faserhypertrophie im Sinne einer kompensatorischen Anpassungshypertrophie. Bemerkenswert und interessant erscheint, daß sich die Faserverteilungskurve des trainierten Muskels mit der eines normalen, nicht trainierten, aber unter dem Einfluß von Methenolonönanthat hypertrophierten Muskels praktisch deckt, so daß vom Histogramm her die Wirkung der anabolen Hormone als Trainingseffekt gedeutet werden könnte. Der besonders trainierte Muskel zeigt erwartungsgemäß unter Methenolonönanthat eine weitere Zunahme des Faserdurchmessers, wobei der etwas schmälere Kurvenverlauf offensichtlich auf eine ganz gleichmäßige Hypertrophie hinweist. Damit ist auch gleichzeitig gezeigt, daß die gleichgerichteten

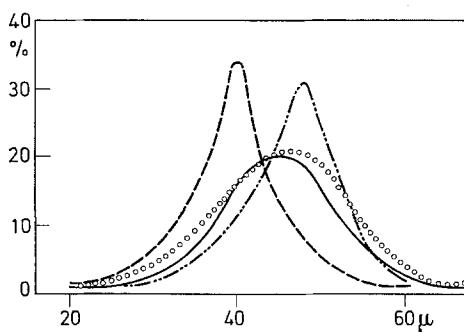


Abb. 2. Graphische Darstellung der Verteilung der Muskelfaserdurchmesser des normalen und trainierten Muskels unter Methenolonönanthat. ······ Trainierter Muskel; - - - - trainierter Muskel und anabole Hormone; — — — normaler Muskel; — — — normaler Muskel und anabole Hormone

Effekte, die einerseits durch verstärktes Muskeltraining, andererseits durch die Anwendung anaboler Steroide erzielt werden können, bei gemeinsamem Einsatz sich zu addieren imstande sind.

Die *histochemischen Reaktionen* zeigen am normalen Skelettmuskel ein typisches Verhalten. Der im wesentlichen untersuchte *Musculus gastrocnemius* der Maus ist ein sog. gemischter Muskel, d.h., er ist charakterisiert durch die Anwesenheit zweier verschiedener Fasertypen, die sich histochemisch deutlich differenzieren lassen (DUBOWITZ und PEARSE, 1960a, b, 1961). Die Fasern vom Typ I sind dadurch gekennzeichnet, daß sie besonders reich an intramitochondrial lokalisierten, oxydativen Enzymen (SDH, CCO) sind, während die cytoplasmatische Phosphorylase hier nur eine schwache Reaktion zeigt. Es handelt sich dabei in der Regel um die dünneren Fasern. Die Fasern vom Typ II sind die dickeren. Histochemisch zeichnen sie sich durch eine schwache Reaktion der oxydativen und eine starke der plasmatischen Enzyme aus. Etwas andere Verhältnisse findet man am roten *Musculus soleus*, der in den histochemischen Reaktionen ein insgesamt stärkeres Ansprechen auf oxydative Enzyme und eine schwächere Reaktion der Phosphorylase, d.h., eine geringere Unterschiedlichkeit der Fasertypen und somit ein einheitlicheres histochemisches Bild aufweist (NACHMIAS und PADYKULA, 1958).

Deshalb wurde auch bei der Auswertung besonders darauf geachtet, daß bei der vergleichenden Histochemie nur der Musculus gastrocnemius herangezogen wurde. Allgemein ist am denervierten Muskel die Tatsache bemerkenswert, daß der oben genannte Kontrast zwischen den beiden Fasertypen weitgehend aufgehoben ist (BAJUSZ, 1965a). Zum Vergleich der Enzymreaktionen der vier zu untersuchenden Muskelgruppen ist allgemein zu sagen, daß man sich bei den

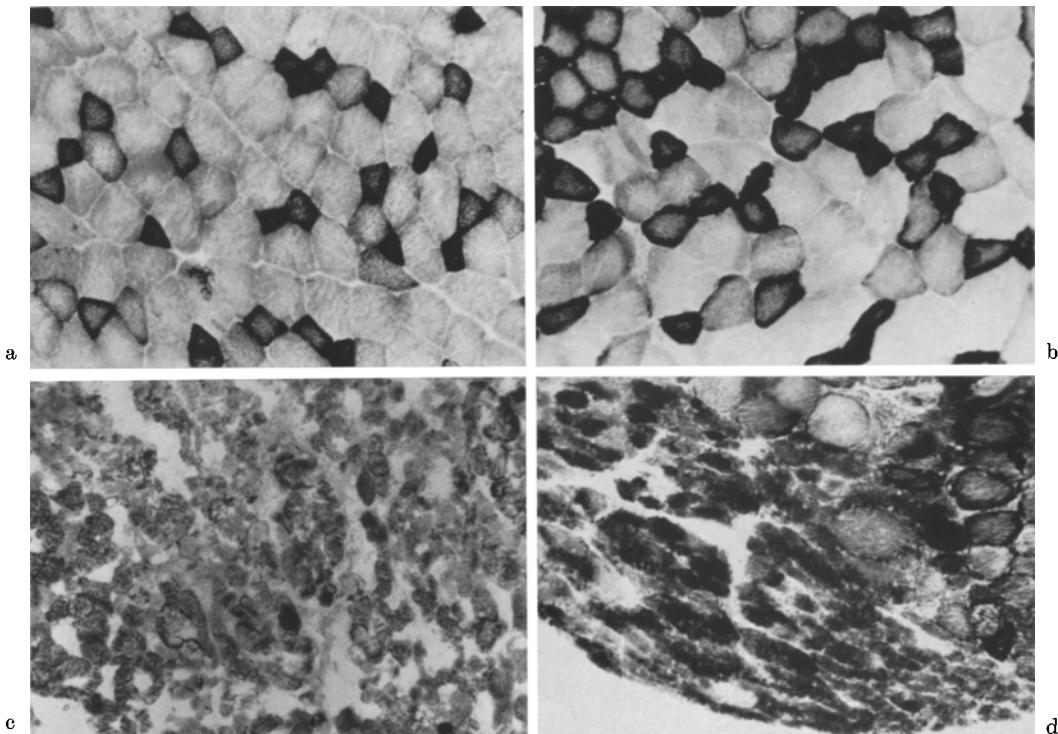


Abb. 3a—d. Succinatdehydrogenase-Nachweis, Vergr. 100×. a Normaler Muskel mit dem typischen Schachbrettmuster; b normaler Muskel unter der Wirkung anaboler Hormone mit verstärkter SDH-Aktivität; c denervierter Muskel mit verminderter und annähernd uniformer SDH-Aktivität; d denervierter Muskel unter der Wirkung anaboler Steroide mit heftiger SDH-Reaktion und stellenweise wieder angedeuteter Faserdifferenzierung

angewandten histochemischen Methoden im wesentlichen nur qualitativ lokalisatorische und höchstens ganz grob quantitativ orientierende Aussagen versprechen darf.

Besonders deutlich werden die Unterschiede der zu vergleichenden Muskelpräparate am Beispiel der *Succinatdehydrogenase* (Abb. 3). Die SDH als intramitochondriales, oxydatives Enzym zeigt am normalen Muskel die typische schachbrettartige Dissoziation in die beiden Fasertypen, wobei die Fasern vom Typ I durch eine starke Reaktion auffallen. Unter der Wirkung anaboler Steroide fällt die Gesamtreaktion stärker aus, ergibt aber im wesentlichen dasselbe Bild. Am denervierten Muskel findet sich eine ganz uniforme Reaktion, d.h., das schachbrettartige enzymhistochemische Muster, wie es am normalen Muskel in Erschei-

nung tritt, ist völlig aufgehoben. Weiterhin fällt an den deutlich atrophierten Fasern die Intensität der Reaktion wesentlich schwächer aus. Dabei darf man bei der Beurteilung der Stärke der histochemischen Reaktion die augenfällige Farbintensität in einem bestimmten Gesichtsfeld nicht als einziges Kriterium werten, sondern muß beim Vergleich des atrophenischen und des normalen Muskels in Rechnung ziehen, daß bei ersterem durch das Zusammenrücken der Myofibrillen im Rahmen der Atrophie eine höhere Farbintensität vorgetäuscht werden kann. Das beschriebene uniforme Reaktionsbild kommt, wie CHERIAN, VALLYATHAN und GEORGE (1965) durch Untersuchungen in den verschiedenen Stadien der Atrophie zeigen konnten, dadurch zustande, daß die Fasern vom Typ I einen erheblichen Enzymverlust erleiden, und daß andererseits in den dickeren Fasern vom Typ II ein leichter Anstieg der Aktivität zu verzeichnen ist.

Am denervierten Muskel unter dem Einfluß der anabolen Hormone fällt wieder eine wesentliche Verstärkung der SDH-Reaktion auf, wobei zwar immer noch ein fast gleichförmiges, uniformes Bild ersichtlich ist, sich aber stellenweise doch wieder eine Differenzierung in die beiden Fasertypen andeutungsweise erkennen läßt. Diese Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur mitgeteilten Befunden einer SDH-Abnahme bei der Denervationsatrophie (BAJUSZ, 1965 b; BECKETT und BOURNE, 1960; HUMOLLER u. Mitarb., 1951 b; SCHMIDT und SCHLIEF, 1956) und einer im Verhältnis zum starken Gewebswachstum stehenden, biochemisch nachweisbaren Zunahme unter anabolen Hormonen (DAVIS u. Mitarb., 1949; LEONARD, 1950) überein.

Bei der *Cytochromoxydase* und *Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase* liegen die Verhältnisse grundsätzlich ähnlich. Der normale Muskel zeigt auch hier in Analogie zur SDH die typische Dissoziation in die zwei Fasertypen. Unter anabolen Hormonen zeigt sich eine leichte Steigerung der Intensität der Reaktion. Der denervierte Muskel bietet wieder ein ganz uniformes Bild und unter der Wirkung der Anabolika läßt sich bemerkenswerterweise wieder eine augenscheinliche Differenzierung in die beiden Fasertypen erkennen.

Die *Phosphorylase* (Abb. 4) läßt am normalen Muskel das schon oben beschriebene Bild des reziproken Verhaltens zu den oxydativen Enzymen erkennen. Bei diesem cytoplasmatisch lokalisierten Enzym weisen vor allem die dicken Fasern eine stärkere Reaktion auf. Das Gesamtbild der Reaktion ist weniger deutlich gezeichnet. Das Aktivitätsbild des Muskels unter anabolen Hormonen zeigt keinen wesentlichen Unterschied gegenüber dem normalen Muskel. Am denervierten Muskel erscheinen bei der Phosphorylasereaktion die größeren Fasern etwa normal tingiert, während die kleineren vom Typ I eine höhere Aktivität erkennen lassen, als sie der normale Muskel aufweist. So erscheint auch bei dieser Reaktion das Bild uniformer, aber im Gegensatz zu den oxydativen Enzymen in der augenfälligen Gesamtaktivität verstärkt. Wie aus biochemischen Befunden hervorgeht (HUMOLLER u. Mitarb., 1951 a; VALLYATHAN u. Mitarb., 1964), ist zu dem untersuchten Zeitpunkt der Atrophie die Phosphorylase allerdings leicht vermindert. Diese gewisse Diskrepanz zwischen biochemischem und histochemischem Verhalten dürfte dadurch bedingt sein, daß einzelne Fasern im Rahmen der atrophenischen Faserveränderungen ihren Enzymgehalt völlig verlieren. Beim denervierten Muskel unter anabolen Hormonen läßt sich höchstens eine etwas

stärkere Differenzierung der einzelnen Fasertypen ablesen, allerdings erscheinen die Unterschiede nicht signifikant.

Die *Adenosintriphosphatase* ergibt im wesentlichen dieselben Verhältnisse, wie die Phosphorylase. Am denervierten Muskel erscheint sie vermehrt. In der Literatur finden sich Berichte von NACHMIAS und PADYKULA (1958) über eine Vermehrung der ATPase bei der Atrophie. KOHN (1964) hingegen konnte biochemisch

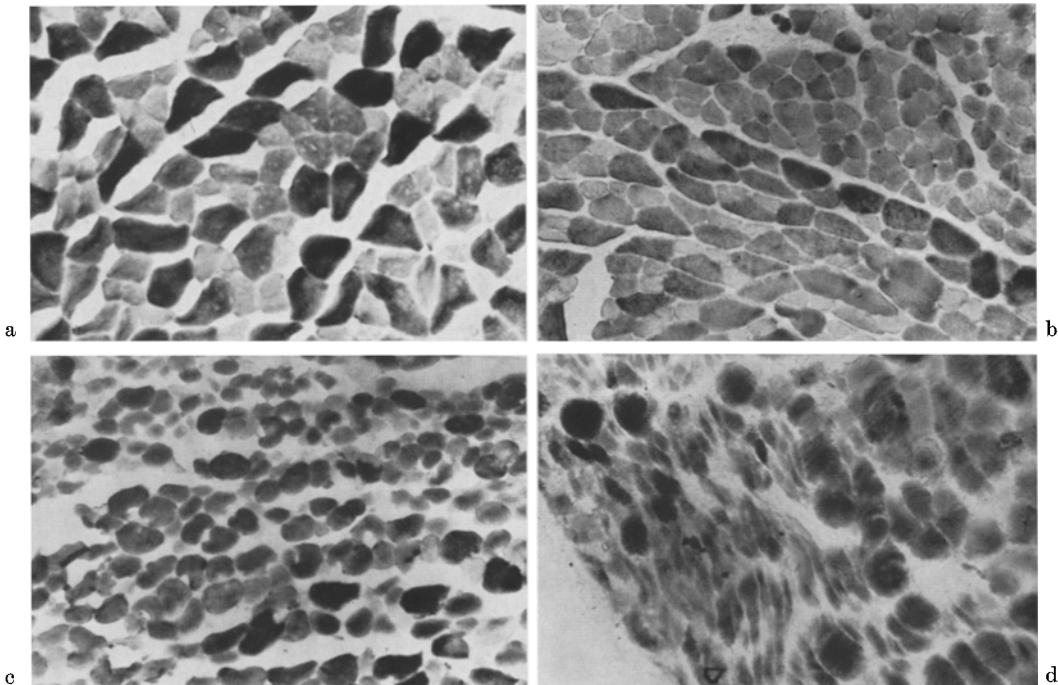


Abb. 4a—d. Phosphorylase-Nachweis, Vergr. 100×. a Normaler Muskel mit dem typischen Schachbrettmuster und dem reziproken Verhalten gegenüber den oxydative Enzymen; b normaler Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone; keine wesentliche Veränderung gegenüber a; c denervierter Muskel: gleichbleibende Reaktionsintensität der größeren Fasern, verstärkte Intensität der kleineren; d denervierter Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone: keine signifikanten Unterschiede gegenüber c

keinen Unterschied zwischen normalem und denerviertem Muskel finden. Diese Differenz zwischen biochemischem und histochemischem Verhalten beruht wohl darauf, daß die ATPase ja ein myofibrilläres Enzym ist, so daß bei der Atrophie durch das Zusammenrücken der Fibrillen eine erhöhte Aktivität vorgetäuscht wird. Erst in sehr späten Stadien der Atrophie, etwa zum Zeitpunkt der Fibrillenauflösung, wird über ein Verschwinden der ATPase berichtet.“

### Diskussion

Die Ergebnisse vorliegender Untersuchung zeigen deutliche, morphologisch faßbare Veränderungen des normalen, sowie denervierten Muskels unter der Wirkung anaboler Steroide. Die Versuchsdauer von 8 Wochen wurde so gewählt, daß

sich am denervierten Muskel eine deutliche Atrophie ausbilden konnte. Ausdruck dieses Prozesses ist, abgesehen von histologischen und histochemischen Kriterien, einerseits die Tatsache, daß das Maximum der Verteilung der Faserdurchmesser der entsprechenden Präparate bei 24  $\mu$  (Gegensatz: normaler Muskel 40  $\mu$ ) liegt, und daß der M. gastrocnemius des linken Hinterbeines bei den rechts ischiadikotomierten Tieren im Sinne einer kompensatorischen Anpassungshypertrophie deutlich hypertrophierte (48  $\mu$ ). Von besonderem Interesse ist das Ergebnis, daß ein denervierter Muskel unter der Wirkung anaboler Hormone wesentlich weniger der Atrophie anheimfällt (Verteilungsmaxima bei 36, bzw. 32  $\mu$ ). Die Erklärung dafür dürfte darin liegen, daß durch die anabolen Hormone die erhebliche Abnahme des Eiweißgehaltes bei der Denervationsatrophie wesentlich hintangehalten wird (HETTINGER, 1959).

Die beschriebenen histochemischen Reaktionen am denervierten Muskel zeigen insgesamt eine Abschwächung der Dissozierung der Fasertypen I und II, sowie eine Abschwächung der oxydativen und eine gewisse Steigerung der plasmatischen Enzyme. Unter anabolen Hormonen konnte vor allem bei der SDH eine Steigerung der Enzymaktivität an Hand des starken Ausfalls der histochemischen Reaktion wahrscheinlich gemacht werden. Bei einer Reihe von Enzymen zeigte sich, daß das denervierte Muskel beherrschende uniforme histochemische Reaktionsbild unter der Wirkung der Anabolika wieder dahingehend beeinflußt werden konnte, daß zumindest andeutungsweise eine Differenzierung in die beiden Fasertypen wieder möglich wurde. Diese Befunde sprechen dafür, daß die durch die Denervationsatrophie in Gang kommenden Enzymverluste unter der Therapie mit anabolen Hormonen zumindest verringert werden können.

Der nicht denervierte Muskel vermag auf die Applikation von Anabolika mit einer leichten Hypertrophie zu antworten, die in Analogie zu vorgenannten Befunden auch durch eine gesteigerte Eiweißsynthese begründet sein dürfte. Wie aus Abb. 2 hervorgeht, entspricht die Faserverteilung eines Muskels, der durch anabole Hormone hypertrophiert, fast deckungsgleich derjenigen, die durch besonderes Muskeltraining zu erreichen ist. Somit kann man vom Histogramm her die Wirkung der anabolen Hormone einem Trainingseffekt gleichsetzen.

Daraus läßt sich bezüglich der *therapeutischen Möglichkeiten mit anabolen Hormonen bei Muskelaaffektionen* folgendes ableiten: Bei den idiopathischen Muskelaaffektionen, wie der progressiven Muskeldystrophie, erscheint infolge der noch unklaren Ätiologie ein spezifischer therapeutischer Effekt nicht erzielbar zu sein. Der therapeutische Erfolg liegt in einer unspezifischen Stimulierung der Eiweißsynthese. Anders dagegen verhält es sich bei Prozessen, wo der Muskelschwund nicht durch eine primäre Affektion des Muskels selbst hervorgerufen ist, sondern eine Denervation die Atrophie bedingt. Dabei wird durch die anabolen Hormone zumindest in der Beobachtungszeit von 8 Wochen bei totaler Denervation das Ausmaß der Atrophie wesentlich hintangehalten. Überträgt man diese Befunde auf die menschliche Pathologie, so dürfte hier, z.B. im Rahmen einer Polyneuropathie, die ja in der Regel eine gute Rückbildungstendenz des neurologischen Prozesses zeigt, die frühzeitige Gabe anaboler Hormone der zwangsläufig auftretenden Atrophie weitgehend entgegenwirken. Zusammen mit einer intensiven physikalischen Therapie lassen sich so die Auswirkungen der Denervation auf den Muskel sinnvoll bekämpfen, während sie sonst nach Wiederkehren

der Nervenleitung eine lang dauernde Übungsbehandlung erfordern. Bei chronischen Prozessen ist vielleicht auch ein Aufhalten der Progredienz möglich, aber man darf sich hier natürlich nicht diese günstigen Effekte erwarten. Immerhin ist ein Therapieversuch angezeigt.

### Literatur

- BAJUSZ, E.: Comparative enzyme histochemistry of myopathies: Similarities and differences between dystrophic and denervated muscle. In: Muscle (eds. PAUL, DANIEL, KAY and MONCKTON). Oxford: Pergamon Press 1965.
- Succinic dehydrogenase in muscular dystrophy. An experimental study on secondary changes resulting from disturbances in neuromuscular integrity. *Exp. Med. Surg.* **23**, 169 (1965).
- BANKER, B. Q., and D. DENNY-BROWN: A study of denervated muscle in normal and dystrophic mice. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **18**, 517 (1959).
- BECKETT, E. B., and G. H. BOURNE: Histochemistry of skeletal muscle and changes in some muscle diseases. In: The structure and function of muscle (ed. BOURNE), vol. III. New York and London: Academic Press 1960.
- BURSTONE, M.: New histochemical techniques for the demonstration of tissue oxydases. *J. Histochem. Cytochem.* **7**, 112 (1959).
- CHERIAN, K. M., N. V. VALLYATHAN, and J. C. GEORGE: Succinic dehydrogenase in pigeon pectoralis during disuse atrophy. *J. Histochem. Cytochem.* **13**, 265 (1965).
- DAVIS, J. S., R. K. MEYER, and W. H. McSHAN: Effect of androgen and estrogen on succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase of rat prostate and seminal vesicle. *Endocrinology* **44**, 1 (1949).
- DUBOWITZ, V., and A. G. E. PEARSE: A comparative histochemical study of oxidative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle. *Z. Zellforsch. Abt. Histochem.* **2**, 105 (1960).
- Reciprocal relationship of phosphorylase and oxidative enzymes in skeletal muscle. *Nature (Lond.)* **185**, 701 (1960).
- Enzymic activity of normal and dystrophic human muscle: a histochemical study. *J. Path. Bact.* **81**, 365 (1961).
- ERBSLÖH, F., u. W. DIETEL: Die Bedeutung der Muskelbiopsie bei den sog. Kollagenosen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **65**, 371 (1959).
- HETTINGER, TH.: Die histologischen und chemischen Veränderungen der Skelettmuskulatur durch Muskeltraining und durch Testosteron. *Ärztl. Forsch.* **13**, 570 (1959).
- Die Wirkung des Testosterons auf Muskulatur und Kreislauf. *Intern. Z. angew. Physiol.* **18**, 213 (1960).
- HIRSCH, TH. v., u. J. W. BOELLAARD: Methacrylsäureester als Einbettungsmittel in der Histologie. *Z. wiss. Mikr.* **64**, 1 (1958).
- HUMOLLER, F. L., B. GRISWOLD, and A. R. McINTYRE: Effect of neurotomy on succinic dehydrogenase activity in muscle. *Amer. J. Physiol.* **164**, 742 (1951).
- , D. HATCH, and A. R. McINTYRE: Effect of neurotomy on hexokinase and phosphorylase activities of rat muscle. *Amer. J. Physiol.* **167**, 656 (1951).
- KOCHAKIAN, C. D.: Mechanism of androgenic actions. *Lab. Invest.* **8**, 538 (1959).
- KOHN, R. R.: Mechanism of protein loss in denervation muscle atrophy. *Amer. J. Path.* **45**, 435 (1964).
- LEONARD, S. L.: Succinic dehydrogenase levels in striated muscle in relation to male hormone. *Endocrinology* **47**, 260 (1950).
- MITTELBACH, F.: Die Begleitmyopathie bei neurogenen Atrophien. In: Monographien Neurol. Psychiat. Bd. 113. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- NACHLAS, M. M., D. G. WALKER, and A. M. SELIGMAN: Histochemical method for the demonstration of DPN-Diaphorase. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 47 (1958).
- PADYKULA, H. A., and E. HERMAN: The specificity of the histochemical method for adenosine-triphosphatase. *J. Histochem. Cytochem.* **3**, 170 (1955).
- PETTE, D.: Persönliche Mitteilung.

- PONGRATZ, D.: Histologische und histochemische Untersuchungen über den Einfluß anaboler Steroide auf den normalen und denervierten Skelettmuskel der Maus. Inaug.-Diss. München, 1967.
- SCHMIDT, C. G., u. H. SCHLIEF: Untersuchungen über das Cytochrom- und Succinoxidase-system des Skelettmuskels bei neurogener Atrophie. *Z. ges. exp. Med.* **127**, 53 (1956).
- SUNDERLAND, S., and L. J. RAY: Denervation changes in mammalian striated muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **13**, 159 (1950).
- TAKEUCHI, T.: Histochemical demonstration of phosphorylase. *J. Histochem. Cytochem.* **4**, 84 (1956).
- TOWER, S. S.: The reactions of muscle to denervation. *Physiol. Rev.* **19**, 1 (1939).
- VALLYATHAN, N. W., K. M. CHERIAN, and J. C. GEORGE: Histochemical and quantitative changes in glycogen and phosphorylase during disuse atrophy of the pigeon pectoralis. *J. Histochem. Cytochem.* **12**, 721 (1964).
- WECHSLER, W.: Elektronenmikroskopische Befunde bei experimenteller Inaktivitätsatrophie der Skelettmuskulatur. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **46**, 300 (1962).
- , u. H. HAGER: Elektronenmikroskopische Befunde bei Muskelatrophie nach Nervendurchtrennung bei der weißen Ratte. *Beitr. path. Anat.* **125**, 31 (1961).

Priv.-Doz. Dr. F. MITTELBACH  
II. Medizinische Klinik der Universität München  
8 München 15, Ziemssenstr. 1