Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 24 (1968)

Artikel: Das Altern des endokrinen Systems

Autor: Árvay, A.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307735

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 12.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D.K.: 612.67:612.4

Aus der Frauenklinik der Universität Debrecen, Ungarn – Direktor: Prof. A. Árvay

Das Altern des endokrinen Systems

A. Árvay

I

Als Gynäkologe bin ich am Krankenbett mit zahlreichen Problemen konfrontiert, in denen im Laufe der Biomorphose der Frau während der einzelnen, von den neuroendokrinen Funktionen bestimmten Lebensabschnitte die Frage des Alterns und damit verbunden die Rolle des neuroendokrinen Systems aufgeworfen wird.

Schon das Altern der Placenta mit seinen morphologisch und funktionell gut definierbaren regressiven Umwandlungen kann man mit den neuroendokrinen Verhältnissen der im schwangeren Organismus eintretenden Veränderungen in Zusammenhang bringen. Letzten Endes führen sie zum Ingangkommen der Geburt. Das «Altern» eines endokrinen Organs spielt somit schon bei der Geburt eine Rolle.

In der Endphase eines späteren Lebensabschnittes ist auch eine endokrine Drüse, der Thymus, mit regressiven Veränderungen im Abschluß seiner Biomorphose von Bedeutung. So kommen im neuroendokrinen System jene hormonalen Bedingungen zustande, unter denen in den Ovarien der erste Graafsche Follikel heranreift und der weibliche Organismus zur Befruchtung geeignet wird.

In der *Reproduktionsphase* treten während der Schwangerschaft in der Biomorphose des Organismus Veränderungen auf, die für das höhere Lebensalter der Frau eine klinische Erklärung geben können. In den Ovarien sind schon in dieser Lebensperiode eindrucksvolle morphologische Alterungsvorgänge vorhanden: die Verschiebung des Verhältnisses zwischen Stroma und Parenchym. Funktionell kann man zunächst auf das «Altern» der generativen Funktion der Ovarien hinweisen, die sich im Verhältnis der Fehl-, Tot- und Mißgeburten im vorgerückten Lebensalter zeigen. Für dieses Lebensalter ist bei den Frauen das Auftreten von benignen Tumoren muskulären und bindegeweblichen Ursprungs charakteristisch; man bezeichnet sie mit Recht als hormonbedingte Tumoren. Die epithelialen, bösartigen Tumoren erscheinen besonders in der Menopause, am häufigsten in den unmittelbar vorangehenden oder nachfolgenden Jahren.

Das Klimakterium – die Übergangszeit in das Senium – und dann das hohe Alter sind durch sehr charakteristische hormonale Veränderungen

gekennzeichnet. Dabei sind morphologische Symptome des Alterns der Ovarien zu beobachten, die STEINACH [37] und andere in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts veranlaßt haben, die ausschließliche Ursache des Alterns in der Alterung der Gonaden zu suchen. Selbst das Problem der Verjüngung erachtete man damit als gelöst [26].

Die Erfolglosigkeit der darauf gegründeten therapeutischen Versuche kühlte aber nicht nur den anfänglichen Enthusiasmus ab, sondern es wurde die Bedeutung der Biomorphose des endokrinen Systems, seine Rolle beim Altern des Organismus nun völlig geleugnet. Die rumänische gerontologische Schule von PARHON und später MILCU [28, 29] hat dann als eine der ersten die Aufmerksamkeit wieder auf dieses Gebiet gelenkt.

MILCU teilt die Auffassungen über den Verlauf des Alterns in zwei Gruppen: 1. solche, in welchen in der Biomorphose verschiedene Stoffwechselveränderungen eine Rolle spielen; 2. solche, in denen die Geschwindigkeit des Alterns von den im neuroendokrinen System stattfindenden Vorgängen determiniert wird.

Die Funktion des *neuroendokrinen Systems* bestimmt nicht nur den Ablauf der meisten Lebensvorgänge der anabolischen und katabolischen Geschehnisse, sondern steht auch mit Enzymfunktionen in enger Verbindung. Sie sichert nicht nur die Einheit von Umgebung und Organismus, sondern bietet auch die höchste Gewähr dafür, daß der Organismus sich den Veränderungen der Milieueffekte anpassen kann.

Die Adaptationsfähigkeit der Organfunktionen sowie auch das psychische Anpassungsvermögen zeigen im Laufe des Alterns zweifellos eine deutliche Abnahme. Der Organismus verfügt während der Geburt oder kurz nachher über die größte Adaptationsfähigkeit. Kann man sich einen größeren Unterschied vorstellen als zwischen den Verhältnissen des intrauterinen Lebens und der äußeren Umwelt nach der Geburt? Der Organismus des Neugeborenen paßt sich diesen gewaltigen, während der Geburt erfolgenden Veränderungen in wenigen Augenblicken an, wobei die meisten Organe und Organsysteme nicht nur funktionelle, sondern auch strukturelle Umstellungen mitmachen. In den ersten Stunden und Tagen des Lebens erfordert die Anpassung an die vom intrauterinen Leben grundlegend abweichenden Temperaturverhältnisse vollständig neue Voraussetzungen für die Erhaltung der physiologischen Körpertemperatur. Auch die Sicherung der anabolischen Vorgänge des Stoffwechsels verlangt eine enorme Adaptationsfähigkeit.

In der *Reproduktionsperiode* der Frau bzw. in der Gravidität muß der Organismus ebenfalls über eine wesentliche Adaptationsfähigkeit verfügen, um durch seine Anpassung an die weitgehend veränderten neuroendokrinen Umgebungsverhältnisse, durch bedeutende funktionelle und strukturelle Umstellungen den ungestörten Verlauf der Schwangerschaft zu sichern. Aber bereits in dieser Lebensperiode zeigt sich die mit dem Altern einhergehende Verringerung der Adaptationsfähigkeit. Die Anpassung an die zwar noch immer bedeutenden, jedoch viel kleineren Milieuveränderungen ist

nicht in jedem Falle vollkommen. Klinisch sind manche Störungen des Gestationsprozesses bekannt, bei denen die Insuffizienz der Adaptationsfähigkeit des Organismus als Ursache angesehen werden kann: Früh- und Spätgestose usw.

Die weitere Abnahme der Adaptationsfähigkeit während der Biomorphose ist so charakteristisch, daß sie als das wesentliche Zeichen des Alterungsprozesses betrachtet wird [40, 41].

Es kann nicht meine Aufgabe sein, hier zur Frage Stellung zu nehmen, inwiefern die Verminderung der Adaptationsfähigkeit als primäre Ursache des Alterns oder als Folge der Alterungsprozesse erachtet werden kann. Nicht zu bestreiten ist jedoch, daß in der Erhaltung der Adaptationsfähigkeit das neuroendokrine System, das die Durchsetzung der Umgebungseinflüsse ermöglicht und die Ungestörtheit der Lebensvorgänge garantiert, eine hervorragende Rolle spielt [18, 36]. Ich möchte betonen, daß im Laufe jener komplexen Geschehnisse, die das Altern des Organismus kennzeichnen, keinesfalls in exklusivem, aber auch nicht unbedingt in kausalem Sinne die Funktion des fast alle Mechanismen des Organismus entscheidend beeinflussenden neuroendokrinen Systems oder auch die während der Biomorphose darin eingetretenen Umwandlungen von eminenter Bedeutung sind.

II

Bisher habe ich vom Gesichtspunkt des Klinikers auf die Bedeutung der gerontologischen Probleme für die therapeutische Tätigkeit des Gynäkologen hingewiesen. Im folgenden soll ein Fragenkomplex zur Sprache gelangen, der uns schon seit längerer Zeit beschäftigt und mit unserer früheren Forschungsarbeit in engem Zusammenhang steht. Es handelt sich um die Frage: *In welchem Verhältnis stehen die strukturellen und funktionellen Veränderungen des Endokriniums zum Altern des Organismus?*

Innerhalb dieses Problemkreises haben wir zuerst untersucht, ob die Beteiligung an den Reproduktionsvorgängen des während der Schwangerschaft stark veränderten inneren endokrinen Milieus irgendeine Wirkung auf den Ablauf der biologischen Alterung ausübt [4–7]. Auf Grund von Untersuchungen über die Größe der isometrischen und isotonischen Thermokontraktion und über den labilen Hydroxyprolingehalt des Kollagens von Sehnenfäden sowie über die Lebensdauer der Tiere wurde Folgendes gefunden:

In der *ersten* Versuchsserie [3] teilten wir die weiblichen Ratten in drei Gruppen. Jedes unserer 124 Tiere dieser Gruppe trug von der beginnenden Geschlechtsreife an eine Trächtigkeit nach der anderen aus. Sie warfen im Mittel achtmal. Die Tiere der *zweiten*, ebenso großen Gruppe waren von den Männchen ständig getrennt und hatten keine Schwangerschaften. Die 108 weiblichen Tiere der *dritten* Gruppe wurden im Alter von sechs Wochen kastriert.

In diesen Serien wurde nach je sechs Monaten die thermische Kontraktion der Kollagenfasern geprüft und die Bestimmung von labilem Hydroxyprolin durchgeführt sowie die spontane Letalität der Tiere registriert [16].

Im Alter von 12 Monaten erwiesen sich diejenigen Tiere, die nie geworfen hatten, als biologisch signifikant jünger gegenüber jenen, welche an den Reproduktionsvorgängen teilnahmen. Der Unterschied im Grad der Veränderungen an den Kollagenfasern war im Alter von 24 Monaten am größten. In diesem Alter ergab sich die größte Differenz in der Verhältniszahl der Überlebenden zugunsten der von den Männchen getrennt gehaltenen Weibchen. *Nach* dieser Zeit veränderte sich jedoch das Verhältnis so, daß die Tiere, die an den Reproduktionsvorgängen teilgenommen hatten, im Alter von 33 Monaten biologisch die jüngsten waren.

Diese im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse entsprechen den an einem großen Material einer humanen Population gewonnenen demographischen Feststellungen. Die Angaben der gesamten Bevölkerung Ungarns im Demographischen Jahrbuch von 1961 bis 1963, die sich auf den Familienstand (und nicht auf die Zahl der Kinder) beziehen, zeigen, daß vom 25. Lebensjahr an das Mortalitätsverhältnis der unverheirateten Frauen in jeder 5- bzw. 10-Jahres-Gruppe höher ist als das der verheirateten, verwitweten bzw. geschiedenen Frauen. Andererseits ist, gleichlaufend mit der Kinderzahl, vom 50. Lebensjahr an die durchschnittliche Lebenserwartung in jeder Altersgruppe höher [7].

Sowohl die Ergebnisse unserer Tierversuche als auch die Feststellungen beim Menschen weisen darauf hin, daß es zwischen dem biologischen Altern, dessen Geschwindigkeit und der Lebenserwartung in den einzelnen Altersgruppen einerseits und der Anteilnahme an den Reproduktionsprozessen, der Zahl der Schwangerschaften und Geburten andererseits einen Zusammenhang gibt.

Im weiteren wurde untersucht, welche von den mit den Schwangerschaften verbundenen endokrinen Veränderungen eine Bedeutung haben. In den diesbezüglichen Versuchen haben wir geprüft, ob bereits während der 21tägigen Gravidität der Ratten die Geschwindigkeit des biologischen Alterns gegenüber nicht-graviden Kontrolltieren einen Unterschied aufweist. Wir fanden, daß die thermische Kontraktion und der Hydroxyprolingehalt der Kollagenfasern der Schwanzsehnen während der Gravidität Veränderungen zeigen, welche auf eine signifikante Beschleunigung des Alterns der Kollagenfasern schließen lassen [5].

Diese Veränderungen sind insofern reversibel, als sie nach der Geburt, d. h. nach der Normalisierung der während der Gravidität charakteristischen hormonalen Verhältnisse, den bei gleich alten Tieren gefundenen Werten zwar nahekommen, sie aber nicht erreichen. Nach diesen Untersuchungen beschleunigt sich also die Geschwindigkeit des biologischen Alterns während der Schwangerschaft der Ratten.

Die Veränderungen der Kollagenfasern während der Gravidität können verschiedene Gründe haben. Es schien naheliegend, an die Rolle des während der Schwangerschaft quantitativ und qualitativ veränderten hormonalen Milieus zu denken. Nach unseren diesbezüglichen Experimenten wird die Größe der thermischen Kontraktion durch das adrenocorticotrope Hor-

mon (ACTH) und das Cortison deutlich erhöht. Die gleiche Einwirkung geht auch vom Östradiolpropionat aus, wenn auch in geringerem Maße. Die Entfernung der weiblichen Gonaden, also die Ausschaltung der Steroidproduktion ovarialen Ursprungs, vermindert die Wirkung auf die thermische Kontraktion signifikant.

Andererseits erhöht eine Steigerung der durch Nerventraumatisation der Tiere ausgelösten endogenen ACTH-Produktion, wie das in Injektionen verabreichte ACTH bzw. Hydrocortison, die Kontraktionsamplitude der Kollagenfasern. Dagegen haben Progesteron sowie das humane Choriongonadotropin auf die Thermokontraktion der Kollagenfasern keine nachweisbare Wirkung gehabt.

Einheitliche Angaben in der Literatur beweisen die charakteristische Zunahme der ACTH-Produktion während der Gravidität und infolgedessen die Hyperfunktion der Nebennierenrinde (Elert [19]). Da während der Reproduktionsperiode biologisch jene Weibchen am ältesten sind, die mehrmals geworfen haben, da ferner die Geschwindigkeit des biologischen Alterns während der Schwangerschaft zunimmt, sind wir der Meinung, daß dabei verschiedenen Faktoren, wie der während der Gravidität einsetzenden Umstellung der Östrogen-, ACTH- und folglich der Corticosteroidproduktion, eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben werden kann.

Nach der Reproduktionsphase erhält aber der Unterschied zwischen den beiden erwähnten Tiergruppen ein gegensätzliches Vorzeichen: Im Senium werden jene Weibchen biologisch jünger, die oft geworfen haben. Auch in der humanen Population haben jene Frauen eine längere Lebensdauer, die mehrmals geboren haben. Im weiblichen Organismus laufen während der Reproduktionsperiode sehr viele Vorgänge ab, die für die Frau eine gesteigerte Belastung bedeuten.

Es darf angenommen werden, daß die Befreiung von den in der Reproduktionsperiode einsetzenden Belastungen verschiedener Intensität und Dauer immer andere Reaktionen auslöst. Dies spiegelt sich darin, daß im Senium biologisch die Multiparen die jüngsten werden. Eine niedrigere durchschnittliche Lebensdauer haben jene, die nicht geboren haben. Die kastrierten Tiere, die von den zyklischen Veränderungen und den Reproduktionsvorgängen ihr ganzes Leben hindurch frei geblieben waren, wurden am ältesten.

III

Nach den bisher beschriebenen Untersuchungen besteht ein Zusammenhang zwischen der Funktion des neuroendokrinen Systems und der Geschwindigkeit des biologischen Alterns.

Im weiteren möchte ich – teils auf Grund eigener Beobachtungen, teils auf Grund neuerer Angaben der Literatur [17] – auf die strukturellen und funktionellen Veränderungen hinweisen, die im Laufe des Alterns des neuroendokrinen Systems vor sich gehen.

Das Altern des *Nervensystems* äußert sich in zwei Kennzeichen: in der

Abnahme der Adaptationsfähigkeit und in der Abnahme der Informationen über die Umwelt. Beide haben denselben Ursprung: die Abnahme der funktionierenden Ganglienzellen. Auch nach SCHEIDEGGER [34] ist außer der Pigmentanhäufung unter den Alterungsveränderungen des Nervensystems die Abnahme der neuralen Elemente das Charakteristische.

Das Altern der anderen Komponente des neuroendokrinen Systems, des Endokriniums, wird im allgemeinen durch die Verminderung der Hormonproduktion und die Verminderung der Zahl der sekretorischen Zellen gekennzeichnet. Es kommt zur Herabsetzung der Größe der Drüsen, zur Proliferation des Bindegewebes, zu vasculären Läsionen und zur Degeneration. Die Hormoninsuffizienz bewirkt strukturelle, trophische und funktionelle Veränderungen der Gewebe der hormondependenten Organe.

Der charakteristische Alterungsprozeß der endokrinen Drüsen vollzieht sich nicht gleichzeitig und nicht in der gleichen Art und Weise. Zwischen den Alterungsprozessen der verschiedenen endokrinen Drüsen besteht ein Asynchronismus. Auch das endokrine und das somatische Altern verlaufen meist asynchron.

Nach MILCU [29] beginnt das Altern des Endokriniums mit dem wechselvollen Nacheinander des Synchronismus und des Asynchronismus, der Synergie und Asynergie. Das Altern des Endokriniums ist individuell und für die einzelnen endokrinen Drüsen charakteristisch.

Die morphologischen und funktionellen Untersuchungen über das Altern des Endokriniums führten teils zu eindeutigen und allgemein anerkannten Feststellungen. In mancher Hinsicht jedoch weichen die Ansichten voneinander ab, und auf vielen Gebieten sind wir noch auf Hypothesen angewiesen.

Hinsichtlich des *Corpus pineale* war in bezug auf das Altern nur die progressive Kalzifikation annehmbar dokumentiert (KITAY und ALTSCHULE [25]). In neuerer Zeit weisen die funktionellen Untersuchungen von WURTMAN u. Mitarb. [44] darauf hin, daß die melatonin-synthetisierende und die histamin- bzw. serotonin-aktivierende Fähigkeit des Corpus pineale sich während des Alterns nicht wesentlich ändert. Nach BONDAREFFS Untersuchungen [15] an Ratten wächst die Bindegewebesubstanz, und im Cytoplasma der Parenchymzellen nehmen die verschiedenen pleomorphen Inklusionskörperchen zu.

Die Ultrastruktur des Corpus pineale einer jungen und einer alten Ratte ist auf unserer eigenen elektronenmikroskopischen Aufnahme abgebildet. Auf dem am jungen Tier gewonnenen Bild (Abb. 1) sind rechts der Kern eines Pinealocyten (N) mit dem Nucleolus (No), links und oben Mitochondrien (M) und der Golgi-Apparat (G) zu sehen. Die Ribosomen gruppieren sich rosettenartig. Über dem Nucleus liegt das Ergastoplasma (E). Bei alten Ratten (Abb. 2) sieht man vermehrte Chromatinsubstanz unter der Kernmembran (Chr.). In der Mitte und rechts unten sind runde und ovale, mit Membran umgebene Vesikel ersichtlich (V), deren fein granulöser Inhalt aufgelöst ist. Rechts oben fein granulierte, relativ elektrodense Cytoplasma-Areae (A). Die Zahl der Ribosomen (R) ist niedriger; sie bilden keine Gruppen. Oben und unten der Querschnitt von hülsigen Myelinfasern (My).

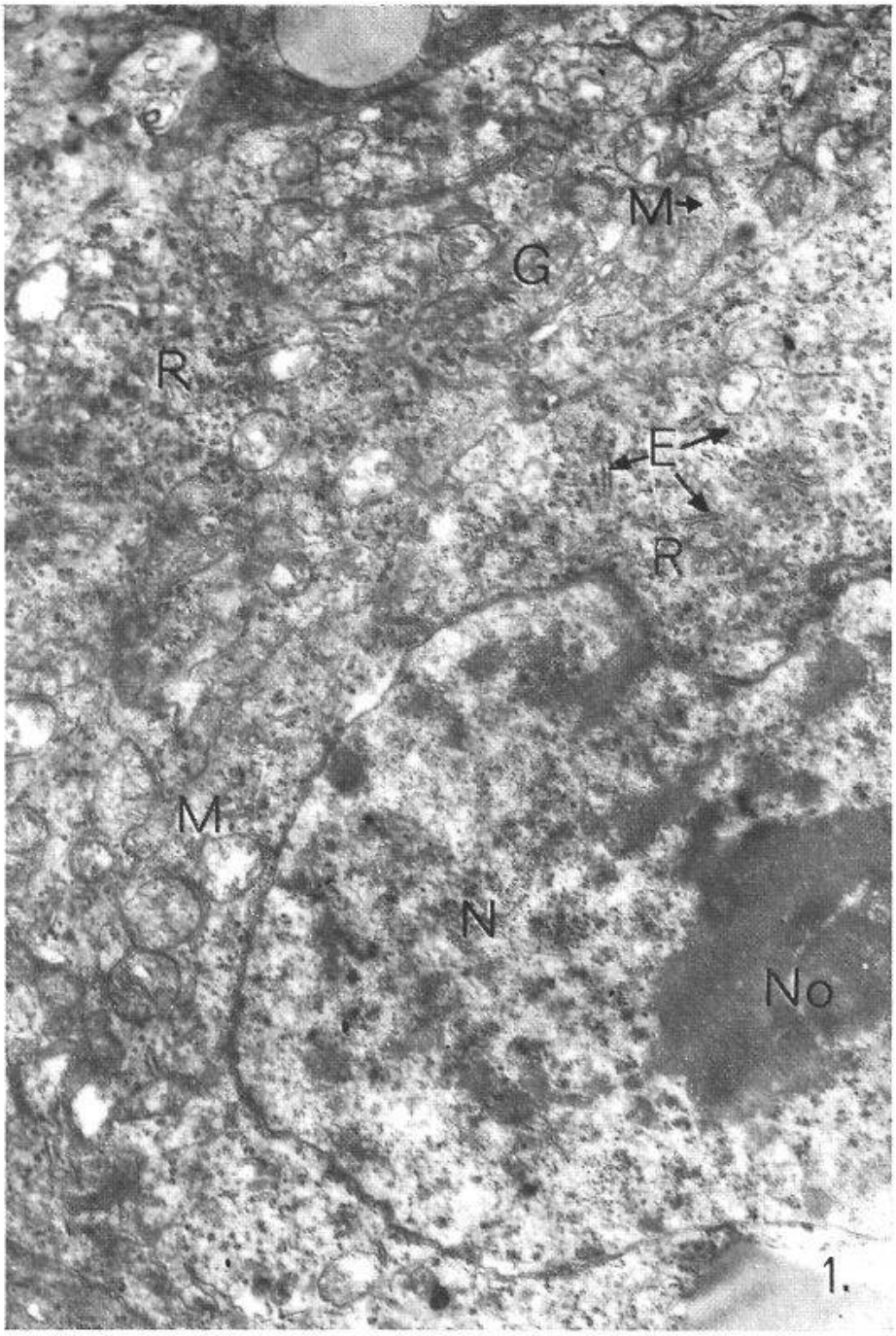

Abb. 1.

Die Bedeutung des *hypothalamo-hypophysären Systems* für die Alterungsvorgänge ist in den Vordergrund des Interesses getreten, seit es offensichtlich wurde, welche steuernde Aufgabe ihm durch seine Tropofunktionen im neuroendokrinen System zukommt. Besondere Bedeutung hat die *Adenohypophyse* innerhalb dieses Systems.

Viele Untersuchungen haben sich mit den histologisch-cytologischen Verhältnissen beim alternden Organismus beschäftigt. Die Befunde widersprechen sich jedoch in mancher Beziehung.

Es wird allgemein festgestellt, daß die Produktion von STH, TTH und ACTH während des Alterns nicht abnimmt. Es existiert also kein Beweis

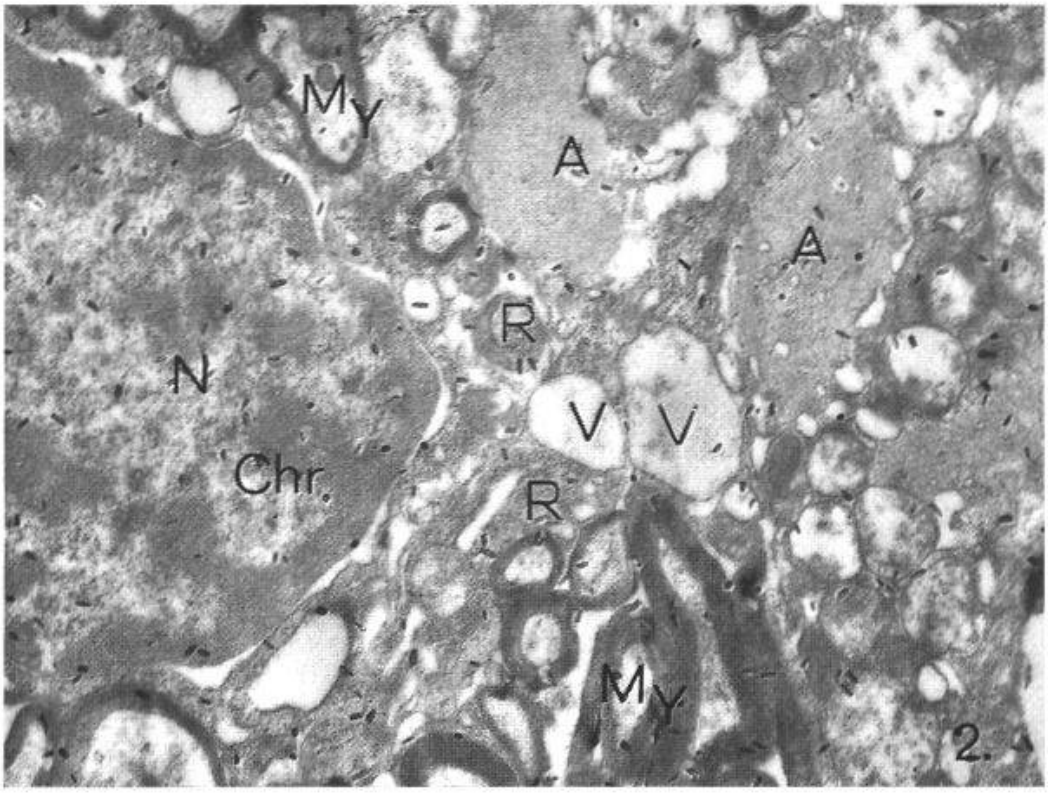

Abb. 2.

dafür, daß die Alterungsvorgänge in den entsprechenden peripheren Drüsen durch die Abnahme der Trophormonproduktion, also primär durch das Altern der Adenohypophyse ausgelöst werden [21, 41–43].

Nach den sich auf das GH beziehenden, schon älteren und einstimmigen Feststellungen nimmt die Produktion dieses Trophormons im Laufe des Alterns zu. Diese vorübergehend gesteigerte hormonale Aktivität der Adenohypophyse während des Alterns ist eine eigenartige Erscheinung. Die gesteigerte Produktion der einzelnen GH-Arten tritt nicht auf einmal, sondern in gewisser chronologischer Reihenfolge auf. Nach älteren Untersuchungen ist dies für FSH gültig; eine vorübergehende Zunahme der LH-Produktion hat neuerdings Ryan [33] gefunden.

Die während des Alterns auftretenden Veränderungen in der GH-Produktion hängen nicht mit der Altersveränderung der Adenohypophyse zusammen. Sie sind die Folge der beginnenden Funktionsabnahme, des Alterns der Gonaden. Die sexuelle Funktionen steuernde Rolle des hypothalamo-hypophysären Systems kommt darin zum Ausdruck, daß durch den «feedback»-Mechanismus die aufhörende Funktion der Gonaden durch gesteigerte Trophormonproduktion ausgeglichen wird.

Auf die funktionelle Verbindung zwischen der *Neurohypophyse* und der Nebennierenrinde verweisen vom Gesichtspunkt des somatischen Alterns die Untersuchungen von Friedman u. Mitarb. [23, 24]. Nach Verabreichung von Neurohypophysenextrakt oder in vermehrtem Maße nach mit Cortisol kombinierter Verabreichung wurde bei Ratten eine beträchtliche Verlängerung der Lebensdauer erreicht.

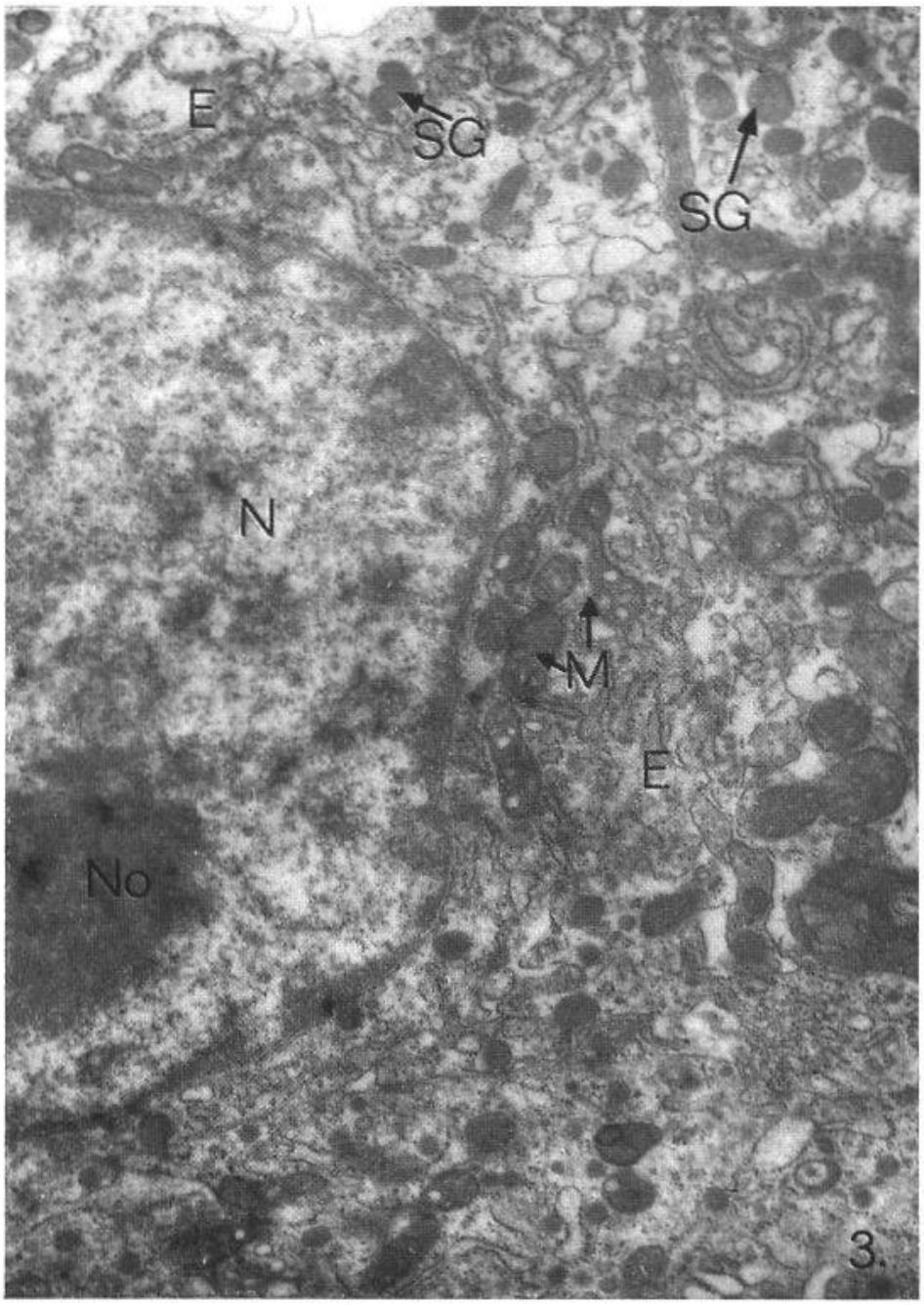

Abb. 3.

Das hypothalamo-hypophysäre Neurosekret gilt als Vehiculum der sogenannten Hinterlappenhormone, aber – unserer Ansicht nach [2] – auch des Gonadotrop-Releasing-Faktors. Morrison [30] stellte 1964 fest, daß sich mit fortschreitendem Altern die Menge des färbbaren Neurosekrets vermehrt und anhäuft. Im Alter vereinigen sich die Granula der neurosekretorischen Substanz mit den Herringschen Körperchen.

Die Ultrastruktur der *Adenohypophyse* von jungen und alten Ratten wird auf den folgenden Bildern demonstriert. Auf unserem aus einem jungen Tier hergestellten Schnitt ist ein Detail einer Gonadotropzelle dargestellt (Abb. 3). Links der Nucleus (N), darin der Nucleolus (No), im Zentrum Mitochondrien (M), in der Mitte und oben Ergastoplasma (E), zerstreut einige Sekretgranula (SG). Ein wesentlich anderes Bild

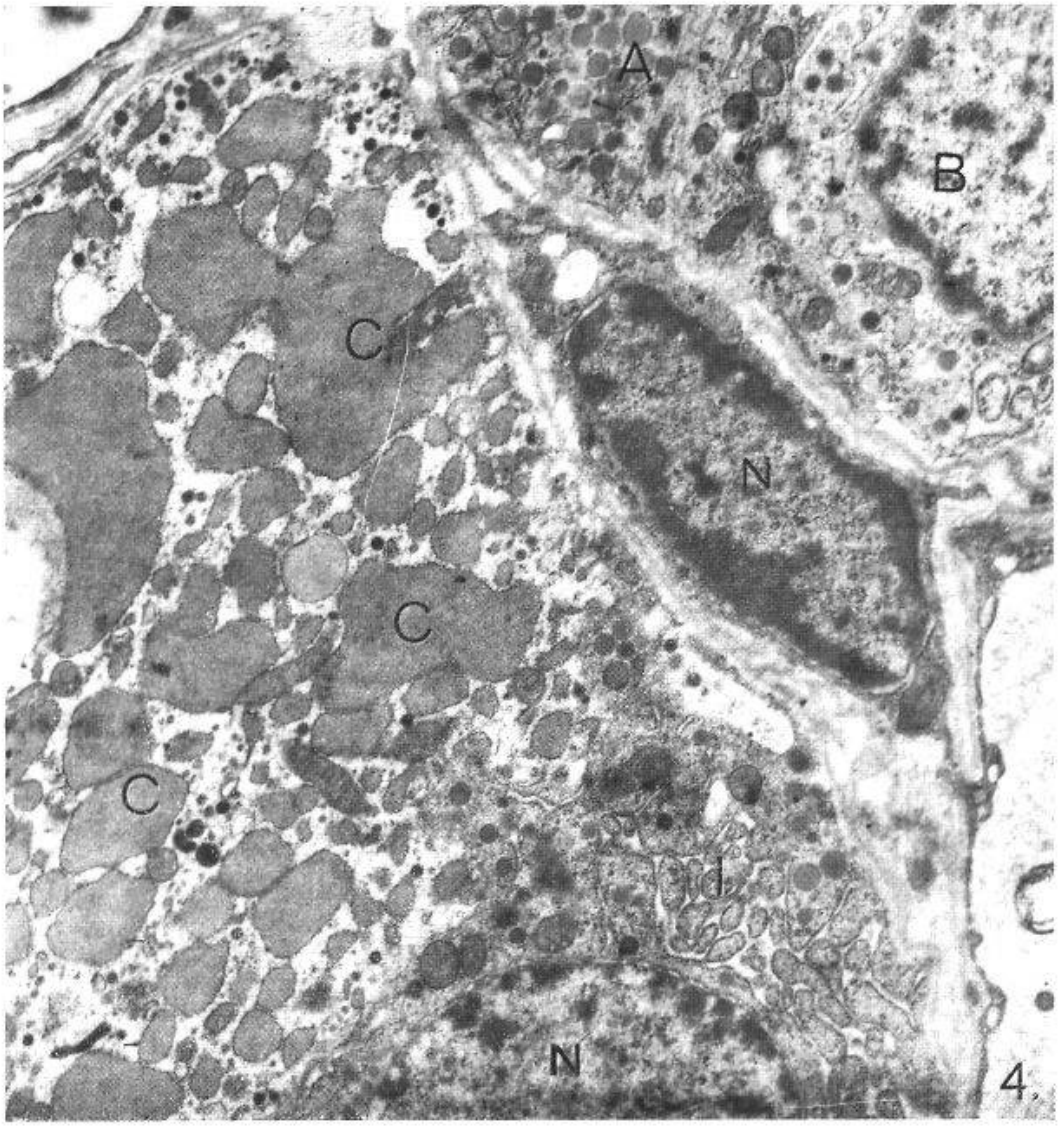

Abb. 4.

zeigt das aus der Adenohypophyse eines alten Tieres hergestellte Präparat, in welchem die Menge der mit relativ elektrodens homogener Masse gefüllten Cisternen (C) dominiert (Abb. 4). Oben ist die insulare Gliederung des Cytoplasmas gut zu beobachten. Auf dem nächsten Bild (Abb. 5) ist die insulare Gliederung gleichfalls gut zu sehen. In der Mitte ein lysosomartiger Pigmenteinschluß, links unten und rechts oben runde, mit Membran konturierte Vakuolen (Y), die für Degenerationsprodukte der Mitochondrien gehalten werden können.

Der Involutionsprozeß des *Thymus* ist in vieler Hinsicht interessant. Er hat manche Relationen mit dem Alterungsvorgang des ganzen Körpers. Es ist bekannt, daß der Beginn der weiblichen Geschlechtsreife mit der Involution des Thymus in chronologischer Beziehung steht. Die eventuelle «hormonale Aktivität» des Thymus in Verbindung mit der Gonadotropintätigkeit des hypothalamo-hypophysären Systems könnte eine «hormonale» Sperre bilden. Die Gonadotropinaktivität würde dann infolge der Befreiung der mit der Involution des Thymus gleichlaufend geschwächten hormonalen Sperre so lange zunehmen, bis die zyklische germinative und vegetative Funktion der Ovarien vollendet ist. Es ist erwähnenswert, daß die totale

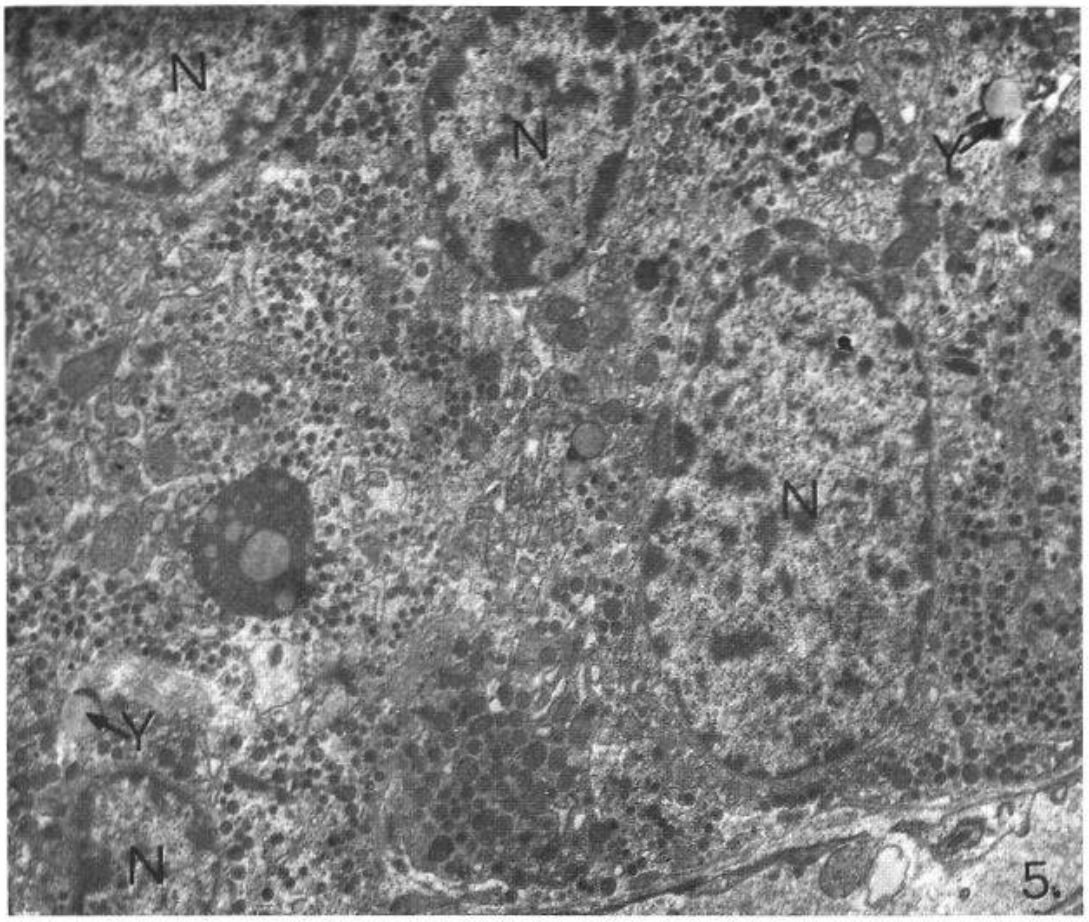

Abb. 5.

Thymektomie, selbst in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen von Ratten, die Lebensdauer nicht verändert [42].

Die mit dem Alter verbundenen strukturellen Veränderungen der *Thyreoidea* sind wohlbekannt. Funktionell ist bewiesen, daß für die Schilddrüsenfunktion des alten Organismus nicht die Herabsetzung der Jodbindung, sondern die Verlängerung der Thyroxinabgabe kennzeichnend ist [39]. Der niedrige Grundumsatz von alten Individuen könnte mit der Abnahme der Thyroxinabgabe in kausalen Zusammenhang gebracht werden. Es besteht eine Ähnlichkeit zwischen dem hypothyreotischen Zustand und dem Alter. Es ist auch bekannt, daß nach Verabreichung von Schilddrüsenhormon bestimmte Alterssymptome sich vorübergehend bessern. Aber es ist unbegründet, den Veränderungen der Schilddrüse eine spezielle Rolle beim Altern zuzuschreiben [20].

In der *Nebennierenrinde* sind die das Altern kennzeichnenden morphologischen Veränderungen: die Atrophie der Zona glomerulosa, die bei Männern betonter ist als bei Frauen; ferner die Vermehrung des Bindegewebes, die hochgradige Pigmentanhäufung und Mikroadenome, die progressiv zunehmen. Nach Milcu [28, 29] sind die beginnenden Alternsvorgänge vom 50. Lebensjahr an durch die Hypertrophie der Zona glomerulosa und der Zona reticularis sowie durch die zeitweilige Hypertrophie der Zona fasciculata charakterisiert.

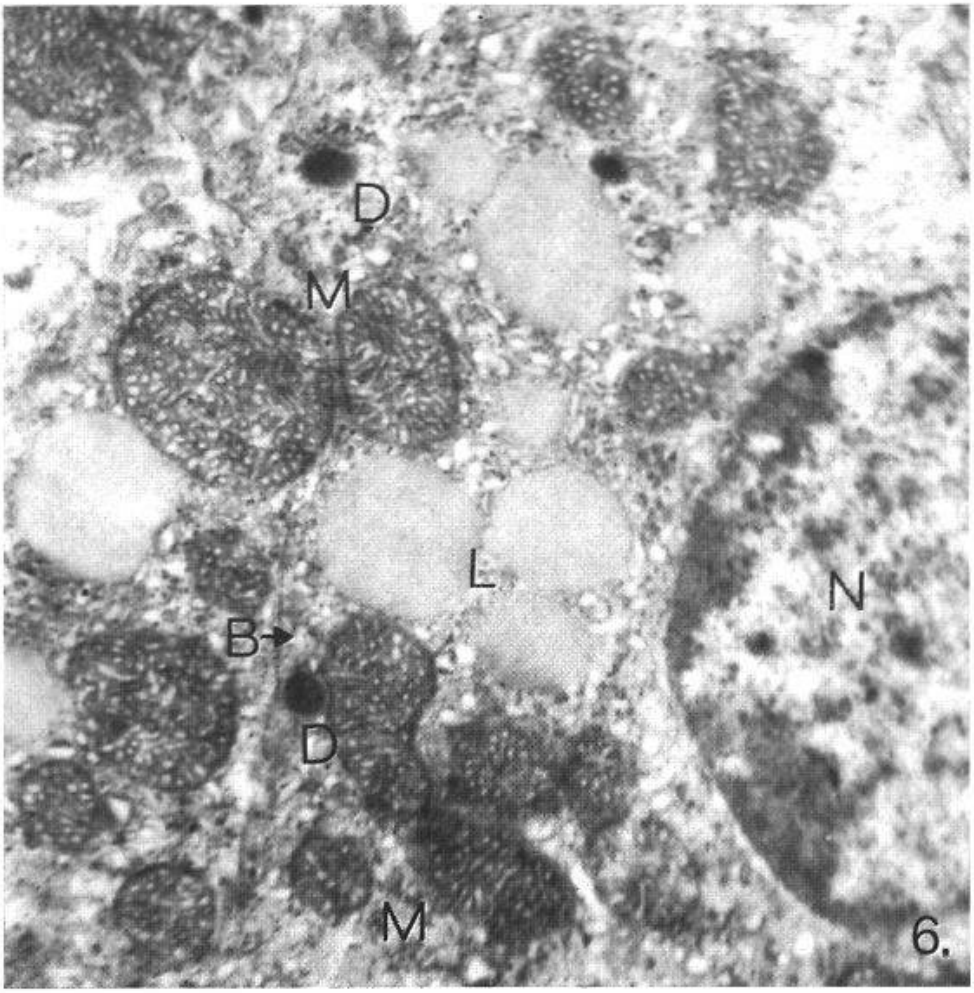

Abb. 6.

Aus unseren elektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigen wir das Bild der *Zona fasciculata* der Nebenniere der jungen Ratte (Abb. 6). Um den Kern sind mehrere Mitochondrien (M), tubulare und vesiculare, mit innerer Struktur, lipide Granula (L) und im Plasma Densteste (D) zu sehen. Abb. 7 zeigt die Zona fasciculata der Nebenniere einer alten Ratte mit Einzelheiten dreier Zellen (A, B und C). Lysosomartige Pigmentbildungen von großer Elektronendichte auf dem mittleren Gebiet bilden den Hauptunterschied gegenüber jungen Tieren (D).

Nebennieren*corticoide* spielen im Laufe des Alterns bei sich ändernden Funktionen eine wichtige Rolle. Der 17-OHCS-Spiegel zeigt allerdings keine signifikanten Veränderungen. Weder das Maß der Ausscheidung im Urin [31] noch der Serumspiegel, die Sekretionsrate [32] oder die nach der ACTH-Belastung nachfolgende Reaktion [22] sind verändert. Dagegen nimmt die Quantität der 17-KS mit vorgerücktem Altern sowohl im Plasma [27] als auch im Urin [35] stufenweise ab. Ein Unterschied besteht im Charakter der Abnahme, deren Anfang und Ausmaß betreffend. Nach Abbo [1] ist der am meisten auswertbare Parameter der Biomorphose der Nebennierenrinde das Verhältnis zwischen der Ausscheidung von 17-KS und 17-OHCS.

Das Verhalten der *Gonaden* im Alterungsprozeß zeigt, daß die charakte-

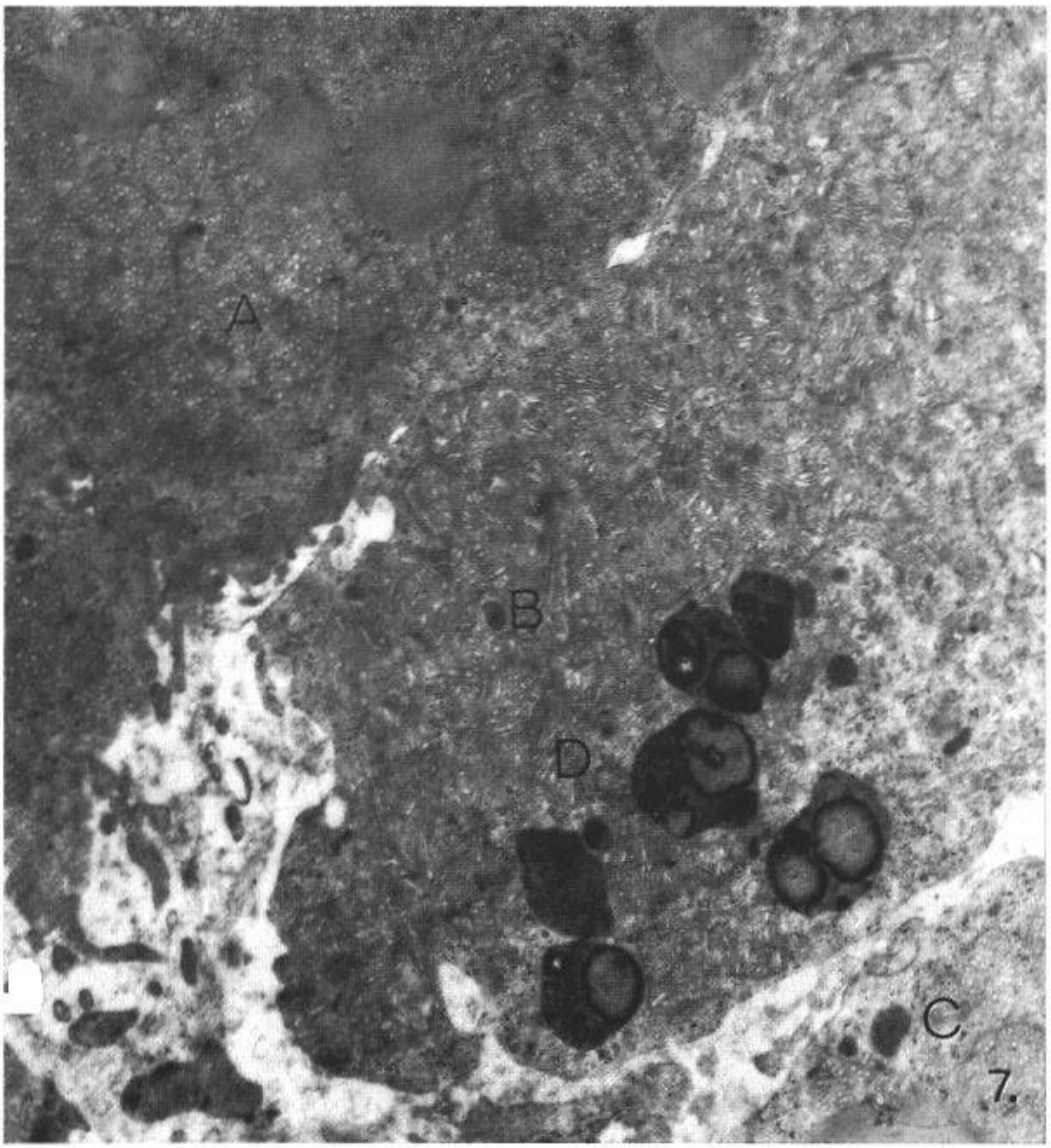

Abb. 7.

ristischen Veränderungen der Sexualhormonproduktion keinesfalls als Ursache des Alterns angesehen werden können.

Die mit dem Altern verbundenen morphologischen Veränderungen in den *Ovarien* sind nach THUNG [38] charakterisiert durch 1. die Involution, d. h. die Abnahme der Oocytensubstanz, die im senilen Ovarium zum vollständigen Fehlen der Follikel und der Corpora lutea führt, 2. die Proliferation, die Vermehrung der Epithel- und Stromazellen und endlich 3. die Differenzierung.

THUNG ist der Ansicht, daß die Proliferation in den senilen Ovarien durch die erhöhte Gonadotropinstimulation verursacht wird. In Verbindung mit der Involution kann im Falle der schnellen Destruktion des Follikelsystems, z. B. nach Röntgenbestrahlung, die gesteigerte Zellaktivität der anderen Gewebselemente eine derartige Epithelproliferation oder Stromahyperplasie ergeben, daß Tumorbildungen verursacht werden (Tubularisadenom, Granulosa-, Thekazelltumoren).

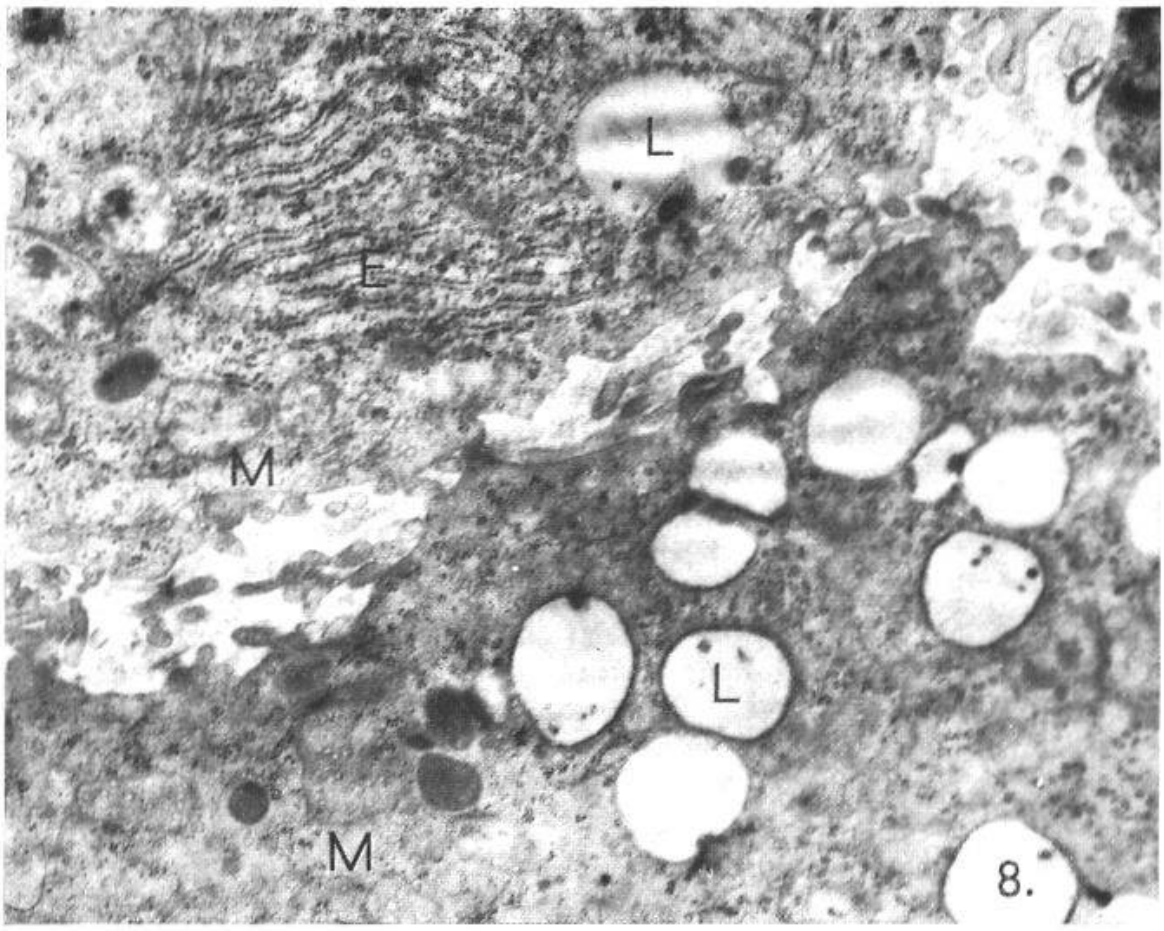

Abb. 8.

Abb. 8 zeigt Einzelheiten zweier Zellen aus dem Ovarium eines *jungen* Tieres. Oben sind lipide Tropfen (L), Ergastoplasma (E), Mitochondrien (M). An der Grenze der beiden Zellen liegen Mikrozotten. Abb. 9 betrifft die Cytoplasmagrenzschicht zweier Zellen aus dem Ovarium eines *alten* Tieres. Die zahlreichen Mitochondrien (M), lipiden Tropfen (L) und verschiedene Pigmentformen (P) kennzeichnen den Unterschied gegenüber der Ultrastruktur des Ovariums eines jungen Tieres.

Bei der Frau sind die hormonalen Veränderungen, die in Klimakterium und Senium vor sich gehen, allgemein bekannt. Bloch und Flury [13] analysierten die strukturellen Veränderungen des Rattenovariums und deren funktionelle Bedeutung. Das Altern des Ovars wird durch einen relativen Hyperfollikularismus und Hypoluteinismus charakterisiert. In den Ovarien gelangen die primären, sekundären und tertiären Follikel in das volle Reifestadium. Gelbkörperbildung gibt es nicht. Diese als «Daueroestrus» charakterisierte Phase zeigt im Scheidensekret das Bild eines dauernden Dioestrus. In dieser Periode läßt sich eine massive Luteinisation der Ovarien beobachten. Es ist kennzeichnend, daß auch das ganz atrophierte Ovarium der senilen Tiere junge Follikel enthalten kann, und im Scheidensekret läßt sich ab und zu ein Schollenstadium beobachten.

Nach Aschheim [11, 12] ist die senile Frau biologisch als kastriert zu betrachten. Das ist bei der Ratte jedoch keineswegs so. Während die Tätigkeit des Ovars bei Frauen schon zu Beginn des Alterns aufhört, sind die morpho-

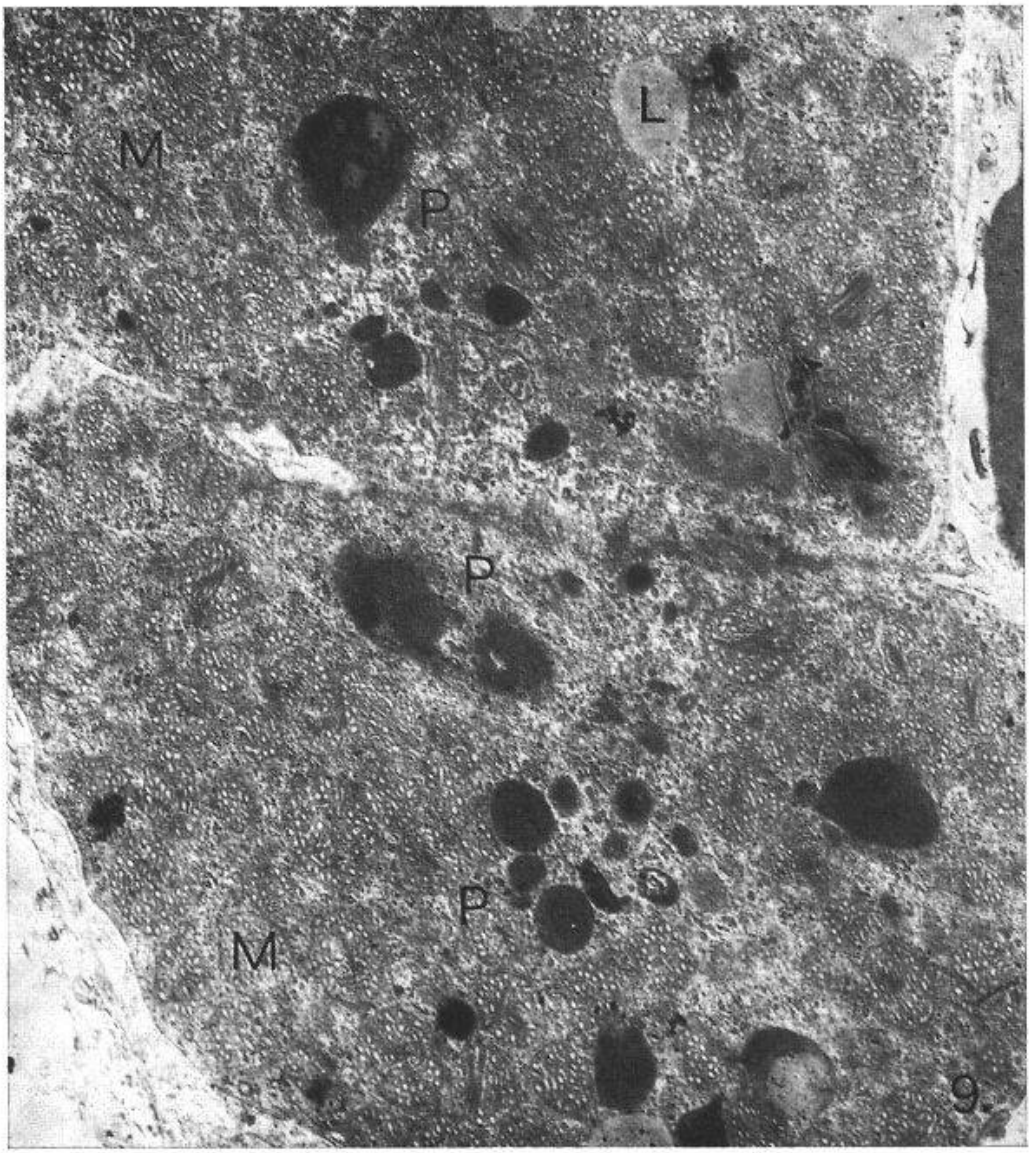

Abb. 9.

logischen und funktionellen Zeichen der ovariellen Aktivität bei den Ratten bis zum Ende ihres Lebens erhalten. Nach dem gleichen Autor wird die hormonale Aktivität des Ovars bei den alternden Ratten durch die gesteigerte Prolactinproduktion gesichert, die er nicht nur in der Scheinschwangerschaft, sondern auch zur Zeit des Daueroestrus nachgewiesen hat. Er gelangt zu der Folgerung, daß das Entscheidende nicht das Altern des Ovariums, sondern die dem Alter entsprechende Umstellung der endokrinen Steuerung im hypothalamo-hypophysären System ist und daß die Einleitung dieser Veränderungen nicht der Hypophyse, sondern allein dem Hypothalamus zuzuschreiben sei.

Wir sind der Auffassung, daß das Aufhören der Funktion der Gonaden der Frau keineswegs als kausaler Faktor des Alterns angesehen werden darf. Mit Substitutionstherapie können wir zweifellos die durch den Ausfall der Sexualsteroide verursachten Symptome beeinflussen, den Alterungsprozeß kann man damit aber keinesfalls zum Stillstand bringen.

Versuchen wir die Frage zu beantworten, welche Beziehung zwischen dem Altern des neuroendokrinen Systems und dem Altern des Körpers besteht. Es wäre meiner Ansicht nach verfehlt, dem ganzen oder nur einzelnen Teilen dieses Systems, etwa nur dem Nervensystem oder dem einen oder anderen endokrinen Organ eine ausschließliche oder entscheidende kausale Bedeutung im Alterungsprozeß des Organismus zuzuschreiben. Es wäre aber auch nicht richtig, jedwede Rolle des neuroendokrinen Systems zu leugnen und das Altern des Organismus und das Altern dieses Systems als zwei voneinander unabhängige, parallel verlaufende Geschehnisse zu betrachten. Wir sind der Auffassung, daß die durchschnittliche und kennzeichnende Lebensdauer einer Rasse durch die genetischen Faktoren determiniert ist, der Beginn und der Ablauf des Alterns aber von den äußeren und inneren Milieueinflüssen gesteuert werden. Dem neuroendokrinen System ist eine Rolle zuzuschreiben, die die höchste Gewährleistung für die Durchsetzung der Umwelteinflüsse, für die Adaptationsfähigkeit des Organismus und für die Ungestörtheit und den physiologischen Ablauf fast aller Lebensvorgänge und Lebensumwandlungen bedeutet.

Zusammenfassung

In einem ersten Kapitel werden die Alterungsprozesse von Organen, wie sie dem Gynäkologen im Laufe der Biomorphose der Frau sichtbar werden, behandelt und der Einfluß des neuroendokrinen Systems untersucht: Das Altern der Placenta bei der Geburt, die regressiven strukturellen und funktionellen Veränderungen des Thymus bis zum Eintritt der Geschlechtsreife des Mädchens; die Zeichen von Alterungsvorgängen in den Ovarien der Frau während der Reproduktionsphase und besonders im Klimakterium und im Senium. Es wird sodann die Funktion des neuroendokrinen Systems eingehend behandelt und seine Bedeutung in der Sicherung der Adaptationsfähigkeit des Organismus an veränderte Umwelteinflüsse erkannt.

In einem zweiten Kapitel wird der Frage nach dem Verhältnis der strukturellen und funktionellen Veränderungen des Endokriniums zum Altern des Organismus nachgegangen und ein Zusammenhang zwischen der Funktion des neuroendokrinen Systems und der Geschwindigkeit des biologischen Alterns festgestellt.

In einem dritten Abschnitt werden die strukturellen und funktionellen Veränderungen beim Altern des neuroendokrinen Systems aufgezeigt: Verminderung der Hormonproduktion, Verminderung der Anzahl sekretorischer Zellen und damit Herabsetzung der Größe, des Gewichts der Drüse. Es kommt zu Proliferation des Bindegewebes, zu vasculären Schädigungen, zu Degeneration. Der Alterungsvorgang verhält sich bei den verschiedenen Drüsen asynchron. Es werden des weiteren der Einfluß der Adenohypophyse, die Produktion der Trophormone (STH, TTH, ACTH und GH) und die Wechselwirkungen mit den peripheren Drüsen untersucht sowie die Bedeutung des Neuroendokriniums für die Steuerung der Anpassungsfähigkeit des

Organismus und für den physiologischen Ablauf fast aller Lebensvorgänge hervorgehoben.

Résumé

Dans un premier chapitre, l'auteur traite des processus de vieillissement dans les organes que le gynécologue observe au cours de la biomorphose de la femme ainsi que de leur influence sur le système neuro-endocrinien: le vieillissement du placenta à la naissance, les modifications structurelles et fonctionnelles régressives du thymus jusqu'à la puberté; les signes de dégénérescence dans les ovaires de la femme durant la période de reproduction et surtout dans la ménopause et la vieillesse. Puis il analyse en détail les fonctions du système neuro-endocrinien et son importance dans les phénomènes d'adaptation de l'organisme aux influences extérieures.

Dans un second chapitre, l'auteur étudie les relations qu'il y a entre les modifications structurelles et fonctionnelles du système endocrinien par rapport au vieillissement de l'organisme, et essaie de trouver une proportion entre les altérations fonctionnelles du système neuro-endocrinien et la vitesse de vieillissement biologique.

Dans un troisième chapitre, l'on développe les modifications structurelles et fonctionnelles dans le vieillissement du système neuro-endocrinien: diminution de la production hormonale, diminution du nombre des cellules sécrétoires et par conséquent diminution de la grosseur et du poids de la glande. Il se fait une prolifération du tissu interstitiel, avec des lésions vasculaires et de la dégénération. Ce processus de vieillissement des diverses glandes n'est pas synchronisé. L'auteur étudie ensuite l'influence de l'adénohypophyse et la production des trophormones (STH, TTH, ACTH, GH) sur les interactions entre les glandes périphériques, ainsi que l'importance du système neuro-endocrinien pour la régulation de l'adaptation de l'organisme et son action sur le déroulement physiologique de presque tous les phénomènes vitaux.

Riassunto

In un primo capitolo si trattano i processi di senescenza degli organi, come li può osservare il ginecologo durante la biomorfosi della donna, e si analizza l'influenza del sistema neuro-endocrino: la senescenza della placenta al momento del parto, le variazioni strutturali e funzionali regressive del timo fino al momento della pubertà della ragazza; i sintomi dei processi d'invecchiamento nelle ovaie della donna durante la fase di riproduzione e specialmente durante il climaterio e la vecchiaia.

Si tratta in seguito in esteso la funzione del sistema neuro-endocrino, mettendo in evidenza la sua importanza nell'assicurare la facoltà di adattamento dell'organismo agli influssi variabili dell'ambiente.

In un secondo capitolo si discute la questione del rapporto fra i cambiamenti strutturali e funzionali del sistema endocrino rispetto all'invecchiare dell'organismo e si constata una relazione tra la funzione del sistema neuro-endocrino e la rapidità dell'invecchiamento biologico.

Nella terza parte si fanno rilevare i cambiamenti strutturali e funzionali durante la senescenza del sistema neuro-endocrino: diminuzione della produzione ormonale, diminuzione del numero di cellule secernenti ed in tal modo diminuzione della grandezza e del peso della ghiandola. Si possono osservare una proliferazione del tessuto connettivo, lesioni vascolari e degenerazione. Il processo di senescenza delle diverse ghiandole è asincrono. Vengono analizzati inoltre l'influsso del lobo anteriore dell'ipofisi, la produzione degli ormoni trofici (somatotrofico, tireotrofico, adrenocorticotrofico, gonadotrofico) ed i loro rapporti reciproci con le ghiandole periferiche, come pure l'importanza del sistema neuro-endocrino nel regolare la facoltà di adattamento dell'organismo facendo notare anche la sua importanza per il decorso fisiologico di quasi tutti i processi vitali.

Summary

Firstly, the ageing process of organs is discussed, as the gynaecologist sees it in the biomorphosis of women, and the influence of the neuro-endocrine system is investigated: the ageing of the placenta at birth, the regressive structural and functional changes of the thymus up to the point of sexual maturity in girls, and the signs of ageing in the ovaries during the reproductive phase and in the climacterium and senium.

The function of the neuro-endocrine system is discussed extensively and its significance recognised for the assurance of adaptability of the organism to changed external conditions.

Secondly, the question is treated of the relationship between structural and functional changes of the endocrine system and the ageing of the organism; and a connection is noted between the function of the neuro-endocrine system and the rate of biological ageing.

Thirdly, structural and functional changes in ageing of the neuro-endocrine system are enumerated: decrease in hormone production, decrease in number of secretory cells and thus reduction in size and weight of the gland. There is a proliferation of connective tissue, a damaging of vessels and a degeneration. The ageing process behaves asynchronically in the different glands. The influence of adenohypophysis and the production of trophormones (STH, TTH, ACTH and GH) and the reciprocal actions with the peripheral glands are investigated, and also the significance of the neuro-endocrine system for the regulation of the adaptability of the organism and for the physiology of almost all the life processes.

1. Abbo F. E.: The 17-KS/17-OHCS ratio as a useful measure of the physiological age of the human adrenal cortex. J. Geront. *21*, 112 (1966).
2. Árvay A., Bölönyi F., Balázsy L. und Jakubecz S.: Changes of hypothalamic neurosecretion under the influence of overloading nervous impulses. Acta anat. (Basel) *40*, 256 (1960).
3. Árvay A., Takács I. und Verzár F.: Der Einfluß von Graviditäten auf das Altern des Kollagens. Gerontologia (Basel) 7, 77 (1963).

4. Árvay A. und Takács I.: Einfluß der Sexualfunktion auf die Ausscheidung der Nebennierenrindensteroide im Laufe der Alterung von Ratten. Gerontologia (Basel) *8*, 81 (1963).
5. Árvay A. und Takács I.: Änderung der Thermokontraktion von Kollagenfasern während der Gravidität. Gerontologia (Basel) *10*, 146 (1964/65).
6. Árvay A. und Takács I.: The influence of hormone changes during pregnancy. Gerontologia (Basel) *11*, 188 (1965).
7. Árvay A. und Takács I.: The effect of reproductive activity on biological ageing in the light of animal-experiment results and demographical data. Geront. clin. (Basel) *8*, 36 (1966).
8. Aschheim P.: La pseudogestation à répétition chez les rattes séniles. C. R. Acad. Sci. Paris *253*, 1198 (1961).
9. Aschheim P.: Oestrus permanent et prolactine. C. R. Acad. Sci. Paris *255*, 3053 (1962).
10. Aschheim P.: Etude histophysiologique de la sécrétion du prolactin chez les rattes séniles. C. R. Acad. Sci. Paris *257*, 1373 (1963).
11. Aschheim P.: La réactivation de l'ovaire des rattes séniles en œstrus permanent au moyen d'hormones gonadotropes. C. R. Acad. Sci. Paris *260*, 5627 (1965).
12. Aschheim P.: Steuerung der endokrinen Funktion des Ovariums bei der alternden Wistar-Ratte. Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, S. 481. Akademie-Verlag, Berlin 1966.
13. Bloch S. und Flury E.: Untersuchungen über Klimakterium und Menopause an Albino-Ratten, I, II und III. Gynaecologia (Basel) *143*, 255 (1957), *147*, 414 (1959); *152*, 414 (1961).
14. Blumenthal H. T.: Aging processes in the endocrine glands of various strains of normal mice. J. Geront. *10*, 253 (1955).
15. Bondareff W.: Electron microscope study of the pineal body. J. Geront. *20*, 321 (1965).
16. Brocas J. und Verzár F.: Measurement of isometric tension during thermic contraction as criterium of the biological age of collagen fibers. Gerontologia (Basel) *5*, 223 (1961).
17. Bourne G. H.: Structural changes in ageing. In: Shock N. W. (Hrsg.): Aging. Some social and biological aspects, S. 123. Amer. Ass. Advance Sci., Washington D.C. 1960.
18. Bürger M. und Seidel K.: Die Biomorphose des Endokriniums. In: Nowakowski H. (Hrsg.): Hormone und Psyche, S. 97. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1958.
19. Elert R.: Die Nebennierenrindenfunktion in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Ned. T. Verlosk. *63*, 57 (1963).
20. Everitt A. V.: The effect of prolonged thyroxine treatment on the ageing male rat. Gerontologia (Basel) *3*, 37 (1959).
21. Everitt A. V. und Cavanagh L. C.: The ageing process in the hypophysectomised rat. Gerontologia (Basel) *11*, 198 (1966).
22. Friedberg R.: ACTH administration, adrenal response and age. J. Geront. *9*, 429 (1954).
23. Friedman S. M. und Friedman C. L.: Effect of posterior pituitary extracts on the life-span of old rats. Nature (Lond.) *200*, 237 (1963).
24. Friedman S. M., Nakashima M. und Friedman C. L.: Prolongation of lifespan in the old rat by adrenal and neurohypophyseal hormones. Gerontologia (Basel) *11*, 129 (1965).
25. Kitay J. I. und Altschule M. D.: The pineal gland, S. 280. Harvard University Press, Cambridge Mass. 1954.
26. Korenchevsky V.: Physiological and pathological ageing (hrsg. von G. H. Bourne). Karger, Basel/New York 1961.

27. Migeon C. J., Keller A. R., Lawrance B. und Shepard T. H.: Dehydro-epiandrosterone and aldosterone levels in human plasma. J. clin. Endocr. *17*, 1051 (1957).
28. Milcu S. M.: Der Zusammenhang der Involutionsvorgänge des Endokriniums mit dem Altern des Organismus. Vortrag am Sommeruniversitätskurs in Debrecen 1966.
29. Milcu S. M., Pitis M., Spandonide T. und Dinulescu E.: The role of the endocrine glands in senescence, in: International Conference on Gerontology (hrsg. von A. Balazs), S. 179. Publishing House of the Hungarian Academy of Science, Budapest 1965.
30. Morrison A. B. und Staroscik R. N.: The neurosecretory substance in the neurohypophysis of the rat during maturation and aging. Gerontologia (Basel) *9*, 65 (1964).
31. Pincus G.: Steroid hormones and aging in men. In: Shock N. W. (Hrsg.): Aging. Some social and biological aspects. S. 189. Amer. Ass. Adv. Sci., Washington D.C. 1960.
32. Romanoff L. P., Morris C. W., Welch P., Rodriguez R. M. und Pincus G.: The metabolism of cortisol-H-C^{14} in young and elderly men. J. clin. Endocr. *21*, 1413 (1961).
33. Ryan R. J.: The luteinizing hormone content of human pituitary. J. clin. Endocr. *22*, 300 (1962).
34. Scheidegger S.: Alterungsprozesse des Zentralnervensystems bei Menschen und Tieren. Gerontologia (Basel) *4*, 228 (1960).
35. Schraer H., Schraer R., Hartsfield M. und Gershon-Cohen J.: The urinary excretion of dehydroepiandrosterone and total 17-ketosteroids in aged man and women. J. Geront. *12*, 391 (1957).
36. Selye H.: Stress. Acta Inc. Med. Publ., Montreal 1950.
37. Steinach E. O.: Verjüngung durch experimentelle Neubelebung der alternden Pubertätsdrüse. Julius Springer, Berlin 1920, 68 S. – Sex and life, 40 years of biological and medical experiments. Viking Press, New York 1940, 252 p.
38. Thung P. J.: Ageing in the gonad-adrenal system. Gerontologia (Basel) *6*, 41 (1962).
39. Verzár F. und Freydberg V.: Changes of thyroid activity in the rat in old age. J. Geront. *11*, 53 (1956).
40. Verzár F.: Lectures on experimental gerontology. Ch. C. Thomas, Springfield Ill. 1963.
41. Verzár F.: Biologie des Alterns. In: Handbuch der praktischen Geriatrie (hrsg. von W. Doberauer, A. Hittmair, R. Nissen und F. H. Schulz) Bd. 1, S. 101. Enke, Stuttgart 1965.
42. Verzár F.: Anterior pituitary function in age. In: Harris G. W. und Donovan B. T.: The pituitary gland, S. 444. Butterworths & Co., London 1966.
43. Verzár F. und Spichtin H.: The role of the pituitary in the ageing of collagen. Gerontologia (Basel) *12*, 48 (1966).
44. Wurtman R. J., Axelrod J. und Barkas J. D.: Age and enzyme activity in the human pineal. J. clin. Endocr. *24*, 299 (1964).

Adresse des Autors: Prof. Dr. A. Árvay, Direktor der Universitäts-Frauenklinik, Debrecen, Ungarn.