

---

Sonderabdruck aus dem  
**ZENTRALBLATT FÜR GYNÄKOLOGIE**  
88. Jahrgang. 1966 Heft 5  
JOHANN AMBROSIUS BARTH, VERLAG, LEIPZIG  
Printed in Germany

---

Aus dem Medizinisch-Pharmazeutischen Institut Cluj – Rumänische Volksrepublik  
(Rektor: Prof. Dr. A. M o g a)

**Einige Veränderungen der endokrinen Funktionen  
infolge experimenteller Ligatur der Eileiter**

Von **B. Cuparencu, L. Gozariu, A. Rosemberg, I. Szantai, L. Grosu, Z. Urai u. A. Bozak**

Mit 7 Abbildungen

Als Sterilisierungsverfahren wird die Ligatur der Eileiter von Frauenärzten oft und im allgemeinen mit zufriedenstellenden Ergebnissen ausgeführt. Die auf diese Art erzielte Sterilität ist – mit seltenen Ausnahmen – sicher, vor allem wenn sich eine Sektionierung des Organs und der Verschuß des Stumpfes hinzugesellt.

Über die allgemeinen Rückwirkungen dieses Eingriffes auf den Organismus der Frau enthält das Schrifttum nur wenige Angaben. Die Mehrheit der Fachbücher über Frauenheilkunde und Geburtshilfe, wie auch über Endokrinologie, erwähnt keinerlei nachteilige Nebenwirkungen dieser Operation.

Doch gibt es auch etliche Beobachtungen, aus denen hervorgeht, daß das Abbinden der Eileiter nicht ganz ohne sekundäre Schädigungen bleibe. Dănilă-M u s t e r [1] beschreibt 12 Fälle, wo etliche Monate nach der Ligatur der Eileiter pathologische Symptome auftraten. Diese wurden von hypofollikuliner Hypomenorrhoe (in allen Fällen), Hypothyreoidismus (in 5 Fällen), Fettsucht (in 3 Fällen) und Überfunktion der Nebennierenrinde (1 Fall) gekennzeichnet. Bei den meisten Patientinnen wurden auch neuro-vegetative Störungen beobachtet. Die Verfasserin meint, die auftretenden pathologischen Phänomene kämen auf Rechnung eines doppelten Mechanismus: a) eine chronische Reizung der tubaren Rezeptoren, die auf reflexem Weg die Funktion der endokrinen Drüsen beeinflußt, und b) eine Verminderung der Blutversorgung des Eierstockes durch die Ligatur der inneren Eileiter-Schlagader, die ein Zweig der Uterus-Arterie ist. I d u [2] beobachtete ebenfalls, daß bei einem bedeutenden Prozentsatz der so sterilisierten Frauen Fettsucht, mitunter in beeindruckendem Maß, auftritt.

Auch gibt es etliche experimentelle Arbeiten über die lokalen und allgemeinen Wirkungen der Ligatur der Eileiter. Die örtlichen morphologischen Beziehungen wurden von K o s s m a n n, K e h r e r, A r e s d l und F r ä n k e l (zit. nach [3]) untersucht.

Über die endokrinen Auswirkungen des Abbindens der Eileiter enthält die Literatur nur ganz wenige Data. S h e l e s n y a k und S c h w a r t z [5] wiesen 1944 darauf hin, daß bei ausgewachsenen weiblichen Ratten die Hysterektomie, so sie von der Ligatur der Eileiter begleitet ist, eine Luteinisierung bewirkt.

1952 erschien die Arbeit von L a u r i a n, K l i n g h e r und P e t c u [4], die im Verlaufe von Experimenten an noch nicht geschlechtsreifen weiblichen Ratten (also vor Öffnung der Vagina) feststellten, daß nach dem Abbinden und Durchschneiden der Eileiter immer eine Hydrosalpinx auftritt; in etlichen Fällen wurde die Flüssigkeit hämorrhagisch oder eitrig. Das Gewicht der Eierstöcke bei den Versuchstieren übertraf jenes bei den Kontrollen. Bei den operierten Tieren war die Anzahl der Gelbkörper größer. Im Vergleich zu den Kontrolltieren war das Gewicht des Lutealgewebes höher, jenes des Follikulargewebes niedriger. Der Östralzyklus war verlängert. Weiterhin wurde eine Hypertrophie der Uterusschleimhaut und ein vermehrtes Gewicht der Nebennieren (ohne Veränderungen der Zellschichten) festgestellt. Interessant waren die Veränderungen des vorderen Hypophysenlappens: Ansteigen der Azidophilie um 23% und Abfall der Basophilie um 46%. Die Autoren sind der Ansicht, daß die Ligatur der Eileiter infolge adeno-hypophysärer Überfunktion einen östrogengestagenen Stimulus darstellt. Die Hyperfunktion der Hypophyse käme auf Rechnung einer reflexen Reizung, die dauernd vom Ort des Eingriffes ausgeht.

Wie ersichtlich, stimmen die von Laurian und Mitarb. [4] gebrachten Daten mit jenen von Dănilă-Muster [1] nicht überein, ja sie widersprechen sich geradezu. So stellt sich das Problem, inwieweit das experimentelle Modell mit dem klinischen Tatbestand übereinstimmt. Doch sei darauf hingewiesen, daß Laurian und Mitarb. [4] ihre Untersuchungen an geschlechtsunreifen Tieren vorgenommen haben und daß die Beobachtungszeit der Tiere verhältnismäßig kurz (3 Monate) war.

Aus diesem Grund nahmen wir die Untersuchungen erneut auf, wobei wir uns ausgewachsener weiblicher Ratten bedienten. Wir übten nur das Abbinden der Eileiter, ohne sie durchzuschneiden, um zu vermeiden, daß die Vernarbungsprozesse eventuell als dauernde Quellen pathologischer Reize wirken. Die Beobachtungen der Tiere erstreckten sich auf fast 7 Monate.

Um uns ein Bild über die Veränderungen des Grundstoffwechsels der Ovarien bilden zu können, wandten wir auch das Verfahren mit Einverleibung von  $P^{32}$  an.

### Material und Methode

Zu den Versuchen dienten 17 weibliche ausgewachsene, aber junge, nicht besonders ausgewählte weiße Ratten. Ihr ursprüngliches Körpergewicht lag zwischen 87 bis 144 g.

Ernährt wurden die Tiere mit gemischtem, ausgeglichenem, in Laboratorien üblichem Futter.

Vor Beginn und während der ganzen Dauer der Versuche wurden die Tiere in Räumen gehalten, wo keine Männchen waren. Es wurden folgende 2 Gruppen gebildet:

Gruppe I (6 Tiere) diente zur Kontrolle,

Gruppe II (11 Tiere) bestand aus den eigentlichen Versuchstieren.

Nach Bestimmung des Körpergewichtes aller Tiere wurden während eines Monats von Zeit zu Zeit Proben des Vaginalsekretes genommen und mit Methylenblau gefärbt, zur Verfolgung des Östralzyklus. Nach Ablauf dieser Frist erfolgte bei den 11 Tieren der Versuchsgruppe das beidseitige Abbinden der Eileiter. Die Operation nahmen wir in Äthernarkose unter sterilen Bedingungen auf lumbalem Weg vor.

3 Monate nach dem Eingriff wurde der Vaginalausstrich von den Tieren beider Gruppen erneut untersucht und nach weiteren 2 Monaten die Untersuchung abermals wiederholt. Die Ergebnisse sind in den Abb. 1 und 2 dargestellt. Dann wurden die Ratten gewogen und erhielten intraperitoneal 0,5 bis 1 ml isotonische Lösung von  $PO_4HNa_2$  pro 100 g Körpergewicht. Die Lösung enthielt  $50 \mu C$  radioaktiven Phosphor ( $P^{32}$ ). 4 Stunden später wurden die Tiere dekapitiert. Der rechte Eierstock wurde gewogen und seine Radioaktivität mit einem Geiger-Müller-Zähler vom Typ B<sub>2</sub> bestimmt. In Tabelle I sind das Gewicht des rechten Eierstockes und seine Radioaktivität, in Anzahl der Impulse pro mg Gewebe und pro Minute, angegeben. Die Ergebnisse wurden statistisch bearbeitet und an Hand des „t“-Testes die Signifikanz der Differenzen zwischen den beiden Gruppen berechnet (Tab. I).

Zwecks anatomisch-pathologischer Untersuchung wurden folgende Organe entnommen: der linke Eierstock mit Eileiter und Uterus, die Niere, die Nebenniere, das Gehirn, die Schilddrüse, die Leber, das Myokard sowie der Magen samt Darm.

Nach entsprechender Fixierung wurden aus diesen Stücken Schnitte angefertigt und nach dem üblichen Verfahren mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

### Ergebnisse

1. Der zyto-vaginale Ausstrich. Normalerweise haben die Ratten einen Östralzyklus von 2 bis 3 Tagen. In den meisten Fällen dauert sowohl der Voröstrus wie auch der Östrus je 1 Tag. Vereinzelt kommt es vor, daß der Proöstrus sich auf 2 Tage ausdehnt. Nach dem Abbinden der Eileiter ist eine Permanenz des Östrus zu beobachten, wobei der Voröstrus vollkommen ausfällt (vgl. Abb. 1 und 2).

2. Das Gewicht der Eierstöcke. Ein Vergleich des Gewichtes der Eierstöcke aus den beiden Gruppen zeigt, daß die von der Versuchsgruppe stammenden Ovarien signifikant schwerer sind als jene von den Kontrolltieren (s. Tab. I).

3. Die Aufnahme von  $P^{32}$  seitens der Eierstöcke. Aus Tabelle I geht hervor, daß die Einverleibung von  $P^{32}$  seitens der Eierstöcke bei der Versuchsgruppe klar höher ist als bei den Kontrolltieren.

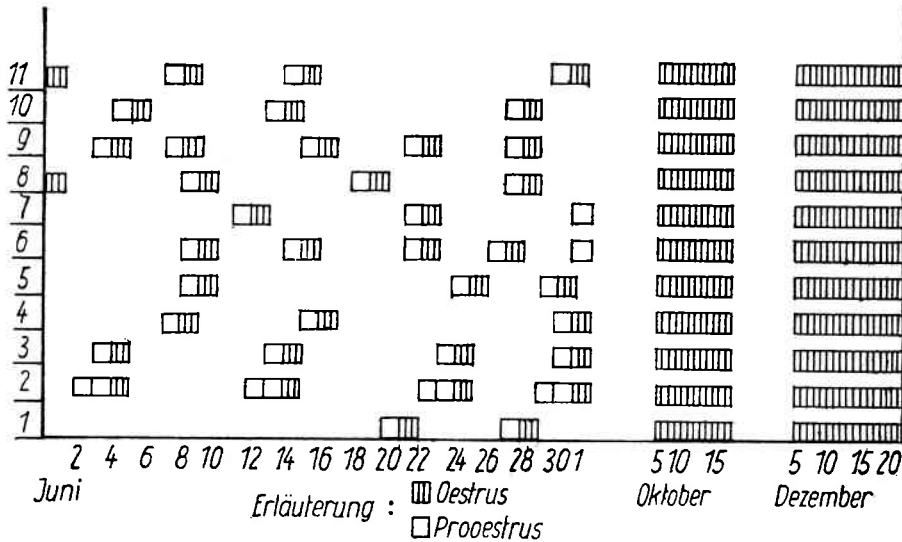


Abb. 1. Die Veränderungen des zyto-vaginalen Ausstrichs bei den weiblichen Ratten mit abgebandelten Eileitern

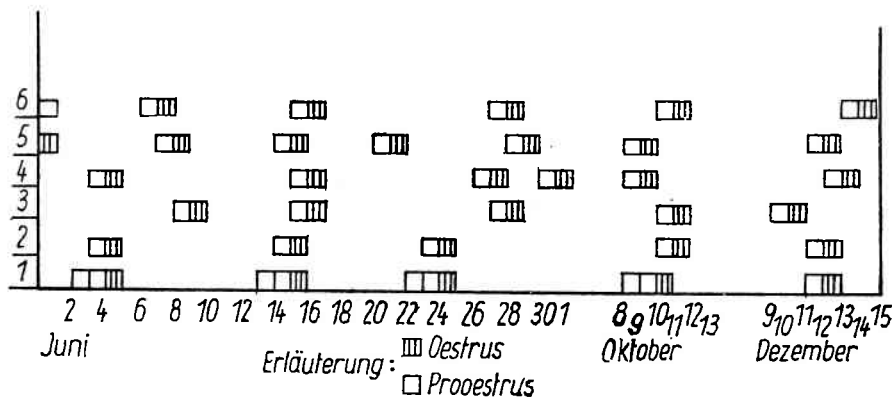


Abb. 2. Die Veränderungen des zyto-vaginalen Ausstrichs bei den Kontrolltieren

4. Das Körpergewicht. Das Gewicht der Ratten wurde periodisch gemessen. Ziehen wir die Differenz zwischen dem End- und dem Anfangsgewicht, so geht daraus hervor, daß bei der Kontrollgruppe die Gewichtszunahme im Mittel  $23,9 \pm 9,10\%$ , bei der Versuchsgruppe hingegen  $45,6 \pm 24,12\%$  beträgt (wobei das ursprüngliche Körpergewicht der Tiere beider Gruppen doch ziemlich gleich war).

Die Differenz zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen ist statistisch signifikant ( $P < 0,05$ ). Hieraus geht hervor, daß infolge Ligatur der Eileiter die ausgewachsenen Ratten an Körpergewicht stärker zunehmen als die normalen Tiere.

5. Die anatomisch-pathologische Untersuchung. Bei der Kontrollgruppe ergab diese Untersuchung keinerlei pathologische Veränderungen mit Ausnahme eines Falles von Eileiter-Abszeß.

Bei den Tieren mit abgebandelten Eileitern weisen diese Organe beständig Veränderungen auf, und zwar: Hydro- oder Pyosalpinx, Fremdkörpergranulome

Tabelle I

Gruppe I (Kontrolltiere)			Gruppe II (Versuchstiere)		
Nr. des Tieres	Gewicht des rechten Eierstockes	Radioaktivität des rechten Eierstockes (Impulse pro mg Gewebe und pro Minute)	Nr. des Tieres	Gewicht des rechten Eierstockes	Radioaktivität des rechten Eierstockes (Impulse pro mg Gewebe und pro Minute)
1	23,3	69	1	21,6	81
2	19,9	78	2	27,3	78
3	18,1	71	3	20,3	60
4	15,8	56	4	16,9	90
5	11,9	64	5	14,3	90
6	9,4	47	6	26,3	76
			7	17,5	90
			8	15,1	102
			9	19,3	81
			10	26,3	76
			11	13,8	78
Mittel	16,28	64		19,88	82
± SD	3,85	3,22		4,67	2,07
				P < 0,01	P < 0,01

Anmerkung: SD = Standardabweichung; P = Wert des „t“-Testes (Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe)

(bei den Fäden) und Perisalpingitis. Verhältnismäßig häufig (in 5 Fällen) sind Gelbkörper in den Eierstöcken zu finden. In einem einzigen Fall liegt eine leichte Endometritis vor.

Auch die anderen Organe weisen pathologische Veränderungen auf. Diese sind in Tabelle II schematisch zusammengefaßt.

Von diesen pathologischen Modifikationen seien folgende erwähnt: 4 von 10 Tieren wiesen im periportalen Gebiet der Leber diffuse polyblastische Infiltrate auf. Bei 4 Tieren war in den Nieren ein Glomerulärödem zu beobachten. Die Milz zeigte fast immer eine Stase und häufig eine Atrophie des weißen Markes. Im Myokard traten diskrete dystrophische Läsionen auf. Sehr interessant war das Bild der Schilddrüse: Die Kolloidsubstanz war mengenmäßig verringert oder sogar ganz verschwunden (vgl. Abb. 3 bis 7).

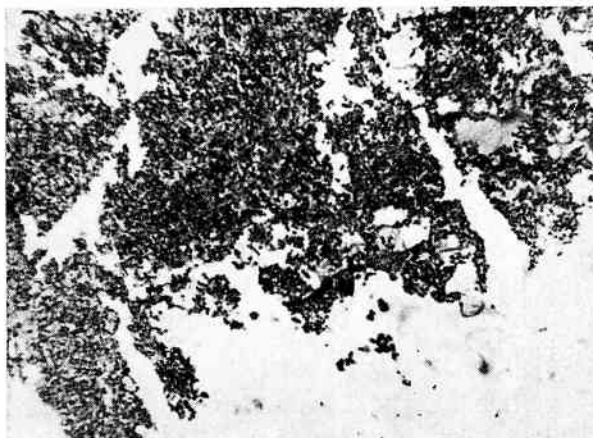


Abb. 3

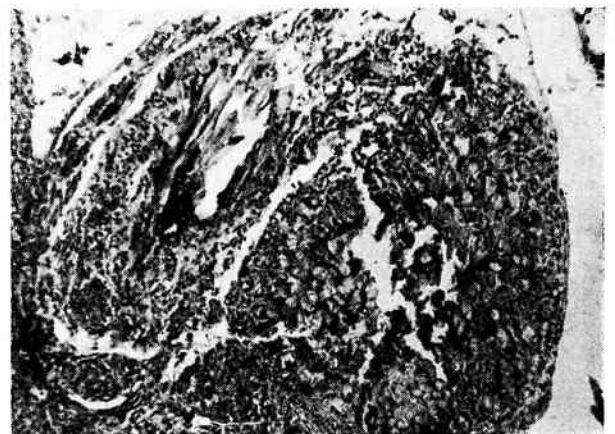


Abb. 4

Abb. 3. Eileiter. Der Inhalt einer Eileiterzyste. Polynukleäre Massen. — Abb. 4. Eileiter. Fremdkörpergranulom. Die Fäden der Ligatur sowie die Fremdkörper-Riesenzellen sind gut zu sehen.

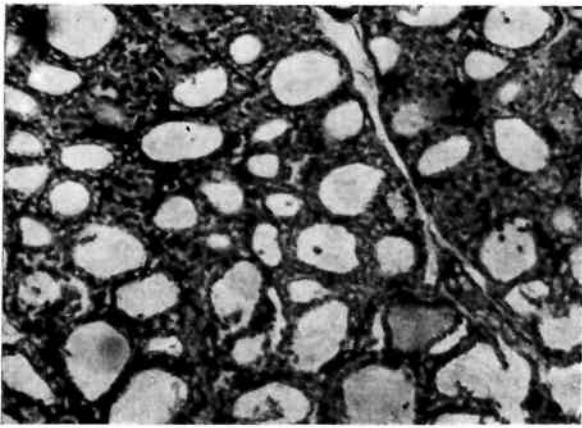


Abb 5

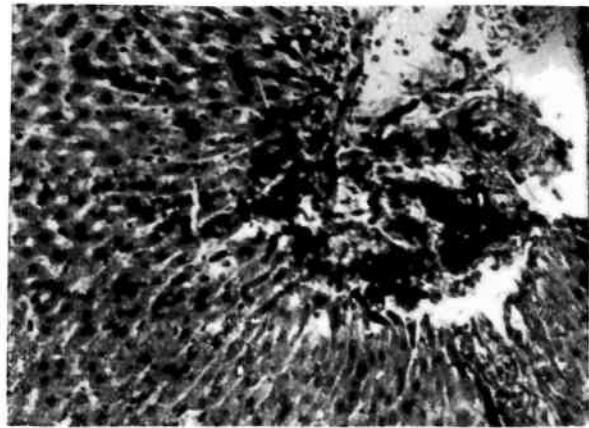


Abb 6

Abb. 5 Schilddrüse Die Bläschen enthalten kein oder nur ein verdünntes Kolloid      Abb 6 Leber, polyblastisches Infiltrat im Gebiete der Pfortader

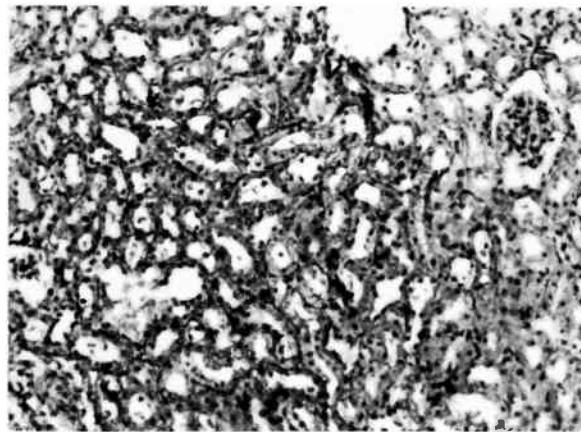


Abb 7. Niere, Ödem im Glomerularraum

### B e s p r e c h u n g

Die erzielten Resultate zusammenfassend, können wir den Schluß ziehen, daß das Abbinden der Eileiter bei ausgewachsenen weiblichen Ratten zahlreiche Veränderungen bedingt, von denen am wesentlichsten die folgenden erscheinen: ein anomales Zunehmen des Körpergewichts; die Störung des Östralzyklus im Sinne eines Ausfalles des Proöstrus und der Permanenz des Östrus; das vermehrte Gewicht der Eierstöcke; eine erhöhte Einverleibung von  $P^{32}$  seitens der Ovarien; schließlich histopathologische Veränderungen in verschiedenen Organen, von denen die Verringerung oder das Verschwinden der thyreoidalen Kolloidsubstanz am auffallendsten ist.

Unsere Ergebnisse überlagern sich teilweise mit jenen von Laurian und Mitarb. [4], die mit geschlechtsunreifen Tieren experimentiert haben. Übereinstimmend sind die Feststellungen über das größere Gewicht der Eierstöcke und das histologische Bild, d. h. das Vorwiegen der Gelbkörper. Demgegenüber führt bei den geschlechtsunreifen Tieren das Abbinden der Eileiter zu einer Verminderung des Körpergewichtes, und das histologische Bild der Schilddrüse bleibt unverändert.

Abgesehen von der Fettsucht stimmen die an ausgewachsenen weiblichen Ratten gemachten Feststellungen mit den klinischen Beobachtungen nicht überein. Bei den Frauen ist die hypofollikuline Hypomenorrhoe kennzeichnend, während bei den Ratten gerade entgegengesetzt Anzeichen einer Stimulierung der endokrinen

Tabelle II. Histopathologische Veränderungen in den Organen der Versuchstiere aus Gruppe II

Nr. des Tieres	Uterus	Eileiter	Ovarien	Milz
1	—	frei	leichte inflammatorische Infiltrate im Fettgewebe um die Ovarien, Gelber Körper	leichte Stase mit Pigment, weißes Mark vermindert
2	—	unregelmäßige Dilatation, 2 Gelbe Körper	Fremdkörpergranulom	Stase, leichte Atrophie des weißen Markes
3	—	zystische Erweiterung, eiterige Ansammlung, peritubäres Fremdkörpergranulom, Perisalpingitis	Fremdkörpergranulom	—
4	—	—	—	betonte Stase mit viel Pigment
5	—	Pyosalpinx	—	Stase
6	diskrete inflammatorische Infiltrationen	erweitert (Hydrosalpinx?)	mit Gelbem Körper	—
7	—	Hydrosalpinx, Fremdkörpergranulom	mit Gelbem Körper	Atrophie des weißen Markes
8	—	Fremdkörpergranulom, Perisalpingitis	—	Stase
9	—	—	2 Gelbe Körper	Stase
10	—	—	Gelbe Körper	Stase

Funktion der Ovarien zu beobachten sind. Mehr noch, bei den Frauen wird oft Hypothyreoidismus vermerkt, während bei den Ratten fast beständig histopathologische Anzeichen für eine Überfunktion der Schilddrüse vorliegen. Die Ursachen dieser so ausgeprägten Unterschiede kennen wir noch nicht. Jedenfalls muß man vor Augen halten, daß zwischen den Geschlechtszyklen der beiden Spezies bedeutende Differenzen bestehen, so daß es nicht ausgeschlossen ist, daß derselbe operative Eingriff zu größtenteils gegensätzlichen Ergebnissen führt. Ebenso muß man aber auch in Betracht ziehen, daß die klinischen Beobachtungen nur wenig zahlreich und die Laboruntersuchungen auf ein enges Gebiet beschränkt waren. Es könnte sehr wohl sein, daß zahlreichere Beobachtungen uns zu anderen Schlüssen führen.

Tabelle II (Fortsetzung)

Myokard	Magen und Gedärme	Nieren	Nebennieren	Gehirn	Schilddrüse	Leber
leichte dystrophische Läsionen der Fasern, Mobilisierung der endothelialen Zellen im Interstitium	—	atrophische Glomerulen, stellenweise Glomerulär-ödem	—	—	—	diskrete periportale polyblastische Infiltrationen
—	—	Glomerulär-ödem	—	—	Kolloid fehlt oder sehr dünnflüssig	—
—	—	Glomerulär-ödem	—	—	—	—
leichte dystrophische Läsionen (ungleiche Färbbarkeit)	—	Glomerulär-ödem	—	—	—	—
—	—	—	—	—	Kolloid fehlt	periportale polyblastische Infiltrationen
wie bei Nr. 4	—	—	—	—	—	—
—	—	Glomerulär-ödem	—	—	flüssiges Kolloid oder leere Bläschen	—
—	—	—	—	—	meist leere Bläschen	—
wie bei Nr. 4	—	—	—	—	flüssiges Kolloid oder leere Bläschen	seltene periportale polyblastische Infiltrationen
—	—	—	—	—	—	—

Das Problem der Vergleichbarkeit unseres experimentellen Modells mit den pathologischen Phänomenen beim Menschen bleibt somit offen.

Aus unseren Ergebnissen kann man folgern, daß die Ligatur der Eileiter zur Stimulierung des Grundstoffwechsels der Eierstöcke — was seinen Ausdruck in der vermehrten Aufnahme von  $P^{32}$  findet — und zur Übersteigerung ihrer endokrinen Funktion führt. Die histologische Untersuchung der Geschlechtsorgane wie auch der Vaginaausstrich weisen in dieselbe Richtung. Die Stimulierung der Ovarientätigkeit kann schwer gedeutet werden. Wir glauben, sie kommt auf Rechnung einer beständigen Reizung seitens der hypophysären Gonadotropine, deren Sekretion von Reflexen ausgelöst wird, die ihren Ausgangspunkt in der Zone Eierstock-Eileiter



haben. Die Bedeutung der Beteiligung der Gonadotropine an diesem Prozeß wurde von Laurian und Mitarb. [4] histologisch nachgewiesen.

Die erwähnten Reflexe bedingen auch eine Übersekretion von TSH, was zum histologischen Bild des Hyperthyreoidismus führt. Es scheint also, daß es sich um eine mehr oder weniger globale Stimulierung der Adenohypophyse handelt.

Es ist merkwürdig, daß der Hyperthyreoidismus nicht von einem Verlust der Tiere an Körpergewicht, sondern von einer Steigerung begleitet ist. Derartige Widersprüche sind aber auch in der menschlichen Klinik bekannt.

Für die Pathogenese der Veränderungen in den verschiedenen Organen können wir keine Erklärung bieten. Jedenfalls aber richten diese Veränderungen, wie überhaupt die Gesamtheit der verursachten Störungen, unser Augenmerk darauf, daß die Ligatur der Eileiter nicht bei jeder schädlichen Wirkung ist und daß klinisch-experimentelle Forschung auf diesem Gebiete dringend notwendig ist.

### Zusammenfassung

Bei ausgewachsenen weiblichen Ratten wurden die Eileiter abgebunden und die davon bedingten Veränderungen beobachtet. Der Östralzyklus erleidet eine tiefgreifende Störung im Sinne der Permanenz des Östrus.  $P^{32}$  wird von den Eierstöcken vermehrt einverleibt, was für die Stimulierung des Grundstoffwechsels der Ovarien spricht. Das Körpergewicht der Versuchstiere nimmt übermäßig zu. Histologische Zeichen weisen auf eine Überfunktion der Schilddrüse hin. Bei vielen der Tiere sind histopathologische Modifikationen in Leber, Nieren, Milz und Myokard festzustellen.

Die experimentellen Daten stimmen nicht alle mit den Beobachtungen in der menschlichen Klinik überein, doch gibt es auch Ähnlichkeiten, wie z. B. das Auftreten der Fettsucht.

Es wird versucht, den Mechanismus, der die Überfunktion von Ovarien und Schilddrüse bedingt, zu klären. Mit Nachdruck wird auf die Notwendigkeit eingehenderer Studien hingewiesen, da die Ligatur der Eileiter nicht ohne schädliche Auswirkungen bleibt.

### Schrifttum

1. Dănilă-Muster, A., Studii si Cercetări de Endocrinologie, Bd. VII, Teil 3, S. 381, 1956. — 2. Idu, V., Persönl. Mitteilung. — 3. Lafont, A., unter „Sterilisation“ in; Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Gynécologie, Bd. II, S. 792. — 4. Laurian, L., D. Klingher und M. Petcu, Studii i Cercetări de Endocrinologie, Bd. III, Teil 3/4, S. 383, 1952 — 5. Shelesnyak, M. C., und H. Schwartz, Endocrinology 34 (1944).

Anschr. d. Verf.: Dr. B. Cuparencu, Cluj/Rumänien, str. Horea 27

(Übertragung aus dem Rumänischen: Dr. J. Kauntz, Cluj/Rumän.)