

Das Körpergewicht der Ratte als Parameter zur Bestimmung der Höhenadaptation

Die Gewichtsabnahme von Versuchstieren in Höhen von über 2000 m oder in der Unterdruckkammer unterhalb 600 mm Hg ist seit langem bekannt¹⁻⁶, das Phänomen selbst ist jedoch nie als Parameter zur Erfassung der Anpassungsfähigkeit an die Höhe verwendet worden. Nachdem klargestellt war, dass Ratten bei längerem Höhengenaufenthalt in 3450 m das Körpergewicht, das sie zunächst verlieren, nach einer bestimmten Zeit wieder aufholen⁷, wurde systematisch die Beziehung zwischen dem Verhalten des Körpergewichts und dem Lebensalter bei längerem Höhengenaufenthalt untersucht.

Material und Methoden. Männliche Ratten, Sprague-Dawley (ursprünglich Gassner-Ottobrunn), seit mehreren Generationen von uns in Auszucht weitergezüchtet, wurden verwendet. Alle Tiere waren aus dem 1. Wurf von Weibchen, die im Alter von 60 Tagen gepaart worden waren. Für alle Experimente wurden innerhalb einer Gruppe gleich viele Tiere (maximal 5) in 40 × 33 × 19 cm grossen Becken aus rostfreiem Stahl (Frontseite und Deckel perforiert) auf Hobelspänen gehalten; Leitungswasser und Standard-Futter (Altromin R) ad libitum. Die Pellets (14 mm) wurden in Futterraufen gegeben; der tägliche Futterverlust des Tagesverzehr lag unter 3%. Unterbringung in den Tierräumen des Physiologischen Instituts der Universität Bern (540 m) und der Hochalpinen Forschungsstation Jungfrauoch (3450 m), Raumtemperatur 22°C, RF 35–70%, Kunsttag von 07.00–19.00 h. Alle Tiere wurden einzeln mindestens 3 Wochen vorher in Bern und nachher am Jungfrauoch täglich morgens zwischen 08.00 und 09.00 h von dem gleichen Laboranten gewogen. Zu der Zeit ist das Körpergewicht nach der Futteraufnahme während der Nacht maximal hoch; die Tiere befinden sich am Frühhorgen im Übergang von der Fress- und Aktivitätsperiode der Nacht zur Verdauungs- und Ruheperiode während des Tages. Das Morgengewicht stellt den Zuwachs mit der Futterverzehrsmenge während der Nacht dar, das Nachmittagsgewicht zwischen 16.00 h entspricht einem Nüchterngewicht bei geringer Darm- und Blasenfüllung⁸. Da nach unseren früheren Untersuchungen die Tiere an den ersten Tagen nach Übergang in die Höhe weniger fressen, war das Morgengewicht für die Untersuchung besser geeignet, weil es in Zusammenhang mit dem Futterverzehr pro Kasten ausgewertet werden konnte. Futter- und Wasserverbrauch/24 h wurden jeweils morgens während des Wiegens der Tiere bestimmt. Der Verbrauch pro Kasten wurde auf den mittleren Verbrauch pro Tier für die ganze Gruppe umgerechnet. Die Überführung der Tiere von Bern (540 m) in die Hochalpine Forschungsstation Jungfrauoch (3450 m) erfolgte innerhalb von 3–4 Stunden (Auto und Bahn). Die Versuche wurden durchgeführt in der Zeit von November 1962 bis Juli 1963.

Ergebnisse. Figur 1 zeigt ein Beispiel für das Verhalten des mittleren Körpergewichts einer Gruppe Ratten, die beim Übergang in die Höhe 108 Tage alt waren. Die Periode des reduzierten Körpergewichts (PRK) dauerte im Mittel 9 Tage. Danach stieg das Körpergewicht wieder langsam an. Dieser Anstieg war während der 43 Tage Höhengenaufenthalt jedoch geringer als bei Kontrolltieren im Tal. Unmittelbar nach Rückkehr der Tiere nach Bern nahmen die Tiere stark zu. Ebenso lag der Futterverzehr in der Höhe unter den Ausgangswerten und stieg danach im Tal steil an. Beim Vergleich der Differenz zwischen Morgen- und Nachmittagsgewicht zeigte sich, dass das Morgengewicht in der Tat Folge der verminderten Futter- und Wasseraufnahme während der Nacht war. Wenn die

Futteraufnahme länger als 2–3 Tage vermindert ist, bildet sich ein Zuwachsdefizit heraus, das in der Höhe nicht aufgeholt wird, im Vergleich mit Kontrolltieren im Tal.

In der Tabelle I sind die Werte der Länge der PRK von Tieren verschiedenen Alters zusammengestellt. Die Endpunkte der Perioden sind definiert als Mittelwert $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ der N Tage, die jedes einzelne Tier einer Altersgruppe braucht, bis sein Körpergewicht das mittlere Gewicht der letzten 2 Tage vor dem Übergang in die Höhe überschreitet. Tiere, die nachweisbar krank sind und im Tal eine weit unterdurchschnittliche Entwicklung aufweisen, können für die Untersuchung nicht verwendet werden. Hier werden Krankheiten wie murine Pneumonie in der Höhe manifest und führen zu einem langsamen Verfall der Tiere. Aus der Tabelle I geht hervor, dass der Gewichtsverlust nie mehr als 4% des ursprünglichen Körpergewichts betrug, dass jedoch mit zunehmendem Alter auch der maximale Gewichtsabfall in den ersten Tagen nach Übergang in die Höhe zunahm. Die Körpergewichtszunahme in 10 Tagen war auch nach längerem Höhengenaufenthalt geringer als vorher, nicht nur wegen der altersbedingten Verlangsamung, sondern als Folge der Wachstumsverzögerung während der Periode der reduzierten Futteraufnahme (Tabelle II). Der Futterverzehr lag in den ersten Tagen nach Übergang in die Höhe zwischen 77 und 86% des Verzehrs von Kontrollen gleichen Alters im Tal, später bei 90% und gegen das Ende der Höhenperiode zwischen 95 und 100% (Tabelle II). Danach normalisierte sich zwar der Futterverzehr, doch wurde das einmal vorhandene Defizit nie wieder aufgeholt. Zwischen der Länge der PRK und dem Lebensalter der Tiere liess sich eine Beziehung aufstellen mit dem Regressionskoeffizienten $b = 5$ (Figur 2).

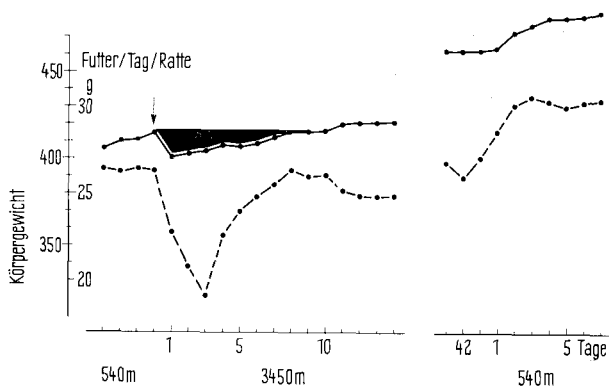


Fig. 1. Verhalten des mittleren Körpergewichts von 108 Tage alten männlichen Ratten (N = 25) nach Übergang von 540 m auf 3450 m. Schwarzes Feld = Periode des reduzierten Körpergewichts, PRK.

¹ P. D. ALTLAND, O. MICKELSEN und B. HIGHMAN, *Am. J. Physiol.* 191, 371 (1957).

² P. S. TIMIRAS, A. A. KRUM und N. PACE, *Am. J. Physiol.* 191, 598 (1957).

³ B. TRIBUKAIT, *Acta physiol. scand.* 57, 1 (1963).

⁴ W. D. ULRICH, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 274, 72 (1961).

⁵ E. J. VAN LIERE und J. C. STICKNEY, *Hypoxia* (University of Chicago Press, Chicago, 1963).

⁶ W. H. WEIHE, H. BREZOWSKY und H. SCHWARZENBACH, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 273, 514 (1961).

⁷ W. H. WEIHE, in *The Physiological Effects of High Altitude* (Pergamon Press, Oxford, 1964), p. 33.

⁸ W. H. WEIHE, in *Biometeorology II*, Proc. Third Int. Biometeor. Congress (Ed., S. W. TROMP und W. H. WEIHE, Pergamon Press, Oxford, 1966).

Tabelle I

| Alter*, Tage | Zunahme 540 m, $\Delta_{10\text{Tage}}$ \bar{x} , g | Letztes Gewicht 540 m \bar{x} , g(N) | Maximaler Gewichtsverlust in 3450 m Höhe \bar{x} , g | % | Länge des Aufenthaltes in 3450 m Höhe Tage | Länge der PRK, Tage $\bar{x} \pm s_x$ |
|--------------|---|--|--|------|---|---|
| 32 | | 90(26) | 3 | 96,6 | 70 | 1 |
| 66 | 37 | 315(24) | 7,5 | 97,3 | 56 | 4,1 \pm 0,2 |
| 108 | 20 | 415(25) | 14 | 96,6 | 56 | 9,0 \pm 1,3 |
| 160 | 10 | 470(24) | 15 | 97,0 | 49 | 24,0 \pm 1,7 |
| 216 | 10 | 520(14) | 17 | 97,0 | 49 | 35,0 \pm 2,8 |

* am letzten Tag vor Übergang in die Höhe. PRK = Periode des reduzierten Körpergewichts.

Diskussion. Die Ergebnisse der Tabelle I und der Figur 2 zeigen, dass die Dauer der PRK mit zunehmendem Alter länger wird. Wie aus der Berechnung des Regressionskoeffizienten hervorgeht, wird, beginnend mit dem Alter von 40 Tagen, das Tier für jede 5 Tage, die es älter wird, in der Höhe bis zur Normalisierung seines Futterkonsums und Körpergewichts einen Tag länger brauchen. Wichtig ist die Beobachtung, dass das Alter der für die Höhenanpassung wichtigere Parameter ist als das Körpergewicht. Das Ergebnis bestätigt die an anderer Stelle ausführlich diskutierte Bedeutung des Alters als Kriterium für die Beurteilung der Toleranz der Versuchstiere⁹. Das Ergebnis bestätigt auch Beobachtungen am Menschen; Personen mit geringerem Appetit und grossem Gewichtsverlust

hatten grössere Schwierigkeiten bei der Anpassung an grosse Höhen als Personen mit geringem Appetitverlust⁵. Der Appetit ist bei in der Höhe leistungsfähigen Personen gut. Der grosse Gewichtsverlust des Menschen in der Höhe durch freiwillig auferlegte, grosse körperliche Leistung bei geringer Energieaufnahme kann bei einer Ratte nicht auftreten, weil hier eine Steigerung der körperlichen Leistung entfällt. Da sich junge Tiere im Alter von 21 bis ungefähr 50 Tagen in der Höhe von 3450 m ungestört weiterentwickeln⁶, ältere dagegen nicht, wurde von uns die Länge der PRK als Parameter zur Bestimmung der Höhenanpassungsfähigkeit verwendet, um die Wirkung anderer Umweltfaktoren in der Höhe, wie Hitze und Kälte, zu prüfen¹⁰.

Tabelle II

| Alter* Tage | g Futter/100 g Körpergewicht/Tag | | | Zunahme in 3450 m Höhe $\Delta_{10\text{Tage}}$, g |
|----------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------|---|
| | in 3450 m Höhe | % der Kontrolltiere in 540 m | | letzten Tage |
| | | 1.-2. | 10.-20. Tag | später |
| 32 | | 95 | 100 | 100 |
| 66 | 6,7 | 80 | 95-97 | 97-100 16 |
| 108 | 5,9 | 77 | 89-93 | 97-100 14 |
| 160 | 5,23 | 86 | 89-91 | 93-97 7 |
| 216 | 5,2 | 82 | 87 | 93-100 8 |

* am letzten Tag vor Übergang in die Höhe

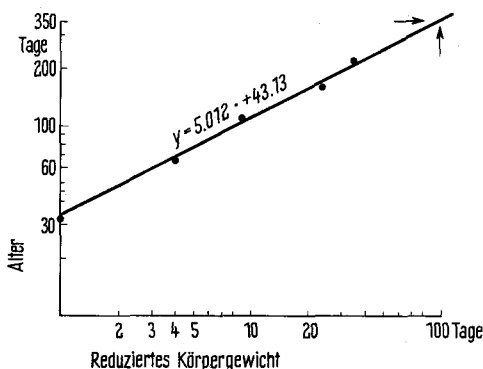


Fig. 2. Beziehung zwischen Alter und Länge der Periode des reduzierten Körpergewichts bei Höhengaufenthalt ($y = 5,012 \cdot x + 43,13$).

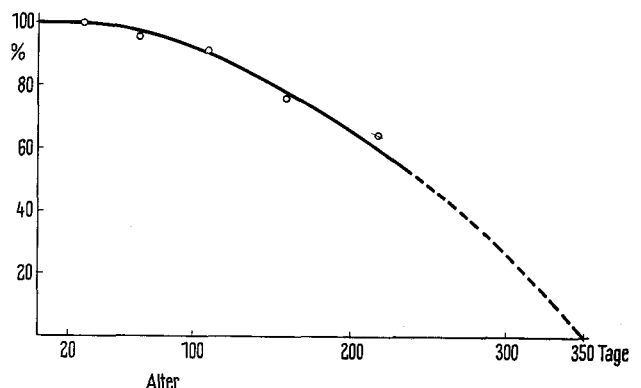


Fig. 3. Anpassungsfähigkeit von männlichen Ratten verschiedenen Alters an die Höhe von 3450 m, bezogen auf das Verhalten des Körpergewichts und des Futterverzehrs.

Wird die Anpassungsfähigkeit von Neugeborenen und Jungen bis zum Alter von 40 Tagen gleich 100% gesetzt, so kann die Länge der PRK in den einzelnen Altersklassen in Prozent ausgedrückt werden (Figur 3). Die Gleichschaltung von Neugeborenen mit jungen Tieren ist berechtigt auf Grund der Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen (unveröffentlicht) und der Literatur⁵. Danach sind Neugeborene bis zum 17. Tag, wenn die Mutter sie ausreichend mit Milch versorgt und wärmt, in 3500 m Höhe voll anpassungsfähig. Nach dem Diagramm Figur 3 würden Tiere, die im Alter von 1 Jahr in die Höhe gebracht werden, sich nicht mehr voll anpassen können. Dies konnte inzwischen in Untersuchungen mit alten Tieren bestätigt werden.

⁹ W. H. WEIHE, Arzneimittel-Forsch. 15, 1035 (1965).

¹⁰ W. H. WEIHE, Int. J. Biometeor. 10, in press (1966).

Die hier aufgestellte Beziehung kann als Methode zur Bestimmung der Anpassungsfähigkeit empfohlen werden. Sie ist nur unter streng definierten und standardisierten Bedingungen für einen Tierstamm, konstante Umgebungstemperatur, Standarddiät, gleiche Anzahl Tiere im Kästen und Grösse der Bodenfläche pro Tier verwendbar. Trainierte Tiere, die in Käfigen mit Laufrädern untergebracht sind, zeigen keinen oder nur einen kurzfristigen, geringen Gewichtsverlust nach Übergang in die Höhe¹¹. Bisher haben wir dort die strenge altersabhängige Gewichtsabnahme nicht nachweisen können. Schon aus anderen Untersuchungen^{1,4,5} ist bekannt, dass Tiere in grösseren Höhen als 4000 m, auch wenn sie jung sind, stark in der Entwicklung zurückbleiben und das ursprüngliche Körpergewicht nicht wieder aufholen können. Die Höhe zwischen 3450 m und 3800 m² stellt hier eine obere Höhengrenze dar, oberhalb der das Leistungsniveau im Tal wohl nie erreicht werden kann.

Summary. Rats, kept in cages, show a transitory weight loss after exposure to high altitude, due to a reduced food

intake. The measurement of the extent and the duration of the weight loss before the weight prior to exposure is regained can be used for the determination of the adaptability. The results of measurements at 3,450 m show that the adaptability decreases with age.

W. H. WEIHE^{12, 13}

*Hochalpine Forschungsstation Jungfraujoeh
3000 Bern (Schweiz), 6. Juni 1966.*

¹¹ W. H. WEIHE, Fedn Proc. Am. Soc. exp. Biol. 25, im Druck (1966).

¹² Die Mittel zur Durchführung der Arbeit wurden von der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, Deutschland, zur Verfügung gestellt.

¹³ Neue Adresse: Tierzucht-Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich (Schweiz).

Stimulation of the in vitro Biosynthesis of Corticosteroids by Angiotensin II

Previous studies on the effect of angiotensin II upon corticosteroid biosynthesis in vitro have produced conflicting results. Using relatively high doses (10 µg/g tissue) KAPLAN and BARTTER¹ observed a stimulating effect of angiotensin II on the formation of aldosterone, corticosterone and cortisol from endogenous precursors in slices of bovine adrenal cortex. Adding lower doses (0.1–1 µg/g tissue) KAPLAN² found a more specific stimulation of aldosterone and corticosterone synthesis. Other authors, using rat^{3,4}, chicken⁵ and dog⁶ adrenals, reported angiotensin II to be ineffective.

In our experiments the effect of angiotensin II on the biological transformation of 1-C¹⁴-Na-acetate, 4-C¹⁴-cholesterol and 4-C¹⁴-progesterone into C¹⁴-labelled corticosteroids by cortex slices of fresh bovine adrenals were studied.

After 2 preincubation periods of 30 and 15 min, each followed by replacement of the medium, 1 g tissue was incubated in 10 ml Krebs-Ringer bicarbonate-glucose solution with 24 µCi (250 µg) 1-C¹⁴-Na-acetate, 1.6 µCi (150 µg) 4-C¹⁴-cholesterol or 1.6 µCi (150 µg) 4-C¹⁴-progesterone under a continuous stream of 95% O₂ + 5% CO₂ at 37°C for 120 min. 10 µg angiotensin II ('Hypertensin', CIBA) were added at the beginning and every 10 min throughout the 120 min incubation. Each experiment consisted of 5 samples with and 5 controls without angiotensin II. From tissue + medium progesterone (P), corticosterone (DOC), corticosterone (B), 11-dehydrocorticosterone (A), aldosterone (ALD), 17α-OH-progesterone (OH-P), 17α-OH-corticosterone (S), cortisol (F) and cortisone (E) were isolated by several paper chromatographic runs. The fractions of precursor radioactivity incorporated into these steroids were measured. Losses of C¹⁴-radioactivity were checked by the recoveries of H³-labelled trace amounts of the examined steroids added to the samples after incubation. The methods used have been elsewhere described in detail⁷.

In control experiments, testing the sensitivity of the biosynthesis model to corticotrophic stimuli, ACTH ('Cortrophine', ORGANON; 8 IU/g tissue) enhanced sig-

nificantly the conversion of 4-C¹⁴-cholesterol to 4-C¹⁴ B, -F, -E and -ALD⁸ and the formation of C¹⁴-labelled DOC, B, A, S, F, and E from 1-C¹⁴-acetate.

Angiotensin II was found to have no effects on the transformation of 4-C¹⁴-progesterone and 4-C¹⁴-cholesterol into 4-C¹⁴-corticosteroids⁹. It stimulated, however, the synthesis of both C¹⁴-17-desoxycorticosteroids and C¹⁴-17α-OH-corticosteroids when 1-C¹⁴-acetate was used as precursor, while the incorporation of radioactivity into P and OH-P decreased below control values. Obviously the effects of angiotensin II on 17-desoxycorticosteroid synthesis depended on the individual responsiveness of the adrenocortical preparation, which in turn is influenced by the premortal state of the individual animal¹⁰ (salt and water balance, nervous stress). When the basal production (control) of 17-desoxycorticosteroids was low (upper part of Figure), angiotensin II enhanced the formation of B, A and ALD considerably; when the basal production was relatively high (lower part of Figure), these effects were much smaller.

The data confirm the findings of KAPLAN and BARTTER¹ that (1) angiotensin II acts directly upon the adrenal cortex, (2) high doses of the octapeptide stimulate the formation of both mineralo- and glucocorticosteroids.

Considering the fact that angiotensin II did not influence the transformation of 4-C¹⁴-progesterone and 4-C¹⁴-cholesterol and stimulated the incorporation of 1-C¹⁴-acetate into corticosteroids, it can be assumed that angiotensin II stimulates steroid synthesis prior to cholesterol formation or activates a reaction(s) of a synthesis path-

¹ N. M. KAPLAN and F. C. BARTTER, J. clin. Invest. 41, 715 (1962).

² N. M. KAPLAN, J. clin. Invest. 44, 2029 (1965).

³ E. GLÁZ and K. SUGÁR, J. Endocr. 24, 299 (1962).

⁴ J. MÜLLER, Acta endocr. Buc. 48, 283 (1965).

⁵ R. DE ROOS and C. C. DE ROOS, Science 141, 1284 (1963).

⁶ B. VAN DER WAL and D. DE WIED, Acta physiol. pharmac. néerl. 13, 110 (1964).

⁷ D. LOMMER and H. P. WOLFF, Steroids 7, 213 (1966).

⁸ D. LOMMER and H. P. WOLFF, Experientia 22, 654 (1966).

⁹ D. LOMMER and H. P. WOLFF, Acta Endocr. Suppl. 100, 69 (1965).

¹⁰ P. VECSEI, D. LOMMER, H. G. STEINACKER, and H. P. WOLFF, Europ. J. Steroids, in press.