

Aus der Urologischen Klinik der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Hormonprofile unter Östrogen- und Antiandrogentherapie  
bei Patienten mit Prostatakarzinom :  
Östradiolundecylat versus Cyproteronacetat

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin  
vorgelegt von

Claus Derra

aus München

Mainz 1981

Dekan: Prof. Dr. K.-H. Eßler

1. Gutachter: Prof. Dr. G.H. Jacobi

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Hohenfellner

Tag der mündlichen Prüfung: 11. November 1981

**Meinen Eltern**

# INHALTSVERZEICHNIS

## Seite

1.	Einleitung	
=====		
1.1.	Erste Ansätze der Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms	1
1.2.	Testosteronstoffwechsel	2
1.2.1.	Biosynthese	2
1.2.2.	Abbau und Ausscheidung	4
1.2.3.	Regulation der Biosynthese	4
1.2.4.	Androgentransport im Plasma	5
1.3.	Hormonwirkungen auf die normale Prostata	7
1.4.	Prolaktin	10
1.5.	Pathophysiologie des Prostatakarzinoms	11
1.6.	Kontrase sexuelle Behandlung	14
1.6.1.	Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms	14
1.6.2.	Benandlung mit Östrogenen	17
1.6.3.	Behandlung mit Antiandrogenen	18
2.	Eigene Untersuchungen	
=====		
2.1.	Fragestellung	20
2.2.	Patienten und Methoden	21
2.3.	Ergebnisse	24
2.3.1.	Untersuchung der Stichprobe auf Homogenität	24
2.3.2.	Hormonverlauf während der Behandlung	27
2.3.2.1.	Hormonänderungen im Verlauf der Behandlung	28
2.3.2.2.	Unterschiede zwischen den Therapiegruppen	40
2.3.3.	Hormonquotienten während der Behandlung	43
3.	Diskussion	56
=====		
4.	Literaturverzeichnis	64
=====		
5.	Lebenslauf	71
=====		

## 1. Einleitung

### 1.1. Erste Ansätze der Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms

Die Hormontherapie der Tumoren der Prostata ist in ihren ersten Ansätzen auf White (1895) zurückzuführen, der bei 111 Patienten mit sogenannter "Prostatahypertrophie" im Anschluß an die Orchiektomie in über 80 % der Fälle eine signifikante Verkleinerung der Drüse feststellen konnte (White, 1895).

Östrogene wurden therapeutisch erstmals 1936 von Valerio beim Prostatakarzinom eingesetzt aufgrund der Beobachtung, daß dessen Wachstum durch männliche Hormone begünstigt wird, durch weibliche Sexualhormone aber zurückgeht (Valerio, 1936).

Daß die Ausschaltung der Hauptproduktionsstätten des männlichen Keimdrüsenhormons Testosteron eine Wachstumshemmung des Karzinoms bewirkt, wurde durch die bahnbrechenden Arbeiten von Huggins und Mitarbeitern (1940/41) experimentell und klinisch bestätigt (Huggins, Stevens, Hodges, 1941). Sie stellten anhand ihrer Untersuchungen über die saure Prostataphosphatase fest, daß nicht nur das normale Prostatagewebe (Huggins, Stevens, 1940), sondern auch das Karzinom dieser Drüse durch Androgene fördernde Impulse erhält, und daß durch Ausschaltung der Androgenwirkung dessen Wachstum gehemmt werden kann (Huggins, 1943).

In einer Originalstelle heißt es dazu :

" In many instances a malignant tumour is an overgrowth of adult prostatic epithelial cells (and) all known types of adult prostatic epithelium undergo atrophy when androgenic hormones are greatly reduced in amount ( as after castration ) or inactivated (by estrogen administration). Therefore, significant improvement should occur in the clinical condition of patients with far advanced prostatic carcinoma subjected to

castration (or estrogen administration)."

(Huggins, Stevens, Hodges, 1941)

Huggins fand aber auch, daß ca. 5 % seiner Patienten keine Reaktion auf die Östrogenbehandlung zeigten. Er nahm an, daß bei diesen Krebskranken in der Nebenniere ein Androgen-depot aktiviert wird, durch das der Effekt der medikamentösen Kastration sekundär aufgehoben wurde (Huggins, Scott, 1945); diese Theorie ging später unter dem Terminus "kompensatorische Nebennierenrindenaktivität" im Sinne einer Androgenproduktion in die Überlegungen über die sekundäre Hormonresistenz von Prostatakarzinomen ein.

In der Weiterentwicklung der Hormontherapie wurden neben verschiedenen synthetischen Östrogenen auch Gestagene, Antiandrogene, Pharmaka zur NNR-Ausschaltung und Antiprolaktine mit unterschiedlichem Erfolg angewendet (siehe auch 1.6.).

Nach heutigem Wissensstand sind ca. 60 % der Prostatakarzinome als hormonabhängig anzusehen, wobei dies aber nicht auf den Tumor als ganzes zu beziehen ist. Vielmehr ist die Hormonabhängigkeit eine Eigenschaft der einzelnen malignen Zelle. Bruntsch und Gallmeier formulierten 1979 : "Zu Beginn der Behandlung überwiegen die hormonsensiblen Zellen. Mit fortschreitender Selektion durch Hormontherapie kommt es dann zum Überwiegen hormonunabhängiger Zellen und damit klinisch zum Rezidiv." (Bruntsch, Gallmeier, 1979)

Um die Hormonveränderungen beim Prostatakarzinom zu verstehen ist es notwendig, zunächst die physiologischen Abläufe des Testosteronstoffwechsels, soweit er für die Prostata relevant ist, zu betrachten.

## 1.2. Testosteronstoffwechsel

### 1.2.1. Biosynthese

Das Testosteron ist ein Steroidhormon mit 19 Kohlenstoffatomen (C-19-Steroid) und wird beim Mann zu über

90 % in den Leydigischen Zwischenzellen des Hodens gebildet. Zu einem geringen Teil stammt es auch aus der Nebennierenrinde, doch nur die Leydigzellen sind in der Lage, eine komplette Testosteronbiosynthese sowohl vom Acetat, als auch vom Cholesterin ausgehend, durchzuführen.

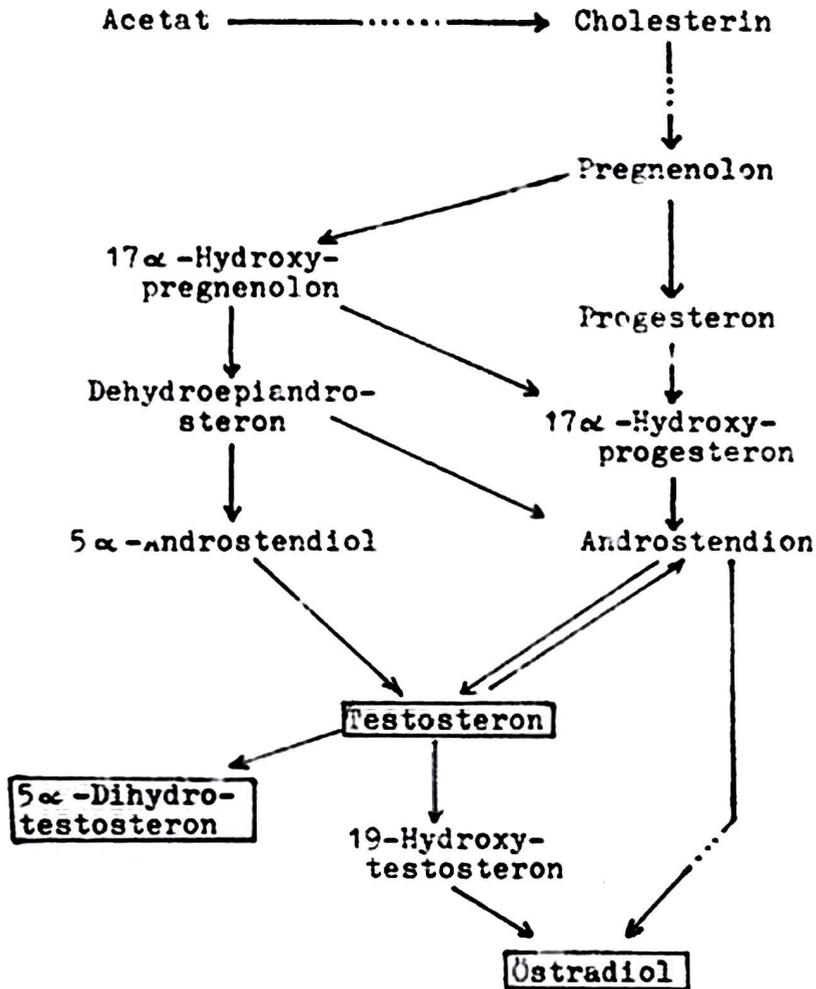


Abb. 1. Grundsätzliche Wege der Steroidbiosynthese

Aus Cholesterin, einem C-27-Steroid, entsteht nach Abspaltung der Seitenkette Pregnenolon, ein C-21-Steroid, von dem aus auf verschiedenen Wegen, hauptsächlich jedoch über Progesteron die Synthese des C-19-Steroids Testosteron

erreicht wird.

Neben Testosteron bildet und sezerniert der männliche Hoden ein C-18-Steroid, das weibliche Sexualhormon Ö s t r a - d i o l - jedoch nur in sehr geringen Mengen, denn die Aromatisierung und Reduktion von Testosteron zu Östradiol wird - im Gegensatz zum Ovar - in den Leydigischen Zellen weitgehend unterdrückt.

Außerdem wird ein geringer Prozentsatz des Testosterons bereits im Hoden zu dem androgen hochwirksamen  $5\alpha$ -D i h y - d r o t e s t o s t e r o n (DHT) reduziert (siehe 1.2.4.). Nach der modernen Einschätzung (Wilson, 1972) ist Testosteron als Prohormon für biologisch aktivere Metaboliten (Dihydrotestosteron durch  $5\alpha$ -Reduktion; Östradiol durch Aromatisation) zu verstehen.

#### 1.2.2. Abbau und Ausscheidung

Der Abbau der Androgene geschieht hauptsächlich in der Leber und erfolgt im wesentlichen durch Oxydation zu Androstendion, Dehydroepiandrosteron, Androsteron, Ätiocholanolon und Ätiocholandiol.

Ein geringer Teil des Testosterons wird in Östrogene umgewandelt ( der Androgenkatabolismus in der Leber liefert ca. 75 % des Östradiolanteils im Plasma bei Männern, ist daher trotz der scheinbar geringen Menge eine entscheidende Größe (Kelch, 1972) ).

1 - 2 % des Testosterons bleibt unverändert und wird hauptsächlich als Glucuronid direkt im Urin ausgeschieden.

Die sonstige Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren (als 17-Ketosteroide), ein geringer Anteil gelangt über die Galle in den Darm. Die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin ist ein schlechter Gradmesser für die "endogene Androgenität".

#### 1.2.3. Regulation der Biosynthese

Die Regulation erfolgt durch das L u t e i n i s i e - r e n d e H o r m o n (LH) und den Luteinisierendes Hor-

mon Releasing Faktor (LHRF) nach dem Prinzip des negativen Feedback über Hypothalamus und Hypophyse, d.h. erniedrigte Testosteronkonzentrationen im Plasma führen zu einer Abnahme der Hemmwirkung auf den LHRF und das LH, und über die Erhöhung des Plasma-LH zu einer verstärkten Stimulierung der Testosteronproduktion im Hoden.

Eine Erhöhung des Plasma-Testosteron bewirkt den umgekehrten Effekt, also eine Verminderung der Androgenbildung.

Neben dem sezernierten Testosteron hat auch das Östradiol eine regulierende Wirkung auf den LH-Plasmaspiegel und kann darüber Einfluß auf die Testosteronbiosynthese nehmen.

Lipsett nimmt in diesem Zusammenhang an, daß die Hemmwirkung des Testosterons generell über eine Aromatisierung zu Östradiol in bestimmten Arealen der hypothalamischen Zentren erfolgt (Lipsett, 1974).

#### 1.2.4. Androgentransport im Plasma

Da der Hoden kaum in der Lage ist, Hormone zu speichern, wird die notwendige Hormonkonzentration im Plasma und den Erfolgsorganen durch ständige, zirkadianen Schwankungen unterliegende Neusynthese der Androgene gewährleistet. Doch nicht das Testosteron ist als prinzipielle Wirkform in den androgenen Zielorganen anzusehen, sondern sein Reduktionsprodukt, das  $5\alpha$ -Dihydrotestosteron (DHT) und dessen Metabolit, das  $5\alpha$ -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol ( $3\alpha$ -A d i o l) (siehe 1.3.) (Bard, 1977).

Das ins Plasma sezernierte Testosteron liegt zunächst nur zu ca. 5 % in freier und damit aktiver Form vor - es wird wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit zu ca. 50-80 % an Plasmaalbumine gebunden. Der Rest, zwischen 5 und 25 %, ist an ein spezifisches Transportprotein, das s e x u a l - h o r m o n b i n d e n d e  $\beta$ -G l o b u l i n (SHBG) gekoppelt (Vermeulen, Verdonck, 1969).

Das SHBG bindet außer Testosteron auch das im Plasma zirkulierende DHT, Adiol und Östradiol.

DHT hat dabei eine dreifach stärkere Affinität zum SHBG als Testosteron, die von Östradiol und Adiol hingegen ist im Vergleich mit Testosteron nur halb so groß (Frölich, 1978).

Die Konzentration des SHBG beträgt nur wenige Milligramm pro Liter Plasma und ist unter anderem abhängig von der Testosteron/Östradiol - Relation. Ein Absinken des Testosteronspiegels zum Beispiel steigert die Bildung von SHBG, da Testosteron bremsend, Östradiol hingegen steigernd auf die Synthese des  $\beta$ -Globulins wirkt (Vermeulen, Verdonck, 1969).

Ein erhöhter Östradiolspiegel, wie z.B. bei älteren Männern durch eine verstärkte Aromataseaktivität (Umwandlung von Testosteron in Östradiol), führt ebenfalls zu einer Zunahme der SHBG-Synthese, und durch die höhere SHBG-Menge im Plasma zu einer vermehrten Bindung von biologisch aktivem Testosteron (Pirke, 1973). Es resultiert dann ein Abfall des Testosteron/Östradiol-Quotienten (aktives Testosteron  $\searrow$ , Östradiol  $\nearrow$  ).

Die entscheidende Rolle der spezifischen Transportproteine für die Größenordnung des Testosteron-Gesamtmetabolismus ergibt sich nicht nur durch diese komplexe Regulation ihrer Synthese, sondern auch durch die unterschiedliche Änderung der Affinitäten im Lauf des Lebens.

Mit zunehmendem Alter und abnehmender Testosteronproduktion nämlich kommt es zu einem relativ stärkeren Anstieg des spezifisch gebundenen Testosteronanteils dadurch, daß die Bindung an das SHBG "fester" wird und durch die Abnahme der Dissoziationskonstanten die Freisetzung erschwert wird. Die Affinität des Östradiols zum SHBG ändert sich mit dem Alter nicht (Pirke, 1973).

Von den Albuminen wird das Testosteron weitaus schwächer gebunden als vom SHBG und ist somit in dieser unspezifischen

Transportform leichter metabolisierbar. Das bedeutet, daß das Testosteron im Plasma zu ca. 75 % mehr oder weniger in aktiver Form vorliegt.

Östradiol besitzt zu den Albuminen eine weitaus höhere Affinität als die Androgene.

Ob der Albumin- und SHBG-Bindung von Steroiden lediglich eine Transportfunktion (Vehikel) zukommt, oder ob im Sinne einer Schutzwirkung Zielorgane vor ungehinderter Aufnahme der freien Steroide bewahrt werden, ist derzeit nicht geklärt. Jedenfalls werden nur ungebundene Steroidhormone in die Zelle aufgenommen.

### 1.3. Hormonwirkungen auf die normale Prostata

Physiologische Entwicklung und Funktion der Prostata werden durch Steroidhormone reguliert, wobei das äußere Drüsengebiet (glandula prostata propria) auf Androgene anspricht, die innere Zone (periurethrales Drüsengebiet) jedoch für Östrogene sensibel ist. Das Karzinom entwickelt sich fast ausschließlich in der äußeren Drüse (McNeal, 1972).

Das Testosteron ist als "die vom Hoden in das Blut sezernierte Transportform androgener Aktivität" (Hanssen, 1974) anzusehen, da es seine Wirkung in beinahe allen Geweben, unter anderem der Prostata, erst durch eine enzymatisch gesteuerte Metabolisierung zu DHT und Adiol entfaltet. DHT und Adiol machen zwar nur ca. 3 % des peripheren Androgenanteils im Plasma aus, besitzen aber eine dreifach höhere androgene Potenz als Testosteron (Bruchovsky, 1971).

Wenn der SHBG-Testosteron-Komplex oder Albumin-Testosteron-Komplex die Membran der Prostatazelle erreicht, löst sich zunächst die Transportbindung wieder, da nur freies Testosteron im Plasma in der Lage ist, in die Zelle einzudringen (Vermeulen, Verdonck, 1972).

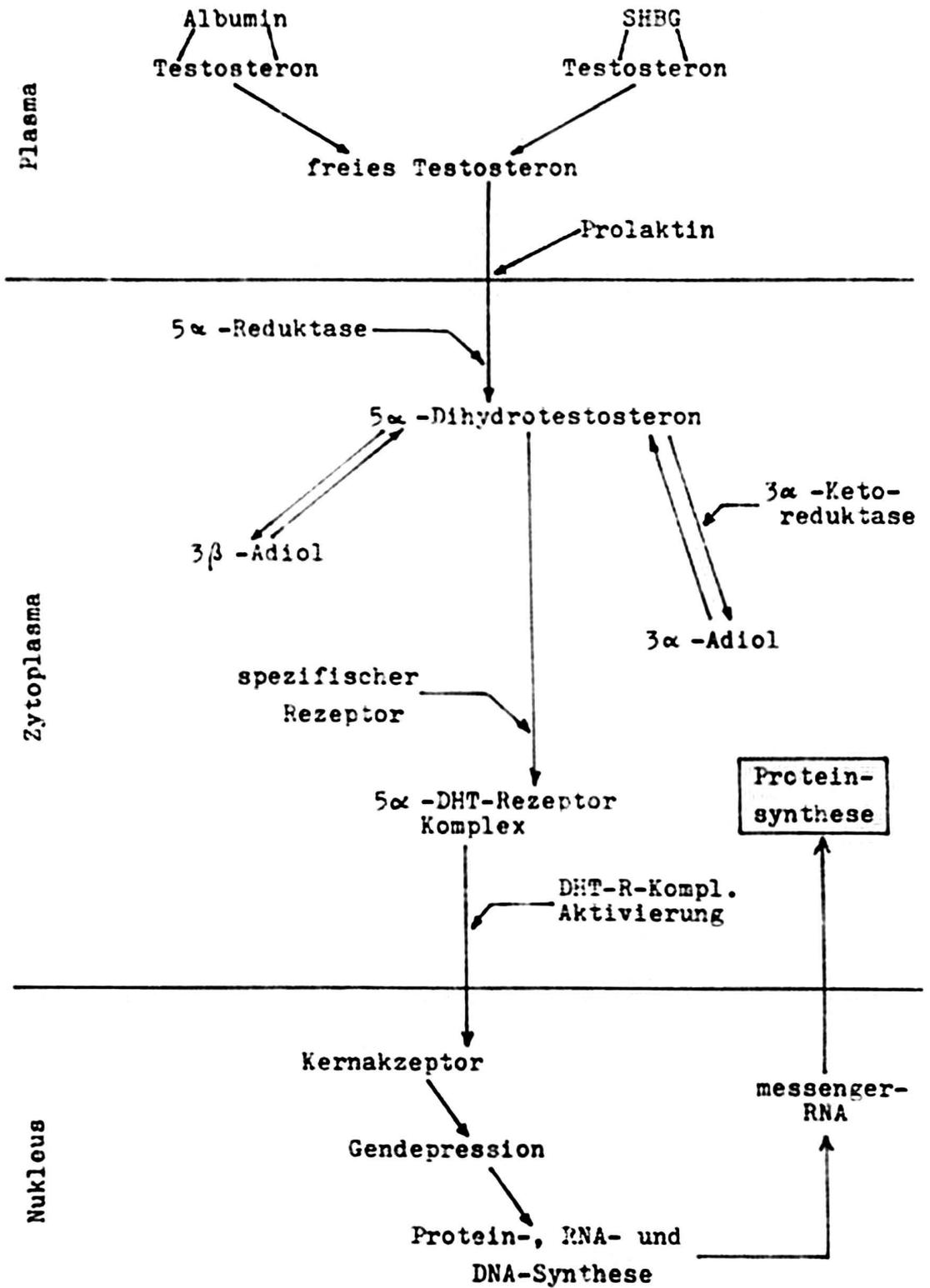


Abb. 2. Wirkmechanismus des Testosterons (Prototyp eines androgenen Zielorgans)

Der Membrantransfer erfolgt wahrscheinlich unter dem Einfluß von P r o l a k t i n (siehe 1.4.) und zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) (Resnick, 1974).

Im Zytoplasma wird das Testosteron zu mindestens 90 % durch die  $5\alpha$ -Reduktase irreversibel zu  $5\alpha$ -Dihydrotestosteron reduziert, und dieses wird wiederum durch die 3-Ketoreduktasen ( $3\alpha$ - bzw.  $3\beta$ -Hydroxysteroid-Oxidoreduktase) reversibel in  $5\alpha$ -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol ( $3\alpha$ -Adiol) und  $5\alpha$ -Androstan- $3\beta,17\beta$ -diol ( $3\beta$ -Adiol) umgewandelt :



Die Folge ist eine zytoplasmale Anhäufung von DHT z.B. in hyperplastischem Prostatagewebe des älteren Adenompatienten, das fünfmal mehr DHT enthält, als die normalen Prostatazellen (Siiteri, 1970).

Das entstandene DHT wird größtenteils an spezifische intrazelluläre Eiweißkörper, sog. Androgenrezeptoren, gebunden (Krieg, 1979). Der Steroid-Rezeptor-Komplex wird aktiviert und wandert nun zum Zellkern. Dort wird er entweder unter sterischer Umformung komplett aufgenommen oder die DHT-Rezeptorbindung löst sich an der Kernmembran wieder und das Steroid alleine wandert in den Zellkern (Bruchovsky, 1971). Welche der beiden Möglichkeiten zutrifft, ist bislang unklar; fest steht, daß es über einen derartigen Modus sowohl zu einer Aktivierung verschiedener Enzyme, als auch im Nukleus zur Gendepression kommt, in deren Gefolge ein Ribonukleinsäureanstieg mit nachfolgender Protein und DNA-Synthese auftritt (Mainwaring, 1977).

Auch für das  $3\alpha$ -Adiol und  $3\beta$ -Adiol vermutet man spezifische Rezeptoren und darüber eine Wirkung auf die Eiweißsynthese.

Die Wirkungen der Testosteronmetaboliten in der äußeren Drüsenzzone der Prostata sind unterschiedlich. DHT hat in erster Linie einen hyperplasiogenen Effekt, wohingegen  $3\alpha$ -Adiol die sekretorische Aktivität der Drüse stimuliert und eine Hypertrophie hervorruft (Lasnitzki, 1970).

Östrogene wirken vornehmlich auf den periurethralen Anteil der Prostata und kontrollieren dort Proliferation und Sekretion (Mawhinney, 1979).

#### 1.4. Prolaktin

Wie oben schon angedeutet, hat das Proteohormon Prolaktin eine wichtige Funktion für die Regulation des Prostatastoffwechsels.

Prolaktin nimmt über testikuläre, adrenale und direkte prostatistische Angriffspunkte Einfluß auf die Prostata.

Folgende Mechanismen sind im Tierexperiment belegt (Jacobi, 1980) :

- a) Es wirkt synergistisch mit LH über eine Förderung der testikulären Testosteronbiosynthese.
- b) Als Kohormon zum ACTH beeinflusst es die adrenocorticale Androgenbildung.
- c) Es steigert die periphere DHT-Bildung.
- d) Es steigert ebenfalls die prostatistische Testosteronaufnahme (Membraneffekt).
- e) Es aktiviert den Stoffwechsel und die Utilisation des Testosteron, indem es testosteronabbauende Enzymsysteme unter Vermittlung des cAMP als second messenger reguliert (Enzymeffekt).

Für die Vermittlung der Prolaktinwirkung konnten spezifische Rezeptoren in der Prostata quantitativ signifikant nachgewiesen werden (Frantz, 1972).

Da das Prolaktin ebenso wie LH und FSH im Hypophysenvorderlappen gebildet wird, unterliegt seine Sekretion auch einem ähnlichen Regelmechanismus.

Östrogene, Androgene, Corticoide und sinkende Prolaktinspiegel bewirken im Hypothalamus die Freisetzung eines Prolaktin-Releasing-Faktors (PRF), steigende Prolaktinkonzentrationen führen zur Ausschüttung eines Prolaktin-inhibierenden-Faktors (PIF) (Labrie, 1978).

### 1.5. Pathophysiologie des Prostatakarzinoms

Die Untersuchungen und Aussagen von Huggins über die Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms liefern keine gänzlich befriedigende Erklärung für die Entartung dieses Gewebes, dies umso mehr, als in der Lebensphase größter Prostatakarzinom-Inzidenz die Androgenspiegel beim alternden Manne abfallen sollen (Vermeulen, 1972).

Da die malignen morphologischen Veränderungen auf der einen Seite durch Androgene stimuliert werden, auf der anderen Seite aber durch die quantitative Reduktion des Leydigzellapparates im Alter normalerweise ein Abfall des Testosteronspiegels im Plasma eintritt, muß eine komplexere Hormonfehlsteuerung als Ursache für die Entstehung des Karzinoms angesehen werden (Rubens, 1974 ; British Prostate Study Group, 1979).

Für eine multifaktorielle Entstehung spricht weiterhin die Tatsache, daß sich die Tumorzellen aus aktivem oder überaktivem Drüsenepithel mit "prämaligener atypischer Hyperplasie in der äußeren Zone der Prostata" (siehe 1.3.) entwickeln, und zwar ohne Unterschied, ob eine benigne Hyperplasie oder eine Atrophie der Prostata vorangeht (McNeal, 1972).

Histologische Untersuchungen zeigen zudem, daß das Tumorgewebe im Anfangsstadium dem normalen Gewebe weitgehend ähnelt. Das trifft nicht nur auf morphologische Aspekte zu, sondern auch auf die Steroidstoffwechselprozesse, die sonstigen enzymatisch gesteuerten Abläufe und die Hormonabhängigkeit.

Erst in einem späteren Stadium verschwindet diese Ähnlichkeit allmählich und es entwickelt sich ein zunehmend hormonunabhängiges neoplastisches Gewebe (Di Silverio, 1969).

Wir sind zum jetzigen Zeitpunkt noch weit davon entfernt, die Faktoren der Entstehung des Prostatakarzinoms zu verstehen. Grundsätzlich hat sich jedoch als ausschlaggebend für ein pathologisches Prostatawachstum eine Veränderung des Androgen-Östrogen-Gleichgewichtes erwiesen (British Prostate Study Group, 1979), wobei man hier zwei Ebenen berücksichtigen muß:

Einerseits ist eine Störung des peripheren Hormonmilieus

möglich, also das Hormonangebot an die Prostata verändert. Andererseits kann die Störung im Stoffwechsel der Prostatazelle selbst liegen. Einmal würde es sich also um eine übergeordnete "Endokrinopathie" handeln, im anderen Fall wäre die maligne Prostatatransformation als "endogene Prostatopathie" zu verstehen.

Eine exakte, allgemein zutreffende Feststellung über Hormonveränderungen, die eine Entartung der Prostata bewirken, wird durch folgenden Tatbestand äußerst erschwert:

Nach Holland und Grayhack sind beim Prostatakarzinom gleichzeitig sowohl Zellen zu finden, die histologisch, biochemisch und funktionell normalen Prostatazellen scheinbar vollkommen gleichen, als auch solche, die keinerlei Ähnlichkeit mehr mit normalem Drüsengewebe haben. Die gleichen Hormone spielen daher eine von Zelle zu Zelle unterschiedliche Rolle im Bezug auf die Kontrolle der metabolischen Abläufe, und die meisten Karzinome enthalten Zellen mit hoher Hormonabhängigkeit neben solchen, die hormonunabhängig sind (Holland, 1976).

Für die hier vorliegende Arbeit interessiert jedoch nicht die Pathophysiologie der einzelnen Zelle, sondern das, was an Hormonveränderungen beim Karzinompatienten insgesamt im Plasma gefunden wird, da für den klinischen Verlauf der Gesamtspiegel des jeweiligen Hormons entscheidend sein kann. Der von Holland erwähnte Tatbestand des Nebeneinanders von hormonsensiblen und hormonunabhängigen Zellen in ein und demselben Tumor liefert aber häufig Erklärungsmöglichkeiten für widersprüchliche Ergebnisse und muß daher besonders hervorgehoben werden.

Für die Untersuchung von Hormonveränderungen beim Prostatakarzinom haben sich folgende Hormonparameter als potentiell aussagekräftig erwiesen :

- a) Testosteron,  $5\alpha$ -Dihydrotestosteron,  $3\alpha$ -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol, Östradiol und Progesteron zur direkten Kontrolle des Metabolismus.

- b) Sexualhormon Bindendes Globulin zur Beurteilung der Transportverhältnisse.
- c) Luteinisierendes Hormon , Follikelstimulierendes Hormon und Prolaktin für Aussagen über die regulatorische Tätigkeit der Hypophyse.

Die Frage, welche Hormonplasmawerte beim unbehandelten Patienten mit Prostatakarzinom in Relation zu altersentsprechenden Patienten ohne oder mit benigner Prostatapathologie signifikant verändert gefunden werden, ist bis heute nicht sicher geklärt.

Betrachtet man das Testosteron als den mengenmäßig wichtigsten Parameter der Androgenität im Plasma (Altwein, 1976), so findet man hier unterschiedliche Untersuchungsergebnisse. Der Feststellung von Vermeulen (1972) und Pirke (1973), daß beim Mann die durchschnittliche Plasmakonzentration des Testosteron nach dem 60. Lebensjahr sinkt, stehen Arbeiten von Kent (1966), Robinson (1971) und Harper (1976) gegenüber, die bei ihren Patienten eine relative Konstanz des Testosterons vom 20. bis zum 90. Lebensjahr fanden. Das von Vermeulen ursprünglich untersuchte Patientenkollektiv war bezüglich der Prostatapathologie nicht differenziert, obwohl von "normalen Männern" die Rede war.

Eine Erklärung dafür, daß die Plasmawerte trotz Reduktion der Leydig-Zellzahl nicht abfallen, liefert schon 1966 Kent, der feststellt, daß parallel zur sinkenden testikulären Androgenproduktion im Alter ein Abfall der metabolischen Clearancerate erfolgt, der zu einer Verlängerung der biologischen Halbwertszeit von Testosteron führt (Kent, 1966).

Beim Prostatakarzinompatienten finden Young (1968) und Isurugi (1967) erniedrigte, Alder (1968), Gandy (1968), Sciarra (1971), Harper (1976) und Bartsch (1977) unabhängig vom Alter persistierend hohe und Farnsworth (1970) und Frick (1971) sogar erhöhte Testosteronplasmaspiegel.

Wenn man in diesem Zusammenhang die mit dem Alter steigende Östradiolkonzentration, die zu einer verstärkten SHBG-Pro-

duktion führt (siehe 1.2.4.), betrachtet, so muß man feststellen, daß relativ unabhängig vom Testosteronplasmaspiegel in jedem Falle eine Änderung des Testosteron-Östradiol-Gleichgewichtes entsteht, die sich im Abfall des Testosteron/Östradiol-Quotienten äußert.

Es gibt Anzeichen dafür, daß dieser Abfall des Quotienten die Plasma FSH-, LH- und Prolaktin-Spiegel verändert (Brit. Prost. Study Group, 1979). Dementsprechend finden Harper und Bartsch mäßig erhöhte Prolaktinwerte und normale bis erniedrigte LH- und auch FSH-Werte (Harper, 1976; Bartsch, 1977).

Für DHT, Adiol und Progesteron liegen noch keine vergleichbaren Untersuchungen vor, doch wird hier von mehreren Autoren ein leicht erniedrigter Spiegel erwartet.

## 1.6. Kontrasexuelle Behandlung

### 1.6.1. Therapiemöglichkeiten des Prostatakarzinoms

Da 60 - 80 % aller Prostatakarzinome die Organgrenze zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits überschritten haben, also sich im Stadium  $T_{3-4}$  oder  $M_1$  (Fernmetastasen) befinden, ist nur in wenigen Fällen, wenn der Tumor noch lokal begrenzt ist ( $T_{1-2} N_0 M_0$ ), eine kurative chirurgische Behandlung des Tumors möglich.

Bei den vielen inoperablen Patienten im fortgeschrittenen Stadium hat sich eine kontrasexuelle Behandlung als Palliativtherapie sehr überzeugend bewährt (Nagel, 1975).

Die Ausschaltung der Androgenwirkung im Organismus ist das Ziel dieser Palliativtherapie, das auf verschiedene Art und Weise erreicht werden kann.

Es gibt einerseits die Möglichkeit, die Produktionsstätten des Testosterons auszuschalten; andererseits kann man auch direkt Einfluß auf die Prostatazelle nehmen und regressive Veränderungen an der Zelle selbst herbeiführen.

Die einfachste und sicherste Methode ist die Orchiektomie, da hierdurch die wesentliche Androgenquelle im Körper wirksam und dauerhaft entfernt wird (Klosterhalfen, 1977). Die Abnahme von Metastasen und Wachstumsreduktion des Karzinoms nach Entfernung des Keimepithels im Hoden ist statistisch belegt, und Hormonanalysen zeigen ein deutliches Absinken der Androgenproduktion und einen Anstieg der Gonadotropine über den hypophysären Feedbackmechanismus (Straube, 1974).

Es gibt aber auch Anzeichen für eine nur zeitlich begrenzte Wirksamkeit der Orchiektomie und ein späteres Ansteigen des Testosteronspiegels. Als Grund für diese "sekundäre Resistenz" des Tumors, die auch ein zentrales Problem der Östrogenbehandlung (siehe 1.6.2.) des Prostatakarzinoms ist, nahmen verschiedene Autoren gemäß der eingangs erwähnten Theorie der "kompensatorischen Nebennierenaktivität" eine vikariierende adrenale Androgenproduktion nach der Kastration an (Robinson, 1971; Scott, 1973); diese Untersuchungen beruhten aber durchwegs auf Nachkontrolle der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin.

Man sezerniert die Nebenniere aber in erster Linie androgen gering wirksame Präkursoren des Testosterons, vor allem Dehydroepiandrosteron (DHEA) und  $4\Delta$ -Androstendion. Sie kann daher im Normalfall nach Wegfall der testikulären Testosteronproduktion die für die Prostataentwicklung und deren Wachstum notwendige Androgenität nicht aufrechterhalten (Horton, 1966).

Die adrenale Androgengengese unterliegt außerdem, im Gegensatz zur testikulären, nicht dem hypophysären Feedback über die Gonadotropine, sondern eher einer Regulation durch das ACTH (Frick, 1976).

Arbeiten von Kent (1966) und Young (1968) zeigten, daß bei "sekundärer Resistenz" des Karzinoms, im Gegensatz zur erhöhten 17-Ketosteroidausscheidung im Urin, im Plasma keine erhöhten Spiegel der adrenalen Metaboliten gefunden werden.

Die Konsequenz aus den früheren Ergebnissen von Scott (1946) bestand in dem Versuch, die Nebenniere durch Operation (Adrenalektomie) oder Cortisongaben (Hemmung der hypophysären ACTH-Produktion, bewirkt sekundäre NNR-Atrophie) auszuschalten. Der Effekt dieser Maßnahme ist, auch wegen ihrer Nebenwirkungen, umstritten, und führte in den meisten Fällen nicht zu einer dauerhaften objektiven Besserung.

West schlägt im Falle des Versagens der Orchiektomie eine Hypophysektomie vor, also einen Eingriff in das Hormonmilieu auf der höheren Regulationsebene, und er findet bei ca. 50 % seiner Patienten eine signifikante temporäre Besserung im Sinne der Schmerzreduktion ossärer Metastasen, wenn auch mit einigen gravierenden Nebenwirkungen (West, 1973).

In letzter Zeit werden auch zunehmend Erfolge durch eine medikamentöse Hemmung der Hypophysenfunktion z.B. mit Antiprolaktinen berichtet (Coune, 1975; Jacobi, 1980; Klosterhalfen, 1980).

Chemotherapie, Radiotherapie und Kryotherapie sind keine eigentlichen kontrasexuellen Behandlungsmethoden, und werden fast immer in Kombination mit Orchiektomie oder Hormontherapie angewendet (Klosterhalfen, 1977). Sie sollen nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

Die wohl wichtigste, verbreitetste, meist diskutierteste Methode der kontrasexuellen Therapie ist die medikamentöse Kastration oder Behandlung mit Hormonen, in erster Linie mit Östrogenen und seit neuerer Zeit auch mit Antiandrogenen. Die Hormontherapie bewirkt in der richtigen Dosierung einen eindrucksvollen Rückgang von Tumor und/oder Metastasen und vielen damit verbundenen Beschwerden.

Daß die Östrogentherapie bis zum Lebensende beibehalten werden soll (Nagel, 1975), kann heute nicht mehr uneingeschränkt aufrecht erhalten werden. Vielmehr richtet sich diese Therapieform nach dem Tumoransprechen und den spezifischen Nebenwirkungen.

### 1.6.2. Behandlung mit Östrogenen

Seit Huggins werden natürliche und synthetische Östrogene in verschiedenster Form mit unterschiedlichem Erfolg beim Prostatakarzinom angewendet.

Die gebräuchlichsten Substanzen sind: Cyren-A (Diäthyl - Stilböstrol), Estradurin (Polyöstradiolphosphat), Honvan (Diäthyl-Stilböstrol-diphosphat), Merbentul (Chlorotrianisen, TACE) und Progynon-Depot 100 mg (Östradiolundecylat) (Straube, 1974).

Über die Wirkung dieser Pharmaka beim Karzinom herrscht immer noch keine vollkommene Klarheit:

- a) Als sicher gilt, daß Östrogene in den hypothalamischen Zentren die Ausschüttung des LH-RF und des FSH-RF hemmen und dadurch in der Hypophyse die Produktion der Gonadotropine unterdrückt wird. Die Folge des sinkenden LH-Plasmaspiegels ist ein Ausbleiben der Androgenbildung im Hoden durch das Fehlen der Stimulation (Jönsson, 1976).
- b) Östrogene bewirken im Hypothalamus die Ausschüttung des Prolaktin-Releasing-Faktors (siehe 1.4.) und als Folge einen starken Anstieg der Prolaktin-Sekretion aus der Hypophyse (Griffiths, 1976).
- c) Eine direkte Hemmung der testikulären Androgensynthese wurde ebenfalls festgestellt (Jones, 1975).
- d) An der Prostatazelle selbst bewirken Östrogene eine Verminderung der Testosteronaufnahme, eine Unterdrückung der Umwandlung in DHT, eine Alteration der DHT-Rezeptorbindung und eine Hemmung der DNS-Polymerase (Jacobi, 1978).  
Invivo- und invitro-Untersuchungen sind diesbezüglich divergierend.
- e) Eine cytostatische oder cytotoxische Wirkung wurde als sehr wahrscheinlich angenommen (Straube, 1974), ist aber nicht ausreichend belegt.

Neben der unter 1.2.4. erwähnten Zunahme der Testosteron - bindung an SHBG verursacht eine Östrogenapplikation auch

eine Veränderung des hepatischen Steroidabbaus.

Die Gabe von Östrogenen beim Prostatakarzinom ist durch das Ergebnis der Veterans-Administration-Studie (1967) in den Mittelpunkt einer kritischen Diskussion geraten:

" Was die Hormonbehandlung an Verbesserung hinsichtlich der Überlebenszeit gewinnt, geht durch erhöhte Mortalität an kardiovaskulären Komplikationen verloren."

(V-A.-Studie, 1967).

### 1.6.3. Behandlung mit Antiandrogenen

Auf der Suche nach Alternativen mit geringeren Nebenwirkungen stieß man Ende der 60er Jahre auf das Antiandrogen "Cypro-  
teronacetat" (Scott, 1966).

Cyproteronacetat ist ein synthetisches C-21-Steroid. Es ist das bis heute stärkste bekannte Antiandrogen und unterdrückt sowohl die endogenen als auch exogen zugeführte Androgene in ihrem Einfluß.

Seine Wirkung im Bezug auf die Prostata erfolgt auf verschiedenen Ebenen des hormonalen Stoffwechsels:

- a) Es reduziert die Wirkung der Androgene in der Prostata durch eine kompetitive Hemmung der DHT-Bindung an den spezifischen Rezeptor im Zytoplasma der Drüsenzelle (siehe 1.3. und Abb. 2.) (Mainwaring, 1977).
- b) Es supprimiert die Testosteronbildung entweder direkt im Hoden durch die Hemmung der 17,20-Desmolase-Aktivität (Mainwaring, 1977), und/oder über das Hypothalamus-Hypophysen-System (progesteronale oder antigonadotropine Wirkung) (Isurugi, 1980).
- c) Es unterdrückt die ACTH-Wirkung auf die NNR und verhindert damit die Stimulation der dortigen Androgensynthese (Girard, 1978).

Cyproteronacetat steht in oraler Applikationsform (Androcur<sup>R</sup>) sowie als ölige Depot-Injektionsform (Androcur-Depot<sup>R</sup>) zur Verfügung.

Die günstige Wirkung bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen wurde anhand einer ausführlichen Literaturübersicht kürzlich zusammengefaßt (Jacobi et al, 1980).

## 2. Eigene Untersuchungen

### 2.1. Fragestellung

Es sollten an einem wohldefinierten Prostatakarzinom-Krankengut folgende Problemstellungen bezüglich der Veränderung peripher-endokrinologischer Parameter während einer prospektiven Therapiestudie mit Cyproteronacetat bzw. Östradiol-undecylat untersucht werden:

- a) Lassen sich hinsichtlich der neun oben genannten Hormonparameter (siehe Seite 12/13) bei den Patienten vor der Behandlung signifikante Unterschiede im Bezug auf Tumorstadium, Tumorgrad und Alter feststellen ?
- b) Welche Veränderungen im Hormonstatus treten jeweils bei den beiden Therapiegruppen im Verlauf der Behandlung auf ?
- c) Gibt es statistisch verifizierbare Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Hormonwerten vor der Therapie, drei und sechs Monate nach Behandlungsbeginn ?
- d) Erhält man durch die Bildung von Korrelationen zwischen bestimmten Hormonparametern weitere Aufschlüsse über metabolische Zusammenhänge dieser Hormone ?
- e) Wie verhalten sich die Relationen (Quotienten) der miteinander korrelierten Hormone im Verlauf der Therapie ?
- f) Zeigen sich im Laufe der Behandlung Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen bezüglich der o.g. Relationen ?

## 2.2. Patienten und Methoden

Die Studie wurde in einem Zeitraum von 15 Monaten mit 51 vorher unbehandelten Patienten durchgeführt, die mit einem histologisch verifizierten inoperablen Adenokarzinom der Prostata entweder im Stadium  $T_3$  oder  $T_4 N_{1-4} M_{0/1}$  (UICC) in die Urologische Klinik der Universität Mainz zur Behandlung kamen.

Ausschlusskriterien waren manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen, Leberaffektionen, totale Blasenobstruktion mit Notwendigkeit einer Dauerharnableitung und eine Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten.

41 Patienten wurden für 6 Monate in die Studie aufgenommen und während dieses Zeitraums entweder mit Östrogenen oder Antiandrogenen (siehe unten) behandelt.

Zu Beginn und am Ende nach 6 Monaten wurden folgende objektive Parameter zur Einschätzung des Therapieerfolges untersucht: Tumorhistologie und -zytologie, IV-Pyelogramm, Restharnbestimmung, Uroflowmetrie, Röntgen-Thorax, Skelett-Übersichtsaufnahmen, Ganzkörper-Skelettszintigraphie, Lymphangiographie und teilweise Knochenmarksbiopsien.

Subjektive Parameter wie rektaler Tastbefund, Nykturie, Miktionsfrequenz, Schmerzen, sowie andere Parameter wie Körpergewicht, allgemeiner Zustand, Nebenwirkungen der Medikamente und Ähnliches wurden alle 4 Wochen überprüft.

An Laborwerten wurden vor Beginn der Therapie zum Zeitpunkt  $t_0$ , nach drei Monaten ( $t_1$ ) und nach sechs Monaten ( $t_2$ ) bestimmt:

Blutbild, alkalische und saure Phosphatase, Leber- und Nierenfunktionswerte, Urinstatus und neun Hormonparameter im Plasma bzw. im Serum:

- a) Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstandirol, Östradiol und Progesteron im Plasma;
- b) Prolaktin, LH und FSH im Serum;

c) SHBG im Plasma

Die unter a) und b) aufgeführten Hormone wurden durch Radioimmunoassay (RIA), Plasma-SHBG durch Sättigungsanalyse bestimmt.

Hormonbestimmungen:

Dihydrotestosteron und Androstandiol wurden von Prof. Dr. Gupta, Universitäts-Kinderklinik Tübingen, mittels eigenem RIA nach in einer früheren Arbeit angegebenen Methode bestimmt (Gupta, 1975; Klemm, 1976).

Die Bestimmungen von Testosteron, Östradiol, Progesteron, LH, FSH und Prolaktin wurden mittels hochspezifischer und sensitiver, kommerziell erhältlicher RIA's durchgeführt.

Der Variationskoeffizient war für das DHT-Assay kleiner als 8 %, für das Androstandiol-Assay kleiner als 4 %. Die Sensitivität betrug für die DHT-Bestimmung 10 pg, für das Androstandiol 7 pg.

Die RIA-Kits für Testosteron, Östradiol und Progesteron basierten auf <sup>3</sup>H-Markierung, die Extraktion der Hormone erfolgte durch Diäthyläther (Testosteron, Östradiol) oder Petroläther (Progesteron).

Die RIA-Kits für LH und FSH basierten auf einer <sup>125</sup>J-Markierung der Hormone (Doppelantikörpermethode).

Die Messungen des SHBG wurden mittels Sättigungsanalyse (Blank, 1978) durchgeführt. Der durchschnittliche Intra-Assay-Variationskoeffizient für die Dreifachbestimmungen des SHBG betrug ungefähr 5 %, die Sensitivität lag bei ca. 0,7 µg/l.

Die Ergebnisse der RIA-Bestimmungen wurden anhand einer "spline function" ermittelt (Sinterhauf, 1976).

Die interne Kontrolle erfolgte durch Standard- und Poolserum; eine externe Kontrolle war gegeben durch Beteiligung an einer Ringstudie der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.

Materialien:

Die Radioaktivitätsmessung für  $^3\text{H}$ - und  $^{125}\text{J}$ -Isotopen erfolgte mit den Flüssigkeitsszintillationszählern BF Beta-szint-5000 und Searle Nucl., Typ 1175r.

RIA-Kits für Testosteron, Östradiol und Progesteron wurden bezogen von der Firma Biolab-Zinser, Frankfurt, für LH und PSH von den Behringwerken, Marburg und für h-Prolaktin von Serono, Freiburg.

Der Testosteronantikörper für die Dihydrotestosteron- und die Androstadiolbestimmungen wurde von Dr. B.V. Caldwell, Yale University, New Haven, zur Verfügung gestellt.

Behandlung:

Von den 51 Karzinompatienten wurden 10 Personen nicht mit den in der Studie vorgesehenen Medikamenten behandelt - sie können daher für einen Vergleich zu den Zeitpunkten  $t_1$  und  $t_2$  nicht herangezogen werden.

Die übrigen 41 Patienten wurden nach einem Randomisierungsprinzip den beiden Therapiegruppen "Östrogen" (Östradiolundecylat) und "Antiandrogen" (Cyproteronacetat) zugeordnet. Da die durchschlagende therapeutische Wirkung beider Medikamente sowohl in Mono- als auch in Kombinationsbehandlung (z.B. mit Orchiektomie oder Bestrahlung) durch viele Untersuchungen gesichert ist, ergeben sich keine ethische Bedenken gegen diese Aufteilung. Außerdem wäre bei einer Tumorprogression oder etwaigen signifikanten Nebenwirkungen zum Beispiel kardiovaskulärer Art der jeweilige Patient sofort aus der Studie genommen und individuell weiterbehandelt worden.

Die Gruppe "Östrogen" (21 Personen) wurde mit Injektionen von Progynon Depot<sup>R</sup> (Östradiolundecylat, Schering AG, Berlin) 100 mg alle vier Wochen intramuskulär behandelt.

Die Gruppe "Antiandrogen" (20 Personen) erhielt Androcur<sup>R</sup> (Cyproteronacetat, Schering AG, Berlin) in der Dosierung 300 mg intramuskulär wöchentlich.

### Blutabnahmen:

Die Blutabnahme für die Hormonanalysen erfolgte am nüchternen, liegenden Patienten zwischen 8.00 und 9.00 Uhr morgens. Aus der Kubitalvene wurden 50 ml heparinisiertes Blut gewonnen und zentrifugiert. Das Plasma wurde bei  $-17^{\circ}\text{C}$  bis zur Weiterverarbeitung gelagert.

Zur Verminderung der Interassayvarianz wurden jeweils Sendungen von 20 bis 30 Plasmaproben für die Hormonbestimmung gesammelt. Die entsprechenden RIA's wurden jeweils im Duplikat oder im Triplikat angesetzt und bei Abweichungen von demselben Plasma wiederholt.

Zur weiteren Reduzierung der Interassayvarianz wurden identische RIA's jeweils von derselben Laborantin durchgeführt.

### Statistische Verfahren:

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch Berechnung des arithmetischen Mittels mit Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes.

In der Inferenzstatistik wurden der Student-t-Test für gepaarte bzw. ungepaarte Stichproben und die Ein-Weg-Varianz- und Kovarianzanalyse angewendet.

Intraindividuelle Zusammenhänge zwischen verschiedenen Hormonen wurden durch Korrelationskoeffizienten ausgedrückt und eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

## 2.3. Ergebnisse

### 2.3.1. Untersuchung der Stichprobe auf Homogenität

Um Fehlerquellen aufgrund etwaiger Inhomogenität des Patientenkollektivs auszuschalten, wurden alle 51 Personen zum Zeitpunkt  $t_0$  im Bezug auf die Altersverteilung, das Stadium und den Differenzierungsgrad des Tumors untersucht.

Aus Abb. 3. geht hervor, daß die Patienten altersmäßig zwischen dem 51. und 80. Lebensjahr lagen (Mittelwert = 67,5 Jahre).

Da die Verteilung andeutungsweise zweigipflig links und rechts des Medians verläuft, wurde das Kollektiv durch den Medianwert in eine jüngere (Mittelwert 61,8 Jahre) und eine ältere Patientengruppe (Mittelwert 72,8 Jahre) getrennt.

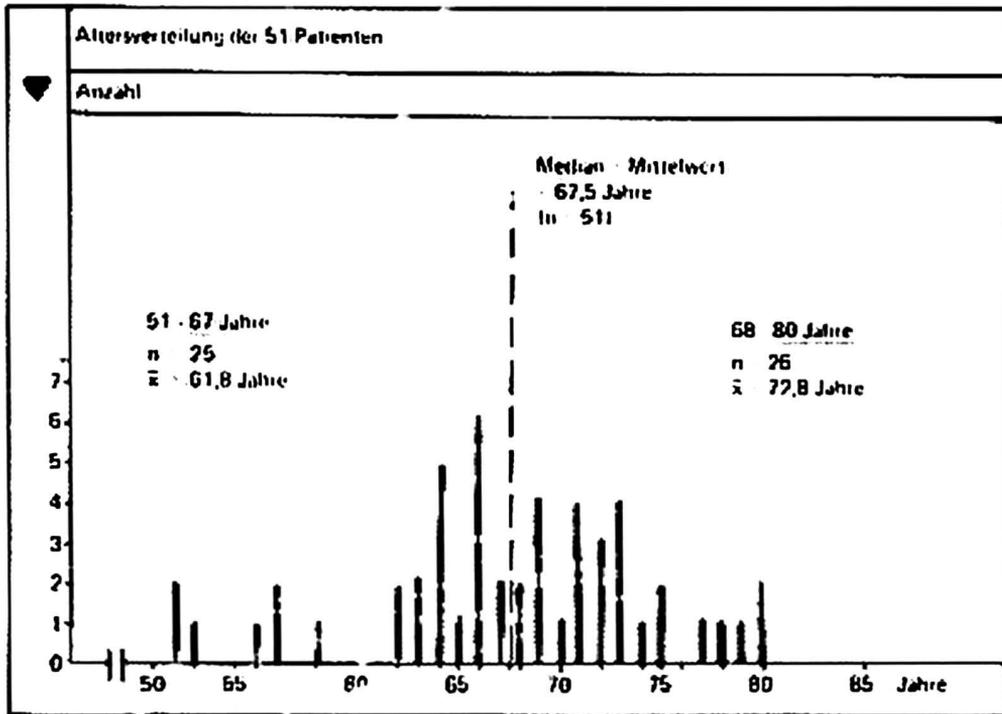


Abb. 3. Altersverteilung der 51 Patienten

Im Student-t-Test für ungepaarte Stichproben ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen vor der Therapie im Hinblick auf die neun Hormonparameter.

Die Aufteilung des Kollektivs nach Tumorstadium nicht metastasierend ( $M_0$ ) versus metastasierend ( $M_1$ ) und Differenzierungsgrad hoch- bis mittelsdifferenziert ( $G_{1-2}$ ) versus wenig differenziert-anaplastisch ( $G_{3-4}$ ) ergab im Student-t-Test ebenfalls keine Signifikanzen zwischen den gebildeten Gruppen bei allen neun Hormonparametern vor der Behandlung.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung des Patientenkollektivs auf Homogenität sind in Tab. 1. (Seite 26) aufgeführt.

Parameter vor Behandlung (n = 51)	Tumorstadium						Tumorgrad						Alter										
	M <sub>0</sub> in - 37		M <sub>0</sub> in - 19		G <sub>1-2</sub> in - 30		G <sub>3-4</sub> in - 18		G <sub>1-2</sub> in - 24		G <sub>3-4</sub> in - 21		G <sub>1-2</sub> in - 24		G <sub>3-4</sub> in - 27		G <sub>1-2</sub> in - 24		G <sub>3-4</sub> in - 27				
	n	SEM	n	SEM	n	SEM	n	SEM	n	SEM	n	SEM	n	SEM	n	SEM	n	SEM	n	SEM			
Testosteron ng 100 ml	1311	72,7	4128	106,0	28,1	n.s.	4156	128,7	238	640,1	183,1	38,4	n.s.	4818	150,7	30,1	288,3	123,7	28,1	n.s.	4040	106,9	
Dihydro- epiandrosteron ng 100 ml	439	17,6	2,2	648	10,8	2,4	n.s.	64,8	12,5	2,7	43,3	10,8	2,8	n.s.	64,3	13,5	2,7	44,7	10,7	1,9	n.s.	47,5	8,1
Androgen dal ng 100 ml	151	5,5	0,37	169	5,7	1,18	n.s.	14,9	5,4	0,04	19,3	9,2	1,24	n.s.	16,7	4,5	0,88	15,7	8,1	1,7	n.s.	18,0	5,09
Opticin ng ml	281	15,8	2,8	398	18,3	3,7	n.s.	35,3	14,8	2,5	28,3	18,7	4,2	n.s.	28,4	15,5	2,1	33,5	15,9	3,1	n.s.	64,7	27,0
Proctin ng ml	95	4,7	0,73	95	3,4	0,79	n.s.	9,8	4,1	0,71	9,7	3,8	0,84	n.s.	9,8	4,7	0,93	9,7	3,8	0,90	n.s.	10,3	8,1
SHBG mg l	54	2,5	0,43	5,1	2,0	0,87	n.s.	5,4	2,5	0,64	5,1	2,8	0,87	n.s.	4,0	1,9	0,39	5,7	3,1	0,61	n.s.	3,5	1,5
Progesteron ng ml	018	0,08	0,01	0,27	0,17	0,00	n.s.	0,27	0,08	0,02	0,23	0,10	0,02	n.s.	0,27	0,09	0,02	0,27	0,10	0,02	n.s.	0,47	0,15
LH mU ml	69	3,3	0,59	7,7	3,4	0,70	n.s.	8,8	2,8	0,46	7,8	4,7	0,88	n.s.	8,8	3,7	0,73	7,8	7,9	0,87	n.s.	5,9	3,6
FSH mU ml	118	6,1	1,1	12,6	8,7	1,9	n.s.	12,3	7,4	1,3	12,4	8,8	1,8	n.s.	10,1	6,1	1,0	10,5	8,7	1,6	n.s.	11,7	10,7

Tab.1.  
Hormonparameter bei 51 Patienten mit Prostatakarzinom vor Behandlung, differenziert nach Tumorstadium (lokales Ca (M<sub>0</sub>) versus fernmetastasierendes Karzinom (M<sub>1</sub>)), Tumorgrad (hoch- bis mitteldifferenziert (G<sub>1-2</sub>) versus wenig diff.-anaplastisch (G<sub>3-4</sub>)) und Alter (jünger bzw. älter als der Medianwert des Gesamtkollektivs), 26 Prostataadenompatienten zum Vergleich gegenübergestellt.

In dieser Tabelle sind außerdem die Mittelwerte einer Gruppe von 26 Patienten mit Prostataadenom aufgelistet, zum deskriptiven Vergleich mit den Hormonspiegeln der Karzinompatienten.

Es konnten für die einzelnen in Tab. 1. zusammengefaßten Hormonparameter folgende Ergebnisse aufgezeigt werden:

- a) Aufteilung nach Tumorstadium  $M_0$  versus  $M_1$ .  
Patienten mit Fernmetastasen ( $M_1$ ) weisen leicht erhöhte Progesteron- und FSH-Werte auf, die Mittelwerte der übrigen Hormone sind jeweils beinahe identisch.
- b) Aufteilung nach Tumorgrad  $G_{1-2}$  versus  $G_{3-4}$   
Es zeigt sich eine deutliche numerische Übereinstimmung der jeweiligen Mittelwerte bei allen neun Hormonparametern.
- c) Aufteilung nach dem Alter (siehe Abb. 3.).  
Hier haben die älteren Patienten niedrigere Testosteron- und Östradiol-Werte, jedoch höhere SHBG- und FSH-Spiegel, verglichen mit den in der jüngeren Gruppe.
- d) Vergleich mit den Adenompatienten.  
Leicht erhöht sind in der Adenomgruppe die Mittelwerte von DHT, Adiol, Östradiol und Progesteron, erniedrigt hingegen Testosteron und SHBG.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

Obwohl sich im Bezug auf Tumorstadium und Alter Mittelwertsunterschiede andeuten, kann man insgesamt davon ausgehen, daß in dieser Studie weder das Alter der Patienten, noch das Stadium ihres Tumors, noch dessen Differenzierungsgrad einen signifikanten Einfluß auf die untersuchten Hormonparameter bei den unbehandelten Patienten hatten.

### 2.3.2. Hormonverlauf während der Behandlung

Es wurde zunächst untersucht, ob sich im Laufe der Behandlung, also zwischen  $t_0$  (Therapiebeginn) und  $t_1$  (nach 3 Monaten) und zwischen  $t_1$  und  $t_2$  (nach 6 Monaten), sig-

nifikante Änderungen der Hormonplasmaspiegel in der jeweiligen Therapiegruppe ergeben (Abb. 4. - Abb. 21.).

Eine Aufteilung der jeweiligen Therapiegruppe in  $M_0/M_1$  und  $G_{1-2}/G_{3-4}$  wurde nicht vorgenommen, da dann die Gruppen zu klein für eine statistische Auswertung geworden wären.

Außerdem wurde untersucht, ob vor Behandlungsbeginn Unterschiede zwischen "Östrogen", "Cyproteronacetat" und der Gruppe der 10 nicht behandelten Karzinomträger vorlagen, und ob weiterhin im Verlauf der Therapie zwischen den Gruppen "Östrogen" und "Cyproteronacetat" Unterschiede auftreten (Tab. 2. - Tab. 4.).

#### 2.3.2.1. Hormonspiegeländerungen im Verlauf der Behandlung

Alle drei Androgene sind in beiden Therapiegruppen nach drei Monaten ( $t_1$ ) hochsignifikant erniedrigt (Haupteffekt der "medikamentösen Kastration").

##### a) Testosteron (Abb. 4. und 5.)

Bei beiden Gruppen streuen die Werte anfangs sehr stark, jedoch zum Zeitpunkt  $t_1$  hat die Streuung absolut gesehen abgenommen, bei der Östrogengruppe stärker als bei der Cyproteronacetatgruppe.

Östrogene unterdrückten also die Testosteronplasmawerte zuverlässiger auf ein bestimmtes Niveau.

Zwischen  $t_1$  und  $t_2$  erfährt der Testosteronspiegel keine signifikante Änderung mehr, nur die Streuung der Werte nimmt wieder zu.

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Mittelwerte gehen aus Abb. 4. und 5. hervor.

##### b) Dihydrotestosteron (Abb. 6. und 7.)

Die zum Zeitpunkt  $t_1$  erniedrigten Werte sind nach 6 Monaten ( $t_2$ ) weiter abgesunken, bei der Östrogengruppe stärker als bei der Cyproteronacetatgruppe.

Mittelwerte und Streuungsmaße sind in Abb. 6. und 7. (Seite 30) aufgeführt.

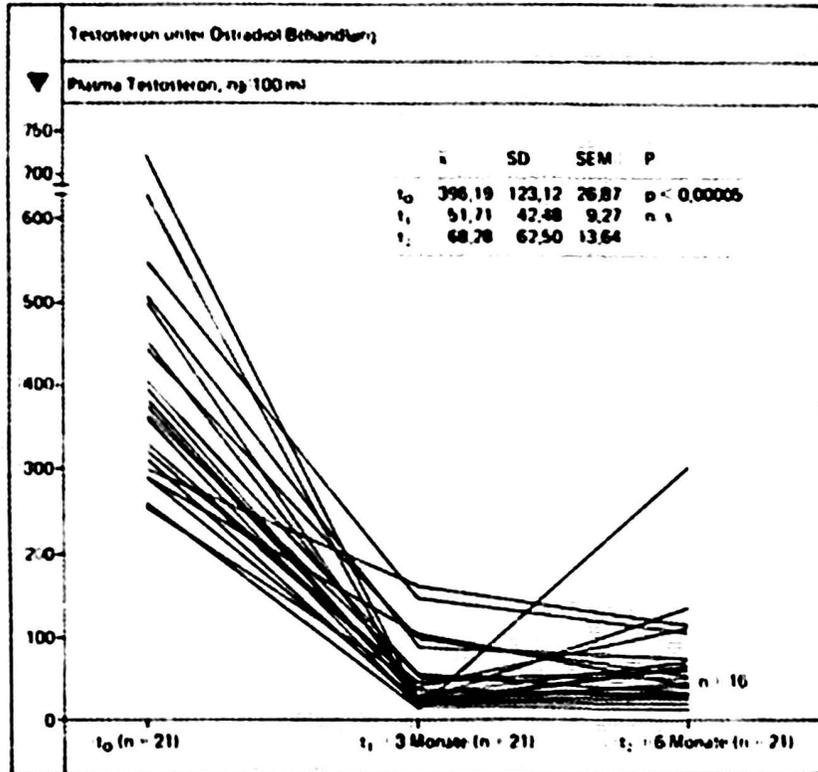


Abb. 4. Testosteron unter Östradiolbehandlung

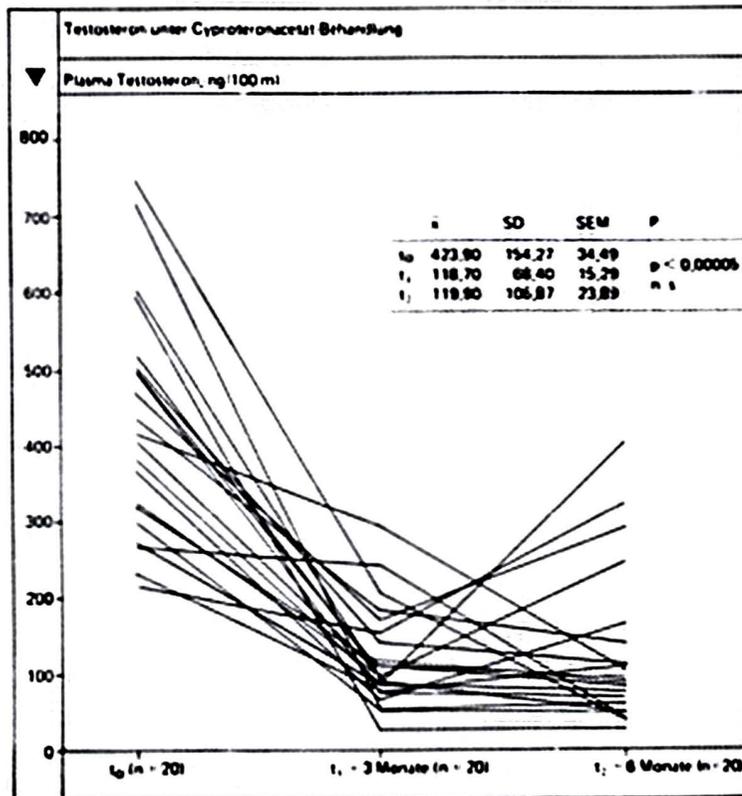


Abb. 5. Testosteron unter Cyproteronacetatbeh.

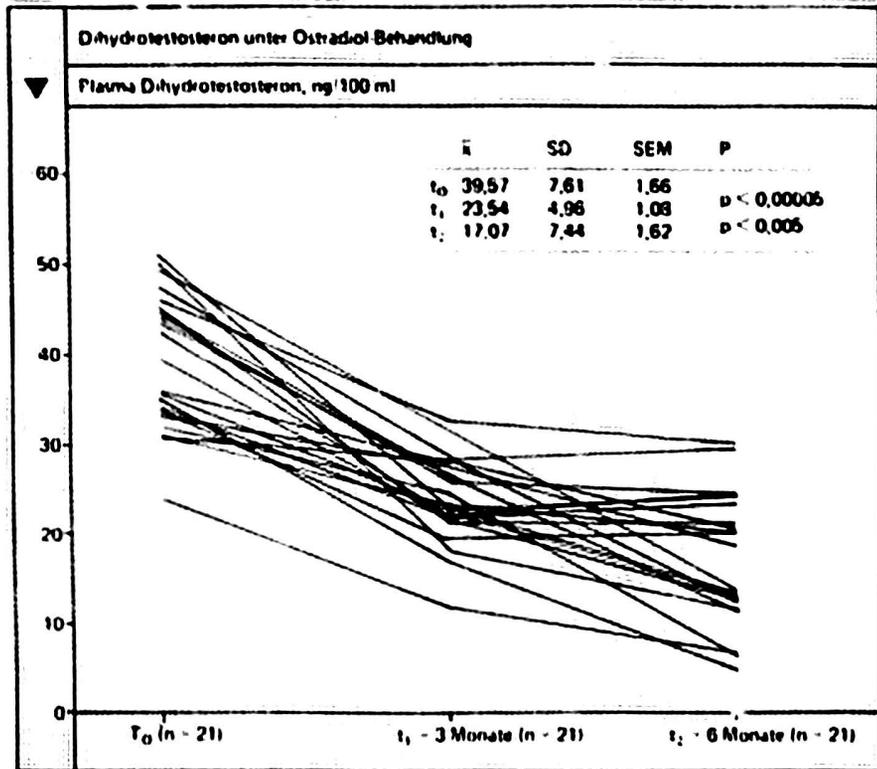


Abb. 6. Dihydrotestosteron unter Östradiolbehandl.

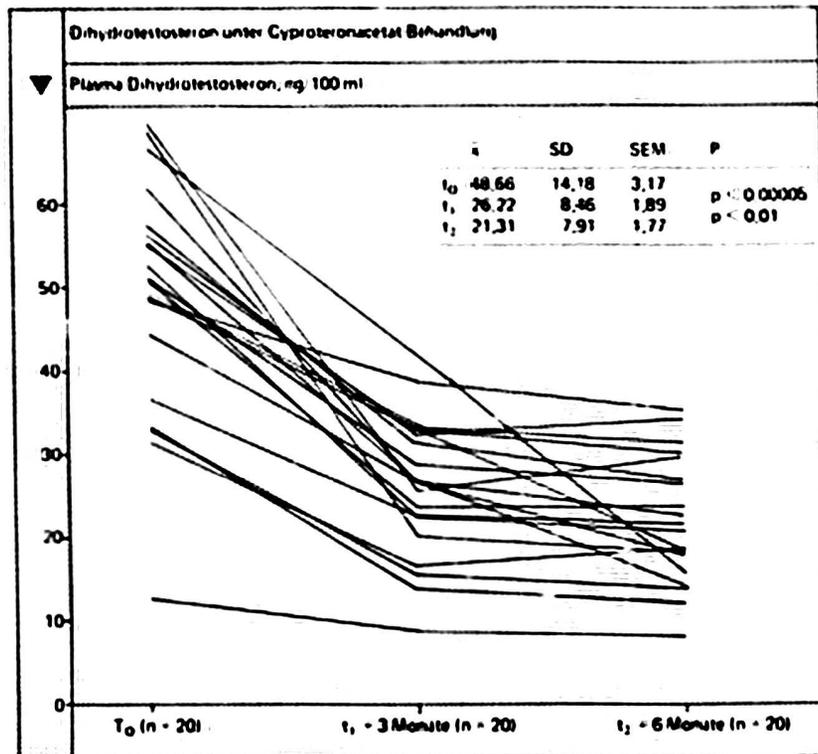


Abb. 7. Dihydrotest. unter Cyproteronacetatbeh.

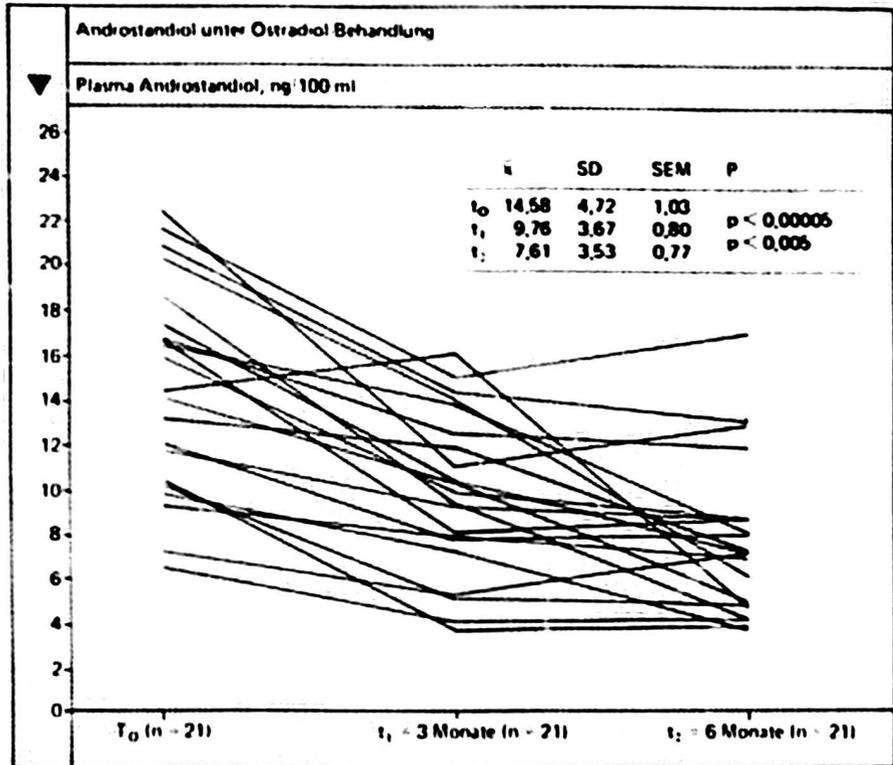


Abb. 8. Androstendiol unter Östradiolbehandlung

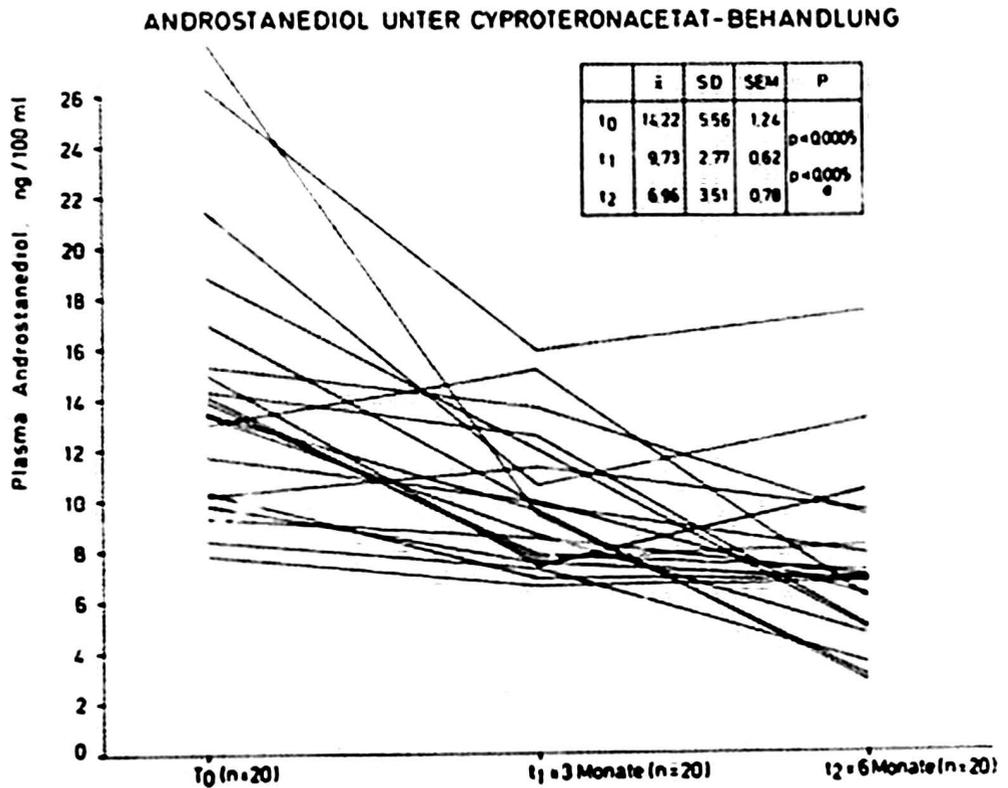


Abb. 9. Androstendiol unter Cyproteronacetatbeh.

c) Androstandiol (Abb. 8. und 9.)

Auch die Androstandiolwerte sind nach 3 Monaten hochsignifikant erniedrigt und sinken bis zum 6. Monat in beiden Gruppen auf die Hälfte des Ausgangswertes ab.

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Mittelwerte gehen aus Abb. 8. und 9. (Seite 31) hervor.

d) Östradiol (Abb. 10. und 11.)

Bei der Östrogengruppe zeigt sich, bedingt durch die exogene Zufuhr von Östradiolundecylat, zum Zeitpunkt  $t_1$  ein massiver Anstieg des Plasmawertes auf das 10 bis 20 fache, der sich in den folgenden drei Monaten noch verstärkt, jedoch nicht mehr signifikant. Das Fehlen der statistischen Signifikanz ist auf die sprunghaft zunehmende Streubreite der Werte zurückzuführen.

In der Cyproteronacetatgruppe wird Plasma-Östradiol nicht signifikant verändert.

Statistische Werte siehe Abb. 10 und 11. (Seite 33).

e) Progesteron (Abb. 12. und 13.)

In beiden Behandlungsgruppen ist nach Behandlungsbeginn ein signifikanter Abfall des Hormonmittelwertes zu verzeichnen, der sich nach drei Monaten jedoch nicht weiter signifikant verändert.

Mittelwerte und Streuungsmaße sind in Abb. 12. und 13. (Seite 34) aufgelistet.

f) Prolaktin (Abb. 14. und 15.)

Der Prolaktinspiegel steigt in beiden Gruppen nach Therapiebeginn sprunghaft auf das Doppelte bis Dreifache, begleitet von einer zunehmenden Streuung der Werte in der Östrogengruppe.

Zwischen den Zeitpunkten  $t_1$  und  $t_2$  ergeben sich keine weiteren signifikanten Änderungen.

Statistik siehe Abb. 14. und 15. (Seite 35).

g) Luteinisierendes Hormon (Abb. 16. und 17.)

Es zeigt sich in beiden Gruppen zunächst ein Abfall auf

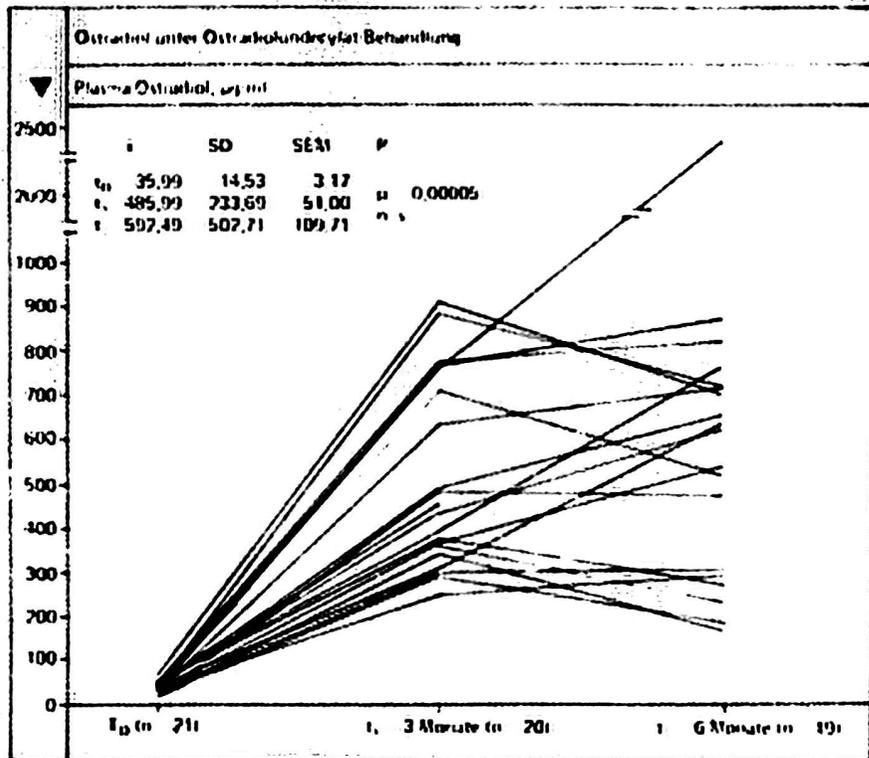


Abb. 10. Östradiol unter Östradiolundecylatbeh.

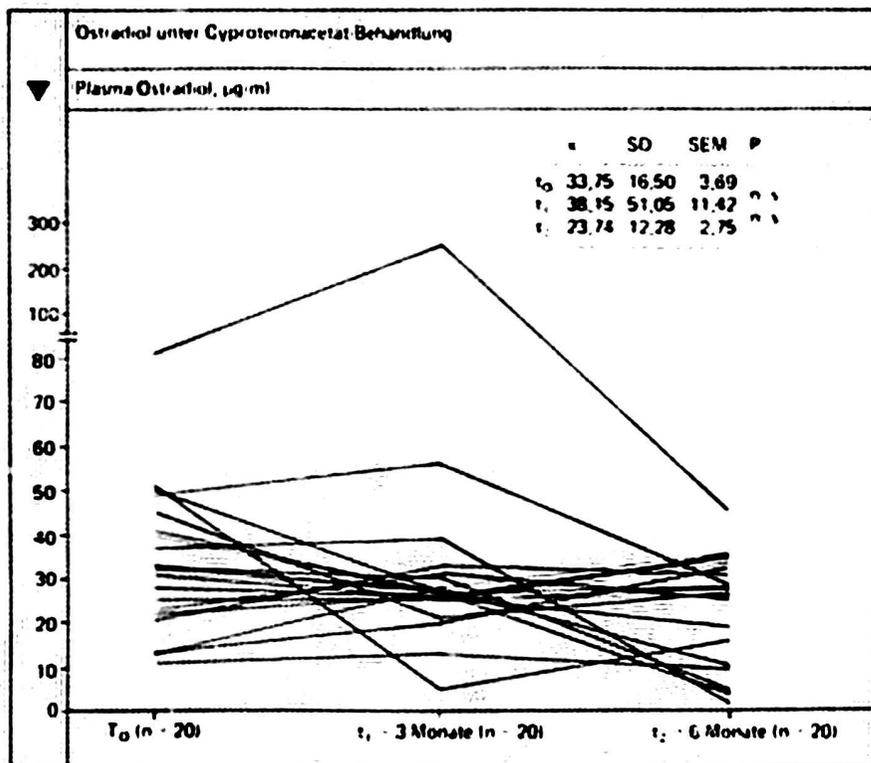


Abb. 11. Östradiol unter Cyproteronacetatbeh.

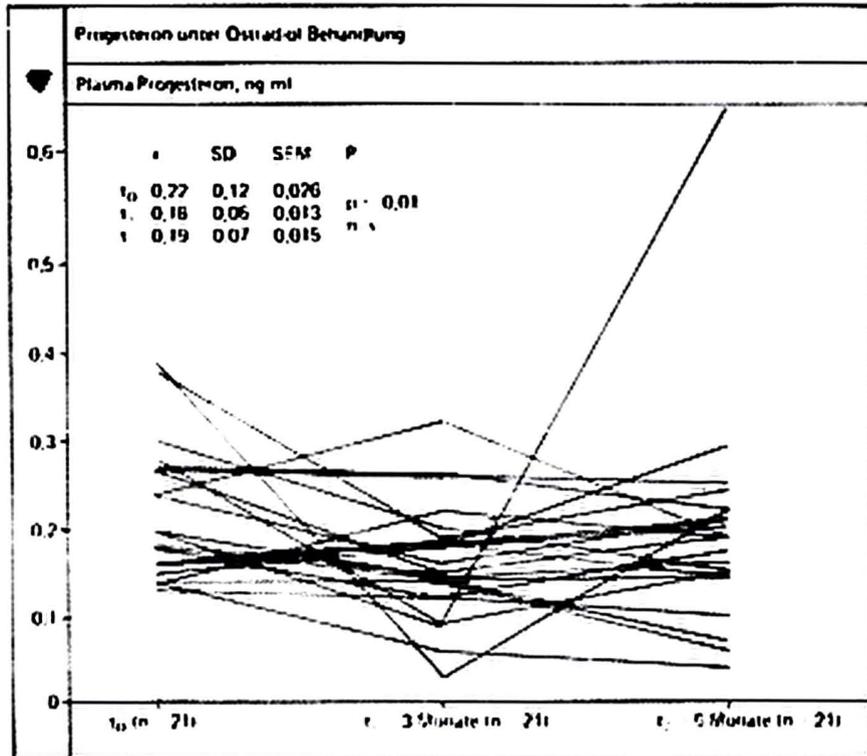


Abb. 12. Progesteron unter Östadiolbehandlung

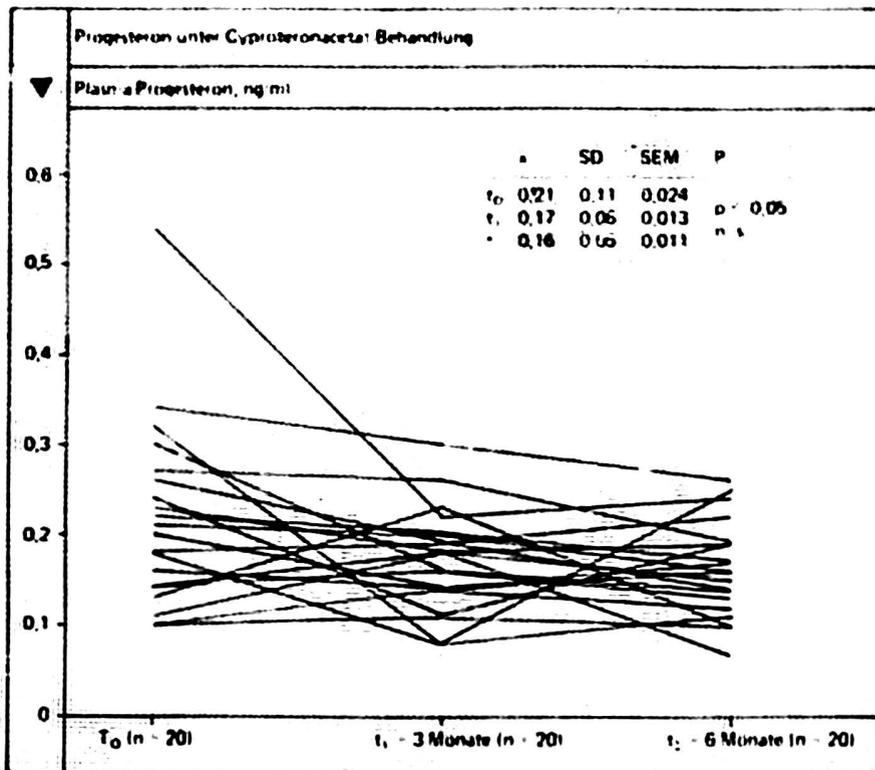


Abb. 13. Progesteron unter Cyproteronacetatbeh.

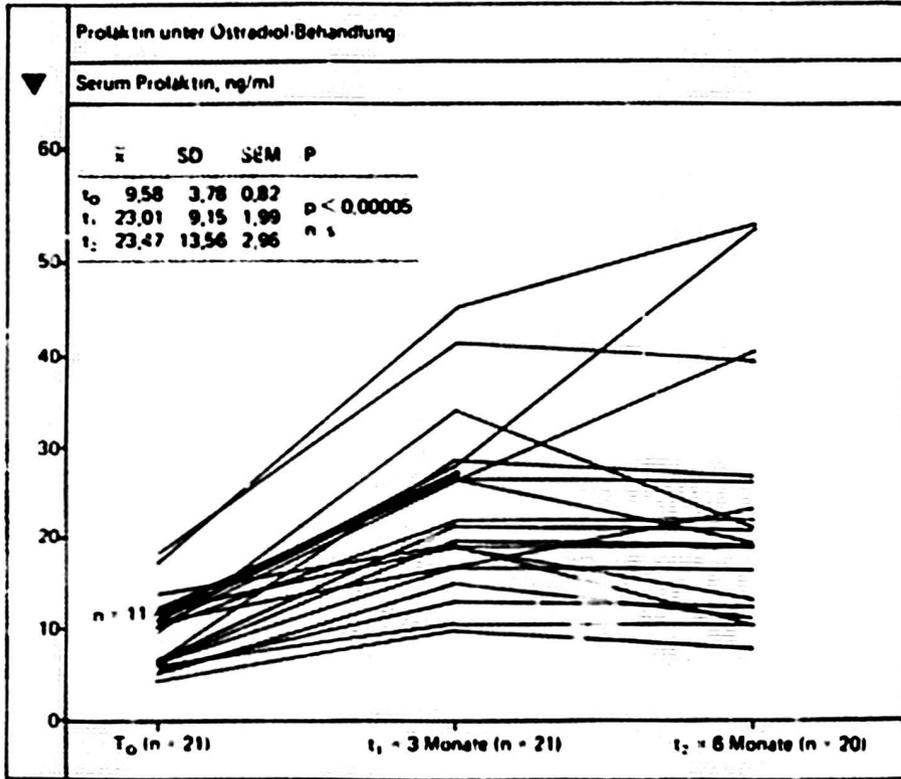


Abb. 14. Prolaktin unter Östradiolbehandlung

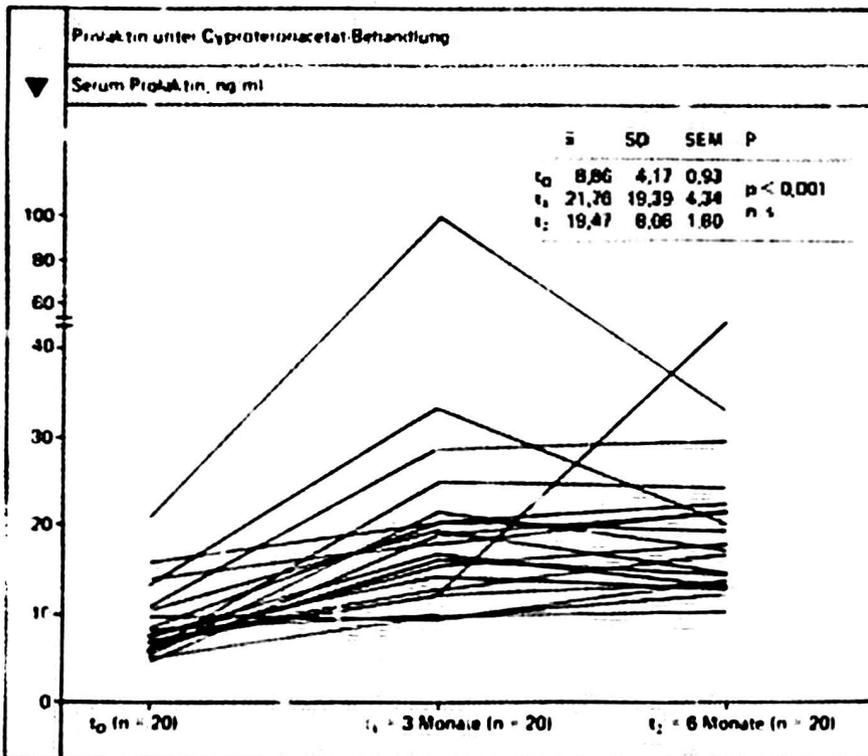


Abb. 15. Prolaktin unter Cyproteronacetatbeh.

ca. 30 - 50 % des Ausgangswertes, der jedoch in der Antiandrogengruppe nicht so ausgeprägt ist (zudem weisen hier die Personen mit von vorneherein niedrigen LH-Werten eher eine Erhöhung des Plasmaspiegels auf).

Der Anstieg des LH zwischen dem 3. und 6. Monat ist nur in der Östrogengruppe signifikant.

Hormonverlauf und Statistik siehe Abb. 16. und 17. (Seite 37).

h) Follikel stimulierendes Hormon (Abb. 18. und 19.)

Hier bieten beide Gruppen ein unterschiedliches Bild.

"Östradiol" zeigt einen hochsignifikanten Abfall bei beinahe allen Patienten auf Werte um 2,9 mU/ml mit einer trichterförmigen Einengung der Streubreite der FSH-Werte. Nach 3 Monaten erfolgt ein aus Abb. 18. nicht eindeutig sichtbarer, aber in der Statistik signifikanter Anstieg. In der Gruppe Cyproteronacetat sinken die Werte weniger deutlich ( $p < 0,01$ ) und bleiben bei erheblicher Streuung zwischen 3 und 6 Monaten relativ unverändert.

Mittelwerte und Streuungsmaße gehen aus Abb. 18. und 19. (Seite 38) hervor.

i) SHBG (Abb. 20. und 21.)

Bei den mit Östradiol behandelten Patienten läßt sich parallel zum steigenden Östradiolspiegel ein entsprechend hochsignifikanter Anstieg des SHBG über den gesamten Therapie-Zeitraum beobachten (siehe 1.2.4. Seite 6).

Die Werte steigen dabei insgesamt auf das Doppelte.

In der Cyproteronacetatgruppe bleiben die SHBG-Spiegel bis auf einen leichten Anstieg nach 3 Monaten weitgehend konstant.

Werte der Statistik siehe Abb. 20. und 21. (Seite 39).

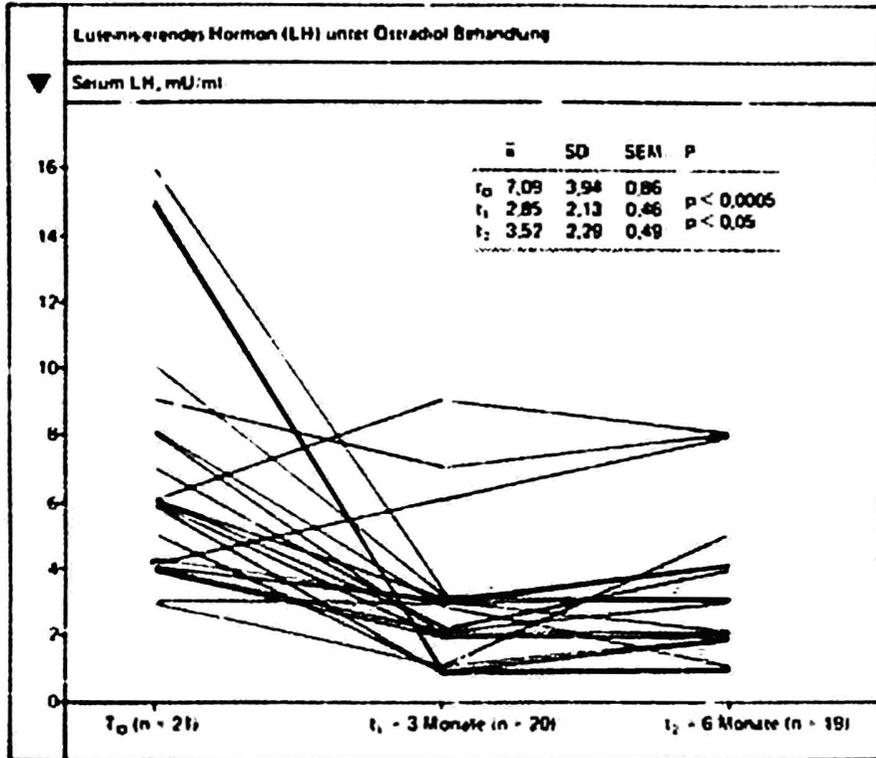


Abb. 16. LH unter Östradiolbehandlung

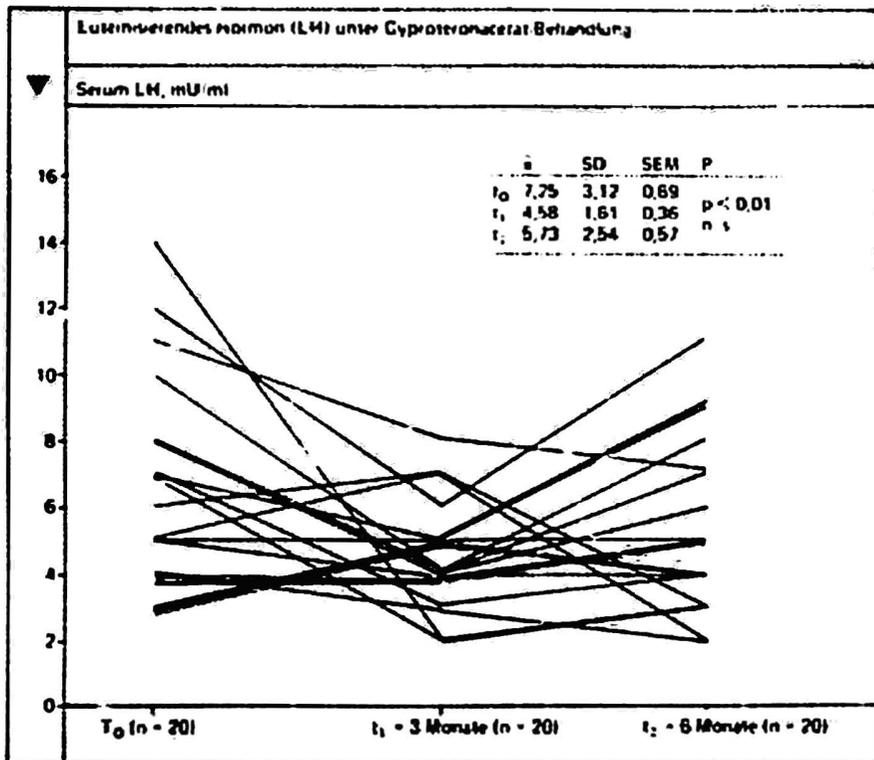


Abb. 17. LH unter Cyproteronacetatbehandlung

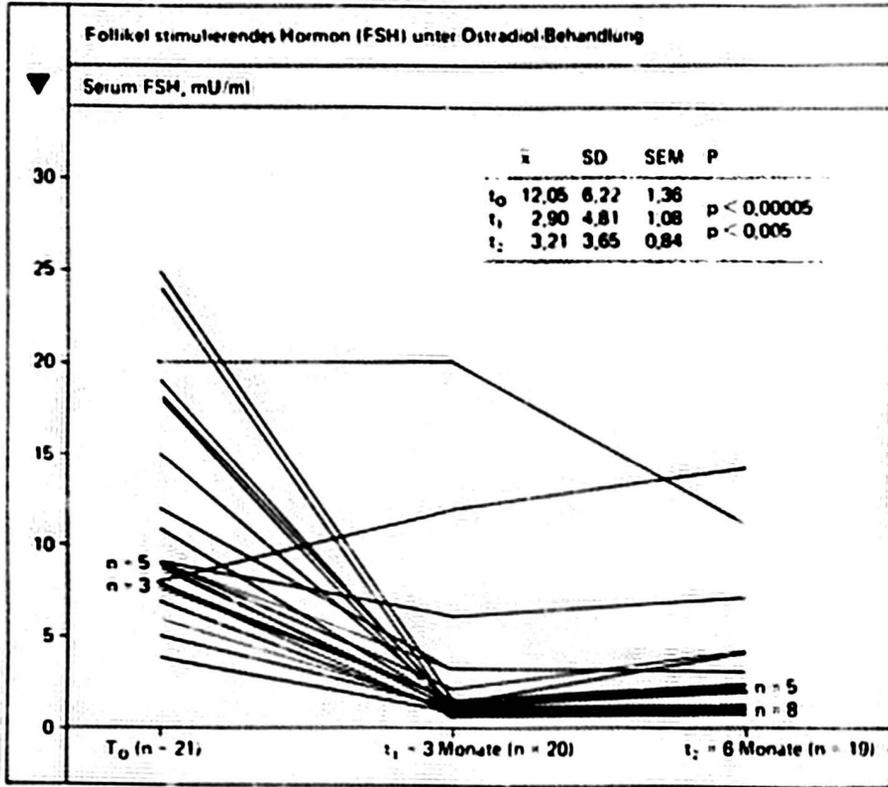


Abb. 18. FSH unter Östradiolbehandlung

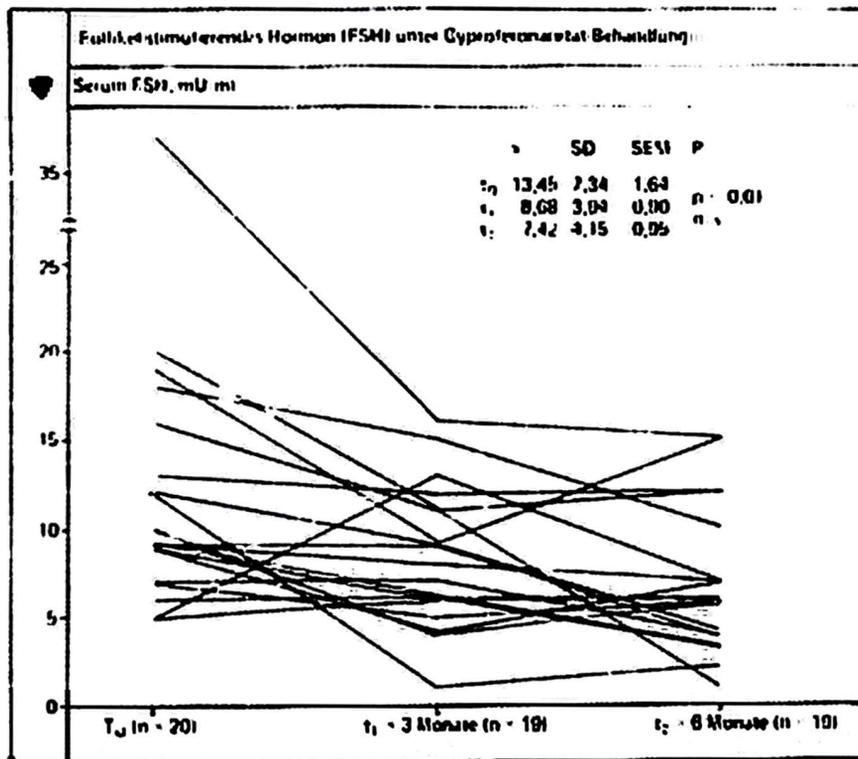


Abb. 19. FSH unter Cyproteronacetatbehandlung

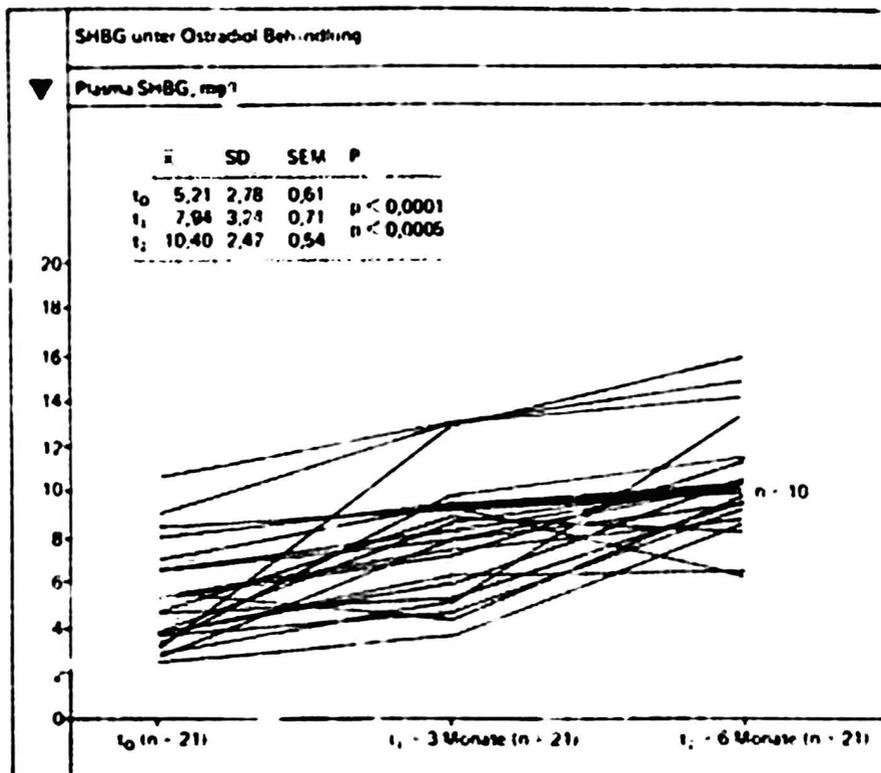


Abb. 20. SHBG unter Östradiolbehandlung

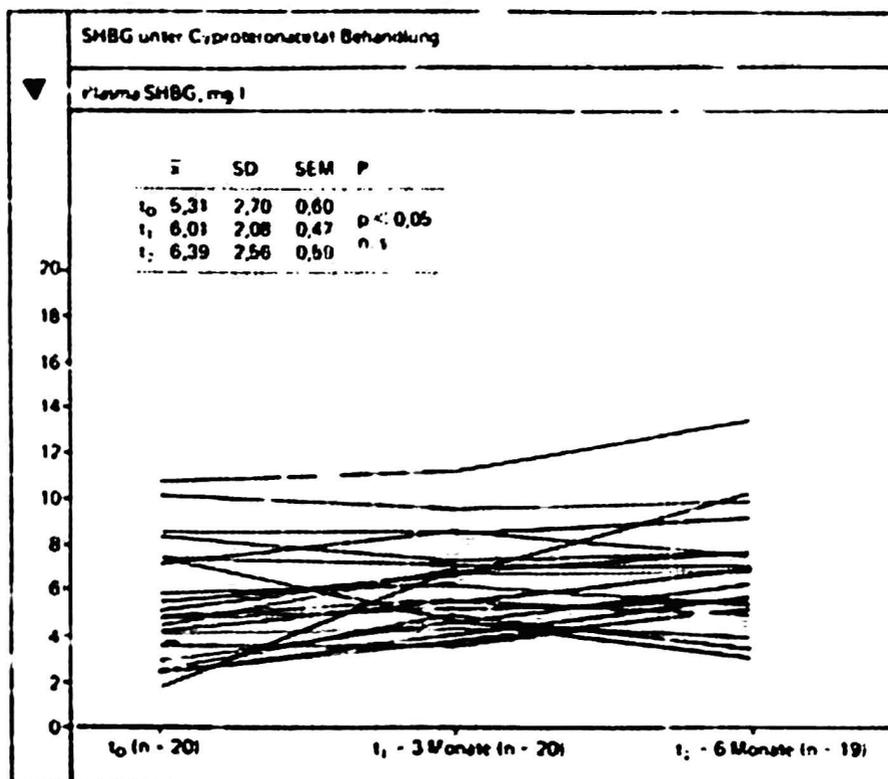


Abb. 21. SHBG unter Cyproteronacetatbehandlung

### 2.3.2.2. Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

In den Tabellen 2., 3. und 4. (Seite 40, 41 und 42) ist neben Mittelwerten und Streuungsstatistik der neun gemessenen Hormonparameter auch eine Summe der drei Androgenmittelwerte (Testosteron + DHT + Andiol) aufgeführt, um festzustellen, ob die androgen wirksamen Hormone sich insgesamt unter der Therapie unterschiedlich verhalten.

Vor Behandlungsbeginn ( $t_0$ ) zeigen sich bei mäßig differierenden Hormonmittelwerten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen: (Tab. 2.).

Hormone vor Behandlung ( $t_0$ )							
	Ostradiol-Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat-Behandlung (n = 20)			
Hormon	$\bar{x}$	SU	SEM	$\bar{x}$	SD	SEM	P
Testosteron, ng/100 ml	396,19	123,12	26,87	423,90	154,27	34,49	n. s.
Dihydrotestosteron, ng/100 ml	39,57	7,61	1,06	48,66	14,18	3,17	n. s.
Androstandiol, ng/100 ml	14,58	1,72	1,03	14,22	5,56	1,24	n. s.
Ostradiol, $\mu$ g/ml	35,99	14,53	3,17	33,75	16,50	3,09	n. s.
Progesteron, ng/ml	0,22	0,12	0,026	0,21	0,11	0,021	n. s.
Prolaktin, ng/ml	9,58	3,78	0,82	8,86	4,17	0,93	n. s.
LH, mU/ml	7,09	3,94	0,86	7,25	3,12	0,69	n. s.
FSH, mU/ml	12,05	6,22	1,36	13,45	7,34	1,64	n. s.
SHBG, mg/l	5,21	2,78	0,61	5,31	2,70	0,60	n. s.
$\Sigma$ Testosteron + Dihydrotestosteron + Androstandiol ng/100 ml	450,35	125,49	27,39	492,28	157,73	35,27	n. s.

Tab. 2. Hormone vor Behandlung ( $t_0$ )

Nach drei Monaten ( $t_1$ ) zeigen sich jedoch deutliche (teilweise unter 2.3.2.1. schon erwähnte) Unterschiede im Verhalten der Hormonplasmaspiegel (Tab. 3.).

Hormone 3 Monate nach Behandlung (t <sub>1</sub> )							
Hormon	Östradiol-Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat- Behandlung (n = 20)			P
	$\bar{x}$	SD	SEM	$\bar{x}$	SD	SEM	
Testosteron, ng/100 ml	51,71	42,48	9,27	118,70	68,40	15,29	< 0,0005
Dihydrotestosteron, ng/100 ml	23,54	4,96	1,08	26,72	8,46	1,89	n. s.
Androstandiol, ng/100 ml	9,76	3,67	0,80	9,73	2,77	0,62	n. s.
Östradiol, µg/ml	485,98	233,69	51,00	38,15	51,05	11,42	< 0,00001
Progesteron, ng/ml	0,16	0,06	0,013	0,17	0,06	0,013	n. s.
Prolaktin, ng/ml	23,01	9,15	1,99	21,76	19,39	4,34	n. s.
LH, mU/ml	2,95	2,13	0,46	4,58	1,61	0,36	< 0,008
FSH, mU/ml	2,90	4,81	1,08	8,68	3,94	0,90	< 0,0003
SHBG, mg/l	7,94	3,24	0,71	6,01	2,08	0,47	< 0,02
Σ Testosteron + Dihydro- testosteron + Androstandiol ng/100 ml	85,03	41,91	9,15	122,26	70,35	15,73	< 0,01

Tab. 3. Hormone 3 Monate nach Behandlung (t<sub>1</sub>)

Testosteron fällt unter Östradiolbehandlung weitaus stärker ab als nach Cyproteronacetatbehandlung ( $p < 0,0005$ ), der Abfall von DHT und Adiol ist in beiden Gruppen annähernd gleich.

Der Östradiolspiegel ist bei den mit Östrogenen therapierten Patienten exogen erwartungsgemäß erheblich erhöht im Vergleich zur anderen Gruppe ( $p < 0,00001$ ).

Progesteron fällt und Prolaktin steigt in beiden Gruppen ohne statistisch verifizierbaren Unterschied.

LH zeigt in der Östradiolgruppe einen stärker ausgeprägten Abfall ( $p < 0,0008$ ), da der Wirkungsmechanismus der Östrogenapplikation über die Alteration des hypophysären Feedback erfolgt. Dieses läßt sich auch an dem im Vergleich zur Cyproteronacetatgruppe hochsignifikant ( $p < 0,0003$ ) niedrigeren FSH-Spiegel ablesen.

Da Östradiol die Synthese des SHBG stimuliert, steigt die

Konzentration dieses Proteins in dieser Gruppe stärker ( $p < 0,02$ ).

Der signifikante Unterschied im Androgensummenwert ( $85,03 \pm 4,91$  versus  $122,26 \pm 70,35$  ng/ml) entsteht hauptsächlich durch das quantitative Überwiegen der Testosteronkonzentration bei der Addition der drei Werte.

Hormone 6 Monate nach Behandlung ( $t_2$ )							
Hormon	Östradiol-Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat-Behandlung (n = 20)			P
	$\bar{x}$	SD	SEM	$\bar{x}$	SD	SEM	
Testosteron, ng/100 ml	68,28	62,50	13,64	119,80	106,87	23,89	< 0,05
Dihydrotestosteron, ng/100 ml	17,07	7,44	1,62	21,31	7,91	1,77	n. s.
Androstendiol, ng/100 ml	7,61	3,53	0,77	6,96	3,51	0,78	n. s.
Östradiol, pg/ml	592,49	502,71	109,71	23,74	12,28	2,76	< 0,00001
Progesteron, ng/ml	0,19	0,07	0,015	0,16	0,05	0,011	n. s.
Prolaktin, ng/ml	23,47	13,56	2,96	19,47	8,06	1,80	n. s.
LH, mU/ml	3,52	2,29	0,49	5,73	2,54	0,57	< 0,02
FSH, mU/ml	3,21	3,65	0,84	7,42	4,15	0,95	< 0,004
SHBG, mg/l	10,40	2,47	0,54	6,39	2,56	0,59	< 0,00001
$\Sigma$ Testosteron + Dihydrotestosteron + Androstendiol ng/100 ml	95,18	68,66	14,98	154,52	110,07	24,61	< 0,05

Tab. 4. Hormone 6 Monate nach Behandlung ( $t_2$ )

Nach sechs Monaten ( $t_2$ ) haben sich die Unterschiede in den Hormonwerten außer Östradiol und SHBG in ihren Signifikanzen weitgehend verringert, vor allen bei Testosteron, LH und FSH (Tab. 4.).

Die Differenz der SHBG-Werte hat durch den Anstieg in der Östradiolgruppe erheblich zugenommen ( $p < 0,00001$ ).

### 2.3.3. Hormonquotienten während der Behandlung

Um die Situation der metabolischen Hormonveränderungen und Wirkmechanismen genauer zu erfassen, wurden folgende Hormonwerte miteinander in Beziehung gesetzt:

a) Testosteron/DHT

Dieses Verhältnis reflektiert umgekehrt proportional die Aktivität der  $5\alpha$ -Reduktase, d.h. ein Abfall des Quotienten bedeutet eine verstärkte  $5\alpha$ -Reduktaseaktivität, ein Anstieg eine verminderte Enzymaktivität.

b) DHT/Adiol

Dieses Verhältnis stellt, ebenfalls umgekehrt proportional, ein Maß für die Aktivität der  $3\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenase dar.

c) Testosteron/Adiol

Dieser Quotient ist ein Maß für den Nettostoffwechsel von Testosteron zu Adiol. Er reflektiert die Summe der Aktivitäten der  $5\alpha$ -Reduktase und  $3\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenase.

d) Testosteron/Östradiol

Wie in der Einleitung erwähnt, spielt dieses Verhältnis eine zentrale Rolle bei der Karzinomentstehung. Änderungen dieses Quotienten geben Auskunft über den Testosteronabbau (Seite 4) und die LH-Ausschüttung durch die Hypophyse (Seite 5). Vor allem aber beeinflusst diese Relation die SHBG-Synthese und damit die spezifische Bindungskapazität für die Androgene im Plasma (Seite 6).

e) Testosteron/Prolaktin

Die Zusammenhänge dieser beiden Hormone sind unter 1.4. (Seite 10) ausführlich dargestellt.

Das Verhältnis reflektiert die prostatistische Utilisation des Testosterons, die entscheidend durch Prolaktin gesteuert wird (Membran- und Enzymeffekt).

f) Prolaktin/Östradiol

Dieses Verhältnis ergibt sich aus dem in 1.6.2. (Seite 17)

beschriebenen Zusammenhang einer Prolaktinstimulation durch Östradiol; ein Abfall des Quotienten führt demnach zu einer verstärkten Prolaktinsekretion.

g) Testosteron/LH

Dieser Quotient ist ein Parameter für das Ausmaß der hypophysären Stimulation der Testosteronbiosynthese (Hypophysen-Gonaden-Achse).

Hier läßt sich insbesondere der therapeutische Eingriff im Sinne einer Supprimierung der Hypophysentätigkeit ablesen, wie er sowohl für Östradiolundecylat, als auch für Cyproteronacetat nachgewiesen ist.

f) Testosteron + DHT + Adiol/Prolaktin

Ergänzend zu den im Verhältnis Testosteron/Prolaktin (siehe Seite 43) erfaßten Parametern wird hier die stimulierende Wirkung des Prolaktins auf die  $5\alpha$ -Reduktaseaktivität (im Sinne einer DHT-Erhöhung) miterfaßt.

Außerdem wurden diese Hormonrelationen patientenindividuell für die Zeitpunkte  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  als Quotienten berechnet, und die Gruppenmittelwerte dieser Quotienten mittels eines Student-t-Tests für ungepaarte Stichproben verglichen (Tab. 5., 6. und 7.; Seite 54 und 55).

Ergebnisse:

a) Testosteron/DHT (Abb. 22. - 26.)

Der Quotient dieser beiden Androgene fällt, bedingt durch die stärkere therapeutische Supprimierung des Testosteronspiegels, im Lauf der Behandlung ab. Dieser Effekt ist in der Östradiolgruppe ausgeprägter (Abb. 23. und 24.).

Keine der Korrelationen ergab nach Berechnung auf lineare Regression einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die Korrelationskoeffizienten schwankten zwischen  $r = 0,17$  und  $r = 0,32$  und sind zum Zeitpunkt  $t_2$  am höchsten.

b) Testosteron/Androstandiol (Abb. 27.)

Auch hier erklärt sich der Abfall des Quotienten in beiden Gruppen durch den niedrigen Testosteronspiegel nach Thera-

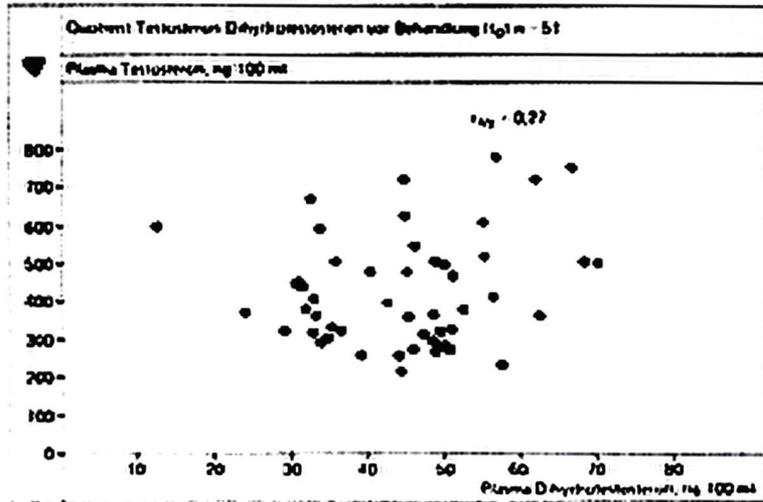


Abb. 22. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron vor Behandlung

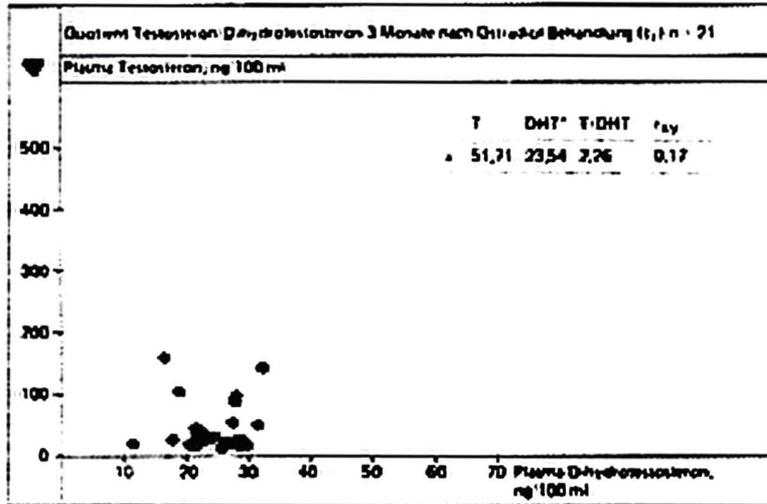


Abb. 23. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron 3 Monate nach Östradiolbehandlung

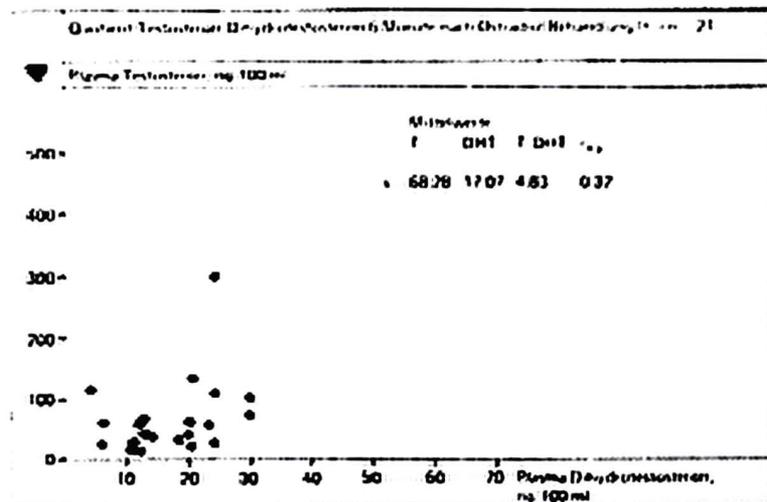


Abb. 24. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron 6 Monate nach Östradiolbehandlung

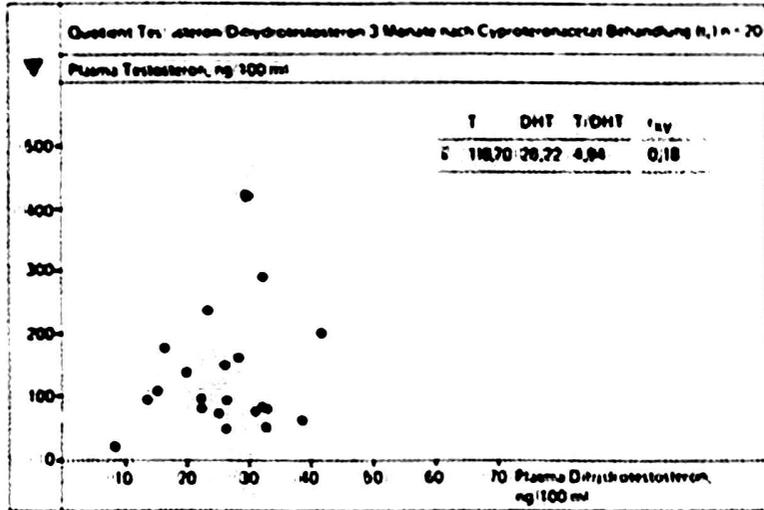


Abb. 25. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron 3 Monate nach Cyproteronacetatbehandlung

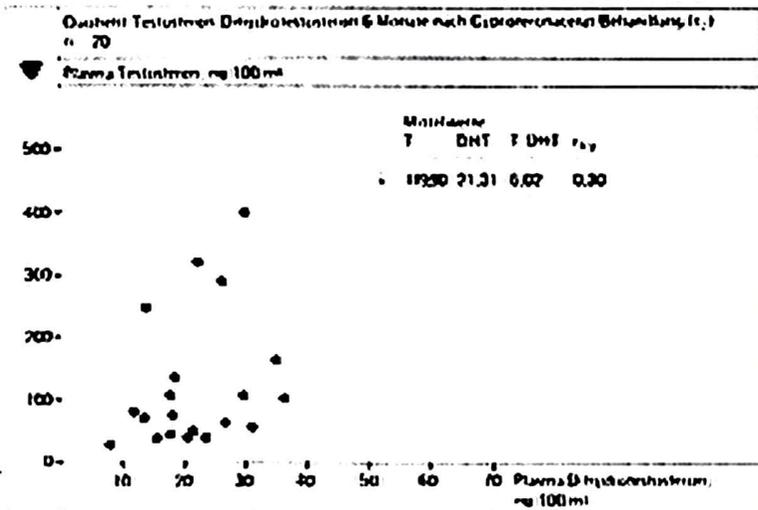


Abb. 26. Quotient Testosteron/Dihydrotestosteron 6 Monate nach Cyproteronacetatbehandlung

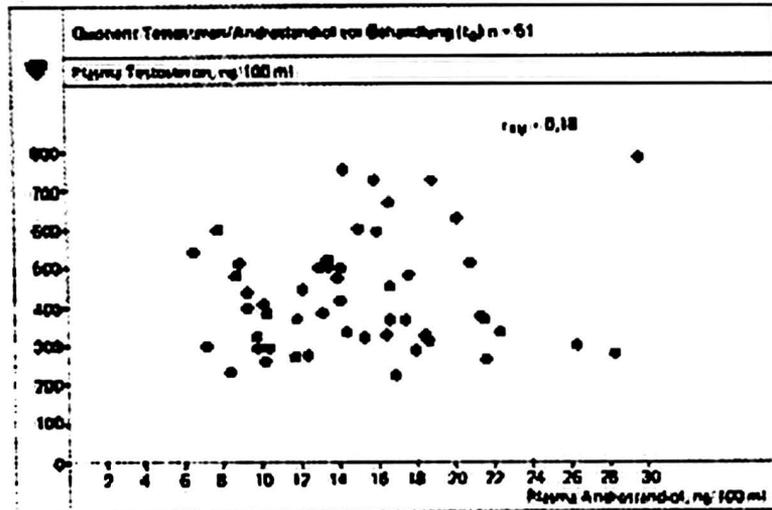


Abb. 27. Quotient Testosteron/Androstendiol vor Behandlung

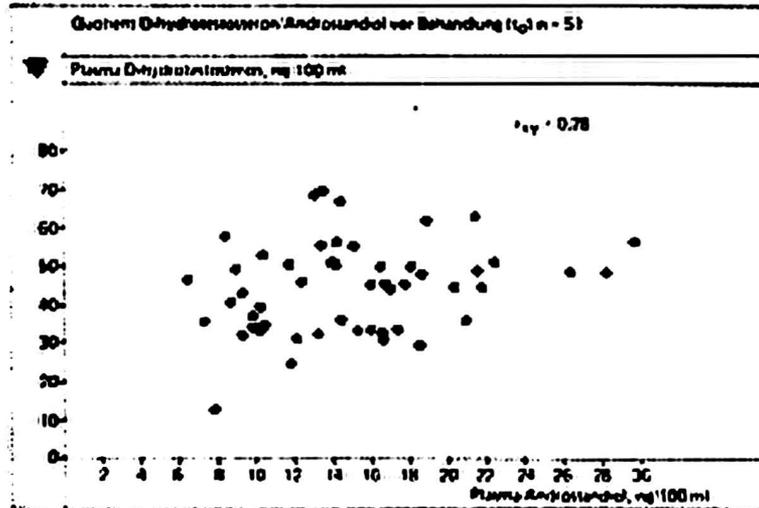


Abb. 28. Quotient Dihydrotestosteron/Androstendiol vor Behandlung

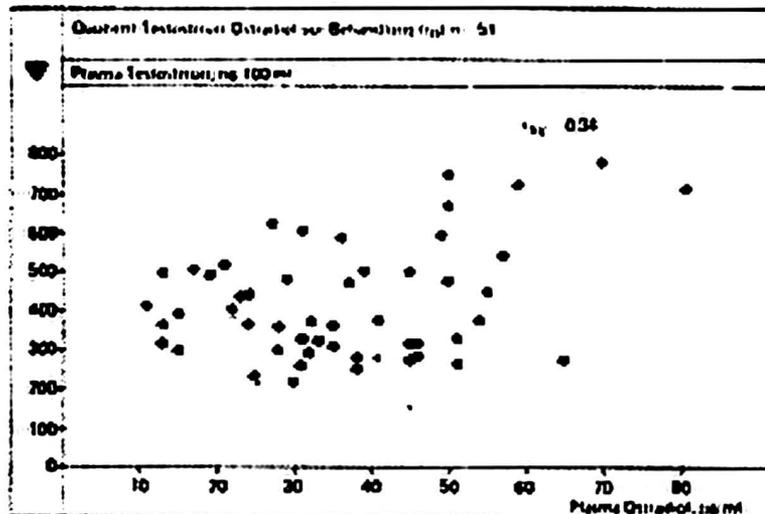


Abb. 29. Quotient Testosteron/Östrodol vor Behandlung

piebeginn. Da das Testosteron in der Östradiolgruppe stärker gesenkt wurde (siehe Tab. 3. und 4.), ist dementsprechend in dieser Gruppe auch der Quotient numerisch geringer.

Die extrem schwankenden Korrelationskoeffizienten lassen auf einen regellosen Zusammenhang schließen.

c) DHT/Androstandiol (Abb. 28., Seite 47)

Die DHT/Adiol-Relation bleibt in beiden Gruppen über den Therapieverlauf hinweg weitgehend unverändert. Der Korrelationskoeffizient ist in der Cyproteronacetat - gruppe nach sechs Monaten deutlich angestiegen ( $r = 0.23 \longrightarrow r = 0,42 (t_2)$  ).

d) Testosteron/Östradiol (Abb. 29., Seite 47)

Testosteronabfall und Östradiolanstieg lassen den Quotienten in der Östradiolgruppe nach 3 Monaten von 13,17 auf 0,40 schrumpfen.

Auch in der Antiandrogengruppe sinkt zunächst der Quotient auf die Hälfte, erreicht aber nach 6 Monaten wieder den ursprünglichen Wert, jedoch mit erheblich stärkerer Streuung.

Die Korrelationskoeffizienten bewegen sich nach anfangs positiven Werten beinahe ausschließlich im negativen Bereich.

e) Testosteron/Prolaktin (Abb. 30., Seite 49)

Auch hier führt der Testosteronabfall und der Prolaktinanstieg nach 3 und 6 Monaten zu einer erheblichen Verkleinerung des Quotienten, besonders in der Östradiolgruppe. Die negativen Korrelationskoeffizienten dokumentieren den gegenläufigen Zusammenhang.

f) Prolaktin/Östradiol (Abb. 31. - 36., Seite 49 - 52)

In dieser Relation bieten beide Gruppen ein unterschiedliches Bild.

Für die Östrogengruppe ergibt sich durch das starke numerische Anwachsen des Östradiolwertes (also des Nenners

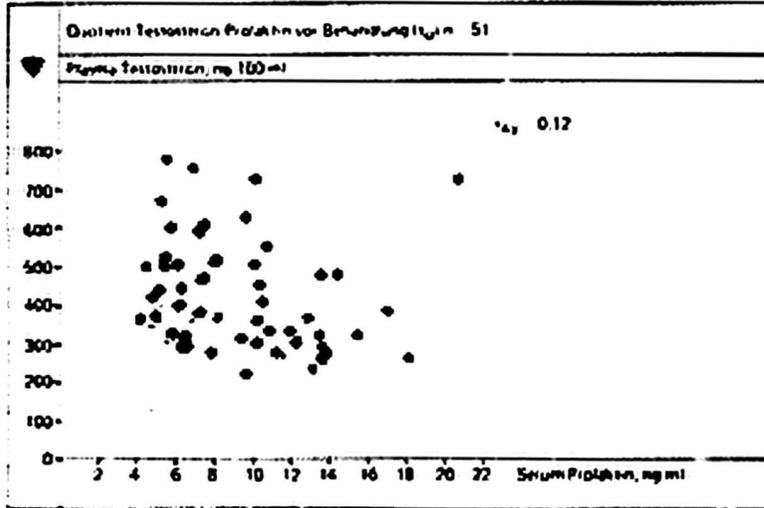


Abb. 30. Quotient Testosteron/Prolaktin vor Behandlung

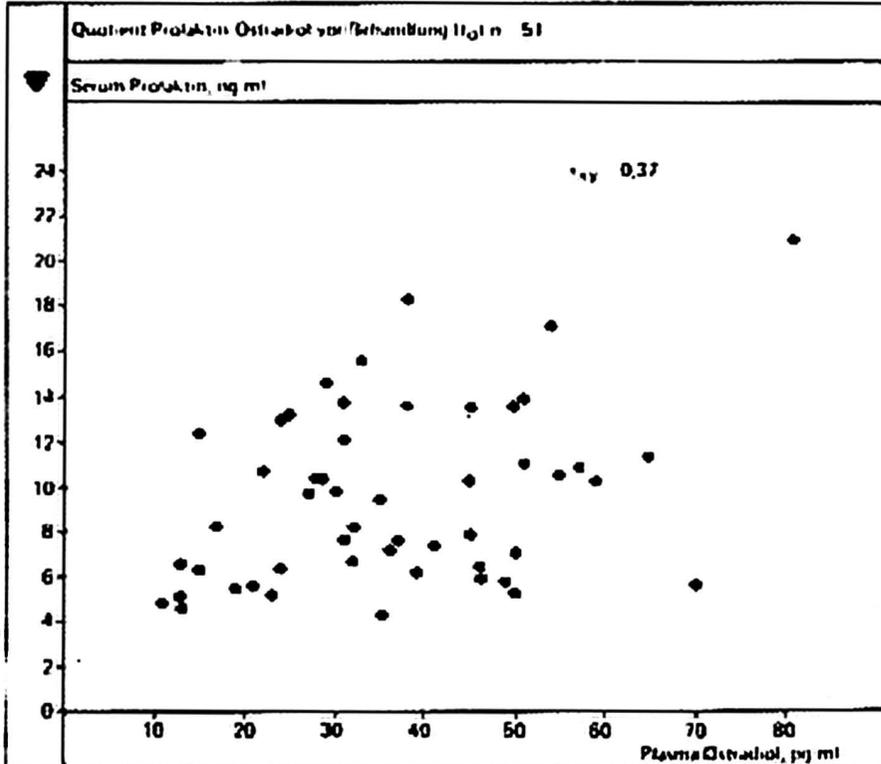


Abb. 31. Quotient Prolaktin/Östradiol vor Behandlung

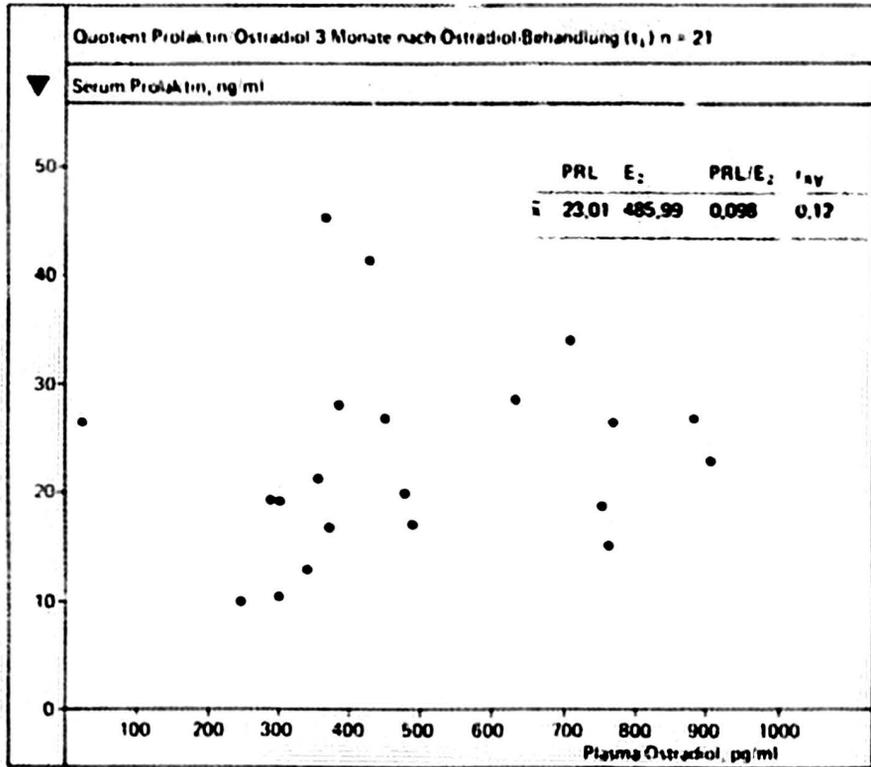


Abb. 32. Quotient Prolaktin/Östradiol  
3 Monate nach Östradiolbehandlung

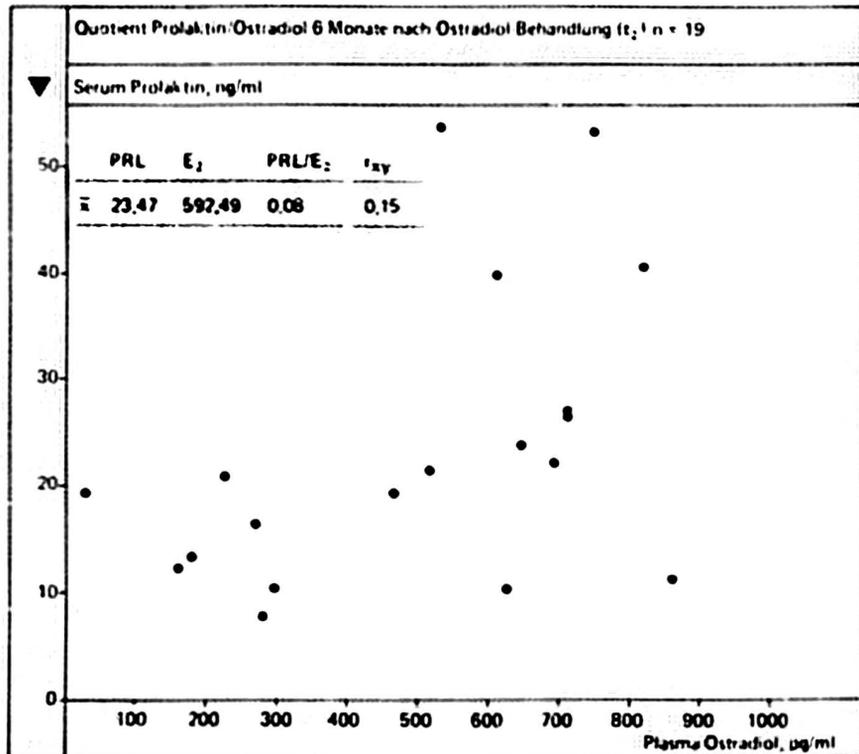


Abb. 33. Quotient Prolaktin/Östradiol  
6 Monate nach Östradiolbehandlung

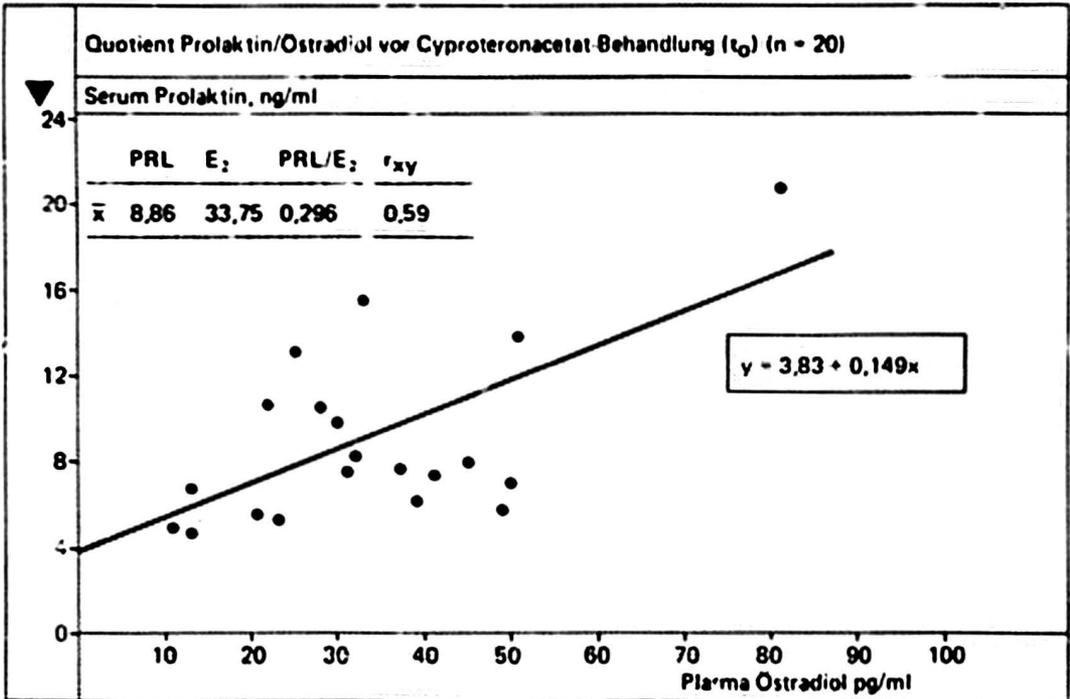


Abb. 34. Quotient Prolaktin/Östradiol vor Cyproteronacetatbehandlung

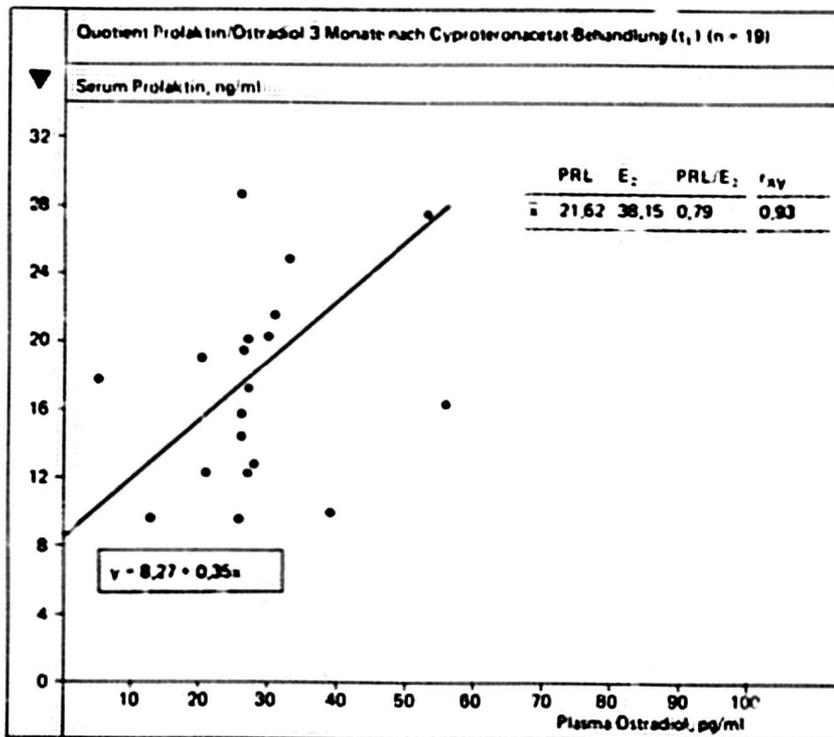


Abb. 35. Quotient Prolaktin/Östradiol 3 Monate nach Cyproteronacetatbehandlung

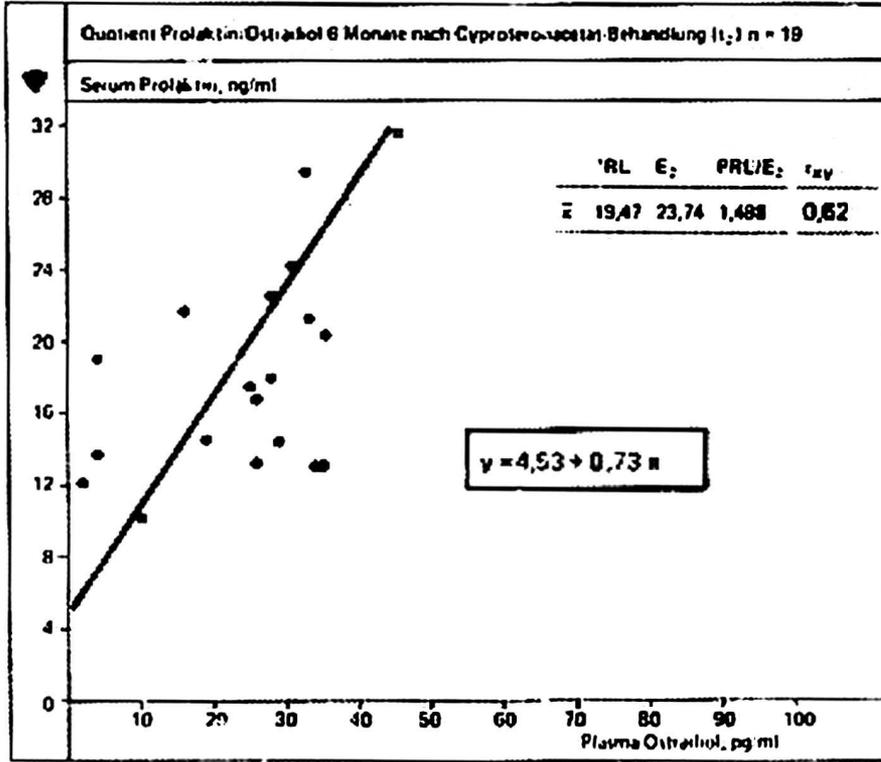


Abb. 36. Quotient Prolaktin/Östradiol 6 Monate nach Cyproteronacetatbehandlung

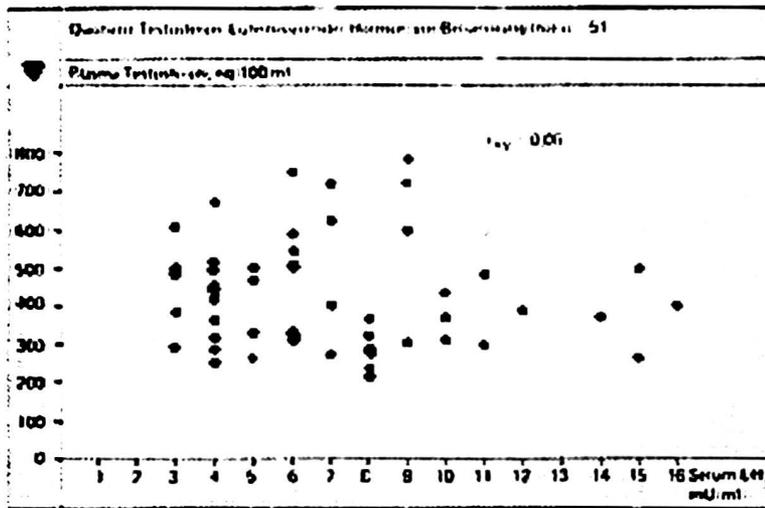


Abb. 37. Quotient Testosteron/Luteinisierendes Hormon vor Behandlung

### Quotient Prolaktin/Östradiol im Verlauf der Cyproteronacetat-Behandlung (n=19)

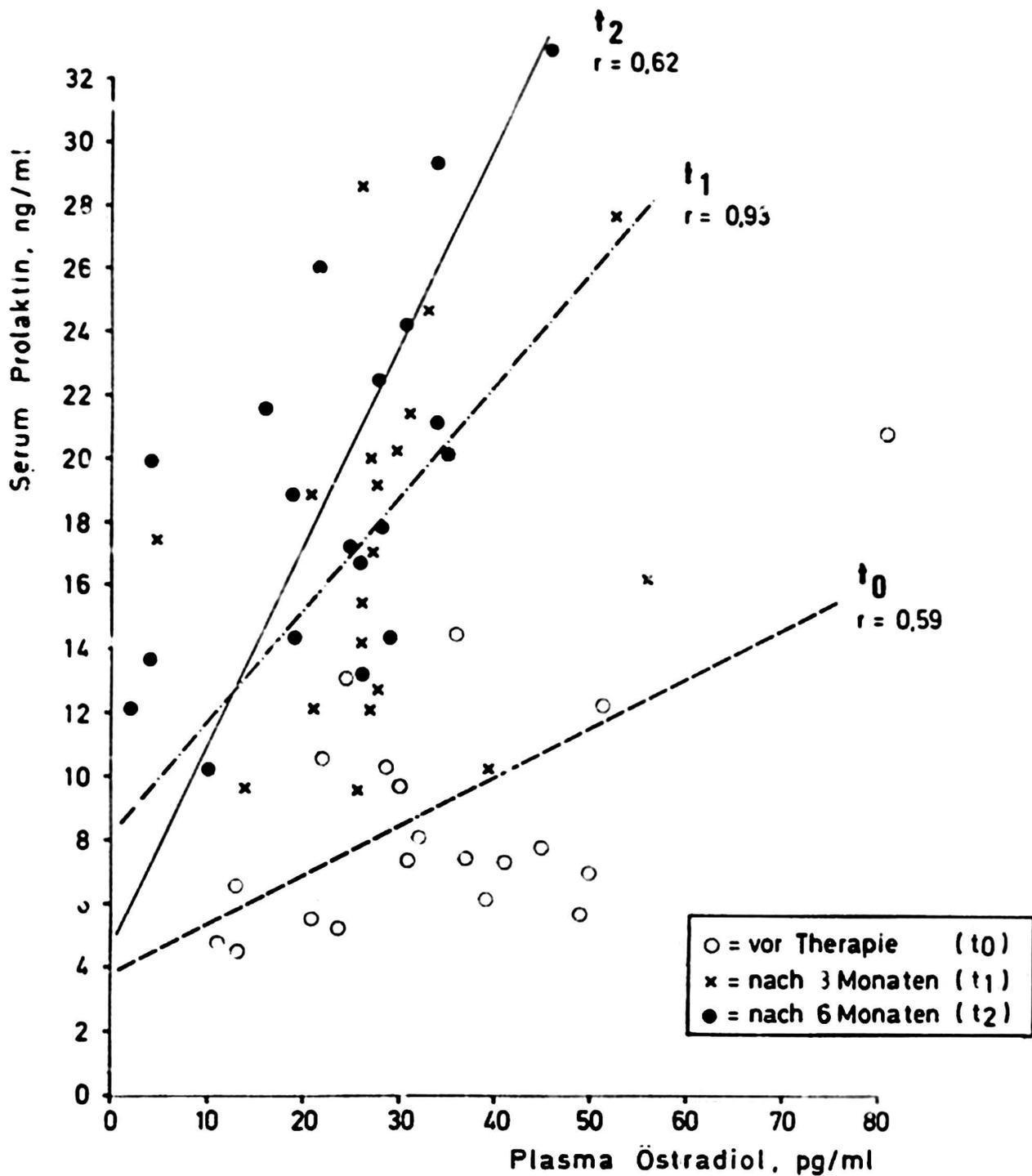


Abb. 36a. Quotient Prolaktin/Östradiol im Verlauf der Cyproteronacetat-  
behandlung; t<sub>0</sub> = ○ , t<sub>1</sub> = × , t<sub>2</sub> = ● .

der Relation) ein Absinken des Quotienten und außerdem eine Abnahme des korrelativen Zusammenhangs. Interessant ist das Ergebnis in der Cyproteronacetat - gruppe. Hier steigt der Quotient kontinuierlich von 0,296 auf 1,49 an. Die Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,59$  ( $t_0$ ),  $r = 0,93$  ( $t_1$ ) und  $r = 0,62$  ( $t_2$ ) weisen auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen beiden Hormonparametern hin (Abb. 34., 35. und 36., Seite 51 und 52).

g) Testosteron/LH (Abb. 37., Seite 52)

Beide Gruppen zeigen einen Abfall der T/LH-Relation. Zum Zeitpunkt  $t_2$  steigt der Quotient in der Östradiol- gruppe wieder an und auch die Streuung nimmt erheblich zu.

h) Testosteron + DHT + Andiol/Prolaktin (Abb. 38., Seite 53)

Diese Relation verhält sich durch das Dominieren des Testosteron gegenüber DHT und Andiol, sowohl in den Quo - tienten als auch in den Korrelationen, beinahe exakt wie die Testosteron/Prolaktin-Relation.

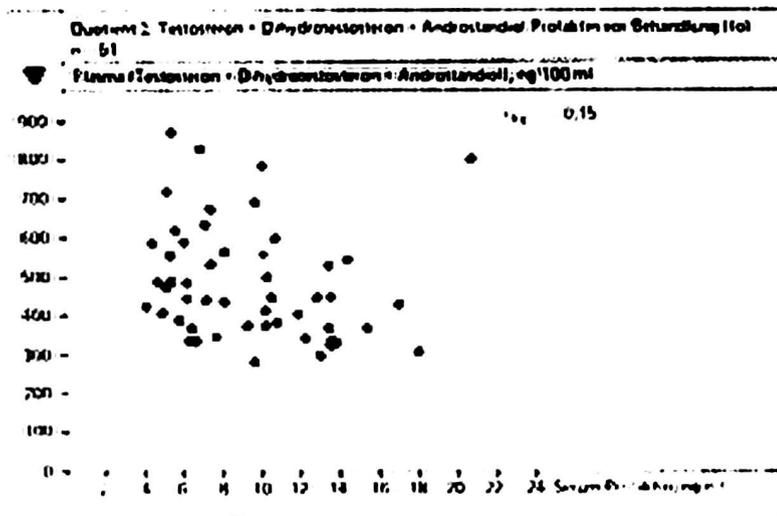


Abb. 38. Quotient  $\Sigma$  Testosteron + DHT + Androstadiol/ Prolaktin vor Behandlung

Hormon-Quotienten vor Behandlung ( $t_0$ )							
Quotient	Ostradiol-Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat- Behandlung (n = 20)			P
	$\bar{x}$	SD	$r_{xy}$	$\bar{x}$	SD	$r_{xy}$	
T/DHT	10,30	3,30	0,18	10,35	9,24	0,25	n. s.
T/Adiol	30,27	15,17	0,12	34,53	17,53	-0,15	n. s.
DHT/Adiol	3,01	1,26	0,35	3,76	1,51	0,23	n. s.
T/ $E_2$	13,17	7,28	0,27	15,46	9,44	0,42	n. s.
T/PRL	48,12	22,29	-0,13	58,21	32,03	-0,08	n. s.
PRL/ $E_2$	0,303	0,16	0,33	0,296	0,12	0,59	n. s.
T/LH	69,06	32,72	0,18	71,15	40,69	-0,22	n. s.
T+DHT+Adiol/ PRL	54,67	24,67	-0,13	66,53	34,86	-0,07	n. s.

Tab. 5. Hormonquotienten vor Behandlung ( $t_0$ )

Hormon-Quotienten 3 Monate nach Behandlung ( $t_1$ )							
Quotient	Ostradiol-Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat- Behandlung (n = 20)			P
	$\bar{x}$	SD	$r_{xy}$	$\bar{x}$	SD	$r_{xy}$	
T/DHT	2,26	2,07	0,17	4,94	9,87	0,18	< 0,01
T/Adiol	7,93	10,53	-0,53	13,25	8,56	-0,05	n. s.
DHT/Adiol	2,84	1,57	0,22	2,93	1,50	0,10	n. s.
T/ $E_2$	0,40	1,37	-0,21	6,82	10,76	-0,34	< 0,01
T/PRL	2,51	2,18	0,03	8,12	7,13	-0,34	< 0,01
PRL/ $E_2$	0,098	0,22	0,12	0,79	0,12	0,93	n. s.
T/LH	26,22	35,46	0,35	29,66	19,67	0,06	n. s.
T+DHT+Adiol/ PRL	4,20	2,52	0,03	10,33	8,26	-0,33	< 0,01

Tab. 6. Hormon-Quotienten 3 Monate nach Behandlung ( $t_1$ )

Bei den Hormonquotienten vor Behandlung (Tab. 5.) ist bemerkenswert, daß die Mittelwerte der Relationen trotz starker Streuung des Zählers und des Nenners bis auf Testosteron / Prolaktin und Testosteron + DHT + Adiol / Prolaktin numerisch jeweils beinahe gleich sind. Dem entsprechend finden sich auch keine Signifikanzen.

Zum Zeitpunkt  $t_1$  (Tab. 6.) treten signifikante Unterschiede in den Quotienten Testosteron/DHT, Testosteron/Östradiol, Testosteron/Prolaktin und Androgensumme/Prolaktin auf.

Nach 6 Monaten (Tab. 7.) sind die Unterschiede weitgehend wieder nicht signifikant.

Man findet hier also die gleiche Tendenz wie in den Signifikanzen der Tabellen 2. - 4.

Hervorzuheben ist noch, daß die Korrelationskoeffizienten bei  $t_1$  und  $t_2$  in der Cyproteronacetatgruppe teilweise größer sind als in der Östradiolgruppe.

Hormon-Quotienten 6 Monate nach Behandlung ( $t_2$ )							
Quotient	Östradiol-Behandlung (n = 21)			Cyproteronacetat-Behandlung (n = 20)			P
	$\bar{x}$	SD	$r_{xy}$	$\bar{x}$	SD	$r_{xy}$	
T/DHT	4,83	5,46	0,32	6,02	4,92	0,30	n. s.
T/Adiol	9,35	6,25	0,65	24,66	31,26	0,12	< 0,05
DHT/Adiol	2,63	1,62	0,33	3,71	1,98	0,42	n. s.
T/E <sub>2</sub>	0,40	0,93	0,09	16,60	35,71	0,28	< 0,05
T/PRL	4,42	5,57	0,27	7,58	7,37	0,36	n. s.
PRL/E <sub>2</sub>	0,080	0,14	0,15	1,49	1,68	0,62	n. s.
T/LH	41,20	71,20	0,22	28,95	32,44	0,20	n. s.
T+DHT+Adiol/ PRL	5,81	6,36	0,26	9,29	7,80	0,37	n. s.

Tab. 7. Hormon-Quotienten 6 Monate nach Behandlung ( $t_2$ )

### 3. Diskussion

Die vorliegende Studie bestätigt in einigen Punkten frühere Untersuchungen anderer Autoren an einem kleineren Kranken - gut, jedoch der Vergleich der hier gemessenen Werte mit den von anderen Untersuchern gefundenen Ergebnissen gestaltet sich schwierig, da diese ihren Patienten Cyproteronacetat zumeist oral in einer Dosis zwischen 100 und 200 mg täglich verabreichten, in dieser Arbeit hingegen wöchentlich 300 mg injiziert wurde.

Die unterschiedliche Resorptionsquote (enteral  $83 \pm 10$  % der Dosis; i.m.  $95 \pm 16$  % der Dosis (Speck, 1976)) könnte je - weils zur Zeit der Blutentnahme eine zwischen beiden Appli - kationsformen differierende Alteration der Hormonplasmaspie - gel bewirkt haben.

Jedoch kommt Speck zu dem Ergebnis, daß nach wiederholter Gabe des Präparates der erzielte Wirkstoffspiegel nur noch geringen Schwankungen unterworfen ist, und daß eine Kumulation von Cyproteronacetat und dessen Metaboliten kaum zu erwarten ist (Speck, 1976).

Auch die Hormonwerte der Östradiolgruppe könnte man streng genommen nur mit Patienten vergleichen, die ebenfalls mit Östradiolundecylat behandelt wurden.

Ein wichtiger Grund für die intramuskuläre Applikation der Präparate bei den Patienten dieser Studie war das Problem der mangelnden Kontrolle der tatsächlichen oralen Aufnahme der Medikamente durch den einzelnen Patienten.

Eine unzuverlässige und unregelmäßige Einnahme der Tablet - ten führt zu Änderungen der Hormonspiegel, die eine stati - stische Auswertung in Frage stellen.

Der hochsignifikante Abfall des Testosterons, der LH- und der FSH-Werte in beiden Gruppen, der extreme Anstieg des Östradiols in der Östrogengruppe und die dadurch bedingte Zunahme der SHBG-Synthese in dieser Gruppe sind seit langem bekannte und vielfach bestätigte Ergebnisse.

Das wichtigste und am häufigsten untersuchte Indiz für die Ansprechbarkeit des Tumors auf Hormontherapie ist das Serumverhalten von Testosteron. Shearer bezeichnet dieses Hormon als einen "vertrauenswürdigen, objektiven Monitor des Therapieerfolges" (Shearer, 1973). Der Zusammenhang von klinischer Besserung und Abfall des Plasmatestosterons wurde für die Östrogentherapie von Sciarra (1973), Bracci (1977) und Mawhinney (1979) propagiert, obwohl es ebenfalls Untersuchungen gibt, nach denen Plasmatestosteron nicht notwendigerweise mit dem klinischen Verlauf des Karzinoms korreliert (Young, 1968; Robinson, 1971).

Der Testosteronplasmaspiegel ist jedoch bei Behandlung mit Cyproteronacetat ein nur bedingt brauchbarer Parameter, da hierdurch nur die progesteronale (siehe 1.6.3.a.), nicht aber die antiandrogene (siehe 1.6.3.c.) Wirkung erfaßt wird. Tatsächlich tritt die antiandrogene Wirkung am Zielorgan auch auf, wenn die Androgenspiegel im Plasma normal sind (Neumann, 1976).

Deshalb sagt der in vorliegender Untersuchung gefundene weniger starke Abfall des Testosterons in der Cyproteronacetatgruppe auch nicht viel über die tatsächliche therapeutische Potenz dieses Medikamentes.

Setzt man ein Absinken des Testosterons auf unter 100 - 150 ng/100 ml in der Östradiolgruppe als Maßstab für einen therapeutisch effektiven Level (Sciarra, 1971; Bartsch, 1977; Bracci, 1977), so zeigt sich Östradiolundecylat als sehr potenter Testosteronsuppressor. Nach sechs Monaten Therapie ergab sich nur bei einem einzigen Patienten wieder ein Anstieg über den o.g. Wert.

Für die von Klosterhalfen (1962) und Bracci (1972) erwähnte Induzierung einer kompensatorischen NNR-Überfunktion nach Östrogenapplikation ("sekundäre Resistenz" des Karzinoms, siehe Seite 15), sichtbar im Wiederanstieg der vorher abgefallenen Androgenspiegel, gibt es in dieser Studie keine Anzeichen. Somit werden hier die Arbeiten von Kent (1966) und Young (1968) bestätigt (Seite 15).

Die beiden anderen Androgene Dihydrotestosteron und Androstandiol können durch das erniedrigte periphere Testosteronangebot nur noch in geringerem Ausmaß von den androgenen Zielorganen gebildet werden. Ihre Plasmaspiegel sinken daher ebenfalls ab.

Die Beziehungen zwischen den Androgenen werden durch folgende Quotienten charakterisiert: Testosteron/DHT ( $5\alpha$ -Reduktase), DHT/Adiol ( $3\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenase) und Testosteron/Adiol (siehe Seite 43).

Bedingt durch den relativ viel stärkeren Abfall des im Zähler stehenden Testosterons sinken der T/DHT und T/Adiol-Quotient nach Behandlungsbeginn auf die Hälfte bis ein Viertel ab. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch von Jönsson (1975) und Bartsch (1977) gefunden.

Es läßt sich jedoch nach sechs Monaten wieder ein Ansteigen dieser Relationen in beiden Gruppen feststellen, und zwar dadurch, daß sich der DHT- und der Adiol-Abfall verlangsamt einerseits, und das Testosteron andererseits konstant bleibt, oder wieder leicht ansteigt.

Auch die Korrelationen als Maß des Zusammenhangs der drei Androgene haben zu diesem Zeitpunkt wieder zugenommen.

Das DHT/Adiol-Verhältnis bleibt über den Behandlungszeitraum hinweg beinahe vollkommen unverändert.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß

- a) die  $5\alpha$ -Reduktaseaktivität bei beiden Therapieformen zunächst ungefähr auf das Doppelte (Cyproteronacetat) bis Vierfache (Östradiolundecylat) ansteigt (Testosteron/DHT). Nach sechs Monaten ist die Aktivität wieder gesunken, bleibt aber gegenüber dem Ausgangswert vor der Therapie erhöht.
- b) die  $3\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenaseaktivität (DHT/Adiol) scheinbar durch die Therapie nicht wesentlich alteriert wird,
- c) jedoch bei gleichzeitiger Betrachtung aller drei Quotienten deutlich wird, daß ein Anstieg der  $5\alpha$ -Reduktaseakti-

vität (Testosteron/DHT \) eine relative Erhöhung der DHT-Bildung bedeutet. Wenn nun das DHT/Adiol-Verhältnis sich nicht ändert, so bedeutet das, daß der Zunahme der Reduktaseaktivität eine in gleichem Maße zunehmende  $3\alpha$ -Hydroxysteroiddehydrogenaseaktivität folgt.

Dies wird durch den Testosteron/Adiol-Quotienten bestätigt, der, genau wie der Testosteron/DHT-Quotient, zunächst auf das Doppelte (Cyproteronacetat) bis Vierfache (Östradiol) ansteigt, dann aber wieder leicht abfällt.

- d) der Körper anscheinend versucht, fehlende Androgene durch verstärkte Bildung androgen wirksamerer Metaboliten zu kompensieren.

Die Ergebnisse bestätigen den engen Stoffwechselzusammenhang der drei Androgene (Testosteron  $\longrightarrow$  DHT  $\longleftrightarrow$  Adiol). Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß es sich bei diesen Ausführungen um Beschreibungen der Gesamtstoffwechsellage des ganzen Körpers handelt und nur bedingt eine Aussage z.B. über intraprostatiche Enzymaktivitäten gemacht werden kann; denn die Bildung von DHT und Adiol erfolgt auch in den anderen androgenen Zielorganen.

Die Statistik der Östradiolplasmawerte ist aufgrund der starken Streuung nach Therapiebeginn etwas zu relativieren. Es lassen sich aber auch hier interessante Tendenzen ablesen, z.B. zeigt die erhebliche Streuung der Hormonwerte, daß eine breite individuelle Variationsbreite im Bezug auf die Verstoffwechsellage der exogen zugeführten Pharmaka in der Östradiolgruppe existiert.

Der von Bartsch (1977) gefundene Abfall des Östrogens durch die Behandlung mit Cyproteronacetat konnte hier nicht verifiziert werden, jedoch das in der gleichen Arbeit erwähnte Absinken des Testosteron/Östradiol-Verhältnisses war in dieser Studie auch festzustellen.

Dieses Ergebnis spricht deutlich dafür, daß die Testosteron- und Östradiol-Werte für sich genommen die Hormonverhältnisse im Organismus nur unvollständig darstellen. Erst durch die Bildung des Quotienten lassen sich Zusammenhänge und Gesetzmäßigkeiten aufzeigen.

Die therapeutisch induzierte und andauernde Hyperprolaktinämie nach Östrogenapplikation wird auch von Boyns (1974), Harper (1976), Weidner (1978) und Jacobi (1980) gefunden. Unter Behandlung mit Cyproteronacetat werden persistierend hohe oder erhöhte Prolaktinspiegel von Bartsch (1977), Isurugi (1980) und Jacobi (1980) beschrieben.

Interessant ist, daß das Verhältnis Testosteron/Prolaktin im Laufe der Therapie in beiden Gruppen eine zunehmend negativere Korrelation aufweist, d.h. nach 6 Monaten haben Patienten mit niedrigen Testosteronwerten hohe Prolaktinwerte und umgekehrt.

Es könnte sich hierbei um einen Kompensationseffekt handeln: Der Körper antwortet auf ein mangelndes Testosteronangebot für die androgenen Zielorgane mit umso stärkerer Bildung von Prolaktin. Dadurch würde die Testosteronsynthese stimuliert, die zelluläre Aufnahme (zumindest in der Prostata) verstärkt, und über die Enzymaktivierung würde eine Zunahme der Bildung androgen potenterer Metaboliten (z.B. DHT) erfolgen.

In der Relation Prolaktin/Östradiol zeigt sich vor der Therapie in beiden Gruppen ein deutlich positiver Zusammenhang, der in der Cyproteronacetatgruppe nach drei Monaten besonders stark ausgebildet ist und dann wieder absinkt. Die geringe Korrelation in der Östradiolgruppe läßt vermuten, daß die über den PRF induzierte Hyperprolaktinämie durch andere Faktoren als das zugeführte Östrogen zusätzlich alteriert wird.

Die Supprimierung der beiden Hypophysenhormone Luteinisierendes H. und Follikel stimulierendes H. wird bei der Östrogen-therapie von allen Autoren beschrieben.

Altwein (1976) stellt jedoch fest, daß, nach initialem Abfall der Plasmaspiegel, wieder ein Anstieg erfolgt, ein Effekt, der in der vorliegenden Studie auch bei beiden Hormonen zwischen drei und sechs Monaten nach Therapiebeginn auftritt.

Da exogen zugeführtes Östradiol vornehmlich über den hypophysären Feedback, Cyproteronacetat jedoch nur teilweise

Über diesen Mechanismus auf den Androgenstoffwechsel wirkt, ist das Absinken und der spätere Wiederanstieg von LH und FSH in der Antiandrogengruppe signifikant geringer ausgeprägt. Obwohl hierbei die vorliegenden Ergebnisse durch Isurugi (1980) bestätigt werden, finden Schoonees (1971) und Murray (1973) keinen signifikanten Abfall des LH nach Cyproteronacetatapplikation. Der FSH-Abfall jedoch tritt bei allen drei Autoren auf.

Auch der Tatbestand, daß die mit Cyproteronacetat behandelten Patienten mit prätherapeutisch niedrigen LH-Spiegeln eher eine Erhöhung als eine Supprimierung dieses Hormons erfahren, deutet sehr darauf hin, daß nicht der hypophysäre Feedback, sondern die direkten Effekte dieses Pharmakons an Hoden und/oder Prostata die Hauptrolle bei der Veränderung des Hormonstoffwechsels spielen.

Die fehlende Korrelation zwischen Testosteron und LH in der Cyproteronacetatgruppe ergänzt und erhärtet diese Annahme.

Schwer zu interpretieren sind die Verhältnisse in der Östradiolgruppe. Zwar korrelieren nach drei Monaten beide Hormonwerte etwas deutlicher miteinander, doch ist insgesamt der nach bisherigem Forschungsstand zu vermutende direkte Zusammenhang zwischen Testosteron und LH bei unserem Patientenkollektiv nicht festzustellen.

Eine Erklärung dafür könnte in einer noch nicht geklärten Interaktion zwischen der Hemmung der LH-Ausschüttung durch Östradiol und Stimulierung der Hypophyse durch sinkende Testosteronspiegel liegen. Komplizierend kommt hier noch hinzu, daß der Feedbackmechanismus nicht nur über den Hypothalamus (LH-RF) erfolgt (long loop feedback), sondern es auch einen kürzeren Feedback direkt über die Hypophyse gibt (short loop feedback).

Das SHBG ist in den letzten Jahren der Gegenstand intensiverer Forschung geworden, da die Plasmakonzentration dieses Transportproteins ein entscheidender Faktor im Hinblick auf die freie Verfügbarkeit der Androgene für deren Zielorgane ist.

Daß die Synthese des SHBG von der Testosteron/Östradiol -

Relation beeinflusst wird, hat zur Folge, daß bei beiden Therapieformen hier ein unterschiedlicher Verlauf zu beobachten ist. In Übereinstimmung mit den Arbeiten von Vermeulen (1969), Bartsch (1977) und Houghton (1977) zeigt sich in der Östradiolgruppe ein Anstieg des SHBG, bedingt durch den extremen Abfall des Testosteron/Östradiol-Quotienten. Cyproteronacetat verursacht nach Bartsch (1977) ebenfalls einen Abfall des SHBG. Das in der vorliegenden Untersuchung gefundene Ergebnis, nämlich ein leichter Anstieg dieses Proteins nach Therapiebeginn, läßt sich besser in die bisherigen Erkenntnisse einordnen. Dadurch, daß das Cyproteronacetat nur den Zähler (Testosteron) des Quotienten Testosteron/Östradiol verändert, erfolgt aber nur ein leichter Anstieg der SHBG-Synthese im Gegensatz zu der mit Östradiol behandelten Gruppe.

Welche Auswirkungen der zunehmend höhere SHBG-Spiegel auf die exogen zugeführten Östradioldosen hat, kann durch diese Studie nicht geklärt werden. Zu erwarten wäre ein zunehmender Anstieg des an SHBG gebundenen Östradiolanteils, zumal da durch den starken Abfall der Testosteronkonzentration der Anteil an spezifisch gebundenen Androgenen ebenfalls abnimmt. Dieser Aspekt könnte auch erklären, warum bei einigen Patienten in der Östradiolgruppe der Östradiolspiegel nach drei Monaten wieder absinkt (Abb. 10.).

Das Cyproteronacetat wird nur in sehr sehr geringen Mengen an das SHBG gebunden (Frölich, 1978), daher kann der o.g. Aspekt in dieser Gruppe vernachlässigt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß wir noch weit davon entfernt sind, die hormonellen Faktoren, die das Prostatakarzinom in seinem Wachstum beeinflussen, zu verstehen. Widersprüchliche Ergebnisse der letzten 15 Jahre deuten darauf hin, daß unsere Vorstellungen hier noch nicht richtig greifen, zumal da es sich beim Hormonstoffwechsel um ein äußerst komplexes Gebiet mit vielen Regelmechanismen handelt.

Mit dieser Untersuchung wurde der Versuch unternommen, die Erforschung dieses Problems durch zwei neue Ansätze zu er-

gänzen:

Einerseits ist die Anzahl und die Kombination der hier untersuchten Hormone bisher in der Literatur einzig, andererseits sollte die Bildung von Relationen Aufschlüsse über die Beziehungen der Hormone untereinander geben.

Die meisten bisherigen Untersuchungen gingen nicht über die alleinige Bestimmung der Hormonplasmaspiegel hinaus. Da aber gerade im Hormonstoffwechsel eine erhebliche interindividuelle Streubreite der Werte existiert, wurden unterschiedlichste Ergebnisse gefunden.

Gerade die Bildung von intraindividuellen Korrelationen scheint hier ein gangbarer Weg, die Dynamik des Stoffwechsels besser zu erfassen und eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Ergebnisse eher zu gewährleisten.

Eine weitere Charakterisierung des Hormonmilieus bei Prostatakarzinom-Patienten unter kontrasexueller Therapie stellt die dynamische Untersuchung von Testosteron im plasmakinetischen Stoffwechsel (metabolische Clearance, biologische Halbwertszeit) dar.

#### 4. Literaturverzeichnis

1. Alder, A.; Burger, H.; Davis, J.; Dulmanis, A.; Hudson, B.; Sarfaty, G. and Straffon, W.: Carcinoma of the prostate : Response of luteinizing hormone and testosterone to oestrogen therapy. *Br. med. J.* 1: 28-31 (1968).
2. Altwein, J.E. und Bandhauer, K.: Langzeituntersuchungen der testikulär-hypophysären Wechselbeziehung beim Prostatakarzinom. *Aktuelle Urol.* 7: 101-108 (1976).
3. Bard, D.R.; Lasnikzki, I.: The influence of oestradiol on the metabolism of androgens by human prostatic tissue. *J. Endocr.* 74: 1-9 (1977).
4. Bartsch, W.; Horst, H.-J.; Becker, H. and Nehse, G.: Sex hormone binding globulin binding capacity, testosterone, 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, oestradiol and prolactin in plasma of patients with prostatic carcinoma under various types of hormonal treatment. *Acta endocr.* 85: 650-664 (1977).
5. Bartsch, W.; Steins, P. and Becker, H.: Hormone blood levels in patients with prostatic carcinoma and their relation to the type of carcinoma growth differentiation. *Eur. Urol.* 3: 47-52 (1977).
6. Blank, B.; Attanasio, A.; Rager, K. and Gupta, D.: Determination of serum sex hormone binding globulin (SHBG) in preadolescent and adolescent boys. *J. steroid Biochem.* 9: 121-124 (1978).
7. Boyns, A.R.; Cole, E.N.; Phillips, M.E.A.; Hillier, S.G.; Cameron, E.H.D.; Griffiths, K.; Shahmanesh, M.; Penely, R. C.L. and Hartog, M.: Plasma prolactin, GH, PSH, TSH and testosterone during treatment of prostatic carcinoma with oestrogens. *Eur. J. Cancer* 10: 445-449 (1974).
8. Bracci, U.; Di Silverio, F.: Present procedure with regard to the use of hormone therapy in cases of cancer of the prostate. *Excerpta Medica*: 275-276 (Amsterdam, 1972).
9. Bracci, U.; Di Silverio, F.: Role of cyproterone acetate in urology; in: Martini, L. and Motta, M.: *Androgens and Antiandrogens*, pp. 333-339 (Raven Press, New York, 1977).
10. Bracci, U.; Di Silverio, F.; Sciarra, F.; Sorcini, G.; Piro, C. and Santoro, F.: Hormonal pattern in prostatic carcinoma following orchidectomy: 5-year follow-up. *Brit. J. Urol.* 49: 161-166 (1977).
11. British Prostate Study Group: Evaluation of plasma hormone concentration in relation to clinical staging in patients with prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 51: 382-389 (1979).

12. Bruchovsky, N.: Comparison of the metabolites formed in the rat prostate following the in vivo administration of seven natural androgens. *Endocrinology* 89: 1212-1222 (1971).
13. Bruntsch, U. und Gallmeier, W.M.: Wann ist die Hormontherapie indiziert. *Münch.med. Wschr.* 121: 300-302 (1979).
14. Coune, A. and Smith, P.: Clinical trial of 2-bromo- $\alpha$ -ergocryptine (NSC-169774) in human prostatic cancer. *Cancer Chemother. Rep.* 59: 209-213 (1975).
15. Di Silverio, F.; Gagliardi, V. und Bracci, U.: Das Prostatakarzinom - unser therapeutisches Vorgehen bei Östrogenresistenten Formen. (Übersetzung aus dem Italienischen) *Bollettino ed Atti della Società di Urologica Centro Meridionale e delle Isole, Volume V* (1968/69).
16. Farnsworth, W.E.: The normal prostate and its endocrine control; in Griffiths and Pierrepoint, *Some Aspects of the Aetiology and Biochemistry of Prostatic Cancer*, pp. 3-15 (Alpha-Omega-Alpha Publ., Cardiff 1970).
17. Frantz, A.G.; Kleinberg, D.L. and Noel, G.L.: Studies on prolactin in man. *Recent Prog. Horm. Res.* 28: 527-590 (1972).
18. Frick, J.; Marberger, H. und Swoboda, H.P.: Zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 10: 117-119 (1971).
19. Frick, J. und Bartsch, G.: Hormonal status in prostatic disease; in: Marberger, Haschek, Schirmer, Colston and Witkin, *Progress in Clinical and Biological Research: Prostatic disease*, Vol. 6, pp. 143-158 (Liss, New York, 1976).
20. Frölich, M.; van Schie, M. and Brand, E.C.: Sex hormone binding globulin: Binding capacity and studies on the binding of cyproterone acetate and other steroids. *Clinica chimica Acta* 87: 239-244 (1978).
21. Gandy, H.M. and Peterson, R.E.: Measurement of testosterone and 17-ketosteroids in plasma by the double isotope dilution derivate technique. *J. clin. Endocr. Metab.* 28: 949-977 (1968).
22. Girard, J.; Baumann, J.B.; Bühler, U.; Zuppinger, K.; Haas, H.G.; Staub, J.J. and Wyss, H.I.: Cyproterone acetate and ACTH adrenal funktion. *J. clin. Endocr. Metab.* 47: 581 (1978).
23. Griffiths, K.; Harper, M.E. and Feeling, W.B.: Hormone studies; in: Williams and Crisholm (Ed.): *Scientific foundations of Urology*, Vol. II: 354-361 (William Ltd. London, 1976).
24. Gupta, D. Attanasio, A. and Raaf, S.: Plasma estrogen and androgen concentrations in children during adolescence. *J. clin. Endocr. Metab.* 40: 635-643 (1975).

25. Hammond, G.L.; Kontturi, M. and Määtälä, P.: Serum FSH, LH and prolactin in normal males and patients with prostatic diseases. *Clin. Endocr.* 7: 129-135 (1977).
26. Hansson, V.; Trygstad, O.; French, F.S.; McLean, W.S.; Smith, A.A.; Tindall, D.J.; Weddington, S.C.; Petrusz, P.; Nayfeh, S.N. and Ritzén: Androgen transport and receptor mechanisms in testis epididymis. *Nature* 250: 387 (1974).
27. Harper, M.E.; Feeling, W.B.; Cowley, T.; Brownsey, B.G.; Phillips, M.E.A.; Groom, G.; Fahmy, D.R. and Griffiths, K.: Plasma steroid and protein hormone concentrations in patients with prostatic carcinoma before and during oestrogen therapy. *Acta Endocr.* 81: 409-426 (1976).
28. Holland, J.M. and Grayhack, J.T.: Basis of Hormone treatment; in: Williams and Crisholm (Ed.): *Scientific foundations of Urology*. Vol. II: 338-346 (William Ltd. London, 1976).
29. Horton, R. and Tait, J.F.: Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J. clin. Invest.* 45: 301-313 (1966).
30. Houghton, A.I.; Turner, R. and Cooper, E.: Sex hormone binding globulin in carcinoma of the prostate. *Br. J. Urol.* 49: 227-232 (1977).
31. Huggins, C. and Stevens, R.A.: The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man. *J. Urol.* 43: 705-714 (1940).
32. Huggins, C.; Stevens, R.E. and Hodges, G.V.: II. Studies on prostatic cancer: Effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland. *Archs. Surg.* 43: 200-223 (1941).
33. Huggins, C.: Endocrine control of prostatic cancer. *Science* 97: 541-544 (1943).
34. Huggins, C. and Scott, W.W.: Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. Clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen. *Ann. Surg.* 122: 1031-1041 (1945).
35. Isurugi, K.: Plasma testosterone production rates in patients with prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.* 97: 903-908 (1967).
36. Isurugi, K.; Fukutani, K.; Ishida, H. and Hosoi, Y.: Endocrine effects of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer. *J. Urol.* 123: 180-183 (1980).
37. Jacobi, G.H.; Sinterhauf, K.; Kurth, K.-H. and Altwein, J.E.: Testosterone metabolism in patients with advanced carcinoma of the prostate: A comparative in vivo study of the effect of oestrogen and antiprolactin. *Urol. Res.* 6: 156-165 (1978).

38. Jacobi, G.H.; Sinterhauf, K. and Altwein, J.E.: Prostatic carcinoma: Plasma kinetics and intraprostatic metabolism of testosterone in low-dose estrogen-treated patients in vivo. *Urology* 12: 359-364 (1978).
39. Jacobi, G.H.; Altwein, J.E.; Kurth, K.H.; Basting, R. and Hohenfellner, R.: Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: A phase III randomised trial. *Brit. J. Urol.* 52: 208-215 (1980).
40. Jacobi, G.H.: Palliativtherapie des Prostatakarzinoms: Endokrinologische Grundlagen, Klinische Situation, Pro-laktin - ein neues Prinzip. (Zuckschwerdt, München, 1980).
41. Jönsson, G.; Olsson, A.M.; Luttrup, W.; Cekan, Z.; Purvis, K. and Diczfalussy, E.: Treatment of prostatic carcinoma with various types of estrogen derivatives. *Vitam. Horm.* 33: 351-376 (1975).
42. Jönsson, G. and Nilsson, T.: Pharmacology of drug therapy, in: Williams and Crisholm (Ed.): Scientific foundations of urology, Vol. II: 347-353 (William Ltd. London, 1976).
43. Jones, T.M.; Fang, V.S.; Landau, R.L. and Rosenfield, R.: Direct inhibition of leydig cell function by estradiol. *Endocrinology* 96: 148-156 (1975).
44. Kelch, R.P.; Jenner, K.R.; Weinstein, R.; Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M.: Estradiol and testosterone secretion by human, simian and canine testis, in males with hypogonadism and in male pseudohermaphroditism with the feminizing testes syndrome. *J. clin. Invest.* 51: 824-829 (1972).
45. Kent, J.R. and Acone, A.B.: Plasma testosterone levels and aging in males; in: Vermeulen and Exley, *Androgens in Normal and Pathological Conditions*. Excerpta Medica Found. Int. Congr. Series 101: 31-35 (1966).
46. Klemm, W.; Liebich, H.M. and Gupta, D.: Plasma levels of  $5\alpha$ -androstane- $3\alpha,17\beta$ -diol in boys during adolescent growth. *J. clin. Endocr. Metab.* 42: 514-519 (1976).
47. Klosterhalfen, H.: Zur Frage der Kastration beim Prostata-Carcinom. *Urologe* 1: 123-124 (1962).
48. Klosterhalfen, H.: Das Prostatakarzinom. Epidemiologie, Klassifizierung, Diagnostik, Therapie. *Med. Klinik* 72: 376-389 (1977).
49. Klosterhalfen, H.; Becker, H. and Krieg, M.: Antiprolactin treatment in metastasizing prostatic cancer. I. int. Congr. Horm. Cancer, Rome 1979.
50. Krieg, M.; Bartsch, W.; Janssen, W. and Voigt, K.D.: A comparative study of binding metabolism and endogenous levels of androgens in normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J. steroid Biochem.* 11: 615-624 (1979).

51. Labrie, F.; Beaulieu, M.; Caron, M.G. and Raymond, V.: The adenohipophyseal dopamine receptor: Specificity and modulation of its activity by estradiol; in Robyn and Harter, Progress in Prolactin Physiology and Pathology, pp. 121-136 (Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam/New York, 1978).
52. Lasritzki, I.: The rat prostate gland in organ culture; in: Griffiths and Pierrepoint, Some aspects of the aetiology and biochemistry of prostatic cancer, pp. 68-73 (Alpha-Omega-Alpha Publ. Cardiff, 1970).
53. Lipsett, M.B.: Steroid regulation of gonadotropin secretion, in: James, Serio and Martini, The endocrine function of human testis, Bd. II: 41-53 (Academic Press, New York, 1974).
54. Lukkarinen, O.; Hammond, G.L.; Kontturi, M. and Viikko, R.: Testicular steroid secretion and peripheral serum steroid concentrations in patients with prostatic carcinoma after short-term estrogen treatment. Invest. Urol. 16: 453-456 (1979).
55. Mainwaring, W.I.P.: The mechanism of action of androgens. Monographs on Endocrinology, Vol. 10 (Springer, New York/Heidelberg/Berlin, 1977).
56. Mawhinney, M.G. and Neubauer, B.L.: Actions of estrogen in the male. Invest. Urol. 16: 409-420 (1979).
57. McNeal, J.E.: The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. J. Urol. 107: 1008-1021 (1972).
58. Murray, M.A.; Anderson, D.C.; Bancroft, J.H.J.; Tennant, T.G. and Carr, P.J.: Sex-hormone-binding globulin, luteinizing hormone and testosterone in man: Effects of oestrogen and cyproteronacetate. J. Endocr. 59: 21-26 (1973).
59. Nagel, R.: Der heutige Stand der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 64: 1529-1536 (1975).
60. Neumann, F.; Schenck, B.; Senge, T. and Richter, K.-D.: Antiandrogens and prostatic tumours (Experimental base and clinical use); in: Harberger, Maschek, Schirmer, Colston and Witkin, Progress in Clinical and Biological Research: Prostatic disease, Vol. 6, pp. 169-188 (Liss, New York, 1976).
61. Pirke, K.M. and Doerr, P.: Age related changes and interrelations between plasma testosterone, oestradiol and testosterone-binding globulin in normal adult males. Acta endocr. 74: 792-800 (1973).
62. Prout, G.R.; Kliman, B.; Daly, J.J.; MacLaughlin, R.A.; Griffin, P.D. and Young, H.H.: II.: Endocrine changes after diethylstilbestrol therapy. Effects on prostate neoplasm and pituitary-gonadal axis. Urology 7: 148-155 (1976).

63. Resnick, M.I.; Walvoord, D.J. and Grayhack, J.T.: Effect of prolactin on testosterone uptake by the perfused canine prostate. *Surg. Forum* 25: 70-72 (1974).
64. Robinson, M.R.G. and Thomas, B.S.: Effect of hormonal therapy on plasma testosterone levels in prostate carcinoma. *Br. med. J.* 4: 391-394 (1971).
65. Rubens, R.; Dhont, M. and Vermeulen, A.: Further studies on leydig cell function in old age. *J. clin. Endocr. Metab.* 39: 40-45 (1974).
66. Schoones, R.; Schalch, D.S. and Murphy, G.P.: The hormonal effect of antiandrogen (SH-714) treatment in man. *Invest. Urol.* 8: 635-639 (1971).
67. Sciarra, F.; Sorcini, G.; Di Silverio, F. and Gagliardi, V.: Testosterone and 4-Androstenedione concentrations in peripheral and spermatic venous blood of patients with prostatic adenocarcinoma. Effects of Diethylstilbestrol and Cyproterone acetate therapy. *J. steroid Biochem.* 2: 313-320 (1971).
68. Sciarra, F.; Sorcini, G.; Di Silverio, F. and Gagliardi, V.: Plasma testosterone and androstenedione after orchiectomy in prostatic adenocarcinoma. *Clin. Endocr.* 2: 101-109 (1973).
69. Scott, W.W. (1946) siehe Huggins, C. and Scott, W.W. (34).
70. Scott, W.W. and Schirmer, H.K.: A new oral progestational steroid effective in treating prostatic cancer. *Trans. Am. Ass. genitourin. Surg.* 58: 54-62 (1966).
71. Scott, W.W.: Rationale and results of primary endocrine therapy in patients of prostatic cancer. *Cancer* 32: 1119-1125 (1973).
72. Shearer, R.J.; Hendry, W.F.; Sommerville, I.P. and Fergusson, J.D.: Plasma testosterone: An accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 45: 668-677 (1973).
73. Siiteri, P.K. and Wilson, J.D.: Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate in man. *J. clin. Invest.* 49: 1737-1745 (1970).
74. Sinterhauf, K.; Müller, T.; Spira, H. and Lommer, D.: Mathematische Modelle für die Auswertung aus Bindungs-Radioassays: Transformationen und Approximationen. *Z. analyt. Chem.* 279: 127-128 (1976).
75. Speck, U.; Jentsch, D.; Kühne, G.; Schulze, P.E. und Wendt, H.: Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von <sup>14</sup>C-Cyproteronacetat nach Applikation als 50 mg Tablette. *Arzneim. Forsch.* 26: 1717-1720 (1976).

76. Straube, W. und Braun, J.S.: Zur Orchiektomie und Oestrogen-therapie des Prostatakarzinoms. Urologe 13: 198-201 (1974).
77. Valerio, C.: nach Z. Szendrői, F. Balogh: Der Prostatakrebs. Akademiai Kiado, Budapest (1965).
78. Vermeulen, A.; Verdonck, L.; van der Straeten, M. and Orie, N.: Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate. J. clin. Endocr. Metab. 29: 1470-1480 (1969).
79. Vermeulen, A.; Rubens, R. and Verdonck, L.: Testosterone secretion and metabolism in male senescence. J. clin. Endocr. Metab. 34: 730-735 (1972).
80. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: Treatment comparisons. J. Urol. 98: 516-520 (1967).
81. Weidner, W.; Krause, W.; Fust, R. Engstfeld, J. und Rothauge, C.F.: Testosteron-, FSH- und LH-Spiegel im Serum bei Patienten mit Prostatakarzinom unter Behandlung mit weiblichen Hormonen. Helv. chir. Acta 45: 287-290 (1978).
82. Wein, A.J. and Murphy, J.J.: Experience in the treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. J. Urol. 109: 68-70 (1973).
83. West, C.R. and Murphy, G.P.: Pituitary ablation and disseminated prostatic carcinoma. J. Am. Med. Ass. 225: 253-256 (1973).
84. White, J.W.: The results of double castration in hypertrophy of the prostate. Trans. Am. Surg. Ass. 22: 103-171 (1895).
85. Wilson, J.D.: Recent studies on the mechanism of action of testosterone. New Engl. J. Med. 287: 1284-1291 (1972).
86. Young, H.H. and Kent, J.R.: Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment. J. Urol. 99: 788-792 (1968).

## 5. Lebenslauf

Ich wurde am 15. März 1953 in München als Sohn des Diplomchemikers Dr. Rudolf Derra und der Diplomchemikerin Dr. Hildegard Derra, geb. Scherer, geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich in Wiesbaden die Volksschule an der Bierstadter Straße. Nach dem 4. Grundschuljahr wechselte ich auf das Humanistische Gymnasium (Dilthey-Gymnasium) in Wiesbaden. Ab 1964 besuchte ich nach einem Umzug nach Aschaffenburg das dortige Humanistische Gymnasium (Kronberg-Gymnasium) und bestand dort 1972 mein Abitur.

Im September 1972 immatrikulierte ich mich für das Studienfach Biologie an der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz.

Zum Sommersemester 1974 erhielt ich die Zulassung für das Fach Humanmedizin.

Ich absolvierte im März 1976 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den ersten Teil und im August 1980 den zweiten Teil des Staatsexamens.

Zur Zeit befinde ich mich im Praktischen Jahr an der Universitätsklinik Mainz und werde im Oktober 1981 mein drittes Staatsexamen ablegen.