

Ittrich & Pots (1965) - Östrogenbestimmungen in Blut und Urin Nach Verabreichung von Östrogenen [Estrogen Determinations in Blood and Urine After Administration of Estrogens]

Citation

- Ittrich, G., & Pots, P. (1965). Östrogenbestimmungen in Blut und Urin nach Verabreichung von Östrogenen. [Estrogen determinations in blood and urine after administration of estrogens.] In Kraatz, H. (Ed.). *International Symposium der Gynäkologischen Endokrinologie vom 15. bis 18. Mai 1963. / Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Klasse für Medizin [Abh. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Med.]* [Google Translate: *Memoirs of the German Academy of Sciences in Berlin, Class of Medicine*], 1965(1), 53–56. [ISSN:0568-4250] [[WorldCat 1](#)] [[WorldCat 2](#)] [[WorldCat 3](#)] [[PDF](#)]

English Translated

ESTROGEN DETERMINATION IN THE BLOOD AND URINE AFTER ADMINISTRATION OF ESTROGENS

by

G. Ittrich and P. Pots

Investigations into the excretion of estrogen in the urine after estrogen injections have been carried out by BROWN and KAISER, among others. BROWN found almost 80% of the injected estriol unchanged in the urine, but only about 25% after estrone and estradiol injections, but these were metabolized and distributed over all three fractions. However, the estrogen excretion gives only an incomplete picture. In order to obtain more informative results, the estrogen excretion in the urine was therefore related to the estrogen concentration in the blood.

Material and Methods

A group of ovariectomized women between the ages of 29 and 53 received from Mr. ITTRICH and I a single injection of 40 or 50 mg estriol (I), estrone (II), estrone sulfate (III), estradiol (IV), estradiol benzoate (V), and estradiol valerate (VI). II, IV, V and VI were an oily solution, I an aqueous crystal suspension, and III an aqueous solution. I, II, IV, V and VI were injected intramuscularly and III only intravenously. Before the start of the experiment, the estrogen values were determined in the blood and urine. On the first day of the experiment, the blood concentration was checked at short intervals in order to record volatile maxima and checked daily from the second day on. The excretion of estrogen in the urine was determined in 24 hour portions. We used the method developed by ITTRICH and published in 1960 to determine this.

Results

We found an increase in the estrogen concentration of varying duration and more or less strong in the blood after the intake of the various estrogens. With estrone sulfate and with estradiol valerate values

were reached as in pregnancy, namely with III in the estrone fraction and with VI in the estriol fraction. According to III, a maximum of 14 μ /100 ml was detected in the estrone fraction, according to VI 10 μ in the estriol fraction. This increase was already evident in all groups half an hour after the injection. However, the maximum estrogen concentration was only reached after 8 to 24 hours, with the exception of estrone sulfate, which was the intravenous supply of an aqueous solution which, depending on the type of application, immediately led to the maximum. According to estradiol valerate, a fatty acid ester with a pronounced depot character, the maximum concentration was only observed on the fifth day. With the addition of the pure substances and the three esters we used, not only did the concentration of the respective injected fraction increase; rather, the content of the other two fractions was also increased, into which these substances were thus immediately metabolized.

The control of the estrogen excretion in the urine showed that the estriol supplied was also excreted to a predominant extent as estriol, and that the amount steadily decreased up to the fifth day, while only small amounts appeared in the estrone and estradiol fraction. The supplied estrone, estradiol, and estradiol benzoate was excreted essentially in the physiological ratio of the individual fractions to one another, but estrone longer than the other two substances, namely up to 8 days, estradiol and estradiol benzoate only up to 4 days. The aqueous estrone sulfate was excreted mainly as estrone on the first day, a smaller amount was converted into estradiol and even less into estriol. Estradiol valerate appeared in the urine mainly as estriol, which was still detectable in the same amount after 13 days, i.e. until a point in time when the experiment had to be stopped for external reasons. In the quantitative control of the recovery of total estrogens, we had different results for the individual substances. In I about 25% of total estrogens were found in the urine, in II about 12%, in III 10%, in IV 7%, in V 5%, and in VI 7%.

Discussion

From our results it can be seen that the estrogen concentration in the blood rises immediately even when oily solutions are injected, but that with the pure substances it only reaches its maximum value within 8 to 24 hours. After estradiol benzoate with its moderate depot effect, the increased blood concentration persists for 4 days, after estradiol valerate with its more pronounced depot character even for 10 days. In comparison with the blood concentration values in a normal pregnancy, these values are only exceeded in the estriol fraction after the intake of estradiol valerate, but not even approximately reached with the other substances. However, all values are higher than for a normally menstruating woman. The fact that after I, II, III, and V the fraction corresponding to the substance added was increased was to be expected. It is noticeable, however, that after adding estradiol, the blood concentration of the other two fractions is higher. It is also noteworthy that in each case all three fractions rise immediately, which suggests that the metabolism in the other fractions begins immediately.

As can be seen from the excretion of estrogen in the urine, there appears to be an inverse relationship between the concentration of estrogen in the blood and the excretion in the urine. This means: the more estrogen is excreted, the lower the blood concentration (see I), the less is excreted, the higher it is (see VI). This is probably due to the fact that the duration of action of an estrogen depends not only on the rate of absorption from the depot and on the splitting and transesterification in the liver, but on a third factor, namely the clearance in the kidneys. The influence of individual factors such as different speed of the liver passage in the case of liver damage, excretion through the intestine via the enterohepatic circulation, dependence on "sinking" in fatty tissue, as is known from progesterone, cannot yet be assessed here.

The total estrogen recovered value was two to three times higher for BROWN than for us. The difference is perhaps due to the fact that we injected 8–10 times higher doses that were no longer able to urinate and were therefore excreted via the intestines.

As a summary of our previous results and as a working hypothesis for further investigations, we can formulate as follows:

It is not so much the rate of resorption as the slower excretion that is responsible for the prolonged duration of action of an estrogen. The estrogen effect, which runs parallel to the duration of the action, is greater the higher the blood concentration and the lower the excretion. Whether this is due to a reduced clearance, especially of the fatty acid esters, and therefore the cleavage of these substances and their transesterification into the urinary glucuronides and sulfates, can only be clarified through further investigations.

We do not want to fail to thank our tireless colleague, Miss Schimke, for her precise analysis.

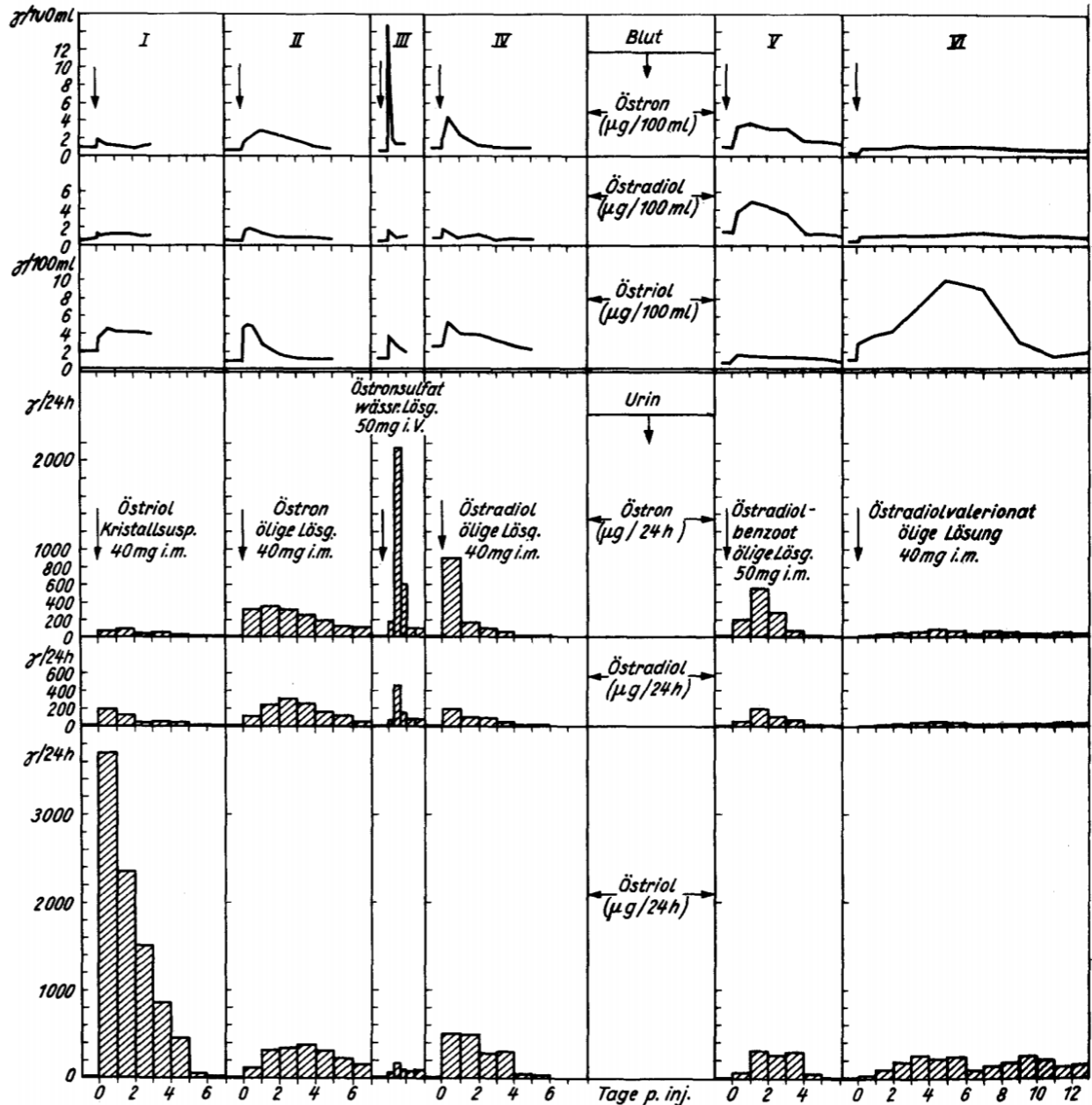


Fig. 1. Determination of estrogen in blood and urine after administration of estrogen and estrogen ester

German Original

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), Oestransulfat (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 Oestransulfat 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 μ /100 ml in der Oestron-Fraktion, nach VI 10 μ 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 Oestransulfat, 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 zueinander ausgeschieden, Oestron allerdings länger als die beiden anderen Substanzen, nämlich bis zu 8 Tagen, Oestradiol und Oestradiolbenzoat nur bis zu 4 Tagen. Das wässrige Oestransulfat 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 öligiger 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 Fraktion erhöht ist, stand zu erwarten. Auffällig ist jedoch, daß nach Zufuhr von Oestradiol die Blutkonzentration der beiden anderen Fraktionen höher ist. Bemerkenswert ist ferner, daß jeweils alle drei Fraktionen sofort ansteigen, was darauf schließen läßt, daß die Metabolisierung in die anderen Fraktionen 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 erschwert ist, kann erst durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Wir möchten nicht versäumen, unserer unermüdlichen Mitarbeiterin, Fräulein Schimke für ihre exakten Analysen zu danken.

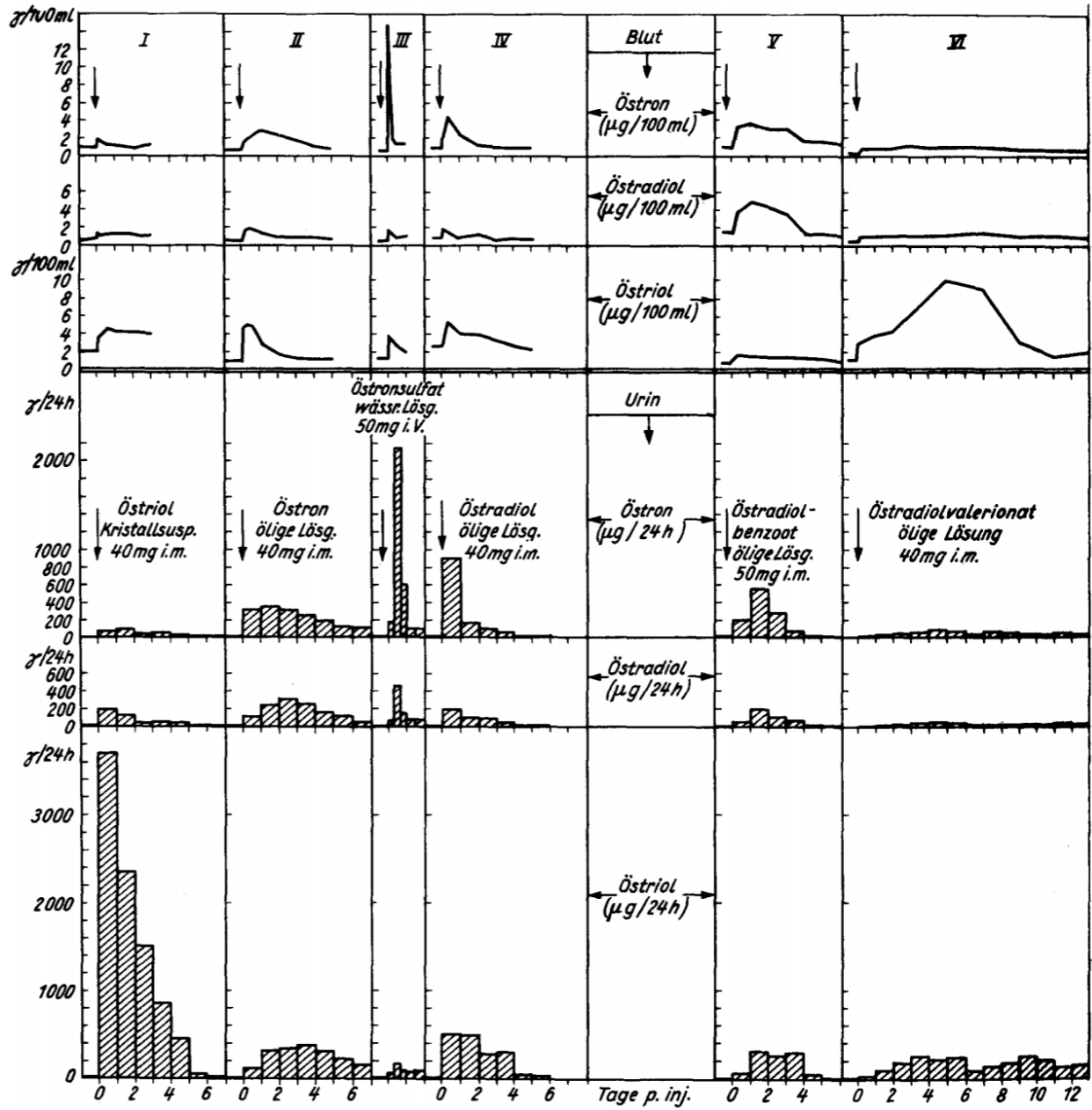


Abb. 1. Oestrogenbestimmung im Blut und Urin nach Verabreichung von Oestrogen und Oestrogen ester