Wirksamkeit von weiblichen Geschlechtshormonen und P-armer und Ca-reicher Diät auf die ^{90}Sr -Dekorporation

IRMHILD STEINBACH

Heiligenberg-Institut, Heiligenberg/Baden, Abteilung für Radioisotopenforschung
(Leiter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. LANGENDORFF)

(Z. Naturforsch. 23 b, 820—824 [1968]; eingegangen am 8. Juni 1967)

In zwei getrennt durchgeführten Versuchen mit Rattenmännchen und kastrierten Rattenmännchen wurde der Einfluß von P-armer und Ca-reicher Diät, von Östrogen und von Progesteron auf den ^{90}Sr -Stoffwechsel untersucht.

P-arme und Ca-reiche Diät erniedrigt den ^{90}Sr -Gehalt. Östrogenverabreichung führt zu einer erhöhten ^{90}Sr -Retention. Beim Progesteron konnte kein Einfluß auf die ^{90}Sr -Ausscheidung nachgewiesen werden. Bei kombinierter Verabreichung addieren sich die Wirkungen der 3 Behandlungsarten.

Eine bekannte Möglichkeit, die ^{90}Sr -Ausscheidung zu erhöhen, besteht in der Verabreichung einer P-armen und Ca-reichen Diät^{3, 4, 6, 8}.

Gestation und Laktation bei Ratten steigern ebenfalls die ^{90}Sr -Ausscheidung^{2, 5}. Diese Wirkung der Gestation und Laktation auf die ^{90}Sr -Dekorporation wird wahrscheinlich durch Hormone gesteuert.

In zwei getrennten Experimenten wurde bei männlichen Ratten und kastrierten männlichen Ratten die Wirksamkeit weiblicher Geschlechtshormone und P-armer und Ca-reicher Diät, deren Verabreichung einzeln und in den möglichen Kombinationen erfolgte, auf die ^{90}Sr -Dekorporation untersucht.

Methodik

Versuch I

48 männliche Ratten des Heiligenberg-Stammes wurden in 8 Behandlungsgruppen zu je 6 Tieren zufällig aufgeteilt. Die 6 Wochen alten Tiere hatten ein Durchschnittsgewicht von 140 Gramm. Eine praktisch trägerfreie $^{90}\text{SrCl}_2$ -Lösung wurde intravenös injiziert. Die verabreichte Aktivität betrug $10 \mu\text{Ci}$ pro Tier. 24 Std. nach der ^{90}Sr -Injektion begann die Behandlung der Tiere mit Normalfutter, P-armer und Ca-reicher Diät, im folgenden nur noch Diät genannt, mit Östrogen und Progesteron und wurde 3 Wochen p. i. beendet.

Das Normalfutter hat einen Calcium- und Phosphorgehalt von 13,7 g bzw. 9,3 g pro 1000 g Futter. Die Diät hat einen Ca- und P-Gehalt von 31,1 g bzw. 2,1 g pro 1000 g Futter. Normalfutter und Diät wurden ad

lib. verabreicht. Als Östrogen wurde Progynon in Sesamöl gelöst und i. m. injiziert. Die dem Tier täglich verabreichte Menge betrug 0,02 mg Progynon in 0,1 ml Sesamöl. Als Progesteron wurde Proluton in Sesamöl gelöst und i. m. injiziert. Die dem Tier täglich verabreichte Menge betrug 0,3 mg Proluton in 0,1 ml Sesamöl.

Die Aufteilung der Tiergruppen auf die verschiedenen Behandlungsverfahren geht aus Tab. 1 hervor.

6 Wochen nach der Injektion wurde nach vorausgegangener Gewichtsbestimmung der ^{90}Sr -Gehalt der Tiere mit einem Ganzkörperzähler der Fa. Packard ermittelt. 14 Wochen p. i. wurden die Ratten abgetötet

Gruppe	
I	Normalfutter (= Kontrolle)
II	Diät
III	Östrogen und Normalfutter
IV	Progesteron und Normalfutter
V	Östrogen und Diät
VI	Progesteron und Diät
VII	Östrogen und Progesteron und Normalfutter
VIII	Östrogen und Progesteron und Diät

Tab. 1. Behandlungsgruppen der Versuche I und II.

und die Femora präpariert. Nach der Veraschung der Femora wurde das Aschegewicht bestimmt und nach den gebräuchlichen Methoden der ^{90}Sr -Gehalt und die ^{90}Sr -Konzentration des Femurs ermittelt.

Versuch II

32 männliche Ratten des Heiligenberg-Stammes wurden im Alter von 5 Wochen kastriert. 3 Wochen nach der Kastration wurden die Ratten in 8 Behandlungs-

¹ R. AMMON u. W. DIRSCHERL, Fermente-Hormone-Vitamine. Bd. II, Hormone, 3. Auflage, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.

² W. E. KOLLMER u. H. KRIEDEL, Nature [London] 200, 4902, 187 [1963 a]; 205, 4967, 196 [1965]; Int. J. Rad. Biol. 7, 333 [1963 b]; 9, 4, 369 [1965].

³ K. KOSTIAL, A. LUTKIĆ, N. GRUDEN u. VOJVODIĆ, Int. J. Rad. Biol. 6, 5, 431 [1963].

⁴ H. KRIEDEL, W. E. KOLLMER u. E. WEBER, Int. J. Rad. Biol. 7, 3, 289 [1963].

⁵ H. KRIEDEL u. G. K. NEUMANN, Atompraxis 2, 8 [1962].

Abb. 1. Wirkung der Diät, des Östrogens und des Progesterons auf den ^{90}Sr -Gehalt, das Körpergewicht und das Aschegewicht bei der männlichen Ratte.

Abb. 2. Wirkung der Diät, des Östrogens und des Progesterons auf den ^{90}Sr -Gehalt, das Körpergewicht und das Aschegewicht bei der kastrierten männlichen Ratte.

gruppen mit je 4 Tieren aufgeteilt. Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 200 Gramm. Die weitere Durchführung des Versuches entsprach der Methodik des vorausgegangenen Versuchs. Nur die Bestimmung des Femuraschegewichts, des ^{90}Sr -Gehaltes und der ^{90}Sr -Konzentration im Femur erfolgte bereits 8 Wochen p. i.

Die statistische Auswertung der Meßergebnisse des Versuches I und II erfolgte mit einer Varianzanalyse. Mittels orthogonaler Vergleiche wurden die Wirkungen der Diät, des Östrogens und des Progesterons auf die gemessenen Größen berechnet. Die Ergebnisse sind mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit in den Abbn. 1 und 2 dargestellt. Die Wirkungen sind in diesen Darstellungen absolute positive oder negative Abweichungen der Mittelwerte der behandelten Tiere von den Mittelwerten der Kontrolltiere.

Ergebnisse

Versuch I

In Tab. 2 sind die Untersuchungsergebnisse für die männlichen Tiere zusammengestellt. Die Zahlenangaben sind Mittelwerte, die aus jeweils 6 Einzelwerten errechnet wurden. Die Spalten der Tab. 2 geben die einzelnen Verfahren wieder und die Zeilen entsprechen den Meßgrößen. Dabei beziehen sich die ersten beiden Zeilen auf den ^{90}Sr -Gehalt des ganzen Tieres, ausgedrückt in % der injizierten Dosis und auf das Körpergewicht in Gramm. Diese Messungen wurden 6 Wochen nach der Injektion des ^{90}Sr durchgeführt. Die folgenden Zeilen geben in der gleichen Reihenfolge den ^{90}Sr -Gehalt des Femurs (% der injizierten Dosis), die ^{90}Sr -Konzentration des Femurs (% der injizierten Dosis pro 100 mg Femurasche) und das Aschegewicht des Femurs (mg) wieder. Die Bestimmungen dieser Größen wurden

14 Wochen nach der Injektion des ^{90}Sr vorgenommen.

Die Wirkungen der Diät, des Östrogens und des Progesterons sind in Abb. 1 dargestellt. Die Verabreichung der Diät führte zu einer Verminderung des ^{90}Sr -Gehaltes im Gesamttier um etwa 20% der injizierten Dosis. Das Körpergewicht lag im Vergleich zum Kontrolltier um 16 g niedriger. Die Abnahme des ^{90}Sr -Gehaltes und der ^{90}Sr -Konzentration im Femur betrugen 1% der injizierten Dosis bzw. 0,23% der injizierten Dosis pro 100 mg Femurasche. Der Einfluß auf das Femuraschegewicht bestand in einer Erniedrigung um 32 Milligramm.

Die geringe Erhöhung des ^{90}Sr -Gehaltes im Gesamttier nach Östrogengaben konnte nicht gesichert werden. Die Östrogenbehandlung verursachte eine Erniedrigung des Körpergewichts um 28 Gramm. Der ^{90}Sr -Gehalt und die ^{90}Sr -Konzentration des Femurs waren um 0,27% der injizierten Dosis und 0,05% der injizierten Dosis pro 100 mg Femurasche erhöht. Eine Wirkung auf das Femuraschegewicht konnte nicht festgestellt werden.

Die Progesteronbehandlung zeigte keinen gesicherten Einfluß auf die untersuchten Größen. Nach kombinierter Anwendung der drei Behandlungsarten wurden keine Veränderungen der Einzelwirkungen beobachtet.

Versuch II

In Tab. 3 sind die Untersuchungsergebnisse für die männlichen Kastraten zusammengestellt. Die Zahlenangaben sind Mittelwerte, die aus jeweils 4 Einzelwerten errechnet wurden. Der ^{90}Sr -Gehalt des ganzen Tieres und das Körpergewicht wurden 6 Wochen nach der ^{90}Sr -Injektion gemessen. Die Be-

	Kontrolle	Diät	Östrogen	Progesteron	Östrogen und Diät	Progesteron und Diät	Östrogen und Progesteron	Östrogen und Progesteron und Diät
^{90}Sr -Gehalt in % d. inj. Dosis/Tier	75,81	50,47	77,35	73,38	55,63	53,51	73,95	53,61
Körpergewicht [g]	262	250	235	276	221	242	233	231
^{90}Sr -Gehalt in % d. inj. Dosis/Femur	2,52	1,48	2,71	2,47	1,83	1,47	2,72	1,78
^{90}Sr -Konz. in % d. inj. Dosis/100 mg Femurasche	0,71	0,46	0,80	0,68	0,56	0,47	0,76	0,55
Femuraschegewicht [mg]	357	327	337	368	330	316	364	324

Tab. 2. Untersuchungsergebnisse des Versuches I.

	Kontrolle	Diät	Östrogen	Progesteron	Östrogen und Diät	Progesteron und Diät	Östrogen und Progesteron	Östrogen und Progesteron und Diät
⁹⁰ Sr-Gehalt in % d. inj. Dosis/Tier	71,10	57,32	71,03	74,29	64,82	54,98	78,92	64,88
Körpergewicht [g]	285	261	257	271	248	268	276	264
⁹⁰ Sr-Gehalt in % d. inj. Dosis/Femur	2,80	2,19	3,01	2,96	2,82	2,19	3,17	2,70
⁹⁰ Sr-Konz. in % d. inj. Dosis/100 mg Femurasche	0,96	0,80	0,99	0,92	0,97	0,76	0,98	0,95
Femuraschegewicht [mg]	293	278	305	339	291	290	327	286

Tab. 3. Untersuchungsergebnisse des Versuches II.

stimmungen der drei folgenden Meßgrößen, ⁹⁰Sr-Gehalt, ⁹⁰Sr-Konzentration des Femurs und das Femuraschegewicht, wurden 8 Wochen nach der Injektion des ⁹⁰Sr vorgenommen.

Die Wirkungen der Diät, des Östrogens und des Progesterons sind in Abb. 2 dargestellt. Die Verabreichung der Diät führte zu einer Verminderung des ⁹⁰Sr-Gehaltes im Gesamt tier um etwa 13% der injizierten Dosis. Die Erniedrigung des Körpergewichts konnte nicht gesichert werden. Die Abnahme des ⁹⁰Sr-Gehaltes und der ⁹⁰Sr-Konzentration im Femur betrugen etwa 0,45% der injizierten Dosis bzw. 0,09% der injizierten Dosis pro 100 mg Femurasche. Der Einfluß auf das Femuraschegewicht bestand in einer Verminderung um 28 Milligramm.

Nach den Östrogengaben konnte eine Erhöhung des ⁹⁰Sr-Gehaltes im Ganztier um etwa 6% der injizierten Dosis festgestellt werden. Die Abnahme des Körpergewichts konnte nicht gesichert werden. Der ⁹⁰Sr-Gehalt und die ⁹⁰Sr-Konzentration des Femur waren um 0,35% der injizierten Dosis und 0,11% der injizierten Dosis pro 100 mg Femurasche erhöht. Eine Wirkung auf das Femuraschegewicht war nicht nachweisbar.

Die Progesteronbehandlung führte zu einer Erhöhung des Femuraschegewichts um 18 Milligramm. Ein weiterer gesicherter Einfluß dieses Hormons auf die übrigen Meßgrößen konnte nicht beobachtet werden. Auch bei diesem Versuch bleiben nach kombinierter Anwendung der drei Behandlungsarten die Einzelwirkungen erhalten.

Besprechung der Ergebnisse

Die Wirksamkeit der P-armen und Ca-reichen Diät auf die ⁹⁰Sr-Dekorporation ist schon in früheren Versuchen untersucht worden und unsere Versuchsergebnisse stimmen mit deren Resultaten weiterhin überein^{3, 4, 6, 8}. Der starke Einfluß dieser Diät auf den Knochenstoffwechsel kommt darin zum Ausdruck, daß sowohl die Männchen als auch die männlichen Kastraten nach 9- bzw. 5-wöchentlicher auf die Diät folgende Normalfütterung ein noch deutlich niedrigeres Femuraschegewicht gegenüber den jeweiligen Kontrollen aufweisen. Die 6 Wochen p. i. festgestellte Körpergewichtsverminderung wird wohl durch das erniedrigte Knochengewicht und teilweise durch die schlechtere Aufnahme des Diätfutters während der 3-wöchigen Verabreichung verursacht sein.

Höhere Östrogendosen fördern die Verknöcherungsprozesse, verbunden mit einer verstärkten Retention von Ca und P, und wirken wachstumshemmend^{1, 9}. Auch die ⁹⁰Sr-Ausscheidung wird durch die Östrogenbehandlung, wie aus den Versuchsergebnissen zu ersehen ist, herabgesetzt.

Während das Femuraschegewicht 14 bzw. 8 Wochen p. i. keinen gesicherten Unterschied zur jeweiligen Kontrolle aufzeigt, war das Körpergewicht 6 Wochen p. i. noch deutlich erniedrigt. Genauerer Aufschluß über die Gewichtsveränderungen in diesem Zeitraum bei Versuchs- und Kontrolltieren gibt die Tab. 4. Hieraus ist zu ersehen, daß die Ver-

⁶ H. KRIEGLER u. I. KOHL, Deutscher Röntgenkongreß, Teil B, Sonderbände zur Strahlentherapie, **62**, 219 [1965].

⁷ W. LENKEIT, Sonderdruck aus: Züchtungskunde **31**, 9 [1959].

⁸ R. H. WASSERMANN u. C. H. COMAR, Exp. Biol. Med. **103**, 124 [1960].

⁹ J. WILL, Zbl. Gynäkol., **82**, Jahrgang, Heft 26, 973 [1960].

Versuch I

Zeit	Kontrolle		Östrogen	
	Durchschn. Gewicht [g]	Gewichts- zunahme [g]	Gewichts- zunahme [g]	Durchschn. Gewicht [g]
⁹⁰ Sr-Inj.	139			137
1 Wo. p. i.	161	+ 22	+ 10	147
2 Wo. p. i.	193	+ 32	+ 13	161
3 Wo. p. i.	213	+ 20	+ 9	170
6 Wo. p. i.	262	+ 49	+ 65	235
		+ 123	+ 97	

Versuch II

Zeit	Kontrolle		Östrogen	
	Durchschn. Gewicht [g]	Gewichts- zunahme [g]	Gewichts- zunahme [g]	Durchschn. Gewicht [g]
⁹⁰ Sr-Inj.	215			211
1 Wo. p. i.	223	+ 8	— 2	209
2 Wo. p. i.	236	+ 13	— 5	204
3 Wo. p. i.	251	+ 15	+ 4	208
6 Wo. p. i.	285	+ 34	+ 49	257
		+ 70	+ 46	

Tab. 4. Gewichtsveränderungen bei östrogenbehandelten Ratten und Kontrollen.

suchstiere während der Östrogenbehandlung einer auffallenden Wachstumshemmung unterliegen. Nach Abschluß der Hormongaben findet eine gewisse Kompensation durch verstärkte Gewichtszunahme bei den Versuchstieren statt. Sie erreichen jedoch 3 Wochen nach Beendigung der Östrogenverabreichung noch nicht das Gewicht der Kontrolltiere.

Nach Verabreichung von Progesteron blieben das Körpergewicht und die ⁹⁰Sr-Ausscheidung im Vergleich zu den Kontrollen unbeeinflusst. Interessant ist jedoch die Erhöhung des Knochenaschegewichts bei den Kastraten. Auf Grund der positiven Stoffwechselbilanz während der Gestation bei Säugetieren tritt eine Knochenaschegewichts-Zunahme ein⁷. Wahrscheinlich haben wir bei den Kastraten durch das Gelbkörperhormon einen gestationsähnlichen Stoffwechselzustand geschaffen, der sich in dem erhöhten Aschegewicht ausdrückt. Durch die Erhöhung des Knochenaschegewichts wäre eine Erniedrigung der ⁹⁰Sr-Konzentration zu erwarten. Die wenig ausgeprägte Konzentrations-Erniedrigung konnte jedoch statistisch nicht gesichert werden.

Herrn Prof. Dr. Dr. H. LANGENDORFF sei für wertvolle Hinweise herzlich gedankt. Für ihre ausgezeichnete Mitarbeit sind wir Frl. VERENA BÜHLER zu Dank verpflichtet.