

OESTROGENBESTIMMUNGEN IN BLUT UND URIN NACH VERABREICHUNG VON OESTROGENEN  
von

G. Ittrich und P. Pots

Untersuchungen über die Oestrogenausscheidung im Harn nach Oestrogeninjektionen sind u.a. von BROWN und von KAISER durchgeführt worden. So fand BROWN von injiziertem Oestriol fast 80 % unverändert im Harn wieder, nach Oestron- und Oestradiolinjektion dagegen nur etwa 25 %, diese aber metabolisiert und auf alle drei Fraktionen verteilt. Die Oestrogenausscheidung gibt jedoch nur ein unvollständiges Bild. Um aufschlußreichere Ergebnisse zu erhalten, wurde daher die Oestrogenausscheidung im Harn mit der Oestrogenkonzentration im Blut in Beziehung gesetzt.

Material und Methodik

Eine Gruppe von ovariectomierten Frauen im Alter von 29 bis 53 Jahren erhielt von Herrn ITTRICH und mir jeweils eine einmalige Injektion von 40 bzw. 50 mg Oestriol (I), Oestron (II), Oestrionsulfat (III), Oestradiol (IV), Oestradiolbenzoat (V) und Oestradiolvalerianat (VI). Bei II, IV, V und VI handelte es sich um eine ölige Lösung, bei I um eine wässrige Kristallsuspension und bei III um eine wässrige Lösung. I, II, IV, V und VI wurden intramuskulär und nur III intravenös injiziert. Vor Versuchsbeginn wurden die Oestrogenwerte in Blut und Urin bestimmt. Am ersten Versuchstag wurde die Blutkonzentration in kurzen Intervallen geprüft, um flüchtige Maxima zu erfassen, und vom zweiten Tag an täglich kontrolliert. Die Oestrogenausscheidung im Harn wurde in 24 Stunden-Portionen bestimmt. Zur Bestimmung diente uns die von ITTRICH ausgearbeitete und im Jahre 1960 veröffentlichte Methode.

Ergebnisse

Wir fanden im Blut nach Zufuhr der verschiedenen Oestrogene einen unterschiedlich lange dauernden und mehr oder weniger starken Anstieg der Oestrogenkonzentration. Bei Oestrionsulfat und bei Oestradiolvalerianat wurden Werte wie in der Schwangerschaft erreicht, und zwar bei III in der Oestronfraktion und bei VI in der Oestriol-Fraktion. Nach III wurden maximal über 14  $\mu$ /100 ml in der Oestron-Fraktion, nach VI 10  $\mu$  in der Oestriol-Fraktion nachgewiesen. Dieser Anstieg zeigte sich in allen Gruppen schon eine halbe Stunde nach der Injektion. Das Maximum der Oestrogenkonzentration wurde jedoch erst nach 8 bis 24 Stunden erreicht, mit Ausnahme von Oestrionsulfat, bei dem es sich um die intravenöse Zufuhr einer wässrigen Lösung handelte, die der Applikationsart entsprechend sofort zum Maximum führte. Nach Oestradiolvalerianat, einem Fettsäure-Ester mit ausgesprochenem Depot-Charakter, wurde das Konzentrationsmaximum sogar erst am fünften Tag beobachtet. Unter der Zufuhr der reinen Substanzen sowie der drei von uns verwandten Ester stieg nicht nur die Konzentration der jeweils injizierten Fraktion an; vielmehr war auch der Gehalt der anderen beiden Fraktionen erhöht, in die diese Substanzen somit sofort metabolisiert wurden.

Die Kontrolle der Oestrogenausscheidung im Harn zeigte, daß das zugeführte Oestriol in überwiegendem Maß auch als Oestriol ausgeschieden wurde, und zwar nahm die Menge bis zum fünften Tag stetig ab, während nur geringe Mengen in der Oestron- und Oestradiol-Fraktion erschienen. Das zugeführte Oestron, Oestradiol und Oestradiolbenzoat wurde im wesentlichen im physiologischen Verhältnis der einzelnen Fraktionen zueinan-

der ausgeschieden, Oestron allerdings länger als die beiden anderen Substanzen, nämlich bis zu 8 Tagen, Oestradiol und Oestradiolbenzoat nur bis zu 4 Tagen. Das wässrige Oestrionsulfat wurde bereits am ersten Tag überwiegend als Oestron ausgeschieden, eine kleinere Menge war in Oestradiol und noch weniger in Oestriol umgewandelt. Oestradiolvalerianat erschien im Harn vorwiegend als Oestriol, das noch nach 13 Tagen in gleichbleibender Menge nachweisbar war, also bis zu einem Zeitpunkt, an dem der Versuch aus äußeren Gründen abgebrochen werden mußte. Bei der quantitativen Kontrolle der Wiederfindung der Gesamtoestrogene hatten wir unterschiedliche Ergebnisse bei den einzelnen Substanzen. Bei I wurden etwa 25 % an Gesamtoestrogenen im Harn wiedergefunden, bei II etwa 12 %, bei III 10 %, bei IV 7 %, bei V 5 % und bei VI 7 %.

#### Besprechung

Aus unseren Ergebnissen ist zu ersehen, daß die Oestrogenkonzentration im Blut auch bei Injektion ölgiger Lösungen sofort ansteigt, ihren Maximalwert jedoch bei den reinen Substanzen erst innerhalb von 8 bis 24 Stunden erreicht. Nach Oestradiolbenzoat mit seiner mäßigen Depotwirkung bleibt die erhöhte Blutkonzentration 4 Tage lang bestehen, nach Oestradiolvalerianat mit seinem ausgesprochenen Depotcharakter sogar 10 Tage lang. Im Vergleich mit den Blutkonzentrationswerten bei einer normalen Schwangerschaft werden diese Werte nur nach Zufuhr von Oestradiolvalerianat in der Oestriolfraction überschritten, bei den anderen Substanzen jedoch nicht einmal annähernd erreicht. Alle Werte jedoch liegen höher als bei einer normal menstruierenden Frau. Die Tatsache, daß nach I, II, III und V die der zugeführten Substanz entsprechende Fraction erhöht ist, stand zu erwarten. Auffällig ist jedoch, daß nach Zufuhr von Oestradiol die Blutkonzentration der beiden anderen Fractionen höher ist. Bemerkenswert ist ferner, daß jeweils alle drei Fractionen sofort ansteigen, was darauf schließen läßt, daß die Metabolisierung in die anderen Fractionen sofort einsetzt.

Wie sich aus der Oestrogenausscheidung im Harn ergibt, besteht anscheinend ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der Oestrogenkonzentration im Blut und der Ausscheidung im Harn. Das bedeutet also: je mehr Oestrogen ausgeschieden wird, desto geringer ist die Blutkonzentration (siehe I), je weniger ausgeschieden wird, desto höher ist sie (siehe VI). Wahrscheinlich beruht das darauf, daß die Wirkungsdauer eines Oestrogens nicht nur von der Geschwindigkeit der Resorption aus dem Depot sowie von der Aufspaltung und Umesterung in der Leber, sondern von einem dritten Faktor abhängt, nämlich der Clearance in der Niere. Der Einfluß individueller Faktoren wie unterschiedliche Geschwindigkeit der Leberpassage bei Leberschäden, Ausscheidung durch den Darm über den enterohepatischen Kreislauf, Abhängigkeit vom "Versacken" im Fettgewebe, wie es vom Progesteron bekannt ist, läßt sich hierbei zunächst noch nicht beurteilen.

Der Wert der wiedergefundenen Gesamtoestrogene war bei BROWN um das Zwei- bis Dreifache höher als bei uns. Der Unterschied ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß von uns 8 - 10fach höhere Dosen injiziert wurden, die nicht mehr harnfähig waren und deshalb über den Darm ausgeschieden wurden.

Als Resumé unserer bisherigen Ergebnisse und als Arbeitshypothese für weitere Untersuchungen können wir folgendermaßen formulieren:

Für die verlängerte Wirkungsdauer eines Oestrogens dürfte nicht so sehr die Resorptionsgeschwindigkeit als vielmehr die verlangsamte Ausscheidung verantwortlich sein. Der Oestrogeneffekt, der parallel mit der Wirkungsdauer verläuft, ist umso größer, je höher die Blutkonzentration und je geringer die Ausscheidung ist. Ob das auf einer reduzierten Clearance, besonders der Fettsäureester, beruht und deshalb die Spaltung dieser Substanzen und ihre Umesterung in die harnfähigen Glukuronide und Sulfate er-

schwert ist, kann erst durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Wir möchten nicht versäumen, unserer unermüdlichen Mitarbeiterin, Fräulein  
S c h i m k e für ihre exakten Analysen zu danken.

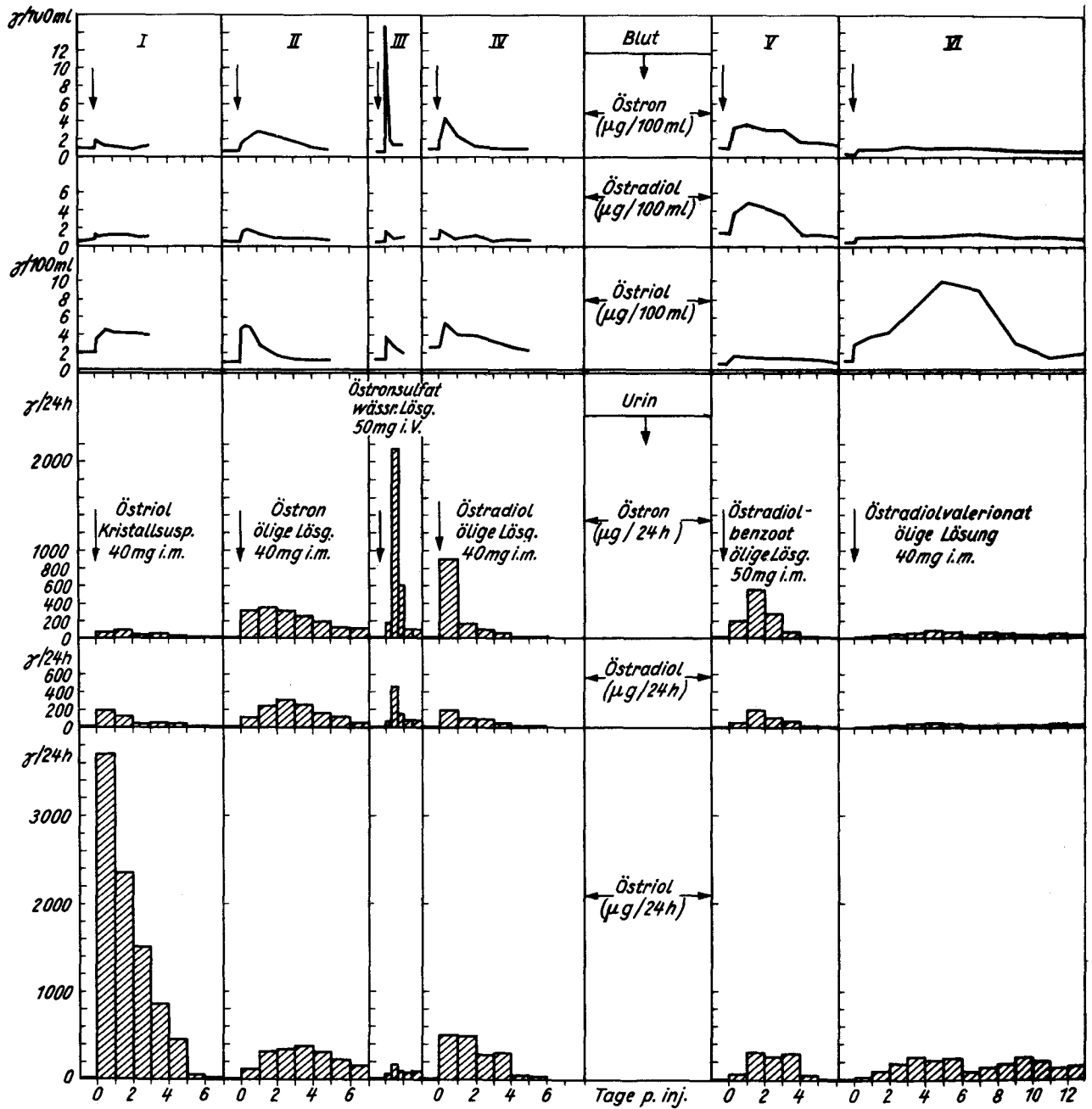


Abb. 1. Oestrogenbestimmung im Blut und Urin nach Verabreichung von Oestrogen und Oestrogenester