

status of the regular dialysis patient, The European Dialysis and Transplant Association (EDTA) 5, 230 (1968). — Lindsay, R. M., Webster, M., Dugiud, W. P., Kennedy, A. C.: Growth hormone secretion in the regular dialysis patient. EDTA 6, (1969). — Maher, J. F., Freemann, R. B., Schreiner, G. E.: Haemodialysis for chronic renal failure. Biochemical and clinical aspects. Ann. intern. Med. 62, 551 (1965). — Paulsen, C. A.: In: Textbook of endocrinology, 3rd ed. (Williams, R. H., Saunders, W. B., Eds.). Philadelphia: 1962. — Shaldon, S.: Haemodialysis in chronic renal failure. Postgrad. med. J. 42, 23 (1966); — Zur Discussion EDTA 5, 239 (1968).

PETRY, R., RAUSCH-STROOMANN, J.-G., BERTHOLD, K. (Endokrinolog. Abt. d. Med. Klinik, Klinikum Essen, Ruhr-Univ.); MAUSS, J., AI, M. (Dermatolog. Klinik); SENGE, TH. (Urolog. Klinik); VERMEULEN, A. (Med. Klinik, Akademisch Ziekenhuis, Ghent): **Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Antiandrogene Cyproteron und Cyproteronacetat beim Menschen (Gonadotropin-, Plasmatestosteron- und morphologische Keimdrüsenuntersuchungen)**

Nach den Tierversuchen von Neumann u. Mitarb. [3] ist zu vermuten, daß die Androgen-Antagonisten Cyproteron¹ und Cyproteronacetat¹ an den zentralnervösen Rezeptoren angreifen, die die Ausschüttung von Releasing-Faktoren und damit die Gonadotropinsekretion regulieren. Über den Rückkoppelungsmechanismus blockieren Antiandrogene die hemmende Wirkung von endogenem Testosteron oder exogen zugeführten Androgenen am Hypothalamus, so daß daraus eine vermehrte Gonadotropinproduktion resultiert. So wurde unter Cyproteron ein Anstieg von luteotropem Hormon im Serum von Ratten nachgewiesen. Cyproteronacetat hat neben der antiandrogenen Wirkung eine gestagene Komponente und wirkt daher hemmend auf die Gonadotropinsekretion.

Diese Ergebnisse im Tierversuch veranlaßten uns, Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Antiandrogene beim Menschen vorzunehmen. Wir untersuchten den Einfluß von Cyproteron und Cyproteronacetat auf die Gesamtgonadotropine, das Plasmatestosteron und die Spermio-genese.

Bei früheren Untersuchungen [4] fanden wir unter Gabe von Cyproteron (200 mg täglich) keinen wesentlichen Effekt auf die Gonadotropinausscheidung, insbesondere nicht im Sinne einer Erhöhung, es wurde allerdings ein Anstieg der Plasmatestosteronwerte unter Behandlung beobachtet. Ejaculatuntersuchungen bei Patienten ohne Gonadenstörung zeigten unter Gabe von Cyproteron (tägliche Dosis 100 bis 200 mg, Behandlungszeit bis 9 Monate) keinen Rückgang der Spermienzahl. Histologische Hodenuntersuchungen ergaben vor und unter Behandlung einen normalen Aufbau des Keimepithels, die Zahl der Leydig-Zellen war unverändert.

Fünf Patienten mit normaler Spermio-genese (36 bis 44 J.) wurden mit täglich 30 mg Cyproteronacetat über 11¹/₂ bis 15¹/₂ Wochen behandelt. Einer dieser Patienten erhielt, nachdem er über 15¹/₂ Wochen mit täglich 30 mg behandelt worden war, über weitere 6 Wochen täglich 5 mg Cyproteronacetat. Vor, in 3- bis 6wöchigen Abständen unter Behandlung sowie nach Absetzen von Cyproteronacetat wurden Ejaculatuntersuchungen (Karenzzeit 5 bis 7 Tage) durchgeführt. Gleichzeitig wurden im 96 Std — vor und im 48 Std-Harnextrakt [1] unter Behandlung nach Loraine u. Brown [2] die Gesamtgonadotropine gemessen (II. IRP London). Plasmatestosteron wurde gaschromatographisch bestimmt [6]. Bei zwei dieser Patienten führten wir vor und unter Behandlung eine beidseitige Hodenbiopsie durch.

Unter Gabe von Cyproteronacetat (30 mg täglich) trat in allen Fällen nach 7¹/₂ bis 15¹/₂ Wochen eine Oligospermie bzw. Kryptospermie (unter 1 Mill./ml) mit eingeschränkter oder fehlender Motilität auf (Abb. 1). In 4 von 5 Fällen nahmen

¹ Schering AG, Berlin.

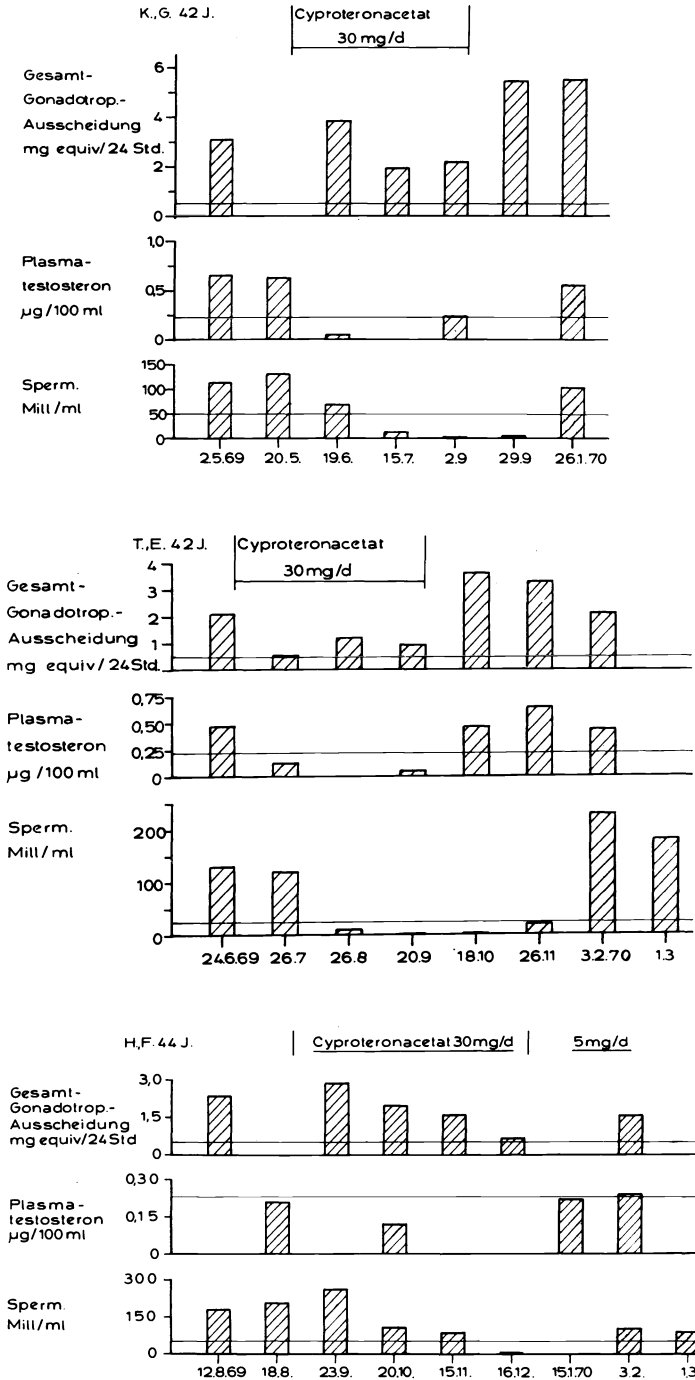


Abb. 1. Gesamtgonadotropine, Plasmatestosteron und Zahl der Spermien vor, unter und nach Behandlung mit Cyproteronacetat (30 bzw. 5 mg tagl.) am Beispiel von drei Patienten mit norm. Spermienogenese. Linie=unterer Normwert

die Ejaculatmenge und Fructosekonzentration im Spermaplasma ab. Die Gonadotropinausscheidung und die Plasmatestosteronwerte fielen unter Behandlung ab und zeigten nach Absetzen von Cyproteronacetat nach 10 bis 27 Tagen ein

Reboundphänomen. Normale Spermienzahlen mit normaler Motilität wurden 120 bis 146 Tage nach Behandlungsende gefunden. Bei einem 5. Patienten wurde nach Erreichen einer Kryptospermie (täglich 30 mg über 15½ Wochen) unter Weiterbehandlung mit täglich 5 mg am 48. Tag wieder eine Normospermie mit normaler Motilität festgestellt. Die Gonadotropinausscheidung sowie das Plasmatestosteron waren zu diesem Zeitpunkt wieder angestiegen. Histologische Hodenuntersuchungen zeigten zur Zeit der Oligospermie eine Hemmung der reiferen Formen der Spermiogenese. Tubuli, Interstitium und Leydigzellen waren im Vergleich zur Voruntersuchung unverändert (Abb. 2). Libido- oder Potenzstörungen wurden von keinem der Patienten angegeben.

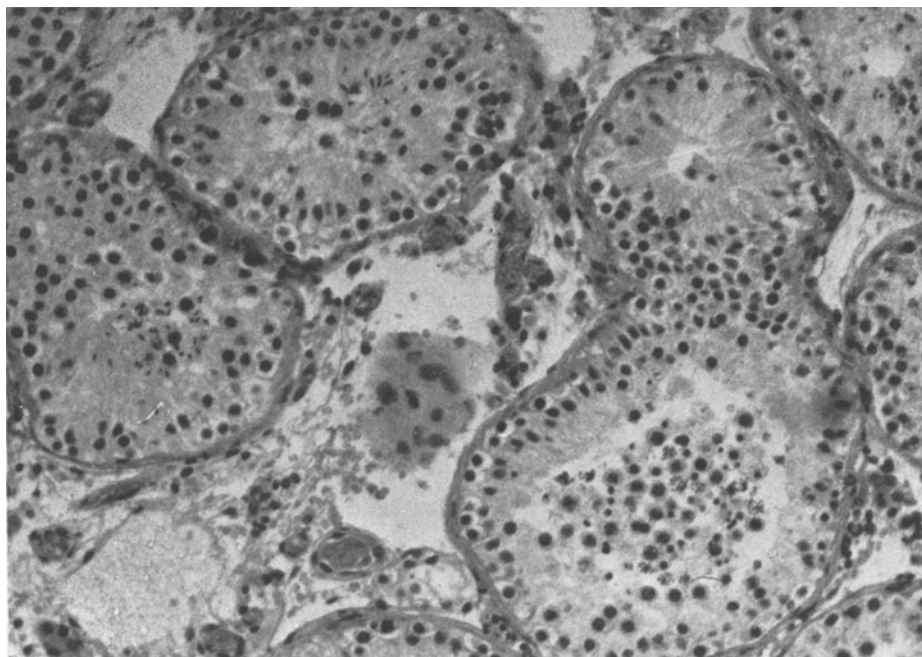


Abb. 2. W., P. (36 J.). Hodenbefund re. nach Behandlung mit insgesamt 2040 mg Cyproteronacetat (30 mg tägl. über 68 Tage). Hemmung der Spermiogenese. Hämatox.-Eos. Vergr.: 100fach

Auf Grund unserer Untersuchungen hat Cyproteron (200 mg täglich) keinen Einfluß auf die Gesamtgonadotropine, die Plasmatestosteronwerte zeigten jedoch einen Anstieg. Man kann daraus auf eine vermehrte Sekretion von luteotropem Hormon schließen, die im biologischen Test der Gesamtgonadotropinbestimmung nicht erfaßt wurde. Eine vermehrte Testosteronausscheidung wurde von Voigt u. Mitarb. [7] sowie von Tamm u. Beischer [5] unter Gabe von Cyproteron gefunden. Die Spermiogenese ist testosteronabhängig, der antiandrogene Effekt des Cyproteron (100 bis 200 mg täglich) reichte offensichtlich nicht aus, um eine Hemmung der Spermiogenese zu erzielen.

Es ist denkbar, daß auch Cyproteronacetat über seine Wirkung auf den Rückkoppelungsmechanismus zu einer vermehrten Produktion von Gonadotropin-Releasingfaktoren führt, deren Ausschüttung durch die gestagene Komponente des Steroids unterdrückt wird. Nach unseren Untersuchungen führt Cyproteronacetat (30 mg täglich) zu einer verminderten Gonadotropinausscheidung und zu einer Senkung der Plasmatestosteronwerte. Cyproteronacetat hat einen deutlich

hemmenden Einfluß auf die Spermio-genese. Es ist möglich, nach etwa 2 bis 4 Monaten eine (reversible) Infertilität beim Mann zu erzeugen. Täglich 5 mg Cyproteronacetat reichten bei einem Fall nicht aus, um die unter täglich 30 mg eingetretene Spermiedepression aufrechtzuerhalten. Die Wirkung des Cyproteronacetat auf die Fertilität des Mannes kann einmal über die verminderte Gonadotropinsekretion und der damit verminderten Testosteronproduktion, zum anderen durch den antiandrogenen Effekt des Steroids an den Keimdrüsen erklärt werden.

Literatur

1. Albert, A., Kelly, S., Silver, L., Kobi, S.: J. clin. Endocr. 18, 600 (1958). — 2. Loraine, J. A., Brown, J. B.: J. clin. Endocr. 16, 1180 (1956). — 3. Neumann, F., Elger, W., v. Berswordt-Wallrabe, R.: Dtsch. med. Wschr. 92, 360 (1967). — 4. Petry, R., Rausch-Stroomann, J.-G., Mauss, J., Senge, Th.: Symp. dtsh. Ges. Endokrin. 15, 432 (1969). — 5. Tamm, J., Beischer, W.: Acta endocr. (Kbh.) 59, 454 (1968). — 6. Vermeulen, A.: Symp. dtsh. Ges. Endokrin. 13, 52 (1967). — 7. Voigt, K. D., Apostolakis, M., Klosterhalfen, H.: Testosterone, proceedings of the workshop conf. 1967, p. 152. Stuttgart: Thieme 1968.

NIESCHLAG, E., OVERZIER, C. (Abt. für Klinische Endokrinologie d. II. Med. Klinik u. Poliklinik der Univ. Mainz): **Überprüfung der inkretorischen Hodenfunktion mit Bestimmung von Plasmatestosteron durch kompetitive Proteinbindung vor und nach HCG-Stimulation***

Die Bestimmung von Testosteron im Plasma ist eine der verlässlichsten Methoden zur Beurteilung der inkretorischen Hodenfunktion [1, 2, 9]. Die Belastung mit HCG bringt zusätzliche Information über die inkretorische Kapazität der Testes. Dementsprechend haben wir den Versuch unternommen, einen Hodenfunktionstest zu entwickeln, der auf der Bestimmung von Plasmatestosteron vor und nach HCG-Belastung basiert. Erste Ergebnisse, die von Normalpersonen und Patienten mit verschiedenen Formen primären und sekundären Hypogonadismus stammen, werden in der vorliegenden Arbeit mitgeteilt.

Von den Methoden zur Bestimmung von Plasmatestosteron zeichnet sich die kompetitive Proteinbindung gegenüber den Verfahren, die sich der Gaschromatographie oder der Doppel-Isotopenverdünnung bedienen, durch größere Praktikabilität aus. Wir benutzten die von Ismail et al. entwickelte Methode der kompetitiven Proteinbindung [3, 4]. Das Verfahren umfaßt eine Äthylacetatextraktion des Plasmas, Calciumchlorid-Solubilisation, eine Dünnschichtchromatographie auf Silika-Gel, Inkubation mit Schwangerenplasma und tritiummarkiertem Testosteron und Trennung des freien vom gebundenen Testosteron durch Gelfiltration auf Sephadex. Die Verlässlichkeitskriterien der Methode sind gut.

Bevor ein Stimulationsverfahren zur Anwendung kommen konnte, mußte Klarheit über die möglichen Tagesschwankungen von Plasmatestosteron bestehen, damit ein zufälliger physiologischer Gipfel nicht als Stimulationseffekt mißgedeutet würde. Daher bestimmten wir zunächst bei 9 normalen Männern in 4stündlichen Abständen über 24 Std Testosteron im Plasma [5, 6]. Niedrigste Werte wurden um 20.00 Uhr gefunden, während sich Gipfelwerte zu verschiedenen Zeiten in der ersten Tageshälfte ergaben. Wegen dieser ausgeprägten Tagesrhythmik erscheint die Bestimmung nur einer Probe als unzureichend, die von 6 jedoch aus praktischen Erwägungen zu aufwendig. Durch den Vergleich der Mittelwerte aller 6 Analysen eines Tages mit den Mittelwerten von weniger als 6 konnte die Zahl der zu bestimmenden Proben auf 3 reduziert werden, ohne daß sich das Gesamtmittel wesentlich änderte. Diese 3 Werte sind die um 4.00, 12.00 und 20.00 Uhr, und sind erforderlich, um ein getreues Bild vom mittleren Plasmatestosteronspiegel während eines Tages zu erhalten.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.