EINFLUESSE AUF DIE HORMONELLE AKTIVITAET DER OVARIEN DURCH OPERATIVE EINGRIFFE

FUMIO AKASU, SETSU KAWAHARA, YUKIO KONISHI,
UND HIROSHI OOKI

Aus der Universitäts-Frauen Klinik Toho, Tokyo

(Vorstand: Prof. Dr. F. Akasu)

Es ist bereits von mehreren Autoren berichtet worden, dass bei Hypersekretion des Adrenocorticotropins (ACTH) die Sekretion der Gonadotropine gehemmt wurde, die als sog. "shift" bezeichnet werden (Selye, 1948). Wir glauben jedoch, dass die Ovarien bei Belastung (sog. "stress") ebenso wie die Nebennierenrinde (NNR) funktionell stimuliert werden. Unsere Experimente über diese Ovarienveränderung bei Belastung sind folgende:

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Versuchstiere: Fast gleichalte, weibliche Ratten gleichen Gewichtes (Wistar Stamm) wurden unter gleichen Bedingungen gehalten. Jede Versuchsgruppe bestand aus 5 Tieren.

Versuchsmaterial: Nebennieren und Ovarien der normalen und hypophysektomierten Ratten, ferner Ovarien und Sera von Patientinnen unserer Klinik. Verwendete Präparate:

1. Anteron—Schering A.G., Berlin (also Serumgonadotropin, PMS, überwiegend Follikelreifungswirkung.
2. Primogonyl—Schering A.G., Berlin (also Choriongonadotropin, APL, überwiegend Luteinisierungswirkung.
3. ACTH—Armour.
4. Adrenalin—Japanische Pharmakopoe.

Untersuchungsmethode: Für die Messung des Ascorbinsäuregehaltes (ASG) der beiden Nebennieren bedienten wir uns der Methode von Roe und Keuther (1943). Die Alkali Phosphatase Aktivität (APA) der Nebennieren und Ovarien wurde nach der p-Nitrophenol-phosphat Methode von Bessery, Lowry und Brock (1946) gemessen. Der Oestrogengehalt der Sera wurde nach der Scheidenschmiere Methode (1952) bestimmt. Die Bestimmung der 17-Ketosteroidewerte des Harns wurde nach der Drékterschen Methode (1947) ausgeführt. Die Extraktion der Kortikosteroide der Ovarien erfolgte nach der Cartland-Kuizengaschen Methode (1936) und diejenige der Ovarienandrogene nach der modifizierten Methode von Zondek. Kortikosteroide und Androgene haben wir papierchromatographisch nach unserer modifizierten Methode von Zaffaroni (1954) nachgewiesen. In diesen Fällen führten wir meistens die absteigende Chromatographie durch, bei der Toluol (mit Propylenglykol gesättigt) als mobile und Propylenglykol als stationäre Phase verwendet wurden.

Exp. I. Die Veränderungen der ASG und APA der Ovarien bei Belastungen (stress)

Sayers und Sayers (1945) konnten feststellen, dass die ASG der Nebennieren

bei Belastungen durch die Ausschüttelung von ACTH sank. Die Autoren verwendeten diese Tatsache zur Bestimmung des ACTH, und wir haben schon berichtet, dass bei der Hyperfunktion der Nebennieren eine Abnahme des ASG und eine Steigerung der APA, bei der Hypofunktion der Nebennieren dagegen eine Zunahme des ASG und eine Herabsetzung der APA in den Nebennieren gefunden werden.

Nach 15,30 und 60 Minuten nach Zufuhr von Adrenalin (0.1 mg je Ratte) haben wir die Ovarien von den 3 Gruppen der durch Dekapitation getöteten Ratten (jede Versuchsgruppe besteht aus 5 Tieren) entnommen und ASG und APA bestimmt. Die Resultate sind in der Tabelle I ersichtlich.

Tabelle 1. ASG und APA der Ovarien nach Adrenalinzufuhr.

Durchschnittswerte	Vor der Adrenalinzufuhr (Kontroll)	Nach der Adrenalinzufuhr		
		15 Min.	30 Min.	60 Min.
ASG (mg/100 g Ovarien)	96.45	66.66	70.0	103.5
APA	12.0	16.4	20.45	15.0

Gleichartige Experimente haben wir auch an laparotomierten Ratten ausgeführt und die in der Tabelle II gezeigten Resultate erhalten.

Tabelle 2. ASG und APA der Ovarien nach Laparotomien.

	Vor der Laparotomie (Kontroll)	Nach der Laparotomie		
		15 Min.	30 Min.	60 Min.
ASG	96.45	24.72	79.33	104.88
APA	12.0	19.3	16.3	11.3

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Belastungen eine kurzdauernde deutliche Hyperfunktion in den Ovarien sichtlich auftritt.

Exp. II. ASG Veränderung in den Nebennieren und Ovarien durch Gonadotropinzufuhr

An den hypophysektomierten weiblichen Ratten wurden die linke Nebenniere vor und die rechte Nebenniere eine Stunde nach der Hormoninjektion exstirpiert und hierauf die ASG bestimmt. Die gleiche Untersuchung wurde auch in den Ovarien ausgeführt. Die Senkung der ASG (%) nach der Hormoninjektion ist in der Tabelle III angegeben.

Tabelle 3. Senkung der ASG nach der Hormoninjektion.

	Nebennieren			Ovarien		
	Breite der Senkung	Durchschnitt		Breite der Senkung	Durchschnitt	
Primogonyl	+ 3	-12	- 8	-26	-41	-36
Anteron	+18	-21	-19	-11	-20	-16
ACTH	-50	-52	-51	- 5	-17	-12

Die Tabelle III zeigt, dass das Absinken der ASG in den Nebennieren nach der Anteron-Applikation deutlicher ausgeprägt ist als nach Primogonylinjektion, wo gegen in den Ovarien die ASG umgekehrt beeinflusst wird.

Exp. III. ASG und APA in den Ovarien während der Schwangerschaft

Wir haben (1954) schon bei Frauen und Tieren klinisch sowie experimentiell nachgewiesen, dass die Nebennieren in der Schwangerschaft deutlich hyperfunktionierten. Nach unserer Bestimmung sind die ASG und APA der Nebennieren und Ovarien der Schwangeren, wie die Tabelle IV zeigt, folgende:

Tabelle 4. ASG und APA der Rattenovarien. (Durchschnittswerte)

		Nebennieren	Ovarien
Non-gravid (Kontroll)	ASG	507.1	96.45
	APA	3.3	12.0
	ASG	308.1	30.4
Gravid	APA	4.9	17.25

Nach diesen Befunden wird die Funktion der Ovarien nicht nur in der Schwangerschaft, sondern auch durch Belastung gesteigert.

Exp. IV. Kortikosteroide im Ovarium

Es gelang bis heute noch nicht, die Kortikosteroide in der NNR histochemisch spezifisch zu färben. Die Methode nach Ashbel und Seligman und die mittels der Schiffschen Plasmalreaktion sind nicht spezifisch. Unsere Färbungsmethode mit Triphenyltetrazolium Chloride, welche bei der Papier-chromatographie der Kortikosteroide gewöhnlich gebraucht wird, ist gewiss histochemisch ziemlich spezifisch für diese Hormone (Akasu, Mori u. Oki, 1954). Nach dieser Methode wiesen wir die Kortikosteroide nicht nur in der NNR, sondern auch in Ovarien nach. Aus frischen Ovariengewebe von Frauen und Tieren (Schweinen, Ratten und Affen) versuchten wir, Kortikosteroide nach der Cartland-Kuizengaschen Methode zu extrahieren. Um die Kortikosteroide darin nachzuweisen verwendeten wir die Papier-chromatographie. Wir konnten keine Kortikosteroide in den Extrakten von den non-graviden Ovarien feststellen; wir konnten jedoch Glukokorticoide, sogar 17 Hydroxycorticosteron (17-OH) in den Extrakten schwangerer Ovarien nachweisen. Wir haben weiter gefunden, dass Kortikosteroide (Comp. F) nach einer Stunde, kultiviert mit lebenden Ovariengewebe im Warburgschen Apparat, etwa zu einem Drittel verschwanden. Diese Tatsachen zeigen, dass bei Belastungen erhebliche metabolische Veränderungen der Hormone einschliesslich ovarielle Kortikosteroide auftreten dürften, mit deren Metaboliten der lebendige Körper sich gegen Eingriffe schützen mag.

Exp. V. 17-Ketosteroide aus Ovarien

17-Ketosteroide (17-KS) im Harn stammen beim Manne aus Nebennieren und Hoden, bei der Frau jedoch nur aus den Nebennieren. Die Richtigkeit dieser Ansicht muss nach unserer Ansicht in Frage gestellt werden. Wir haben die Veränderungen der 17-KS-Werte im Harn adrenaletomierter weiblicher Ratten gemessen und die Ergebnisse der Tabelle V gewonnen.

Tabelle 5. Veränderung der 17-KS-Werte bei Ratten nach Adrenalektomie (mg/tägl. Harn)

Nr. d. Tiere	Körpergewicht (g)	Vor der Adrenalektomie	Stunden nach d. Adrenalektomie			
			24 st.	2 Tage	3 Tage	5 Tage
K	144	0.051	0.007	0.002	0.004	0.004
R	126	0.040	0.007	0.006		0.007
O	152	0.052	0.026	0.012	0.014	0.018

Wie die Tabelle zeigt, nahmen nach der Adrenalektomie die 17-KS im Harn deutlich ab, verschwanden jedoch nicht völlig. Danach haben wir die 17-KS-Werte adrenaletomierten und gleichzeitig ovariektomierten Ratten gemessen. Die Resultate sind in Tabelle VI wiedergegeben.

Tabelle 6. Veränderung der 17-KS-Werte bei Ratten nach Adreno-ovariektomie.

Nr. d. Tiere	Körpergewicht (g)	Vor d. Behandlung	Stunden nach d. Benandlung			
			24 st.	2 Tage	3 Tage	5 Tage
K'	152	0.04	0.01	0	0	
R'	156	0.045	0.01	0	0	
O'	138	0.04	0.01	0.0001	0.0005	0

Nach der Adreno-ovariektomie, wie die Tabelle zeigt, verschwanden die 17-KS im Harn völlig. Schliesslich injizierten wir den nur adrenaletomierten Ratten täglich 5 K.E. Synahorin (Gemisch von Gonadotropinen der Hypophyse und Plazenta) 7 Tage lang.

Tabelle 7. Veränderung der 17-KS-Werte bei adrenaletomierten Ratten nach Gonadotropinzufuhr.

Nr. d. Tiere	Körpergewicht (g)	Vor d. Behandlung	nach Gonadotropin-zufuhr			
			24 st.	2 Tage	3 Tage	5 Tage
r	134	0.042	0.002	0.013	0.022	0.022
l	134	0.043	0.014	0.011	0.02	0.02

Wie die Tabelle VII zeigt, haben sich die 17-KS-Werte der adrenaletomierten Ratten nach Gonadotropinzufuhr erhöht. Wir glauben demnach, dass die Ovarien 17-KS sezernieren und dass folglich die 17-KS-Werte bei Frauen nicht als sicheres Merkmal der Nebennierenfunktion gelten können. Wir konnten weiterhin Testosteron im Ovarialextrakt papier-chromatographisch nachweisen (gewonnen nach Zondeksmodifizierter Methode).

Exp. VI. Serum-Oestrogenwerte nach Laparotomien

Es wurde bereits zum Ausdruck gebracht, dass nach operativen Eingriffen (Belastungen) nicht nur die NNR, sondern auch die Ovarien stimuliert werden. Wir haben Serumöestrogenwerte bei Frauen nach Laparotomien gemessen, dessen Resultate auf der Tabelle VIII ersichtlich sind.

Tabelle 8. Serum-Ostrogen-Werte nach Laparotomien. (++) entspricht Oestrone benzoate 0.001 γ /0.1 cc

Name d. Kranken	Arten d. Krankheiten	Arten d. Operationen	Serum-Ostrogen-Werte					
			Vor d. Operation	30 Min. nach d. Op.	1st. nach d. Op.	2. nach d. Op.	3. nach d. Op.	6. nach d. Op.
O. A.	Pelveoperitonitis	Trennung der Verwachsung					++	++
W. K.	Pelveoperitonitis	Trennung der Verwachsung					+	+
H. S.	Myoma uteri	Supravag. Amp. d. Uterus		++		++	++	++
M. C.	Adnexitis	Tuboovariotomia			++		++	++
T. K.	Myoma uteri	Supravag. Amp. d. Uterus		++			++	++

Wie die Tabelle zeigt, vermehrten sich die Oestrogene im Serum nach jeder Laparotomie erheblich. Für diese Erhöhung dürften wahrscheinlich die Nebennieren und Ovarien verantwortlich sein.

DISKUSSION

Es ist bekannt, dass nach Belastungen eine Hyperfunktion der NNR auftritt. Es wird im allgemeinen angenommen, dass mit der Hypersekretion des ACTH die Sekretion der Gonadotropine gehemmt würde. Wir glauben jedoch an Hand unserer Experimente, dass die ovariellen Funktionen bei Belastungen ebenfalls stimuliert werden, und zu gleicher Zeit werden Schutzstoffe gegen Eingriffe von den Ovarien sezerniert, die im ovariellen Gewebe biochemisch aus Kortikoiden oder Testosteron gebildet werden. Die Bedeutung solcher "Schutzstoffe" ist noch unklar. Wir konnten jedoch Kortikosteroide und Testosteron besonders in schwangeren Ovarien auffinden, womit der lebende Körper die akzessorischen Geschlechtsorgane (z.B. Schwangerer-uterus) schützen dürfte.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Hyperfunktionierende Rattenovarien zeigen einen geringen Ascorbin-säurewert und eine erhöhte Alkali-Phosphatase-Aktivität.
2. Nach Adrenalinzufuhr oder Laparotomie bemerkt man eine kurzdauernde Hyperfunktion der Ovarien bei Ratten.
3. Ovarien Schwangerer Ratten zeigen eine erhebliche Hyperfunktion.
4. Wir konnten Kortikosteroide (Comp. F) und Testosteron in schwangeren Ovarien papier-chromatographisch nachweisen.
5. Die 17-KS im Harn stammen nicht nur aus den Nebennieren, sondern auch aus den Ovarien.
6. Die Oestrogenwerte im Serum erhöhen sich nach Laparotomien.
7. Nach diesen Experimenten darf man wohl annehmen, dass sich die ovariellen Funktionen nach Belastungen steigern. Mit dieser Hyperfunktion mögen sich die Ovarien bzw. die akzessorischen Geschlechtsorgane gegen Belastungen schützen.
8. Die PMS Injektionen (entsprechend FSH) senken

den Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren der hypophysektomierten Ratten deutlich, die APL injektionen (entsprechend LH) dagegen nur wenig. PMS-injektionen senken den Ascorbinsäuregehalt der Ovarien wenig, APL-injektion dagegen relativ intensiv.

SCHRIFTTUM

- Akasu, F. (1954). *Trans. Conf. Endocrinol. Tokyo Univ.* **5**, 114, (auf Japanische).
Akasu, F., K. Mori und H. Ooki. (1954). *Clin. Endocrinol.* **2**, 1617, (auf Japanische).
Akasu, F. und H. Ooki. (1954). *Clin. Endocrinol.* **2**, 34, (auf Japanische).
Bessey, O. A., O. H. Lowry und M. J. Brock. (1946). *J. Biol. Chem.* **164**, 321.
Cartland, G. F. und M. H. Kuizenga. (1936). *J. Biol. Chem.* **116**, 57.
Drekter, I. J., S. Pearson und E. Bartczak. (1947). *J. Clin. Endocrinol.* **7**, 795.
Kobayashi, H. und T. Nakayama. (1952). *J. Jap. Obst. and Gynecol. Soc.* **4**, 656.
Roe, J. H. und C. A. Keuther. (1943). *J. Biol. Chem.* **147**, 399.
Sayers, G. und M. A. Sayers. (1945). *Endocrinol.* **37**, 96.
Selye, H. The Textbook of Endocrinology, 1st Ed., (1948). Acta Endocrinol. Inc. Montreal, Canada, pp. 914.