

Blockierung der Ovulation durch 6-Hydroxydopamin

Autor(en): **Ruf, K.B.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **27 (1971)**

PDF erstellt am: **20.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307868>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Blockierung der Ovulation durch 6-Hydroxydopamin¹

K. B. RUF

Die Beteiligung adrenerger Mechanismen an der zentralen Regulation reproduktiver Phänomene wurde schon lange vor dem biochemischen und fluorometrischen Nachweis biogener Amine im Bereich des Hypothalamus postuliert (MARKEE u. Mitarb. 1952). Die ursprüngliche Ansicht, wonach die Monoamine des Tuber cinereum als Transmitter in den hypophysären Pfortaderkreislauf ausgeschüttet würden und die Adenohypophyse im Sinne von «Releasing Factors» beeinflussten, liess sich allerdings nicht aufrechterhalten, und es herrscht heute weitgehende Übereinstimmung darüber, dass die gonadotropen Releasing Factors des Hypothalamus mit Katecholaminen nicht identisch sind (McCANN und PORTER 1969). In der Tat ist es nicht gelungen, solche Amine im Pfortaderkreislauf direkt nachzuweisen (RUF u. Mitarb. 1971; cf. PORTER 1970), und Experimente, in welchen eine Ovulation anscheinend durch direkte Infusion von Katecholaminen in die Hypophyse ausgelöst werden konnte (MARKEE u. Mitarb. 1948), erscheinen heute aus technischen Gründen als zweifelhaft (cf. DONOVAN und HARRIS 1956). Es ist wahrscheinlicher, dass Amine die Ausschüttung der Releasing Factors innerhalb des Hypothalamus beeinflussen, möglicherweise in der Form axo-axonischer Kontakte (HÖKFELT 1967).

Die funktionelle Bedeutung dieser Amine in der Regulation der Ovulation ist aber keineswegs geklärt. SCHNEIDER und McCANN (1970) postulieren eine aktive *Freisetzung* von LRF («Luteinizing Hormone Releasing Factor») und von FRF («Follicle Stimulating Hormone Releasing Factor») durch einen dopaminergen hypothalamischen Mechanismus, FUXE und HÖKFELT (1970) dagegen eine *Hemmung* – mindestens der LRF-Sekretion – durch dopaminerge Neurone des Tractus tubero-infundibularis. Die Behauptung von RUBINSTEIN und SAWYER (1970), wonach die primäre ovulationsauslösende Substanz nicht das Dopamin sei, sondern das Adrenalin, macht die Situation auf diesem Gebiet noch unübersichtlicher.

¹ Die Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Mlle I. KALNINS durchgeführt und vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt (Kredit No. 5340.3).

Tabelle 1
Ovulationsquote nach intraventrikulärer Injektion von 6-Hydroxydopamin bzw. Lösungsmittel*

| | Ovulation | | | | | |
|--------------------------------|-----------|----------------|----------------|---|-------|--------|
| | E | D ₁ | D ₂ | P | E | 100% |
| 6-OH-DA (250 µg) | ↑ | | | | 5/45 | = 11% |
| | | ↑ | | | 2/11 | = 18% |
| | | | ↑ | | 8/10 | = 80% |
| HCl 10 ⁻³ N (25 µl) | ↑ | | | | 10/11 | = 91% |
| | | ↑ | | | 5/5 | = 100% |
| | | | ↑ | | 2/2 | = 100% |

* E = Östrus, D = Diöstrus, P = Proöstrus (Vaginalabstriche). Pfeile bezeichnen den Zeitpunkt der Injektion während der einzelnen Zyklusphasen, der Quotient die Zahl ovulierender Tiere im untersuchten Kollektiv.

Im Hinblick auf diese Kontroverse haben wir den Einfluss einer Ausschaltung adrenerger Mechanismen des Hypothalamus auf die Ovulation bei der Ratte untersucht (KALNINS und RUF 1971). TRANZER und THOENEN (1968) haben gezeigt, dass periphere adrenerge Neurone mit 6-Hydroxydopamin selektiv zerstört werden können, und die gleiche Substanz kann bei Verabreichung in einen Hirnventrikel auch zur zentralen chemischen Sympathektomie verwendet werden (BLOOM u. Mitarb. 1969). Dabei werden sowohl der Gehalt des Gehirngewebes an Noradrenalin und an Dopamin verringert (URETSKY und IVERSEN 1970) als auch die Aktivität der Tyrosin-Hydroxylase und die Aufnahme radioaktiver Amine herabgesetzt (BELL u. Mitarb. 1970); cholinergische und serotoninhaltige Neurone bleiben dagegen völlig verschont.

Wir haben unsere Untersuchungen an weiblichen Wistar-Ratten (180 bis 220 g) durchgeführt und dabei nur Tiere mit regelmässigen 4tägigen Vaginalzyklen verwendet. Nach Lösung in 0,001 N HCl wurden 250 µg 6-Hydroxydopamin unter leichter Äthernarkose stereotaktisch in den linken Seitenventrikel injiziert (25 µl). Tabelle 1 zeigt, dass eine einmalige Injektion während der Östrusphase oder während Diöstrus I die nachfolgende Spontanovulation in über 80% der Fälle blockiert. Wird die Injektion dagegen später verabfolgt (Diöstrus II), so ist die Blockade bedeutend weniger ausgeprägt. Kontrollinjektionen des Lösungsmittels allein zeigen, dass die Blockierung nicht auf unspezifische Faktoren (Anästhesie, chirurgisches Trauma usw.) zurückgeführt werden kann, sondern einen echten 6-Hydroxydopamin-Effekt darstellt. Typischerweise zeigen blockierte Tiere einen leukozytären Vaginalabstrich (Diöstrus) anstelle des erwarteten Proöstrus, und auf histologischen Schnitten des Ovars sind vermehrt Kernpyknoten in

Tabelle 2

Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss eines peripheren Wirkungsortes (Ovar) von 6-Hydroxydopamin

| | Ovulation | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|----------------|----------------|---|------|--------|
| | E | D ₁ | D ₂ | P | E | 100% |
| 6-OH-DA (250 µg) LH (50 µg i.p.) | ↑ | | | ↑ | 9/10 | = 90% |
| 6-OH-DA (2,5 mg i.v.) | ↑ | | | | 5/5 | = 100% |

der Granulosaschicht der Graafschcn Follikel nachweisbar. Dagegen finden sich histologisch keine Anhaltspunkte für eine vermehrte Luteinisierung des Ovars, welche etwa die Ovulationshemmung mit einer vermehrten Ausschüttung von luteotropem Hormon (LTH) erklären könnten. Das Spontanverhalten der mit 6-Hydroxydopamin behandelten Tiere erscheint in Übereinstimmung mit anderen Berichten (BURKARD u. Mitarb. 1969; EVETTS u. Mitarb. 1970) ungestört.

Die intravenöse Verabreichung der 10fachen Menge 6-Hydroxydopamin hat keinen Einfluss auf die nachfolgende Spontanovulation, so dass ein direkter Einfluss der Substanz auf das Ovar unwahrscheinlich ist. Zudem behält das Ovar blockierter Tiere seine normale Reaktion auf exogenes luteinisierendes Hormon (LH) bei (Tab. 2). Bei der Ovulationsblockade muss es sich demnach um einen zentralen Vorgang handeln, wobei als Wirkungsort in erster Linie der basale Hypothalamus oder der Hypophysenvorderlappen in Frage kommen. Wie anderswo beschrieben (KALNINS und RUF 1971), ist mittels elektrischer Reizung des Hypothalamus eine Ovulation nur in einer Minderzahl der Fälle zu erzielen, und die i.v. Injektion eines Extraktes aus Schafhypothalamus mit nachgewiesener ovulatorischer Aktivität (LRF) erweist sich als wirkungslos, so dass angenommen werden muss, die Vorbehandlung der Versuchstiere mit 6-Hydroxydopamin verhindere die übliche Antwort der Hypophyse auf ovulatorische Impulse des Hypothalamus, möglicherweise durch eine Verminderung der hypophysären Gonadotropinreserven. Unsere Beobachtung, dass blockierte Tiere auch durch die intraventrikuläre Verabreichung von Adrenalin (18 bzw. 90 µg, n = 6) und von Dopamin (1,25–40 µg, n = 10) nicht zur Ovulation gebracht werden können, weist in dieselbe Richtung. Im Sinne der Hypothese von FUXE und HÖKFELT (1970) liesse sich eine solche Verminderung der Gonadotropinreserven zwanglos mit einer Aufhebung der dopaminergen Hemmung der LRF-Sekretion erklären; ein solcher Vorgang hätte eine vorzeitige Freisetzung von LRF und damit von LH zur Folge, so dass für die nachfolgende Ovulation nicht mehr genügend LH zur Verfügung stünde. Genauere Aussagen über Wirkungsort und -mechanismus von 6-Hydroxydopamin scheinen erst auf Grund einer radioimmunologischen Analyse der Gonadotropin-

veränderungen in Hypophyse und Plasma möglich; dazu sind die methodologischen Voraussetzungen in Europa zurzeit aber noch nicht gegeben.

Unbeschadet des Wirkungsmechanismus steht fest, dass sich eine Hemmung der Ovulation durch eine zentrale Sympathektomie erzielen lässt. Ob sich auch gewisse peroral wirksame Sympathikolytika für solche Zwecke eignen würden, bleibt vorderhand dahingestellt.

Zusammenfassung

Die Spontanovulation der Ratte wird durch die einmalige Verabreichung von 250 μg 6-Hydroxydopamin in das zerebrale Ventrikelsystem gehemmt. Die injizierte Substanz wird von adrenergen Nervenendigungen aufgenommen und zerstört diese nach kurzer Zeit. Die Befunde bestätigen die Beteiligung adrenerger Mechanismen an der hypothalamischen Kontrolle der Gonadotropinsekretion.

Résumé

L'injection d'une dose unique de 250 μg 6-hydroxydopamine dans le système ventriculaire cérébral bloque l'ovulation spontanée chez la rate. La substance administrée est captée par les terminaisons nerveuses et amène leur destruction. Les résultats confirment la participation de mécanismes adrénergiques dans le contrôle hypothalamique de la sécrétion des gonadotropines.

Riassunto

L'iniezione di una dose unica di 250 μg 6-idrossidopamina nel sistema ventricolare cerebrale blocca l'ovulazione spontanea del ratto. La sostanza somministrata è captata dalle terminazioni nervose e ne causa la loro distruzione. I risultati confermano la partecipazione di meccanismi adrenergici nel controllo ipotalamico della secrezione della gonadotropina.

Summary

A single injection of 250 μg 6-hydroxydopamine into a cerebral ventricle blocks the spontaneous ovulation in the rat. Adrenergic nerve endings take up the injected substance and are rapidly destroyed in this process. The findings confirm the participation of adrenergic mechanisms in the hypothalamic control of gonadotropin secretion.

BELL LINDA A., IVERSEN L. L. und URETSKY N. J.: *Brit. J. Pharmacol.* 40, 790 (1970).

BLOOM F. E., ALGERI S., GROPPETTI A., REVUELTA A. und COSTA E.: *Science* 166, 1284 (1969).

BURKARD W. P., JALFRE M. und BLUM J.: *Experientia* (Basel) 25, 1295 (1969).

DONOVAN B. T. und HARRIS G. W.: *J. Physiol. (Lond.)* 132, 577 (1956).

EVETTS K. D., URETSKY N. J., IVERSEN L. L. und IVERSEN S. D.: *Nature* (Lond.) 225, 961 (1970).

- FUXE K. und HÖKFELT T., in: *Aspects of Neuroendocrinology* (W. BARGMANN und B. SCHARRER, Hrsg.), p. 192. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1970.
- HÖKFELT T.: *Brain Res.* 5, 121 (1967).
- KALNINS ILVA und RUF K. B.: *Schweiz. med. Wschr.* 101 (1971, im Druck).
- MARKEE J. E., EVERETT J. W. und SAWYER C. H.: *Recent Progr. Hormone Res.* 7, 139 (1952).
- MARKEE J. E., SAWYER C. H. und HOLLINSHEAD W. H.: *Recent Progr. Hormone Res.* 2, 117 (1948).
- MCCANN S. M. und PORTER J. C.: *Physiol. Rev.* 49, 240 (1969).
- PORTER J. C., in: *Hypophysiotropic Hormones of the Hypothalamus* (J. MEITES, Hrsg.), p. 190. Williams & Wilkins, Baltimore 1970.
- RUBINSTEIN LIDIA und SAWYER C. H.: *Endocrinology* 86, 988 (1970).
- RUF K. B., DREIFUSS J. J. und CARR P. J.: *J. neuro-visc. Rel. Suppl.* 10, 65 (1971).
- SCHNEIDER H. P. G. und MCCANN S. M., in: *Aspects of Neuroendocrinology* (W. BARGMANN und B. SCHARRER, Hrsg.), p. 177. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1970.
- TRANZER J. P. und THOENEN H.: *Experientia* (Basel) 24, 155 (1968).
- URETSKY N. J. und IVERSEN L. L.: *J. Neurochem.* 17, 269 (1970).

Adresse des Autors: PD. Dr. K. B. Ruf, Département de Physiologie de l'Université, 20, rue de l'Ecole-de-Médecine, 1211 Genève 4 (ab 1. August 1971: Associate Professor, Department of Neurosciences, McMaster University, Hamilton 16, Ontario, Canada).