

Die Wirkung von Steroidderivaten bei Hungerzuständen

Von

L. BARTA

I. Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. P. GEGESI KISS) der Medizinischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 13. April 1963)

Hungern führt zu Gewichtsverlust und schließlich zum Tode. Laut QUEST besteht bei einem Säugling dessen Gewichtsverlust $\frac{1}{3}$ des jemals erreichten Höchstgewichtes übersteigt, kaum mehr Hoffnung auf eine Reparation [6]. Ältere Säuglinge besitzen ein stärkeres Widerstandsvermögen der Abmagerung gegenüber, das der Widerstandsfähigkeit von Erwachsenen nahekommt. Bei Anorexia nervosa und nach den in Konzentrationslagern gemachten Erfahrungen kommt eine Reparation auch noch bei 50%igem Gewichtsverlust vor [5].

Wir untersuchten experimentell, wie die verschiedenen Steroidderivate (ACTH, Cortison, Desoxycorticosteronazetat) die Lebensdauer bei Hungerzuständen beeinflussen. Neben ihren anderen Wirkungen steigern diese Präparate in unterschiedlichem Maße die Wasserbindung im Organismus; es ist daher anzunehmen, daß sie sich auch auf die Gewichtssenkung bei den Tieren auswirken. Beim Hungern entwickeln sich mehr oder minder alle drei Phasen des Stresszustandes (Alarmreaktion, Resistenzphase und Erschöpfungsphase). Infolgedessen ist zu erwarten, daß sowohl ACTH wie

Cortison bedeutenden Einfluß auf die Entwicklung des Stresszustandes ausübt.

MATERIAL UND METHODEN

Die Versuche wurden an 29, 1500—1800 g schweren, unentwickelten Kaninchenmännchen vorgenommen, die wir bei freiem Wasserverbrauch hungern ließen. Im Verlauf des Hungerns verabreichten wir einer Gruppe von 7 Tieren täglich 10 E ACTH (Exacthin, Richter), einer anderen von 6 Tieren 4 mg Cortison (Adreson, Organon) und der dritten Gruppe von 5 Tieren 3 mg Desoxycorticosteronazetat (Percorten, Ciba) intramuskulär. Von den Steroiden gaben wir eine Dosis, von der angenommen werden mußte, daß sie imstande sei, den Stoffwechsel in pathologischer Richtung zu beeinflussen. Nach ABELOWA und PASCHKUS (1) wirkt Cortison in der Menge von 1 mg/kg auf Kaninchen diabetogen. Die Hypophysenpräparate sind in dieser Beziehung weniger wirksam, weshalb wir verhältnismäßig größere Mengen anwendeten. Von Desoxycorticosteronazetat verabfolgten wir eine Dosis, die nach den Literaturangaben wirksam ist. In einer anderen Versuchsreihe spritzten wir 8 cortisonbehandelten Tieren täglich Pyrago ein. Nach der iv. Pyrago-Injektion (50—150 Millionen Keime) stieg in den ersten Tagen die Temperatur der Tiere um 1,5—2° C. Später mäßigte sich

TABELLE I

Einfluß der Steroidbehandlung auf die Lebensdauer im Hungerzustand

Anfangsgewicht g	Gewicht beim Verenden g	Vitamin C-Gehalt der Neben- niere mg%	Lebens- dauer in Tagen	Anfangsgewicht g	Gewicht beim Verenden g	Vitamin C-Gehalt der Neben- niere mg%	Lebens- dauer in Tagen
a) Cortisonbehandelte Tiere				Unbehandelte Kontrolltiere			
1600	900	0,113	10				
1500	950	0,122	12				
1650	968	0,172	10				
1450	1005	0,142	9	1600	1000	0,154	8
1450	970	0,150	9	1500	900	0,147	5
1510	990	0,100	6	1650	1000	0,122	5
b) Mit ACTH behandelte Tiere				1555	1060	0,093	5
1500	1000	0,208	8	1540	995	0,120	5
1535	1300	0,203	8	1565	1200	0,224	4
1400	910	0,158	6	1650	1210	0,236	3
1650	1000	0,132	10	1515	1005	0,139	4
1700	960	0,115	7				
1525	1017	0,182	8				
1500	1080	0,059	5				
c) Mit Desoxycorticosteronazetat behandelte Tiere							
1600	1008	0,132	5	1750	1110	0,142	9
1500	998	0,188	6	1750	1250	0,184	8
1760	1002	0,166	10	1820	1200	0,141	7
1858	1100	0,165	10				
1800	1200	0,159	8				
Mittelwert mit Standard-Deviation				Mittelwert mit Standard-Deviation			
8,17±2,0				5,73±1,95.			

die Reaktionsfähigkeit zur Pyragobehandlung und nach einer Woche blieb der Temperaturanstieg praktisch aus. Als Kontrollen dienten 8 nicht steroid-, nur fieberbehandelte hungernde Tiere. Das Gewicht der Tiere wurde bei Versuchsbeginn und nach Eintritt des Todes ermittelt.

Bei den mit ACTH behandelten Tieren bestimmten wir auch die Eosinophilenzahl

vor Verabreichung des Hormons und in der darauf folgenden 8. Stunde. In der Nebenniere der eingegangenen Tiere bestimmten wir den Vitamin C-Gehalt. Der Blutzuckerspiegel wurde in den Morgenstunden regelmäßig kontrolliert und nach der Fieberbehandlung 3 Stunden hindurch auch die Veränderung des Blutzuckerspiegels festgestellt.

TABELLE II
Einfluß von Fieberbehandlung auf die Lebensdauer

Cortisonbehandelte Kaninchen			Unbehandelte Kontrolltiere		
Anfangsgewicht g	Gewicht beim Verenden g	Lebensdauer in Tagen	Anfangsgewicht g	Gewicht beim Verenden g	Lebensdauer in Tagen
1850	1160	9	1600	—	11
1700	—	11	1750	1400	11
1600	—	6	1650	1080	9
1750	1440	3	1750	1110	13
1770	1005	12	1700	1100	12
1700	1000	12	1650	1080	13
1700	1410	11	1600	1310	14
1800	1580	8	1820	1610	8

Den Blutzuckerspiegel bestimmten wir nach HAGEDORN und JENSEN, den Vitamin C-Spiegel nach ROE und KUETHER [7], die Eosinophilenzahl nach Thorn [9].

ERGEBNISSE

Tab. I und II sowie Abb. 1 veranschaulichen die Ergebnisse. Aus der statistischen Auswertung der Resultate muß auf eine das Zugrunde-

gehen der hungernden jungen Tiere verlangsamende Cortisonwirkung geschlossen werden; die Abweichung zwischen den Verendungstagen der behandelten und Kontrolltiere ist stark signifikant ($p < 1\%$). Bei den mit ACTH bzw. Desoxycorticosteron behandelten Tieren besteht, obwohl sie, den arithmetischen Mittelwert zugrunde gelegt, länger lebten als die

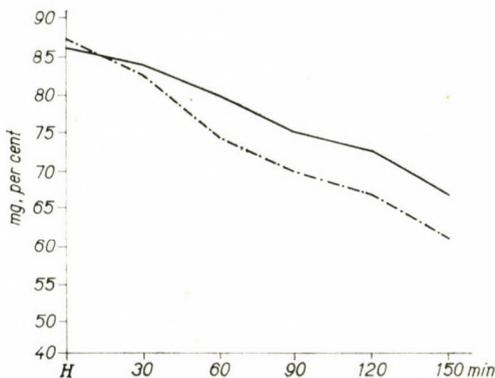


ABB. 1. Veränderung des Blutzuckerspiegels unter Fieberwirkung

- Bei Cortison- und Fieberbehandlung (Mittelwert von 36 Beobachtungen der 8 Fälle)
 - - - - Bei Fieberbehandlung (Mittelwert von 38 Beobachtungen der 8 Fälle)

Kontrolltiere, kein wesentlicher Unterschied. Unter Wirkung der Steroidbehandlung war die Lebensdauer im allgemeinen länger (s. die Mittelwerte sämtlicher Fälle in Tab. I). Bei den mit ACTH behandelten Tieren betrug die Senkung der Eosinophilenzahl auch 24 Stunden vor dem Verenden noch mehr als 50%.

Die mit Fieber und Cortison behandelten Tiere blieben im allgemeinen kürzere Zeit am Leben als die nur mit Fieber behandelten. Im Verlauf der Fieberbehandlung hat Cortison keine verlangsamende Wirkung auf das Verenden ausgeübt.

Während der Steroidbehandlung blieb der Blutzuckerspiegel unverändert. Unter Wirkung der Fieberbehandlung ist hingegen der Blutzuckerspiegel sowohl bei den cortisonbehandelten als auch bei den Kontrolltieren wesentlich gesunken (Abb. 1).

Am niedrigsten war der Vitamin C-Gehalt der Nebenniere bei den mit Cortison behandelten Tieren. Auch bei den anderen Gruppen war der Vitamin C-Spiegel der Nebenniere ganz allgemein niedrig, doch kamen vereinzelt Normalwerte vor.

BESPRECHUNG

Im Hungerzustand manifestieren sich Stresswirkungen. Das Hungern bewirkt die Hypertrophie der Nebennierenrinde [8]. Das Terminalstadium des Hungerns ist von der für Stresszustände charakteristischen totalen Erschöpfung begleitet. Darauf dürfte

es beruhen, daß der Vitamin C-Gehalt der Nebenniere bei zahlreichen Kontrolltieren im Verhältnis zum 200 mg %igen Normalwert herabgesetzt war. Diese Senkung trat vor allem bei den cortisonbehandelten Tieren zutage, die signifikant länger am Leben blieben als die Kontrolltiere. Vermutlich verbraucht das hungernde Tier die Vitaminreserven des Organismus.

Zahlreiche Beobachtungen beweisen den stress- und schockabwehrenden Cortisoneffekt [4]. Auf diese Tatsache führen wir es zurück, daß von Cortison zwar der Katabolismus gesteigert, aber die Lebensdauer der im Ruhezustand befindlichen hungernden Tiere dennoch verlängert wird. Nach unseren Untersuchungsergebnissen wirkt ACTH nicht so einheitlich wie Cortison, was mit dem Umstand zusammenhängen dürfte, daß bei der ACTH-Behandlung eine viel umfassendere Wirkung zur Geltung kommt als bei der Cortisonbehandlung und die kombinierten, synergistischen Hormoneffekte nicht immer die wirksameren sind [1]. Neben seinem relativ geringen Effekt auf den Wasser- und Salzstoffwechsel beeinflusst Cortison den Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel in wesentlich stärkerem Maße. Letztere Wirkung manifestiert sich auch nach Verabreichung von ACTH. Zugleich aber stimuliert ACTH die ganze Nebennierenrinde, wodurch entgegengesetzte Wirkungen ausgelöst werden können. Der Umstand, daß größere Na-Retention besteht, d. h. der Gewichtsabfall langsamer vor sich geht,

kann vom Gesichtspunkt einer Verzögerung des Todes auch an und für sich vorteilhaft sein. Zumindest geht dies aus den mit Desoxycorticosteron durchgeführten Versuchen hervor.

Wie die Zunahme der Eosinophilenzahl im Anschluß an die ACTH-Behandlung beweist, bleibt die Nebennierenrinde während des ganzen Hungerzustandes, ja auch noch unmittelbar vor dem Tode funktionsfähig.

Fieber + Cortison haben das Leben der Tiere nicht verlängert. Während sich somit Cortison allein verlangsamend auf das Zugrundegehen der Kontrolltiere auswirkte, ist dieser Effekt im Falle der Fieberbehandlung nicht zur Geltung gekommen. Das Fieber bedeutet im allgemeinen auch eine Stresswirkung, die mit erhöhter ACTH-Produktion einhergeht. Bei der gemeinsamen Cortison + Fieberwirkung handelt es sich demnach nicht um eine Summierung, sondern eher darum, daß das eine Hormon die Wirkung des anderen schwächt.

Bei den hungernden Tieren konnte die blutzuckersteigernde Cortisonwirkung auf Grund der Blutzucker-Nüchternwerte nicht festgestellt werden, obwohl dieser Effekt, wie auch wir wahrnahmen, bei vollentwickelten Tieren zu erwarten ist [2]. Im Fieberzustand beobachteten wir bei diesen unentwickelten und körperlich geschwächten Tieren beträchtlichen Blutzuckerabfall, der mit unseren früheren Wahrnehmungen im Einklang steht. Auch Metrazol bewirkt bei diesen Tieren eine wesentliche Blutzuckersenkung [3].

Aus der Tatsache, daß im Hungerzustand unter Fieberwirkung Blutzuckersenkung eintrat, muß geschlossen werden, daß sich die Richtung der Wirkung eines blutzuckersteigernden Reizes umkehrt. Diese Erscheinung führen wir darauf zurück, daß der Glukoseverbrauch infolge des auf die Erregung der vegetativen Zentren folgenden lebhafteren Stoffwechsels zunimmt, diese Zunahme aber von der aus der Leber strömenden Glukose nicht kompensiert wird. Der Organismus gleicht die Blutzuckersenkung auch im Hungerzustand aus, und am nächsten Tage erreicht der Blutzuckerspiegel wieder den Ausgangswert. Der Ausgleich findet somit statt, nur langsamer als üblicherweise. All dies erklären wir damit, daß die Hypophysentätigkeit im Hungerzustand erheblich nachläßt und infolgedessen auch die Neoglykogenese langsamer vor sich geht.

Vom Gesichtspunkt des Zuckerstoffwechsels wiesen die cortisonbehandelten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Abweichungen auf. Weder ist eine blutzuckersteigernde Wirkung noch ein die Blutzuckersenkung abwehrender Effekt in Erscheinung getreten. An den hungernden Tieren wird die diabetogene Wirkung nicht manifest. Nach unseren Befunden über den Zuckerstoffwechsel haben demnach die cortisonbehandelten Tiere im Hungerzustand die Kohlenhydratreserve auf ähnliche Weise verarbeitet wie die Kontrolltiere. Es dürfte mit diesem Umstand zusammenhängen, daß Cortison beim hungernden Tier einen

wesentlichen Einfluß auf die Verlängerung der Lebensdauer auszuüben vermag.

*

Für ihre technische Mithilfe sei Frau Dr. E. VÁNDOR, Herrn J. NAGY und Frau, Dr. D. SZILÁGYI auch an dieser Stelle gedankt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei hungernden Kaninchen wurde die Lebensdauer von Cortison, ACTH und Desoxycorticosteron im allgemeinen verlängert; die Behandlung mit Cortison ergab in dieser Hinsicht eine signifikante Wirkung.

Fieberbehandlung bewirkte bei hungernden Tieren auch im Verlauf der Cortisonbehandlung beträchtliche Blutzuckersenkung. Bei den fieberbehandelten Tieren war eine lebensverlängernde Cortisonwirkung nicht festzustellen.

SCHRIFTTUM

1. ABELOVE, W. A., PASCHKIS, K. E.: Comparison of the Diabetogenic Action of Cortisone and Growth Hormone in Different Species. *Endocrinology* **55**, 637 (1954).
2. BARTA, L., SIMON, G.: Cortison és hypoglykaemiás shock. *Orv. Hetil.* **99**, 806 (1958).
3. BARTA, L., VEDRES, M.: A vércukorszint változása éhezézés állapotban metrazol hatására. *Gyermekgyógyászat* **13**, 318 (1962).
4. HALPERN, B. N., BENACERRAF, B., BRIOT, M.: Potentiation by Adrenaline of Protective Effect of Cortisone on Histamine Toxicity in Adrenalectomised Mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **79**, 37 (1952).
5. KERPEL-FRONIUS, Ö., VARGA, F.: A csecsemőkori sorvadás. *Egészségügyi Könyvkiadó, Budapest, 1953.*
6. QUEST, R.: Über extreme Körpergewichtsabnahmen bei Kindern der ersten zwei Lebensjahre. *Msehr. Kinderheilk.* **3**, 453 (1905).
7. ROE, J. H., KUETHER, C. A.: The Determination of Ascorbic Acid in Whole Blood and Urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine Derivative of Dehydroascorbic Acid. *J. biol. Chem.* **147**, 399 (1943).
8. SELYE, H.: *Stress. Acta Inc., Montreal, 1951.*
9. THORN, G.W., JENKINS, D., LAIDLAW, J.C. The Adrenal Response to Stress in Man. *Rec. Progr. Hormone Res.* **8**, 171 (1953).

DR. L. BARTA,
Bókay J. u. 53,
Budapest VIII., Hungary