

*Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. K. Bernhard)*

Untersuchungen über den Einfluß oral verabreichten Oxytetracyclins auf Leberlipide und Serumcholesterin der weißen Ratte

Von GÜNTHER RITZEL und SUSANNE LEISINGER

Mit 4 Tabellen

(Eingegangen am 2. Januar 1963)

Untersuchungen über die Wirkung oraler Antibiotika auf Leberverfettung und Serumcholesterinkonzentration haben zu unterschiedlichen Befunden geführt.

In früheren Arbeiten anderer Zielsetzung (1, 2) haben wir wachsenden männlichen Ratten zusammen mit einer Eiweißmangeldiät, die zu mäßiger Leberverfettung führte, Oxytetracyclin in nutritiver Dosis verabreicht. Eine Fettanreicherung bei den antibiotisch behandelten Tieren, verglichen mit den Kontrollen, trat nicht ein. Dies stand in gewissem Gegensatz zu den Befunden (3), wonach Chlortetracyclin die Fettanreicherung der Leber fördert.

Eine Klärung dieser Fragen interessiert entsprechend der weit verbreiteten Anwendung von Antibiotika sowohl für klinische wie für ernährungsphysiologische Belange (Tiermast).

Wir haben daher unsere Versuche erweitert und den Einfluß therapeutischer, also sehr hoher Dosen von Oxytetracyclin geprüft. Da hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung des Serumcholesterins durch Antibiotika ebenfalls Widersprüche bestehen, hielten wir es für angezeigt, auch das Verhalten des Gesamtcholesterins zu untersuchen.

Tabelle 1. Lipidgehalte der Lebern

Kontrollen				Cholin-Zusatz				Oxytetracyclin (25 mg/kg Futter)				Oxytetracyclin (2,0 g/kg Futter)			
Tier No.	mg	% Tr.-gew.	% F.-gew.	Tier No.	mg	% Tr.-gew.	% F.-gew.	Tier No.	mg	% Tr.-gew.	% F.-gew.	Tier No.	mg	% Tr.-gew.	% F.-gew.
1	521	38,6	14,8	11	58	8,8	2,2	21	803	47,6	18,6	31	339	35,3	11,8
2	264	22,1	6,5	12	78	9,9	2,6	22	194	17,6	5,3	32	567	43,8	13,7
3	316	26,3	8,6	13	60	9,2	2,9	23	200	18,5	5,6	33	613	47,1	17,2
4	248	28,4	8,6	14	108	11,5	3,3	24	396	35,3	11,7	34	375	37,9	13,3
5	224	25,6	7,5	15	120	15,2	3,9	25	207	22,8	6,1	35	791	43,6	15,9
6	541	38,7	15,1	16	92	13,2	3,6	26	462	39,8	13,8	36	—	—	—
7	178	20,0	5,8	17	101	12,9	4,7	27	312	31,3	9,5	37	1093	66,6	27,0
8	490	41,1	15,8	18	109	14,8	4,2	28	505	39,2	13,3	38	1057	56,1	22,9
9	385	44,8	14,6	19	55	8,0	2,2	29	348	34,1	11,1	39	585	45,6	15,3
10	400	34,7	12,1	20	84	10,5	2,9	30	125	17,1	5,0	40	339	31,2	9,7

Junge Ratten erhielten bei *eiweiß- und fettarmer Ernährung* therapeutische und nutritive Dosen Oxytetracyclin und wurden nach 28 Tagen getötet. Wir ermittelten den Gesamtlipidgehalt der Lebern und im Blutserum den Gesamtcholesteringehalt. Die Resultate sind aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich.

Tabelle 2. mg % Gesamt-Cholesterin im Serum

Kontrollen		Cholin-Zusatz		Oxytetracyclin (25 mg/kg Futter)		Oxytetracyclin (2,0 g/kg Futter)	
Tier No.	mg	Tier No.	mg	Tier No.	mg	Tier No.	mg
1	66	11	71	21	85	31	106
2	141	12	76	22	80	32	50
3	137	13	87	23	82	33	77
4	58	14	92	24	67	34	67
5	—	15	86	25	—	35	86
6	91	16	77	26	81	36	101
7	109	17	59	27	65	37	54
8	137	18	130	28	73	38	89
9	91	19	91	29	51	39	48
10	133	20	58	30	55	40	99

Experimentelles

40 junge, im Mittel 47 g schwere männliche weiße Ratten wurden in vier Gruppen zu 10 Tieren eingeteilt und in Einzelkäfigen mit folgendem Basalfutter ad libitum versehen:

Casein extrahiert	8 %
Saccharose rein	87 %
Salzmischung (McCOLLUM)	5 %

wasser- und fettlösliche Vitamine zweimal wöchentlich

Die Ratten 1–10 erhielten nur diese Diät; die Tiere 11–20 hatten als Zusatz 0,5 % Cholin, diejenigen 21–30 0,0025 % Oxytetracyclin (= nutritive Dosis) und 31–40 0,2 % (= „therapeutische Dosis“) Oxytetracyclin.

Die Ratten wurden zweimal wöchentlich gewogen. Nach 28 Tagen erfolgte die Tötung durch Entbluten. Die Lebern wurden zur Bestimmung der Gesamtlipide (4) und Blut zur Feststellung des Cholesteringehalts im Serum entnommen. Die Bestimmungen im Doppel erfolgten nach SCHÖNHEIMER u. SPERRY.

Diskussion der Ergebnisse

Als Folge der partiellen Eiweißmangeldiät war die Gewichtszunahme bei allen Tieren unterdurchschnittlich. Sie betrug im Mittel während des 28-tägigen Versuchs bei den Kontrolltieren (Ratten 1–10) 17,3, bei der Cholingruppe (11–20) 17,2, bei den mit niederen (21–30) 19,9 und bei den mit hohen Tetracyclindosen versehenen Tieren (31–40) 18,2 g. Die Unterschiede sind nicht signifikant, weisen aber immerhin auf den wuchsfördernden Effekt (im Mittel 15 %) des in nutritiven Dosen (25 mg/kg Futter) verfütterten Antibiotikums hin. Alle Tiere waren am Versuchsende in gutem Allgemeinzustand; Hämaturien ließen sich nicht feststellen.

Die Lebern zeigten von Tier zu Tier unterschiedliche gelbliche Tönung der durchwegs glatten Organoberfläche. Die Tiere der Cholingruppe besaßen Le-

bern normaler Größe, Farbe und Beschaffenheit, die mit hohen Tetracyclindosen versehenen Ratten solche zum Teil ockergelber Verfärbung und durch Oedem und Fetteinlagerung vermehrter Konsistenz.

Die mittleren Lebergewichte der vier Gruppen betragen 3,28 (Tiere 1–10), 2,75 (11–20), 3,44 (21–30) und 3,70 g (31–40).

Es ergibt sich, daß bei allen drei Gruppen, die kein Cholin erhielten, Leberverfettungen mäßigen (Ratten Nr. 1–10, 21–30) bzw. massiven Grades (Ratten Nr. 31–40) auftraten (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3. Leberlipide
Mittelwerte von je 10 Tieren

Zusätze	Leberlipide		
	total mg	in % des Feuchtgew.	in % des Trockengew.
Kontrollen	357	10,9 ± 3,9	32,0 ± 8,5
Cholin (0,5 ‰)	86	3,2 ± 0,8	11,4 ± 2,5
Oxytetracyclin (25 mg/kg Futter)	355	10,0 ± 4,5	30,4 ± 10,8
Oxytetracyclin (2,0 g/kg Futter)	640	16,3 ± 5,5	45,2 ± 10,8

Die statistische Auswertung der auf das Organtrockengewicht bezogenen Lipidgehalte (Prozentwerte) läßt hoch signifikante Unterschiede ($P < 0,001$) zwischen den Cholin- und den übrigen Gruppen erkennen. Die mit therapeutischen Antibiotika-Dosen gefütterten Ratten zeigen signifikant höhere Leberfettgehalte als die Kontrollen ($P < 0,01$) und ein gesicherter Unterschied besteht auch gegenüber den mit kleineren Dosen versehenen Tieren ($P < 0,01$). Indessen besteht kein solcher zwischen letzteren und den Kontrollen.

Tabelle 4. Gesamt-Cholesterin im Serum
Mittelwerte von je 10 Tieren

Zusätze	mg % Cholesterin
Kontrollen	107 ± 32,0
Cholin (0,5 ‰)	83 ± 20,5
Oxytetracyclin (25 mg/kg Futter)	71 ± 12,3
Oxytetracyclin (2,0 g/kg Futter)	77 ± 22,0

Die mittleren Cholesteringehalte des Serums sind aus Tabelle 4 ersichtlich. In Anbetracht der starken Schwankungen der Einzelwerte sind signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollen und den mit Cholin gefütterten Tieren nicht feststellbar. Solche ergaben sich aber zwischen den Kontrollen und den Ratten Nr. 21–40, welche Oxytetracyclin erhielten ($P < 0,01$).

Nach Verfütterung von Chlortetracyclin in ähnlicher Dosis an Kaninchen wurde mit Fettinfiltration einhergehende Leberschädigung (5) beschrieben, währenddem von anderer Seite (6) Tetracyclin eine lipotrope Wirkung zugesprochen wird.

Das Auftreten der Fettleber bei allen nicht zusätzlich mit Cholin versehenen Tieren ist in Anbetracht der eiweißarmen, also weitgehend alipotropen Diät verständlich. Unsere Versuche zeigten, daß der Leberfettgehalt durch über Wochen verabreichtes niedrig dosiertes Tetracyclin nicht beeinflusst wird. Es ist ihm somit eine lipotrope Wirkung z. B. durch Bereitstellung von CH_3 -Gruppen zur Cholin-Bildung abzusprechen. Andererseits wirkt es in diesen Mengen auch nicht lebertoxisch.

Über Wochen verabreichte 80 mal höhere Antibiotikum-Dosen (2,0 g/kg Futter) haben unter den gewählten experimentellen Bedingungen (Cholinmangeldiät) eine zusätzlich leberverfettende Wirkung.

Die signifikante Verminderung des Serumcholesterins nach Antibiotikagaben könnte durch die Leberverfettung, welche zur Einschränkung der Cholesterinsynthese führte, bedingt werden. Einflüsse von seiten exogenen Cholesterins sind bei der gewählten Diät auszuschließen.

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß von Oxytetracyclin (0,025 resp. 2,0 g/kg Futter) bei ad-libitum-Ernährung mit einer alipotropen, eiweißarmen, praktisch fettfreien Diät auf Leberlipid- und Serumcholesteringehalt der wachsenden Ratte untersucht. Niedrige Antibiotikum-Dosen beeinflussten die sich bei Cholinmangel-Tieren entwickelnde Lebersteatose nicht; hohe Dosen steigerten die Verfettung wesentlich.

Sowohl niedrige als hohe Oxytetracyclin-Dosen führten zu einer signifikanten Verminderung des Serumcholesterin-Gehaltes.

Summary

The influence of oxytetracycline (0,025 and 2,0 g resp./kg diet) has been examined in growing rats fed ad libitum a fat free diet poor in proteins. We determined the content of liverlipids and serum cholesterol. High doses of antibiotics produced an increase of liverlipids. Low doses as well as high doses of oxytetracycline caused a significant decrease of serum cholesterol level.

Literatur

1. RITZEL G., *Helv. Physiol. Acta* **19**, 103 (1961)
2. RITZEL G., Über Wirkungsmechanismen des Oxytetracyclins im Rattenorganismus, (in Vorbereitung)
3. ZIMMERMANN H. und F. HUMOLLER, *Amer. J. Physiol.* **175**, 468 (1953)
4. WHEELDON L. und F. COLLINS, *Biochem. J.* **66**, 435 (1957)
5. CUTTING W. C., *Stanford Med. Bull.* **10**, 19 (1952)
6. GYOERGY P., J. STOKES und H. GOLDBLATT, *Trans. Amer. Physicians* **64**, 289 (1951).

Anschrift der Verfasser:

Dr. G. RITZEL und Dr. LEISINGER, Physiol.-Chem. Institut der Universität Basel (Schweiz)