

# Die therapeutische Anwendung von Mineralocorticoiden

Merck-Symposion 2.-3. Dezember 1971

Herausgegeben von

**Prof. Dr. K. Schwarz**

II. Medizinische Klinik der Universität München

unter Mitarbeit von

**Dr. H. Hain**

Medizinischer Berater der Wissenschaftlichen Abteilungen  
E. Merck, Darmstadt

Mit 74 Abbildungen und 48 Tabellen



19



73

F. K. SCHATTAUER VERLAG · STUTTGART-NEW YORK

01946514  
01433211



In diesem Buch sind die Stichwörter, die zugleich eingetragene Warenzeichen sind, als solche nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus der Bezeichnung der Ware mit dem für diese eingetragenen Warenzeichen nicht geschlossen werden, daß die Bezeichnung ein freier Warenname ist.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 1973 by F. K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart, Germany  
Printed in Germany

Satz und Druck: Universitätsdruckerei Mainz GmbH

ISBN 3 7945 0358 9

## Inhaltsverzeichnis

K. SCHWARZ: Eröffnung .. .. .	1
G. W. PARADE: Behandlungsbedürftigkeit und Behandlungsmöglichkeiten bei der Hypotonie .. .. .	5
Diskussion .. .. .	10
H. BETHGE: Mineralocorticoide und Kreislaufregulation .. .. .	13
Diskussion .. .. .	40
H. J. LEGELER: Bisherige Ergebnisse der klinischen Prüfung von Astonin-H .. .. .	43
Diskussion .. .. .	60
P. C. SCRIBA: Äquivalenzdosen .. .. .	63
Diskussion .. .. .	67
W. VOGT, P. W. LÜCKERER, M. KNEDEL: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison und ihre Bedeutung für die klinische Anwendung .. .. .	69
A. GARBE, H. WENZL: Die Pharmakokinetik des Astonin-H bei verschiedenen Tier- spezies .. .. .	81
Diskussion .. .. .	84
H. G. KRAFT, J. HARTING, CH. SEYFRIED: 9 $\alpha$ -Fluordydrocortison – Ergebnisse des endokrinologischen Tierversuches .. .. .	87
H. FROHBERG: Beitrag zur Frage der teratogenen Wirkung von Corticoiden unter besonderer Berücksichtigung von 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison .. .. .	109
Diskussion .. .. .	114
F. KRÜCK: Das Escape-Phänomen .. .. .	117
J. MÖHRING, D. HAACK, E. HOMS, B. MÖHRING: Die Wirkung von 9 $\alpha$ -Fluorhydro- cortison auf Natrium-, Kalium- und Wasserbilanz der Ratte .. .. .	123
Diskussion .. .. .	128
H. SARTORIUS, M. HOLDEIGEL: Elektrolytbestimmungen im Plasma und im Erythro- zyten bei Hypotonikern vor und nach Behandlung mit 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison .. .. .	131
Diskussion .. .. .	137
F. WESSELS: Blutdruckregulation und intrazellulärer Elektrolytstoffwechsel .. .. .	139
Diskussion .. .. .	142
A. DISTLER, H. LIEBAU: Blutdruckverhalten gegenüber Angiotensin, Noradrenalin und Tyramin. Blutvolumen und Plasmareninaktivität unter 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison .. .. .	143
H. LIEBAU, A. DISTLER: Sympathikusfunktion und Noradrenalinaktivierung unter dem Einfluß von 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison .. .. .	151
Diskussion .. .. .	169
J. FINKE: Ophthalmodynamographie mit Stehversuch: Orthostatische Kreislauf- regulationsstörungen vor und nach Astonin-H, vorläufige Resultate .. .. .	161
Diskussion .. .. .	171
D. GEKLE: Über die Behandlung des Orthostasesyndroms bei Kindern .. .. .	173

---

Diskussion .. .. .	177
J. R. BIERICH: Die Therapie des adrenogenitalen Salzverlustsyndroms mit $9\alpha$ -Fluorhydrocortison .. .. .	179
K. SCHWARZ: Die Behandlung der primären chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz .. .. .	187
Diskussion .. .. .	190
Schlußdiskussion .. .. .	193
Sachverzeichnis .. .. .	199

## Verzeichnis der Referenten und Diskussionsredner

APPEL, R., Dr.

E. Merck, 61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

BÄRMIG, H., Dr.

St.-Vinzenz-Hospital, 422 Dinslaken, Dr.-Otto-Seidel-Straße 31

BETHGE, H., Prof. Dr.

2. Med. Klinik u. Poliklinik d. Städt. Krankenanstalten, 4 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5

BEYREDER, J., Primarius Dr.

Landeskrankenhaus, A-3300 Amstetten, Ardaggerstraße 11

BICKEL, H., Dr.

Diakonie-Krankenhaus, 3551 Wehrda

BIERICH, R., Prof. Dr.

Direktor der Universitäts-Kinderklinik, 74 Tübingen, Rümelinstraße 23

DISTLER, A., Prof. Dr.

I. Med. Klinik u. Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität, 65 Mainz, Langenbeckstraße 1

FINKE, J., Prof. Dr.

Ärztlicher Direktor, Neurologische Klinik Bürgerhospital, 7 Stuttgart 1, Tunzhofer Straße 14

FROHBERG, H., Dr.

E. Merck, 61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,

GARBE, A., Dr.

E. Merck, Institut für experimentelle Arzneimittelforschung, 8018 Grafing, Am Feld 32

GEKLE, D., Priv.-Doz.

Universitäts-Kinderklinik und Kinder-Poliklinik, 87 Würzburg, Josef-Schneider-Straße

GERSMEYER, E. F., Prof. Dr.

Chefarzt, Med. Klinik d. Kreis- u. Stadtkrankenhauses, 49 Herford

HECHT-LUCARI, G., Prof. Dr.

E. Merck, Direktor, 61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

HRUBES, V., Dr.

Hochwaldsanatorium, 6619 Weiskirchen

KNEDEL, M., Priv.-Doz. Dr.

Chefarzt, Klinisch-Chemisches Institut am Städtischen Krankenhaus München-Harlaching, 8 München 90, Sanatoriumsplatz 2

KRAFT, H.-G., Dr.

E. Merck, 61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

KRÜCK, F., Prof. Dr.

Direktor, Med. Klinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes, 665 Homburg

LEGELER, H.-J., Dr.

E. Merck, 61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

LIEBAU, H., Prof. Dr.

Med. Klinik, Med. Hochschule Hannover im Krankenhaus Oststadt, 3 Hannover, Podbielskistraße 380

MÖHRING, J., Priv.-Doz. Dr.

Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg, 69 Heidelberg 1, Hauptstraße 47

NOWAK, H., Dr.

E. Merck, 61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

PARADE, G. W., Prof. Dr.

6736 Neustadt 19 (Hambach), Römerweg 109

SARTORIUS, H., Prof. Dr.

Chefarzt, Inn. Abt. d. Elisabeth-Krankenhauses, 2 Hamburg-Othmarschen, Groß-Flottbeker-Straße 29

SCRIBA, P. C., Prof. Dr.

II. Med. Klinik, Universität München, 8 München 15, Ziemssenstraße 1

SCHORSCHER, E., Dr.

E. Merck, 61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

SCHWARZ, K., Prof. Dr.

II. Med. Klinik, Universität München, 8 München 15, Ziemssenstraße 1

THESING, J., Prof. Dr.

Direktor, E. Merck, 61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

VOGT, W., Dr.

Klinisch-Chemisches Institut, Städtisches Krankenhaus München Harlaching, 8 München 9, Sanatoriumsplatz 2

VON WERDER, K., Dr.

II. Med. Klinik, Universität München, 8 München 15, Ziemssenstraße 1

---

WESSELS, F., Priv.-Doz. Dr.

Med. Poliklinik, Westf. Wilhelms-Universität, 44 Münster, Westring 3

WILLE, T., Obermedizinaldirektor Dr.

Chefarzt, Herz- und Rheuma-Sanatorium, 6208 Bad Schwalbach, Parkstraße 6

WOLF, H. P., Prof. Dr.

Abt.-Direktor, E. Merck, 61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

# Äquivalenzdosen

P. C. SCRIBA

Nur mit Hemmungen ist es dem Referenten möglich, zum Thema der Äquivalenz von Dosen verschiedener Corticosteroide im Kreise dieser Kenner des Mineralocorticoidgebietes zu sprechen. *Äquivalenztabelle* (Tab. 1) sind jedem der hier Versammelten nur zu geläufig. Der Referent beschränkt sich daher auf drei ihm wichtig erscheinende Aspekte der Wirkungsäquivalenz von Corticosteroiden.

## 1. Wann ist eine Corticosteroiddosis als physiologisch zu bezeichnen und wann hat sie als pharmakologisch zu gelten ?

Die Dosierung von natürlichen *Corticosteroiden* (z. B. Hydrocortison, Aldosteron) und von ihren synthetischen Analogen, den *Corticoiden* (z. B. Prednisolon, 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison) erfolgt üblicherweise nach Äquivalenztabelle (Tab. 1), in welchen die natriumretinierende und die antiinflammatorische Wirkung des Hydrocortisons gleich 1 gesetzt sind. Der Arzt sollte die Dosis bei Behandlung mit einem Corticosteroid oder Corticoid in Beziehung zu den täglichen *Sekretionsraten* des Gesunden setzen. Es ist vielleicht nicht ganz unwichtig darauf hinzuweisen, daß eine *gleiche*, gegebene Corticosteroiddosis in einem Fall als *physiologische* Substitutionsdosis, im anderen als *pharmakologische* therapeutische Dosis angesehen werden kann. Dieses Problem wird noch deutlicher, wenn man daran denkt, daß der Addison-Patient unter gewöhnlichen Bedingungen mit 30 mg Hydrocortison über den Tag verteilt (1) auskommt, während er in Belastungssituationen, z. B. bei interkurrenten Erkrankungen, Operationen oder Unfällen eine 5- bis 10fach höhere Substitutionsdosis braucht. Für die bei dieser Arbeitstagung zu besprechende Problematik muß man sich nun überlegen, ob nicht der *Mineralcorticosteroidbedarf* z. B. eines älteren Patienten mit schwerer orthostatischer *Hypotonie* bei generalisierter Arteriosklerose u. U. wesentlich höher ist als der des Gesunden. Es ist also a priori nicht so einfach, eine für jeden Fall gültige Dosisgrenze der Mineralocorticoide festzulegen, welche die physiologische Substitution von der pharmakologischen Therapie unterscheidet.

## 2. Gültigkeit von Äquivalenztabelle für den Menschen

Ein Blick auf unsere Äquivalenztabelle (Tab. 1) zeigt, daß die vereinfachende Einteilung der Corticosteroide und Corticoide in Mineralocorticosteroide und Glukocorticosteroide nicht deutlich macht, daß für viele der genannten Derivate ein mehr oder weniger deutliches Überlappen dieser beiden Wirkungen vorliegt. So überwiegt beim *9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison* zwar die natriumretinierende

Tab. 1. Äquivalenztabelle von Corticosteroiden u. Corticoiden. Zusammengestellt nach verschiedenen Autoren (3, 4, 5, 6).

ungefähre Wirksamkeitsrelation		Trivialnamen
Natrium- retention	Entzündungs- hemmung	
1	1	1. Cortisol
< 1	5	2. Prednisolon, Prednison
0	4	3. 16-Methylen-Prednisolon
< 1	5	4. Fluocortolon
0	6	5. Triamcinolon
0	6	6. 6-Methyl-Prednisolon
0	10 (12)	7. Paramethason
0	25 (35)	8. Dexamethason
0	25 (50)	9. Betamethason
15	0,3	10. Corticosteron
125-500	15	11. <i>9<math>\alpha</math>-Fluorhydrocortison</i>
100	0	12. Desoxycorticosteron
3000	0,3?	13. Aldosteron

Wirkung, der Glukocorticoideffekt ist jedoch nicht gleich Null. Bei der empfohlenen Höchstdosis von 0,3mg *9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison* ist dieser *Glukocorticoid-effekt* jedoch nur einer täglichen Gabe von höchstens 4,5 mg Hydrocortison äquivalent und mithin wohl zu vernachlässigen. Sollten diese Äquivalenzangaben nicht auf den Menschen zu übertragen sein, so müßten die Pädiater bei der Behandlung des salzverlierenden adrenogenitalen Syndroms mit *9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison* eine deutlichere Einsparung bei den gleichzeitig verabreichten Glukocorticosteroiden bemerken, was nach persönlicher Mitteilung von Herrn Prof. BIERICH nicht beobachtet wird.

Anders liegen die Verhältnisse offensichtlich bei der Gültigkeit der Äquivalenztabelle in bezug auf die *Mineralocorticoidwirkung*. Die Mineralocorticoidwirkung der Corticosteroide und Corticoide wird in der Regel an der Natriumretention bei der adrenaletomierten Ratte oder bei anderen adrena-

ektomierten Tieren gemessen. Da die Nebennierenrinde der Ratte bekanntlich vor allem Corticosteron sezerniert, müssen schon aus diesem Grunde Zweifel an der Übertragbarkeit der Dosisäquivalenzen auf den Menschen aufkommen. Berechnet man nach der Äquivalenztabelle (Tab. 1) unter Zugrundelegung der täglichen Sekretionsraten des Gesunden für Hydrocortison (ca. 20 mg), Corticosteron (ca. 4 mg) und Aldosteron (0,3 mg) diejenige Dosis von  $9\alpha$ -Fluorhydrocortison, welche als physiologische Substitutionsdosis des gesamten täglichen Mineralocorticosteroidbedarfs des Gesunden gelten könnte, so kommt man zu folgendem überraschenden Ergebnis: Je nachdem, ob man die Mineralocorticoidwirkung von  $9\alpha$ -Fluorhydrocortison im Vergleich zu Hydrocortison mit 125fach oder 500fach einsetzt, müßte die tägliche Mineralocorticosteroidsubstitutionsdosis ca. 8 bzw. ca. 2 mg  $9\alpha$ -Fluorhydrocortison betragen. Diese Zahlen stehen in einem so offensichtlichen Widerspruch zu den Erfahrungen beim Addison-Patienten oder beim Adrenalektomierten, von denen nicht einmal jeder 0,1–0,2 mg  $9\alpha$ -Fluorhydrocortison/Tag zusätzlich zu seiner Hydrocortisonsubstitution (1) braucht, daß sich unter Ausschluß eines Rechenfehlers nur 2 Folgerungen anbieten:

1. Die in den Äquivalenztabelle angegebenen *Mineralocorticoidwirkungenrelationen* sind für den Menschen *nicht* einmal in der Größenordnung *richtig*, oder
2. die klinischen Erfolge bei der Behandlung der Hypotonie werden mit Dosen von bis zu 0,3 mg  $9\alpha$ -Fluorhydrocortison/Tag erzielt, welche nur einen kleinen Bruchteil der täglichen Mineralocorticosteroidsekretion des Gesunden (s. o.) ausmachen. Wenn man also sowohl an die erfreulichen Therapieerfolge der Kliniker bei der Hypotonie, als auch an die Äquivalenztabelle der Pharmakologen (Tab. 1) glauben will, so muß man allen Ernstes fragen, wie denn nun  $9\alpha$ -Fluorhydrocortison eigentlich wirken soll.

### **3. Wie kann das biologische Wirkungsspektrum eines Corticosteroids oder Corticoids an Menschen quantitativ besser erfaßt werden ?**

Uns hat aus theoretischen, klinisch-pharmakologischen Gründen vor einiger Zeit die Frage interessiert, ob man die suppressive Wirkung einer einmaligen oralen Glukocorticoidgabe auf die Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse am Menschen quantitativ in Form einer Dosiswirkungskurve erfassen kann. Die bereits publizierten Ergebnisse (2) passen eigentlich nicht zu dem hier behandelten Thema, sie können aber vielleicht als Ausgangspunkt für analoge Überlegungen dienen. Wir haben die fluorimetrisch bestimmten »Hydrocortisonspiegel« des Gesunden unter Berücksichtigung des

24-Stunden-Rhythmus über 2 Tage verfolgt und mit den Serumcortisolspiegeln nach einmaliger Applikation einer Corticoiddosis verglichen. Die Differenz zwischen der Mittelwertskurve der Gesunden und den Serumcortisolspiegeln eines Probanden, der um 7 Uhr oral ein Corticoid erhielt, wurde als Fläche bzw. Integraldifferenz berechnet. Wir erfassen mit diesem Integral die Summe der Suppression von Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde

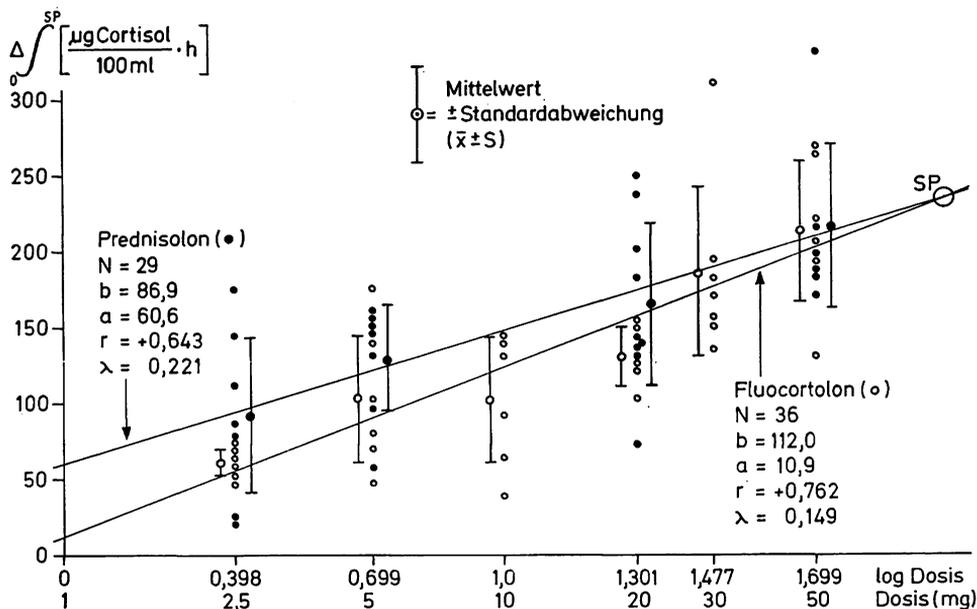


Abb. 1. Suppressive Wirkung von Prednisolon und Fluocortolon beim Menschen [aus: Boss u. Mitarb. (2)].

durch eine einmalige orale Corticoidgabe und wissen natürlich, daß nur mit Vorbehalten von den Ergebnissen bei einmaliger oraler Applikation auf die Suppression bei Dauermedikation mit eventueller Nebennierenrindenatrophie geschlossen werden darf. Andererseits erlaubt das Modell aber, sowohl *Ausmaß als auch Dauer der Suppression* der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse beim Menschen zu erfassen. Abb. 1 zeigt, daß lineare log.-Dosis-Wirkungskurven gefunden wurden (2). Dabei kommt es weniger auf den geringfügigen Wirkungsunterschied der beiden untersuchten Corticoide an, welcher an anderer Stelle (2) diskutiert wurde, sondern mehr darauf, daß es bei diesem »Bioassay am Menschen« tatsächlich möglich ist, für eine ein-

zelne Wirkung aus dem Wirkungsspektrum der Corticoide eine *lineare log.-Dosis-Wirkungskurve* beim Menschen mit vernünftiger Korrelation und akzeptablem Genauigkeitsindex ( $\lambda$ ) zu erzielen.

Für das Problem der *Mineralocorticoidbehandlung* bei *Hypotonie* sollte man entsprechende Dosiswirkungsbeziehungen am Menschen aufstellen. Dabei sollte man nicht nur den erwünschten therapeutischen Effekt bezüglich der Besserung der orthostatischen Hypotonie, als auch unerwünschte Nebeneffekte, wie die über das Escape-Phänomen hinausgehende *kalipenische* Wirkung des zu untersuchenden Mineralocorticoids im Auge behalten. Solche Untersuchungen erscheinen im Hinblick auf die Zweifel an der Gültigkeit der Äquivalenztabelle auf dem Mineralocorticoidsektor (Tab. 1) unbedingt erforderlich.

### Literatur

- (1) KLUGE, F., A. C. GERB, N. BOSS, R. FAHLBUSCH, P. C. SCRIBA: Eine verbesserte fluorimetrische Cortisolbestimmung im Serum: Diagnostische Bedeutung und therapeutische Folgerungen bei NNR-Insuffizienz. *Klin. Wschr.* 48: 929 (1970).
- (2) BOSS, N., F. KLUGE, O. A. MÜLLER, C. R. PICKARDT, P. C. SCRIBA: Quantitative assay of the suppressive effect of synthetic corticoids in man: Evaluation of the circadian rhythm of serum cortisol after single oral doses of fluocortolone and prednisolone. *Acta endocr. (Kbh.)* 67: 508 (1971).
- (3) JORES, A., H. NOWAKOWSKI: *Praktische Endokrinologie und Hormontherapie nicht-endokriner Krankheiten*. Thieme, Stuttgart 1968.
- (4) KAISER, H.: *Cortisonderivate in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart 1965.
- (5) MATHIES, H.: Therapie rheumatischer Erkrankungen. Round-Table-Gespräch. *Therapiewoche* 19: 1455 (1969).
- (6) TRAVIS, R. H., G. SAYERS: Adrenocorticotropic Hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs. In: GOODMAN, L. S. and A. GILMAN: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, S. 1608. Macmillan, New York 1965.

### Diskussion

(Referat SCRIBA)

BIERICH betont die Wichtigkeit von 2 weiteren Parametern: Glykogenaufbau in der Ratten- oder Kaninchenleber unter Glukocorticoiden und die Stickstoffbilanz unter Hydrocortison im Vergleich zu synthetischen Corticoiden.

SCRIBA verweist noch einmal auf die Dissoziation der Mineralocorticoidwirkung, die außerhalb jeden Zweifels steht.

SCHWARZ schlägt vor, die Dissoziation der mineralwirksamen Effekte und andererseits der antiphlogistischen, katabolen oder diabetogenen Effekte

synthetischer Corticoide, die als Äquivalenztabelle aus dem Tierversuch bekannt sind und beim Menschen noch fehlen, nicht weiter zu diskutieren. Zu diesem Thema müßte man ein eigenes Symposium zusammenrufen.

BIERICH weist auf die Wichtigkeit solcher Untersuchungen in der Pädiatrie hin, da bei der Behandlung von Kindern, die allerdings darüber hinaus metabolisch krank waren, erhebliche Wachstumsstörungen beobachtet wurden. Es wird daher die Forderung erhoben, die Wachstumshormone unter der Behandlung mit Astonin-H bei Kindern zu überprüfen.

SCHWARZ betont, daß bei der Diskussion über Probleme von Sekretionsraten einzelner Hormone der Nebennierenrinde beim Menschen berücksichtigt werden muß, daß der Gesunde physiologischerweise 3 Hormone sezerniert, nämlich Aldosteron, Corticosteron und Hydrocortison. Prinzipiell wirken alle drei Hormone sowohl als Glukocorticoide als auch als Mineralocorticoide, nur ist die relative Äquivalenzzahl enorm unterschiedlich. Beispielsweise wirkt das Hydrocortison nur in einem minimalen Anteil auch mineralaktiv, während das Aldosteron zu einem ganz minimalen Anteil auch Glukocorticoideffekte hat. Die Betrachtung des physiologischen Spektrums der 3 sezernierten Hormone sollte nicht zu spekulativen Fehlschlüssen führen, wenn man einzelne Sekretionsraten nur für sich betrachtet und auch die peripher wirkenden Effekte schließen will.

VON WERDER schlägt vor, das Integral der Suppression des Angiotensins mit einer einmaligen Dosis eines Mineralocorticoids zu bestimmen.

## Sachverzeichnis

(Kursiv gedruckte Seitenzahlen zeigen an, daß das jeweilige Stichwort hier besonders eingehend besprochen ist)

- Adrenogenitales Salzverlustsyndrom 179ff.  
Äquivalenzdosen 63ff., 110ff., 115  
Aldosteron 32ff., 35, 65, 68, 85, 117, 130ff.,  
131, 137, 139, 179ff.  
Astonin-H s. 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison  
Auslaßversuch 50
- Brachialisblutdruck 161ff.  
Barorezeptoren 35  
Blutdepots 14  
Blutdruck  
– Amplitude 9, 38, 137  
– Bedeutungsdiagnose 5  
– Bewertung des Messungsergebnisses 5  
– erniedrigter 5  
– in Ruhe 48ff.  
– systolischer 47, 137  
Blutdruckregelung  
– intrazellulärer Elektrolytstoffwechsel  
139ff.  
Blutmenge, aktive 14, 15, 31  
Blindversuch  
– einfacher 51  
– doppelter 60ff., 167, 197  
Bradykardie 5
- Calcium 135  
Corticoide  
– Cortison 182  
– Dissoziation 2, 67ff.  
– Hydrocortison 68, 109, 182, 87ff.  
– Unterschied zwischen therapeutischer  
und physiologischer Substitutionsdosis  
63  
– teratogene Wirkung 109ff.  
– Wirkungsspektrum 2, 65  
Cortisol s. Corticoide, Hydrocortison
- DOCA (Desoxycorticosteronacetat) 17,  
22f., 28, 42, 87ff., 133ff., 135, 139, 183  
Dosiswirkungskurve 66ff.
- Elektrolytbestimmung im Erythrozyten  
131  
Endokrinologie 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison  
(s. 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison)  
Escape-Phänomen 10, 61, 117ff., 123ff.,  
138  
– fehlendes bei  
– – Aszites 119f.  
– – kardialer Insuffizienz 119f.  
– – nephrotischem Syndrom 119f.  
– natriuretisches Prinzip 121f., 128f.,  
138
- 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison (s. auch Mineralo-  
corticoide)  
– Abhängigkeit der Wirkung von der  
– – Ausgangslage des Kreislaufs 16, 17,  
21  
– – Na-Retention 22  
– Behandlung bei 23  
– – M. Addison 1, 187ff. (s. a. unter  
M. Addison)  
– – AGS mit Salzverlustsyndrom 179ff.  
– – essentieller Hypotonie 43ff., 131  
– – orthostatischer Hypotonie 35f.,  
43ff., 131  
– – Kindern mit idiopathischem Ortho-  
stasesyndrom 173ff., 197  
– – NNR-insuffizienz 187ff.  
– Behandlungsdauer 45, 183  
– Blutdruckverhalten 139ff., 143ff.  
– – gegenüber Angiotensin 143ff.  
– – gegenüber Noradrenalin 143ff.  
– – gegenüber Tyramin 143ff.  
– Blutvolumen 143ff., 149  
– Chemie 87  
– Dauer der Therapie 3, 197  
– Dosierung 61, 115, 198  
– Elektrolytbestimmung im Erythrozyten  
133ff.  
– Elektrolytstoffwechsel 139ff.

- 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison,  
 – Wirkung  
 – – auf den Hormonhaushalt 58  
 – – auf den Kohlehydratstoffwechsel 59  
 – Endokrinologie beim Tier 87ff.  
 – – antiexsudative Wirkung 90ff.  
 – – antiproliferative Wirkung 93ff.  
 – – Einfluß auf die ACTH-Ausscheidung 101ff.  
 – – Elektrolytverhalten 88ff.  
 – – glykoneogenetische Wirkung 99ff.  
 – – Thymusinvolutionsstest 96ff.  
 – – Überlebensstest an adrenaletomierten Ratten 101ff.  
 – Ergebnisse der klinischen Prüfung 43ff., 198  
 – Escape-Phänomen (s. dort)  
 – fehlende ulzerogene Wirkung 137f.  
 – gleichzeitige Behandlung mit Äthylphenylephrinhydrochlorid 36  
 – Glukocorticoideffekte 64, 127, 131  
 – Hypervolämie 61  
 – Hypokaliämie 7, 61, 67, 90, 107, 115, 117ff., 131, 133, 135, 196  
 – Kalium 54, 61, 107, 115ff., 136  
 – Klinische Prüfung 43ff., 198  
 – Latenzzeit 129  
 – Mineralocorticoidwirkung 64ff.  
 – Na-K-H<sub>2</sub>O-Bilanz der Ratte 123ff.  
 – Nebenwirkungen 10, 38, 46ff., 56ff., 194ff., 177  
 – Noradrenalinaktivierung 151  
 – Objektivierung des Behandlungserfolges durch ODG 161ff.  
 – orale Wirksamkeit 137  
 – bei Orthostasesyndrom nach Bettruhe 19  
 – Pharmakokinetik beim Menschen 69ff.  
 – – Blutspiegel 72, 80  
 – – Eiweißbindung 78  
 – – Elimination 70, 75, 80  
 – – Exkretion 75, 80  
 – – Halbwertszeit 72ff.  
 – – Inaktivierung in der Leber 84  
 – – Invasion 73ff., 82  
 – – Kumulation 76, 80, 86  
 – – Metaboliten 78, 80, 84  
 – – Resorption 73, 80, 85  
 – Pharmakokinetik beim Tier 81ff., 87ff.  
 – – Ausscheidung 82ff.  
 – – Ausscheidungsorgane 83  
 – – Invasion 82  
 – – Metabolite 83  
 – – Resorption 82
- 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison,  
 – Potenzierung der Katecholamine 55, 135  
 – Renin 140, 143ff.  
 – Schwangerschaft 109ff., 196f.  
 – Substitutionstherapie 35, 131, 179ff., 187ff.  
 – teratogene Wirkung 109ff.  
 – Wirkung beim Normotoniker 19  
 – Wirkungsmechanismus (s. Wirkungsmechanismus Mineralocorticoide)  
 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison-acetat 87ff., 107
- Gefäßmuskeltonus 139  
 Gefäßreagibilität 139  
 Gravitationskollaps 7  
 Gesamtblutvolumen 15, 41, 143ff., 159  
 Gesamtwiderstand, peripherer 14, 17, 26, 36, 41  
 Gewichtsanstieg 56, 58ff., 118
- Herzfrequenz 2, 14, 36, 38  
 Herzzeitvolumen 14, 15f., 36, 41, 55  
 Hyperaldosteronismus 13, 16f., 28, 41  
 Hypoaldosteronismus 179ff., 187ff.  
 Hypokaliämie 1, 184, 189, 195  
 – bei Laxantienabusus und langzeitiger Diuretikatherapie 7, 196  
 Hypertonie 2, 13, 31, 38, 40  
 – bei Conn-Syndrom 13  
 Hypotonie  
 – asympathikotone Positionshypotonie 8, 10  
 – Behandlungsbedürftigkeit und Behandlungsmöglichkeit 5ff.  
 – Behandlung  
 – – mit Dihydroergotamin 9  
 – – bei symptomatischer Hypotonie 8  
 – – mit Mineralocorticoiden 7, 9f.  
 – – physikalische 8f.  
 – – mit Sympathikometika 9, 48, 50  
 – – mit zerebral-analeptischen Substanzen 9  
 – Einteilung 11  
 – essentielle 8, 43  
 – bei M. Addison 1, 13  
 – orthostatische 1, 43ff.  
 – parasympathikotone 5f.  
 – postinfektiöses Orthostasesyndrom 6  
 – postural hypotension 8, 10  
 – subjektiver Beschwerdekomples 45ff.  
 – symptomatische (sekundäre) 6  
 – – bei Bettlägerigkeit 6

## Hypotonie

- Behandlung
  - – nach Blutverlusten 6
  - – beim Dumpingsyndrom 6
  - – bei endokrinen Störungen 6
  - – nach Entbindungen 6
  - – bei M. Addison (s. dort)
  - – nach Operationen 6
  - – bei konsumierenden Krankheiten 6
  - – bei Salzangel 6
  - – bei Unterernährung 6
  - zerebrale Regulationsmechanismen 8
- Hypovolämie 15

Kalium 1, 51, 61, 67, 107, 115, 117ff.,  
123ff., 131, 133, 135f., 185, 189, 195, 196

Karotissinus-Syndrom 7

Katecholamine 14f., 55, 143, 147, 151, 158

Magnesium 135f.

Metacorticoidhochdruck 17, 19

Mineralocorticoide 13ff.

(s. auch 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison)

- Aldosteron (s. dort)
- aktive Blutmenge 36
- Angriffspunkte 117
- bei Conn-Syndrom 13, 16f.
- Corticosteron
- DOCA 17, 22, 28, 47, 123f.
- Dissoziation 67f., 117
- Elektrolyte 21f., 26, 40, 54f., 88f., 117, 131f.
- erhöhter Na-Gehalt in der Gefäßwand 26
- Hyperaldosteronismus 13, 16f., 28, 41
- Hypoaldosteronismus 179ff., 187ff.
- Kreislaufregulation 13ff.
- Kreislaufwirkung, akute 31
- Kreislaufwirkung, direkte 20
- Mangel 13, 15
- bei M. Addison 13ff., 187f.
- Na-Einstrom 139f.
- Na-Permeabilität 139ff.
- Pharmakologie allgemein 13, 17f., 19
- Pharmakologie bei Normotonikern 19ff.
- Pharmakologie im Tierexperiment 17ff.
- positiv inotroper Effekt 31, 42
- Potenzierung der Katecholamine 56, 85
- Substitutionstherapie 13, 179ff., 187ff.
- Überproduktion 13, 16f., 28, 43
- Venentonus 36
- Veränderung der Gefäßwände 24f.
- Vermehrung des Plasmavolumens 36
- Wirkung bei orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen 35, 42

## Mineralocorticoide

- Wirkungsmechanismus 13, 20f., 53f., 117, 193f.
- M. Addison 1, 13f., 187ff.
- Addison-Krise 189
  - Ätiologie 187
  - Blutdruckabfall im Stehen 14
  - Diagnose 188
  - Herzfrequenzanstieg 14
  - Herzminutenvolumenverringering 14
  - Hypotonie 188
  - Kreislaufveränderung 14f.
  - Pathogenese 187
  - reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen 14f.
  - Symptome 187f.
  - Therapie 187f.
  - Verringerung des Plasma- und Blutvolumens 14

Natrium 22, 26ff., 40, 42, 117, 123ff., 135,  
139ff., 184

Natriumgradient 30

Natriumpermeabilität 139, 142, 184

Natriuretisches Prinzip 121f., 128f.

NNR-Insuffizienz (s. M. Addison)

Noradrenalin 151ff.

- Ansprechbarkeit 143
- – bei Conn-Syndrom 16
- – gesteigerte 143ff.
- – bei Sheehan-Syndrom 16
- Freisetzung 28ff.
- Metabolisierungsgeschwindigkeit 158
- Speicherkapazität 28f., 31
- verminderte Freisetzbarkeit 114

Ophthalmikablutdruck 116ff.

Ödeme unter Mineralocorticoidbehandlung  
46, 56, 58ff., 117, 129, 195

Ophthalmodynamographie (ODG) 161ff.

- Aussagewert bei medikamentös bedingten Kreislaufveränderungen 165
- Dissoziationstyp der orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen 165
- Erfassung der Frühregulationsstörung 165
- Methodik 161ff.
- Orthostase-Syndrom 165
- relative kephale Hypotonie 165
- tagesrhythmische Schwankungen 165

Orthostasesyndrom

- bei Hypertonie 7
- hyperdiastolisches 7, 9, 11

- Orthostasesyndrom**  
 – hypotones 11  
 – idiopathisches bei Kindern 173, 197  
 – Pathophysiologie 36  
 – Therapie 35f., 43ff., 131  
 – – Dämpfung des sympathiko-adrenalen Systems 36  
 – – verstärkte Ansprechbarkeit der venösen Seite 36  
**Orthostaseversuch (nach Schellong) 8, 45ff.**  
 – Einteilung nach Schweregraden 46ff.
- Pathophysiologie der Kreislaufregulation 13**  
**Pharmakokinetik 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortison**  
 19, 69ff., 81ff.  
**Plasmavolumen 16, 19, 36, 143ff., 149, 159**  
**Poiseuillesches Gesetz 26**  
**Pulsationsvolumen 161ff.**  
**Pulsdifferenz 47**
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 28, 36, 143ff.**  
**Rückfluß, venöser 15, 31, 36**
- Salzmangel 6**  
**Salzverlustsyndrom 181**
- Schlagvolumen 54**  
**Schwangerschaft 109ff., 196f.**  
**sodium response mechanism 27**  
**Spirolacton 17, 41, 139**  
**Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-NNR-Achse 6:ff**  
**sympathiko-adrenales System**  
 – Regulation durch Mineralocorticoide 14  
**Sympathikomimetika 9, 50, 55, 58**  
**Sympathikotonus, erhöhter 11**
- Tyramin 28, 30, 143ff.**
- Vagotonus, erhöhter 11**  
**Vagovasale Synkope 11, 167**  
**Vasokonstriktion, arterielle 14**  
**Venentonus 14, 15, 36, 41**  
**Versacken des Blutes 14**  
**Volumen, intravaskuläres 143, 149f.**
- Wachstumshormone 68**  
**Wachstumsstörungen 185**  
**Widerstandserhöhung durch Gefäßwandschwellung 26**