Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluss von Clomiphen und Gestagenen auf die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens

Autor(en): **Hohlweg, W. / Mayer, H.G.K.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **25 (1969)**

PDF erstellt am: **31.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307779

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.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Universitätsfrauenklinik Graz – Vorstand: Prof. E. Navratil

Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluss von Clomiphen und Gestagenen auf die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens

W. Hohlweg und H. G. K. Mayer

Das Zusammenspiel der zwei Ovarialhormone Östrogen und Gestagen, das den Sexualzyklus reguliert, ist äusserst kompliziert und noch immer nicht ganz geklärt. Wir wissen, dass Östrogene die Produktion von FSH und LH hemmen – negative Rückkoppelung –, aber es gibt auch eine positive Rückkoppelung, den Hohlweg-Effekt (HE). Die Verabreichung einer Dosis Östrogen verursacht die Ausschüttung von LH aus dem Hypophysenvorderlappen und damit Ovulation und Bildung von Gelbkörpern. Über den HE wurden von Döcke und Dörner durch Tierexperimente neue Erkenntnisse gewonnen. Der HE ist eine streng geschlechtsspezifische Reaktion des Hypothalamus-Hypophysensystems. Wenn Rattenweibchen innerhalb der ersten 5 Tage nach der Geburt Testosteron injiziert bekommen, dann ist der HE auf Lebenszeit ausgeschaltet. In Ovarien, die in juvenil kastrierte Rattenmännchen implantiert wurden, kann der HE nicht erzeugt werden, wohl aber bei Rattenmännchen, die unmittelbar nach der Geburt kastriert wurden. Versuche, das Zentrum zu lokalisieren, das für den HE verantwortlich ist, hatten folgende Ergebnisse:

Wenn ein grosser Teil des Nucleus suprachiasmaticus oder der Area praeoptica medialis bei infantilen Rattenweibchen zerstört wurde, führt die Verabreichung von Östrogenen nicht zu einer Luteinisierung des Ovars. Andrerseits aber wurden die besten Ergebnisse erzielt, wenn Östradiolbenzoat direkt in den HVL und nicht in die oben erwähnten Zentren injiziert wurde. Die Autoren erklären den Mechanismus des HE mit einer direkten Wirkung des Östrogens auf den HVL, wodurch dieses Organ für den hypothalamischen gonadotrophin releasing factor sensibilisiert wird. Das Zusammenwirken beider Faktoren führt zu einer vermehrten Gonadotropinsekretion, wodurch die Ovulation induziert wird.

Wie greifen die Gestagene in diesen Steuerungsmechanismus ein? Das Gelbkörperhormon Progesteron hat keinen oder nur einen minimalen antigonadotropen Effekt, wie Hohlweg bei Ratten, Salhanik bei Affen und Buchholz bei Frauen nachweisen konnten. Gestagene mit androgener oder

östrogener Nebenwirkung haben schon aus diesem Grund eine antigonadotrope Wirkung. Chlormadinonazetat hat keine androgenen oder östrogenen Nebenwirkungen, wirkt jedoch trotzdem antigonadotrop. HOHLWEG und REIFFENSTUHL konnten mit diesem Gestagen die hohe Gonadotropinausscheidung bei klimakterischen und kastrierten Frauen signifikant senken.

DÖCKE und DÖRNER verhinderten mit Chlormadinonazetat die Ovulation bei Ratten, da es bei vorheriger oder gleichzeitiger Verabreichung die Sensibilisierung des Hypophysenvorderlappens durch Östrogene gegenüber dem LH-Releaser hemmt; wenn es nach der Östrogenzufuhr verabreicht wird, kann es die hypophysäre LH-Ausschüttung und damit die Ovulationsauslösung begünstigen. Ausserdem «scheint der stimulierende Angriffspunkt der Gestagene auf die LH-Releaser-Sekretion vorwiegend im Bereich der medianen Eminenz lokalisiert zu sein» (DÖCKE und DÖRNER).

Clomiphen, ein schwaches Östrogen, ist ein interessanter Stoff. Nach den ersten tierexperimentellen Untersuchungen verhindert es bei Rattenweibchen und Männchen die Gonadotropinsekretion und verursacht eine reversible Sterilität. Klinisch jedoch wurde es mit Erfolg bei hypo- und normogonadotroper anovulatorischer Sterilität angewandt; in einem hohen Prozentsatz konnten Ovulationen ausgelöst werden.

Die Ergebnisse unserer eigenen Tierexperimente bestätigen die klinischen Resultate. Eine Einzeldosis von 25–75 μg Clomiphen s.c. stimuliert die Follikelreifung, Ovulation und Luteinisierung bei infantilen und prämaturen Rattenweibchen, während Dosen über 300 μg die Ovarialfunktion deutlich hemmen. Die negativen Ergebnisse in den vorangegangenen Tierexperimenten sind durch eine zu hohe und zu lang dauernde Dosierung von Clomiphen bedingt.

Nach den klinischen Beobachtungen eines «ovulationsauslösenden Effekts» (DAPUNT), von Ro 4-8347 (6-Chlor-9β,10α-pregna-1,4,6-trien-3,20-dion), verglichen wir in Tierexperimenten diesen Stoff mit Clomiphen.

Ergebnisse

1. Im Gegensatz zu Clomiphen zeigt das Ro 4-8347 keine Östrogenwirkung bei kastrierten Rattenweibchen.

2. Normale erwachsene Rattenweibchen wurden mit Clomiphen oder mit Ro 4-8347 in einer Dosierung behandelt, die aus Tabelle I hervorgeht. Die Zufuhr von 5000 μg Ro 4-8347 verhinderte die Kornifikation der Vaginalepithelien. Das Gewicht der Ovarien und der Uteri war nach der niedrigen Dosierung von Clomiphen und nach der höheren Dosierung von Clomiphen und Ro 4-8347 vermindert; nach der niedrigeren Dosierung von Ro 4-8347 war das Gewicht der Ovarien und Uteri gegenüber den Kontrolltieren etwas erhöht.

3. Um festzustellen, ob die Wirkung von Ro 4-8347 auf den Östruszyklus direkt oder indirekt ist, wurden kastrierte Rattenweibchen verwendet.

Tabelle I

Anzahl ausgewachsener weiblicher Ratten	Subkutane Injektion von	Östrusstadien 2–6 Tage nach Inj.	Durchschnittl. Gewicht der Ovarien	Gewicht der Uteri
10	50 µg Clomiphen	22	104 mg	227 mg
10	5000 µg Clomiphen	17	84 mg	186 mg
10	50 µg Ro 4-8347	10	116 mg	294 mg
10	5000 µg Ro 4-8347	0	84 mg	191 mg
10	Kontrollen	10	112 mg	261 mg

Tabelle II

Kastrierte weibliche Ratten	Subkutane Injektion von	Total der Östrusstadien	Durchschnittl. Gewicht der Uteri
10	10 µg Östradiolbenzoat	21	82 mg
10	10 µg Östradiolbenzoat + 5000 µg Clomiphen	23	78 mg
10	10 µg Östradiolbenzoat + 5000 µg Ro 4-8347	4	103 mg

Tabelle II zeigt, dass Ro 4-8347 den keratinisierenden Effekt von Östradiolbenzoat hemmt.

4. Besonders interessant waren die Ergebnisse, die wir bei juvenilen Rattenweibchen erhielten. Je 8 Tiere erhielten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 24 µg Clomiphen bzw. Ro 4-8347 s.c. injiziert. Am 5. Versuchstag waren die Scheiden bei allen 8 Clomiphen-Tieren offen, Scheidenabstriche ergaben Proöstrusstadien, die am nächsten Tag schon abklangen. Nach Ro 4-8347 hatten 5 Tiere am 5. Tag und 7 am 6. Tag offene Scheiden, die Abstriche zeigten Schollenstadien, d. h. Vollöstrus. Von den Kontrolltieren zeigten nur 2 am 7. Tage Östrusstadien. Alle Tiere wurden am 7. Tage getötet und die Ovarien für die histologische Untersuchung entnommen. Makroskopisch fanden wir blutgefüllte Follikel bei 3 Kontrolltieren, während alle 8 Tiere nach Clomiphen blutgefüllte Follikel und Corpora lutea zeigten; nach Ro 4-8347 fanden wir in 7 Tieren blutgefüllte Follikel und nur vereinzelt Corpora lutea. Auf Grund unserer histologischen Befunde an Rattenovarien bei früheren Clomiphen-Versuchen kann die Diskrepanz der Östrusstadien zwischen den Clomiphen- und den Ro 4-8347-Tieren durch die Annahme erklärt werden, dass Clomiphen überwiegend eine LH- und Ro 4-8347 eine FSH-Sekretion auslöst.

Tabelle III

Implantation von 2 Hypophysen bei infantilen weiblichen Ratten

Kontrolltiere		4 Tage vorher mit 24 μg Clomiphen s.c. behandelt		4 Tage vorher mit 24 μg Ro 4-8347 s.c. behandelt	
Tier Nr.	Reaktion	Tier Nr.	Reaktion	Tier Nr.	Reaktion
11	–	11	Proöstrus	11	Östrus
12	Proöstrus	12	Östrus	12	Proöstrus
13	–	13	Proöstrus	13	Östrus
14	–	14	Östrus	14	Östrus
15	–	15	Proöstrus	15	Proöstrus

5. Die Verabreichung von Östrogenen vermindert den Gonadotropingehalt im HVL von Rattenweibchen. In den Hypophysenvorderlappen von Rattenweibchen, die mit Clomiphen oder Ro 4-8347 behandelt worden waren, konnten wir keine Abnahme, sondern eher eine Zunahme des Gonadotropinspiegels sehen (Tab. III).

Die intramuskuläre Implantation von zwei infantilen Hypophysen erzeugte nur bei 1 von 5 infantilen Ratten Proöstrus, während die Implantation von zwei Hypophysen, die infantilen Rattenweibchen entnommen wurden, die vorher mit Clomiphen oder Ro 4-8347 behandelt worden waren, Proöstrus oder Östrus bei allen 5 infantilen Rattenweibchen hervorrief.

Schliesslich wollen wir noch unsere klinischen Erfahrungen mit Ro 4-8347 mitteilen. Die Verabreichung von 4 mg dieses Präparates hemmt die LH-Sekretion bei normal menstruierenden Frauen nicht, sogar 8 mg zeigten keine eindeutige Wirkung. Bei einer 22jährigen Patientin (P. A.) haben wir aber ausgeprägte Zyklusstörungen beobachtet. Normalerweise dauerte ihr Zyklus 32–34 Tage. Abb. 1 zeigt die tägliche LH-Ausscheidung während einiger Versuchs- und Kontrollzyklen. An gewissen Tagen wurde auch die Pregnandiolausscheidung bestimmt. Im ersten Kontrollzyklus sehen wir einen breiten LH-Gipfel vom 19.–23. Tag, die Länge des Zyklus betrug 34 Tage. Vom 6. Tag der nächsten Periode an wurden 8 mg Ro 4-8347 täglich eingenommen. In diesem Zyklus wurde *kein* LH-Gipfel festgestellt, die Blutung begann am 28. Tag. Während des nächsten Kontrollzyklus wurde ein niedriger LH-Gipfel bereits am 8. Tag registriert und der Beginn der Blutung am 23. Tag. Während des nächsten Zyklus wurden täglich 4 mg Ro 4-8347 eingenommen. Ein LH-Gipfel wurde am 21. Tag festgestellt, und die Blutung begann am 37. Tag. Im nächsten Kontrollzyklus gab es am 17. Tag einen LH-Gipfel, der Blutungsbeginn war am 32. Tag. Im folgenden Zyklus wurden täglich 8 mg Ro 4-8347 eingenommen, der LH-Gipfel wurde am 12. und das Einsetzen der Blutung am 29. Tag registriert. Im nächsten Kontrollzyklus sahen wir ein niedriges LH-Plateau mit unbedeutenden Schwankungen vom 16.–39. Tag, dann einen deutlichen LH-Gipfel vom

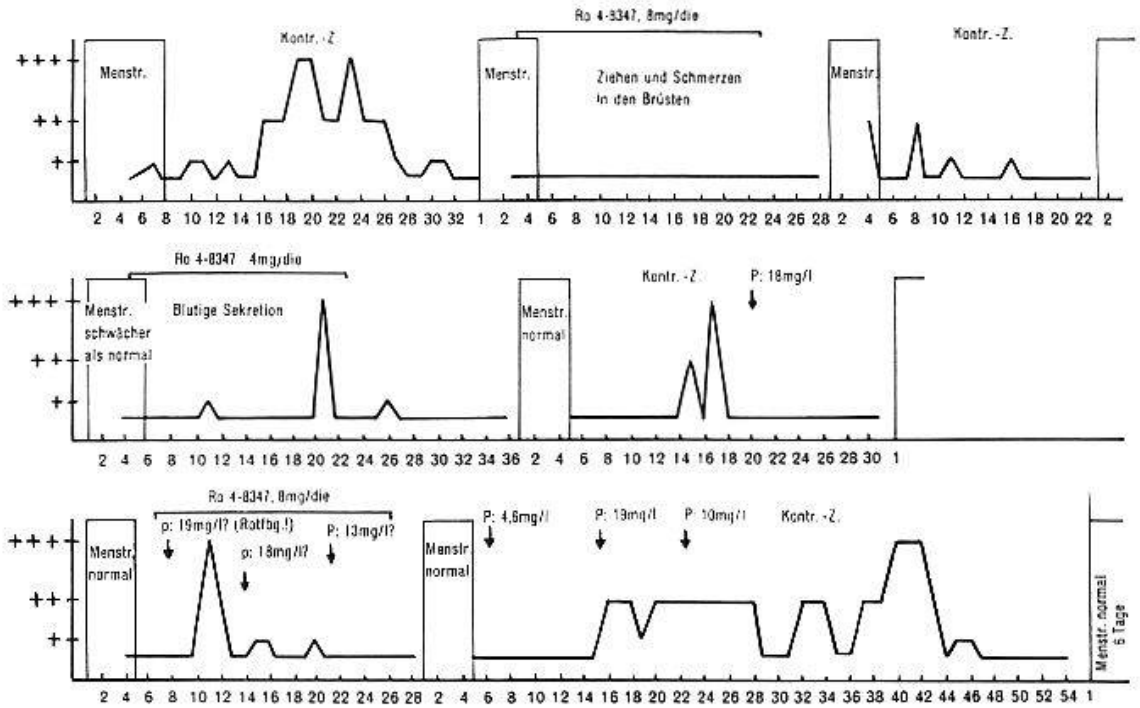

Abb. 1. LH-Ausscheidung *pro die* während einiger Versuchs- und Kontrollzyklen.

40.–42. Tag und den Blutungsbeginn am 56. Tag! Ro 4-8347 wurde daraufhin abgesetzt.

Unsere Tierexperimente und klinischen Befunde lassen uns annehmen, dass Ro 4-8347 einen fördernden Einfluss auf die Gonadotropinsekretion hat. Der Mechanismus dieser Wirkung sowie die exakte Dosierung müssen noch erforscht werden.

Adresse der Verfasser: Prof. Dr. W. Hohlweg, Dr. H. G. K. Mayer, Universitätsfrauenklinik, Landeskrankenhaus, Auenbruggerplatz 1, A-8010 Graz.

Diskussion

B. Lunenfeld: Sind Ihre Pregnandiol-Werte immer so hoch, wie 4,6 mg beim Zyklusbeginn und 18 mg und 19 mg in der Lutealphase?

W. Hohlweg: Wir bekommen ziemlich hohe Werte. Vor allem haben wir nicht im 24-Std.-Urin gemessen, sondern nur den Frühurin, und berechnen den Gehalt pro Liter.

B. Lunenfeld: Was für eine Methode verwenden Sie für die Pregnandiolbestimmung?

W. Hohlweg: Ein von meinem Mitarbeiter G. Poech modifiziertes Verfahren der Methode von Klopper. Wir bestimmen es in nächster Zeit gaschromatographisch. Die hohen Werte sind hauptsächlich dadurch bedingt, dass die Frauen im allgemeinen nicht 1 Liter Urin ausscheiden, und dadurch, dass wir den Frühurin genommen haben. Man kann die Werte also ohne weiteres auf ungefähr die Hälfte herabsetzen.