

**UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK VON
ÖSTRADIOL-17 β , ÖSTRADIOL-BENZOAT,
ÖSTRADIOL-VALERIANAT UND ÖSTRADIOL-
UNDEZYLAT BEI DER FRAU:
DER VERLAUF DER KONZENTRATIONEN VON ÖSTRA-
DIOL-17 β , ÖSTRON, LH UND FSH IM SERUM**

**Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
B O N N**

**vorgelegt von
Gerhard Geppert
aus
Klostermoor, Krs. Leer/Ostfr.**

BONN 1975

UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK VON
ÖSTRADIOL-17 β , ÖSTRADIOL-BENZOAT,
ÖSTRADIOL-VALERIANAT UND ÖSTRADIOL-
UNDEZYLAT BEI DER FRAU:
DER VERLAUF DER KONZENTRATIONEN VON ÖSTRA-
DIOL-17 β , ÖSTRON, LH UND FSH IM SERUM

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
B O N N

vorgelegt von
Gerhard Geppert
aus
Klostermoor, Krs. Leer/Ostfr.

BONN 1975

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Nocke
2. Gutachter: Priv. Doz. Dr. J. Breuer

Aus der Universitäts-Frauenklinik, Bonn-Venusberg
Direktor: Prof. Dr. E. J. Plotz,
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie.
Leiter: Prof. Dr. W. Nocke

Druck: V + V Sofortdruck GmbH & Co. KG - 5300 BONN

Meinen lieben Eltern
Meiner lieben Cordula

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
Einleitung	5
Material und Methodik	6 - 12
A. Material	6
B. Methodik	
I. Gonadotropinbestimmung im Plasma	
a) Gonadotropinpräparate und Antiseren	7
b) FSH-Präparate und Antiseren	8
c) LH-Präparate und Antiseren	8
d) Standardpräparate	8
e) Radioaktive Markierung mit Jod ¹²⁵ und Jod ¹³¹ , Reinigung des jodinierten Hormons.	8
II. Steroidbestimmung im Plasma	
a) Prinzip der Methode	10
b) Extraktion	10
c) Verteilungschromatographie an Kieselgursäulen	10
d) Antiseren	11
e) Endpunktbestimmung	12
Ergebnisse	13
Diskussion	14 - 16
Zusammenfassung	17
Tabellen	18 - 27
Abbildungen	28 - 29
Literaturverzeichnis	30 - 32
Lebenslauf	33

EINLEITUNG

Durch die Anwendung von Steroidestern ist es gelungen, die Wirkung von therapeutisch verabreichten Steroidhormonen zu verlängern. Die Wirkungsdauer von Depotöstrogenen ist in früheren Untersuchungen indirekt vaginalcytologisch (WIED, 1954) und direkt durch Messung der Östrogenausscheidung im Harn (KAISER, 1961) und zusätzlich durch Messung der Östrogenkonzentration im Blut erfaßt worden (ITTRICH und POTS, 1965).

Die Einführung radioimmunologischer Meßmethoden für Gonadotropine und Steroide im Serum ermöglicht heute ohne größere Belästigung des Patienten Serienbestimmungen dieser Hormone im Blut über einen längeren Zeitraum.

Angesichts der breiten therapeutischen Anwendung von Östradiolestern erschien uns eine Untersuchung über ihre Pharmakokinetik mit diesen Methoden wünschenswert. Es war daher das Ziel der Arbeit, den Verlauf der Konzentrationen von Östradiol-17 β und Östron im Serum nach Gabe verschiedener Östradiolester zu verfolgen. In der gleichzeitigen Messung der Serumgonadotropine wurde ein weiterer wertvoller Parameter für Beurteilung und Vergleich der verschiedenen Depotöstrogene gesehen.

MATERIAL und METHODIK

A. Material

12 Frauen im Alter von 42-61 Jahren stellten sich als Versuchspersonen zur Verfügung. 8 - 14 Tage vor Versuchsbeginn waren vaginale oder abdominale Hysterektomien mit oder ohne Ovariektomie vorausgegangen. Nicht ovariektomierte Frauen befanden sich mindestens zwei Jahre in der Postmenopause.

Alle 12 Frauen befanden sich in stationärer Behandlung. Steroidhormone, sowie zentral sedierende Medikamente, wurden während der laufenden Untersuchungen und der den Untersuchungen vorausgehenden Woche nicht verabreicht.

(Tabellen 1a - 1d)

Jeweils drei Frauen erhielten äquimolare Dosen von Östradiol-17 β , Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat in parenteraler Applikationsform: Östradiol-17 β (20,0 mg) wurde in 4 ml Propylenglykol und 50 ml 20% Humanalbumin gelöst und in Form einer Kurzinfusion intravenös verabreicht. Östradiol-Benzoat (27,6 mg), Östradiol-Valerianat (26,2 mg) und Östradiol-Undezylat (32,2 mg) wurden in 4 ml öliger Lösung intraglutäal injiziert.

Blutproben wurden täglich um 9 Uhr, im Falle der Gaben von Östradiol-17 β und Östradiol-Benzoat zusätzlich auch um 18 Uhr am Tage der Injektion und am darauffolgenden Tag entnommen. Die Injektion von Östradiol-17 β und seiner Ester erfolgte am vierten Tag im Anschluß an die Blutentnahme um 9 Uhr. Nach Abseren wurden die Proben bis zur Aufarbeitung bei - 20 °C gelagert.

B. Methodik

I. Gonadotropinbestimmung im Plasma

Konnten bis vor wenigen Jahren Gonadotropine nur mit biologischen Methoden bestimmt werden, ist es heute möglich, durch ihre Reindarstellung aus menschlichen Hypophysen und aus dem Urin von Frauen in der Postmenopause, sowie durch die Gewinnung von spezifischen Antiseren, radioimmunologische Methoden anzuwenden, mit denen die Konzentrationen dieser Hormone im Plasma bestimmt werden können.

Die radioimmunologische Gonadotropinbestimmung basiert auf der kompetitiven Verdrängung eines radioaktiv markierten Hormons von einem spezifischen Antikörper durch ein nicht radioaktiv markiertes Hormon in Form eines Standardpräparates oder eines zu bestimmenden Hormons in der Serumprobe.

Das radioaktiv markierte Hormon wird zusammen mit einem gegen dieses Hormon gerichteten Antiserum inkubiert. Beide reagieren miteinander und bilden Hormon-Antikörper-Komplexe. Durch Verdünnung des Antiserums läßt sich erreichen, daß von dem markierten Hormon nur ein bestimmter Prozentsatz gebunden wird. Durch Zugabe von nicht markiertem Hormon wird ein Teil des markierten Hormons aus seiner Antikörperbindung verdrängt und durch nicht markiertes Hormon ersetzt. Daraus resultiert ein Absinken der gebundenen Aktivität.

Durch eine Serie von Inkubationen läßt sich eine Standardkurve anfertigen. Man erhält sie, indem man die Konzentration der Probe auf der Abszisse gegen die gebundene Aktivität auf der Ordinate aufträgt. Die Hormonkonzentration in einer unbekanntem Plasmaprobe ergibt sich aus dem Standardwert (Abszisse), welcher der gefundenen gebundenen Aktivität entspricht.

a) Gonadotropinpräparate und Antiseren

Gonadotropinpräparate und Antiseren wurden vom National Institute of Health (Bethesda, Md., USA) und vom Medical Research Council (London) zur Verfügung gestellt oder käuflich erworben (Instituto Sero, Rom).

b) FSH-Präparate und -Antiseren

Zur radioaktiven markierung benutzt: LER 1366 (NIH; 3014 IE, FSH und 213 IE LH mg: biologisch bestimmt). Die FSH Antiseren batch 1 und batch 3, NIH, wurden in einer Arbeitsverdünnung von 1 : 3000 verwandt.

c) LH-Präparate und -Antiseren

LER 960 (NIH; 923 IE und 1,9 IE FSH mg, biologisch bestimmt) wurde radioaktiv markiert. Arbeitsverdünnung von Anti-LH 1 (NIH): 1 : 10000 bis 1 : 20000.

d) Standardpräparate

LER 907 (NIH), ein grober Hypophysenextrakt und 2nd IRP-HMG, ein Gonadotropinpräparat aus Postmenopausenurin. LER 907 enthält 40 IE LH und 20 IE FSH/mg bezogen auf 2nd IRP-HMG. Beim 2nd IRP-HMG ist die biologische Aktivität auf 40 IE FSH und LH pro Ampulle festgesetzt worden.

e) Radioaktive Markierung mit Jod ¹²⁵ und Jod ¹³¹, Reinigung des jodinierten Hormons.

Zwei mg des hochgereinigten Gonadotropinpräparates werden in 20 µl einer Lösung von 0,05 MPO₄ und 0,1 M NaCl gelöst. 20 µl Phosphatpuffer (0,5 M, ph 7,5) und 2 mCi J¹³¹ bzw. J¹²⁵ werden dazu pipettiert. Zur Oxidation des Hormons werden 20 µl einer Chloramin-T-Lösung (3,5 mg/ml) in das Jodierungsgefäß gegeben. Nach 20 sec wird die Reaktion durch Zusatz von 100 µl Natriummetabisulfitlösung (2,4 mg/ml) beendet. Natriummetabisulfit reduziert Jod zu Jodid und verhindert so den Fortgang der Reaktion.

Mit Hilfe einer Adsorptionschromatographie an Zellsäulen wird das jodinierte Hormon von den Bruchstücken des durch die Jodination geschädigten Hormons und vom freien Jod getrennt. Das jodinierte Hormon wird durch 5 % Rinder-serumalbumin (Gew./Vol.) und 20 % Aceton (Vol./Vol.) in 0,05 M Phosphatpuffer von der Zellsäule eluiert (LEYENDECKER et al., 1971 b).

Zur Bestimmung der Aktivität wird in 50 μ l des Reaktionsgemisches vor der Chromatographie die Radioaktivität gemessen. Nach Zusatz von 50 μ l Rinderplasma wird das Gesamtprotein durch Zugabe von 2 ml 100%igem Dioxan gefällt und die Radioaktivität des Präzipitats gemessen. Durch Abzug von der Gesamtradioaktivität erhält man den Prozentsatz des Anteils von Radiojod, der in das Hormon übergegangen ist. Damit läßt sich die spezifische Aktivität in mCi Radiojod/ μ g Hormon berechnen. Das radioaktiv markierte Hormon wird mit Albuminpuffer (0,01 % Albumin in 0,05 M Phosphatpuffer) soweit verdünnt, daß 200 μ l etwa 10000 Zerfallsprodukte pro min. enthalten.

Die Inkubation erfolgt über 72 Stunden bei 4°C. Nach der Inkubation werden jedem Röhrchen 2,4 ml einer 66 %igen frisch hergestellten Dioxanlösung zur Fällung des Hormon-Antikörper-Komplexes zugesetzt (LEYENDECKER et al. , 1971 b, THOMAS und FERIN, 1968).

Nach Zentrifugation bei 4000 U/min für 30 Minuten wird der Überstand abpipettiert und die Aktivität der Präzipitate im Autogamma-Spektrometer bestimmt.

Die der Aktivität entsprechende Hormonmenge wird an der Standardkurve abgelesen.

II. Steroidbestimmung im Plasma.

a) Prinzip der Methode

Das Prinzip entspricht der Gonadotropinbestimmungsmethode, die Messung der Steroidkonzentration im Plasma erfolgt also ebenfalls durch radioimmuologische Messungen. Antiseren gegen die Steroidhormone werden von Schafen und Kaninchen gewonnen (LEYENDECKER et al. , 1975)

Allerdings kann, im Gegensatz zur LH- und FSH-Bestimmung, die Bestimmung der Steroide nicht direkt im Plasma erfolgen. Miteinander kreuzreagierende Steroide erfordern eine Extraktion des Plasmas und die chromatographische Trennung der Steroide voneinander.

b) Extraktion

Die Plasmaproben (1-3 ml) werden nach Zugabe eines internen Standards (bekannte Menge eines radioaktiv markierten Steroids zur Berechnung methodisch bedingter Verluste während der Aufarbeitung) zweimal mit je 3 ml Diäthyläther je eine min. geschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte werden unter Stickstoff zur Trockne eingedampft.

c) Verteilungschromatographie an Kieselgursäulen

Chromosorb W/AW (Merck, Darmstadt) wird mit Äthylenglykol als stationäre Phase (4 + 3; Gew. u. Vol.) gemischt. Je 2 g des Gemisches werden mit einem Glasstab in Chromatographiesäulen (Pipetten 320 x 7,5 mm, innerer Durchmesser 6 mm) gestopft, so daß sich eine Säulenhöhe von etwa 12 cm ergibt. Die Säulen werden einmal mit 10 ml 40 % Äthylacetat in iso-Octan und zweimal mit 4 ml iso-Octan gewaschen. Die Trockenrückstände der vereinigten Ätherextrakte werden nacheinander mit zweimal 0,5 ml 5 % Essigsäureäthylester in iso-Octan auf die Säule gebracht. Das ablaufende Lösungsmittel wird verworfen.

Die Säulen werden wie folgt eluiert:

1. 4 ml iso-Octan (Progesteron-Fraktion, enthält Cholesterin)
2. 1 ml iso-Octan (enthält kleine Mengen von Progesteron und Androstendion).
3. 5 ml iso-Octan (Androstendion-Fraktion, enthält Pregnenolon)
4. 10 ml 5 % Essigsäureäthylester in iso-Octan, (20- -Dihydroprogesteron-Fraktion, enthält 5- -Dihydrotestosteron)
5. 10 ml 15 % Essigsäureäthylester in iso-Octan (17- -OHP-Fraktion, enthält Testosteron, Östron und 11-Desoxycorticosteron)
6. 10 ml 40 % Essigsäureäthylester in iso-Octan, (Östradiol-Fraktion, enthält 17 α - Hydroxypregnenolon, Corticosteron und 11- Desoxycortisol)

Die Fraktionen 1 - 4 werden verworfen, da lediglich Östron und Östradiol zur Bestimmung gelangen sollen.

d) Antiseren

Zur radioimmunologischen Endpunktbestimmung wurden folgende Antiseren benutzt:

Anti-E₂ wurde durch Immunisierung von Schafen mit Östradiol-17 β -Hemisuccinat-Albumin-Konjugat gewonnen und in einer Arbeitsverdünnung von 1 : 50 000 verwandt.

Anti-E₁ wurde durch Immunisierung von Schafen gewonnen und in einer Arbeitsverdünnung von 1 : 100 000 verwandt. (S-52/S, 1 : 100 000)

e) Endpunktbestimmung

Der Trockenrückstand der entsprechenden Steroidfraktion wird in Extraktionsröhrchen aufgefangen und in einem Wasserbad von 40°C unter Stickstoffstrom zur Trockne gebracht. Der Trockenrückstand wird in 1 ml Äthanol gelöst. Davon werden 0,2 ml Portionen als Duplikate in Inkubationsröhrchen pipettiert und eingedampft. Die verbleibenden 0,6 ml werden ebenfalls eingedampft und dienen der Berechnung von methodisch bedingten Verlusten. In jedes Röhrchen werden 0,5 ml Gammaglobulin-Protektion (LEYENDECKER et al., 1972), 30 - 120pg des H³-markierten Steroids und 0,1 ml der entsprechenden Antiserumverdünnung einpipettiert. Die Röhrchen werden für ca. 15 sec auf einem Vortex-Mixer geschüttelt und über Nacht bei 4°C inkubiert. Eine Standardkurve wird nach dem gleichen verfahren angefertigt (LEYENDECKER et al., 1975).

Die Trennung von freier und an Antikörper gebundenem Hormon erfolgt mit dextranbeschichteter Aktivkohle. 20 ml einer Suspension von Aktivkohle in Phosphatpuffer (Merck, Darmstadt, 5g/100 ml) unter Zusatz von 1g/100 ml Dextran T 70 (Pharmacia Uppsala), werden in jedes Röhrchen einpipettiert. Nach kurzem Schütteln werden die Röhrchen für 15 min in ein Eisbad gestellt, anschließend 10 min bei 3000 U/min in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert. 0,5 ml des Überstandes werden in Tri-Carb-Gefäße pipettiert. Die Messung der Radioaktivität erfolgt nach zugabe von 10 ml Szintillationslösung in einem Flüssigkeitsszintillationsspektrometer.

ERGEBNISSEÖstradiol:

Die mittlere Konzentration von Östradiol-17 β im Serum betrug vor der Hormongabe 45,1 pg/ml mit einer Schwankungsbreite von 7 - 104 pg/ml. Neun Stunden nach i.v. Gabe von 20 mg Östradiol stieg die Serumkonzentration auf fast 3,0 ng/ml. Vierundzwanzig Stunden später waren die Werte in den Bereich physiologischer Konzentrationen zurückgefallen und hatten 48 Stunden nach der Gabe wieder das Niveau der Ausgangswerte erreicht.

(Abb. 1)

Der Anstieg von Östradiol-17 β im Serum war ebenfalls schnell nach i.m. Gabe von 27,6 mg Östradiol-Benzoeat in öligiger Lösung. Neun Stunden nach der Injektion wurden bereits mehr als 2,0 ng/ml gemessen. Mit 2,1 ng/ml wurde 24 Stunden nach der Gabe ein Maximalwert erreicht. Der anschließende graduelle Abfall erstreckte sich über mehr als neun Tage.

Langsamer war der Anstieg der Serumkonzentrationen von Östradiol-17 β nach Gabe 26,2 mg Östradiol-Valerainat. Erst 48 Stunden nach Injektion wurde mit 1,6 ng/ml ein Maximum erreicht. Der anschließende Abfall der Östradiol-Konzentration im Serum verlief weitgehend parallel derjenigen nach Injektion von Östradiol-Benzoeat.

Nach i.m. Injektion von 32,2 mg Östradiol-Undezylat wurden Konzentrationen von Östradiol-17 β im Serum erreicht, die nicht über den Bereich physiologischer Konzentrationen während des menstruellen **Cyclus** hinausgingen.

Östron:

Die Serumkonzentration von Östron betrug vor der Hormongabe im Mittel 56,6 pg/ml mit einer Schwankungsbreite von 8-248 pg/ml. Die Konzentrationsverläufe von Östron im Serum nach Gabe von Östradiol-17 β und seiner Ester ähnelten jenen von Östradiol-17 β , waren jedoch flacher und erschienen um Stunden bzw. Tage verschoben. So wurde das Maximum der Östron-Konzentration

im Serum 72 Stunden nach Gabe von Östradiol-Benzoat und 96 Stunden nach Gabe von Östradiol-Valerianat erreicht. Das Verhalten der Östronkonzentration zeigt deutlicher den stärkeren 'Depoteffekt' von Östradiol-Valerianat gegenüber Östradiol-Benzoat als der Verlauf der Östradiol-Werte im Serum.

Gonadotropine (Abb.2):

Die mittlere Serumkonzentration von LH betrug 53,7 mIE/ml mit einer Schwankungsbreite von 9-128 mIE/ml und die FSH 80,2 mIE/ml mit einer Schwankungsbreite von 28 - 190 mIE/ml vor Gabe von Östradiol-17 β und seiner Ester. Während des kurzzeitigen Anstieges von Östradiol-17 β im Serum nach i.v. Gabe von freiem Östradiol erfolgte eine deutliche Senkung der LH- und FSH-Werte, die jedoch nicht auf das Niveau während des menstruellen Cyclus abfielen. Nach Applikation der Ester fiel die erhöhte Serumkonzentration der Gonadotropine in den Bereich der Werte während des menstruellen Cyclus ab. Dieser Abfall erfolgte langsamer nach Gabe von Östradiol-Undecyzlat entsprechend dem protrahiert verlaufenden Anstieg von Östradiol-17 β im Serum. Nach anfänglich fast parallelem Abfall von LH und FSH kam es im späteren Verlauf der Konzentrationen im Serum nach Gabe von Östradiol-17 β zu einem früheren Anstieg von LH als FSH und nach Gabe der Ester nur zu einem Anstieg von LH während der Beobachtungszeit. Dies wird in der graphischen Darstellung (Abb. 2) in einer Überkreuzung der Konzentrationsverläufe von LH und FSH sichtbar.

DISKUSSION

Der Konzentrationsverlauf von Östradiol-17 β im Serum nach Gabe von Östradiolestern in öliger Lösung ist das Resultat verschiedener Vorgänge, deren Bedeutung im einzelnen schwer abschätzbar ist. Folgende Faktoren müssen diskutiert werden:

- a) Die Feinverteilung des Depots und dessen Verweildauer innerhalb der Muskulatur.

- b) Die Lipoidlöslichkeit des Esters im öligen Depot.
- c) Die Löslichkeit in einem sekundären Depot (Fettgewebe).
- d) Die Geschwindigkeit der Esterspaltung.
- e) Die Metabolisierung und Ausscheidung des freien Steroids.

Bei vergleichbarem primärem Depot (4 ml ölige Lösung; i.m. Applikation) und vergleichbarer Metabolisierung und Ausscheidung des freien Steroids müssen die Unterschiede in den Konzentrationsverläufen von Östradiol-17 β im Serum auf unterschiedliche Affinitäten der Ester zum primären und eventuell sekundären Depot und auf eine unterschiedlich schnelle Esterspaltung zurückgeführt werden.

Bei Untersuchungen von SCHENK und JUNKMANN (1955) nahm die Geschwindigkeit der Esterspaltung bei chemischer Hydrolyse mit zunehmender Kettenlänge der Karbonsäure ab.

DIRSCHERL et al. (1954) glaubten zeigen zu können, daß auch die enzymatische Esterspaltung im o. gen. Sinne von der Kettenlänge der Karbonsäure beeinflusst wurde. Diese in vitro Befunde schienen die Beobachtung beim Menschen zu erklären, wonach langkettige Östradiolester eine längere biologische Wirkung entfalten als kurzkettige (WIED, 1954).

BELLMANN et al. (1973, 1974) zeigten dagegen, daß langkettige Steroidester im Fettgewebe schneller als kurzkettige und im Lebergewebe lang- und kurzkettige Steroidester gleich schnell gespalten werden. DIRSCHERL et al. (1954) führten ihre Untersuchungen mit Kristallsuspensionen durch, während BELLMANN et al. (1973, 1974) mit echten Lösungen radioaktiv markierter Ester arbeiten. Es ist demnach sehr wahrscheinlich, daß Löslichkeitsfaktoren die Diskrepanz der Resultate verursacht haben. Bei schneller Esterspaltung sowohl in Fett- als auch Lebergewebe in vitro sehen BELLMANN et al. (1973, 1974) die Ursache für den "Depoteffekt von langkettigen Steroidestern in vivo darin, daß der lipophile Ester innerhalb der Fett-

tröpfchen des primären und sekundären Depots den Lipasen und unspezifischen Esterasen für eine Spaltung schwerer zugänglich ist.

Der Verlauf der Konzentrationen von FSH und LH im Serum zeigt, daß schon eine kurzzeitige, allerdings sehr deutliche Erhöhung der Plasmaöstrogene nach i.v. Gabe von Östradiol-17 β zu einer negativen Rückkoppelung auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion führt. Der sofort eintretende Effekt auf die Gonadotropinkonzentration bei schnellem Anstieg von Östradiol-17 β im Serum und der langsame Abfall der Gonadotropine bei flachem Anstieg von Östradiol-17 β (nach Gabe von Östradiol-Undezylat) verdeutlichen die Dosis-Wirkungsbeziehungen innerhalb des negativen Rückkoppelungsmechanismus zwischen Östradiol- und Gonadotropinkonzentration im Serum. In Übereinstimmung mit den **Resultaten von VANDE WIELE et al.(1970) kann die negative Rückkoppelung oberhalb einer gewissen Östradiolkonzentration im Serum nicht durch einen weiteren Anstieg verstärkt werden.** Aufgrund der Ergebnisse der Untersuchungen mit Östradiol-Undezylat dürfte die maximale negative Rückkoppelung der Östrogene auf die Gonadotropinsekretion im Bereich physiologischer Östradiolkonzentrationen liegen.

Nach Ovariectomie im geschlechtsreifen Alter fanden CZYGAN und MARUHN (1972) einen schnelleren Anstieg von FSH als von LH. Der in der eigenen untersuchungsreihe beobachtete schnellere Anstieg von LH nach Lockerung der negativen Rückkopplung durch abfallende Östrogene (vor allem nach Gabe von Östradiol-17 β i.v.) kann auf positive Rückkoppelungseffekte der Östradiolgabe auf die hypophysäre LH-Sekretion zurückgeführt werden. Der Verlauf der LH-Konzentrationen im Serum ist demnach das Resultat einer Überlagerung negativer und positiver Rückkoppelungen auf die LH-Sekretion.

Zusammenfassung

Östradiol-17B, Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat wurde Frauen in der Postmenopause und Kastratinnen in äquimolarer Dosierung bezogen auf 20 mg Östradiol-17B parenteral injiziert.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurden erstmalig die Konzentrationen von Östradiol-17B und Östron im Serum nach Gabe von Östradiol-17B und Östradiolestern radioimmunologisch gemessen und miteinander verglichen.

Die Befunde bestätigen frühere Resultate über den unterschiedlichen "Depoteffekt" der untersuchten Ester.

Die vorgelegten Ergebnisse ermöglichen eine differenziertere therapeutische Anwendung der Ester, was Auswahl und Dosierung betrifft.

Tabelle 1a: Gabe von Östradiol i.v.

Patient	B. K.	B. G.	M. E.
Alter (Geb.Dat.)	15.3.22	11. 3. 12	5.8.22
Menopause	11.1.73	1964	30.1.73
Tag der Operation	2.2.73	8. 2, 73	12.2.73
Art der Operation	vaginale Hys- terektomie, Adnexektomie	vaginale Hys- terektomie	Lap-TE Adnexektomie
Beginn der Blutentnahme	13.2.73 09.00 Uhr	20. 2. 73 09.00 Uhr	20. 2. 73 09.00 Uhr
Tag der Injektion	16. 2. 73 09.00 Uhr	23. 2. 73 09.00 Uhr	23. 2. 73 09.00 Uhr
Injektion	20 mg Östradiol i.v.	20 mg Östradiol i.v.	20 mg Östradiol i.v.
Letzter Tag der Blutent- nahme	23.2.73 09.00 Uhr	2. 3. 73 09.00 Uhr	2. 3. 73 09.00 Uhr

Tabelle 1b: Gabe von Östradiol-Benzoat i.m.

Patient	B. E.	S. A.	W. A.
Alter (Geb.Dat.)	7. 4.13	15. 9.26	3. 4.17
Menopause	1960	8. 2.73	Jan. 71
Tag der Operation	15. 2.73	16. 2.73	26.2.73
Art der Operation	vaginale TE	Lap-TE Adnexektomie	Lap-TE Adnexektomie
Beginn der Blutentnahme	25. 2.73 09.00 Uhr	24. 2.73 09.00 Uhr	6. 3.73 09.00 Uhr
Tag der Injektion	28. 2.73 09.00 Uhr	27.2.73 09.00 Uhr	9.3.73 09.00 Uhr
Injektion	27,6 mg Östradiol- Benzoat i. m.	27,6 mg Östradiol- Benzoat i. m.	27,6 mg Östradiol- Benzoat i. m.
Letzter Tag der Blut- entnahme	9. 3.73 09.00 Uhr	6. 3. 73 09.00 Uhr	23. 3. 73 09.00 Uhr

Tabelle 1c: Gabe von Östradiol-Valerianat i.m.

Patient	D. I.	S. K.	S. G.
Alter (Geb.Dat.)	16. 2.15	17. 3.15	23. 7.14
Menopause	1963		1971
Tag der Operation	12. 3.73	2. 3.73	6. 3.73
Art der Operation	Lap-TE Adnexektomie	vaginale Hys- terektomie Adnexektomie	vaginale Hys- terektomie Adnexektomie
Beginn der Blutentnahme	6. 3.73 09.00 Uhr	10. 3. 73 09.00 Uhr	16. 3. 73 09.00 Uhr
Tag der Injektion	23. 3.73 09.00 Uhr	13. 3.73 09.00 Uhr	18. 3. 73 09.00 Uhr
Injektion	26,2 mg Östradiol- Valerianat i.m.	26,2 mg Östradiol-Va- lerianat	26,2 mg Östradiol-Va- lerianat
Letzter Tag der Blut- entnahme	14. 4.73 09.00 Uhr	23. 3. 73 09.00 Uhr	7. 4. 73 09.00 Uhr

Tabelle 1d: Gabe von Östradiol-Undecylat i.m.

Patient	Sch. M.	P. G.	Sch. G.
Alter (Geb.Dat.)	10. 7. 20	28. 1. 20	10.11.31
Menopause	12. 3. 73	7/71	27. 2.73
Tag der Operation	22. 3. 73	26. 3. 73	2. 4.73
Art der Operation	abdominale Hysterektomie, Adnexektomie	vaginale Hysterektomie	Lap-TE Adnexektomie
Beginn der Blutentnahme	8. 3.73 09.00 Uhr	3. 4. 73 09.00 Uhr	10. 4. 73 09.00 Uhr
Tag der Injektion	1. 4. 73 09.00 Uhr	5. 4. 73 09.00 Uhr	13. 4. 73 09.00 Uhr
Injektion	32,3 mg Östradiol- Undecylat i.m.	32,3 mg Östradiol- Undecylat i.m.	32,3 mg Östradiol- Undecylat i.m.
Letzter Tag der Blutent- nahme	28. 4. 73 09.00 Uhr	17. 4. 73 09.00 Uhr	28. 4. 73 09.00 Uhr

	20 mg E ₂ i.v. (Tag 4, 0900 Uhr)												
	Kontrolle												
Tag	1	2	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	
B.K.	E ₂ (pg/ml)	77	56	30	36	2378	311	64	57	34	81	21	41
	E ₁ (pg/ml)	46		27	41	3879	711	67	100	30	49	17	5
	LH(mlU/ml)	89	111	128	160	71	74	114	160	113	119	135	135
	FSH(mlU/ml)	102	89	120	82	61	49	60	62	68	77	86	113
B.G.	E ₂ (pg/ml)	47	35	30	7	2258	504	141	90	58	39	41	42
	E ₁ (pg/ml)	15	11	22	16	2655	2208	409	152	54	39	69	61
	LH(mlU/ml)	64	63	78	63	31	43	49	38	74	75	90	53
	FSH(mlU/ml)	130	84	110	89	81	80	46	46	85	79	165	89
M.E.	E ₂ (pg/ml)	14	104	32	28	4212	451	54	36	29	33	26	20
	E ₁ (pg/ml)	41	106	29	9	1480	291	131	47	19	18	5	
	LH(mlU/ml)	25	27	24	53	32	30	38	55	34	53	70	59
	FSH(mlU/ml)	34	44	46	108	53	34	28	20	28	50	87	92
Mittel-	E ₂ (pg/ml)	46	65	33	24	2949	422	86	61	40	51	29	34
werte	E ₁ (pg/ml)	34	39	26	22	2671	1090	202	100	34	34	30	22
	LH(mlU/ml)	59	67	77	92	45	49	67	84	74	82	98	82
	FSH(mlU/ml)	88	71	92	93	65	54	45	43	60	69	113	98

Tabelle 2: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-17 β i.v.. Die Serumkonzentrationen von E₁ und E₂ (pg/ml) und LH und FSH (mlU/ml).

		Kontrolle												27,6 mg E ₂ -Benzoat i.m. (Tag 4, 09.00 Uhr)											
Tag		1	2	3	4	4	4	5	5	5	6	7	8	9	10	11	12								
S.A.	E ₂	100	44	128	60	1873		1280	609	560	401	354	349												
	E ₁	27	40	248	8			372	699	699	338	208	181												
	LH	31	40	46	63	20	18	15	17	17	31	48	29	39											
	FSH	73	115	123	190	86	40	32	20	20	20	21	20	20											
B.E.	E ₂	89	65	46	88	2156	2201	2007	2350	1495	1183	1156	837	657	458										
	E ₁	116	83	83	107	965	986	1321	1235	964	1020	814	628	397	243										
	LH	52	55	45	43	24	22	16	15	16	19	16	23	23	40										
	FSH	88	100	91	88	85	56	38	30	21	19	16	11	11	12										
W.H.	E ₂	25	29	43	28		2092		2020	2004	1673	1645	1319	1055	644										
	E ₁	52	60	142	49		368		629	777	713	763	604	657	456										
	LH	13	13	9	20		10		7	9	5	11	8	60	20										
	FSH	35	28	42	65		27		21	16	12	15	16	34	21										
Mittel-	E ₂	71	46	72	58	2015	2147	1679	1659	1353	1105	1051	835	856	551										
werte	E ₁	65	49	157	54				745	813	690	595	471												
	LH	32	36	33	42	22	17	16	11	14	18	21	19	41	30										
	FSH	65	81	85	114	86	41	35	26	19	17	17	18	22	17										

Tabelle 3: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Benzoat i.m.. Die Serumkonzentrationen von E₁ und E₂ (pg/ml) und LH und FSH (mIU/ml).

		Kontrolle				26,2 mg E ₂ -Valerianat i.m. ()				
	Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9
S.G.	E ₂	21	16	16	20	764	1163	1003	721	1176
	E ₁	46	40	39	62	302	514	894	724	992
	LH	40	39	37	37	23	25	25	28	32
	FSH	46	53	52	52	31	24	18	19	18
S.K.	E ₂	40	7	24	11	1323	2456	1729	1681	1477
	E ₁	69	92	66	20	340	760	1006	1155	523
	LH	67	75	74	84	26	30	38	45	50
	FSH	90		112	110	41	33	24	18	22
D.I.	E ₂	138	34	42	48	882	1180	1202	1616	905
	E ₁		38	33	84	152	369	384	589	349
	LH	43	28	40	44	12	10	14	12	51
	FSH	78	60	73	84	27	17	21	10	15
Mittelwerte	E ₂	31	19	27	26	989	1599	1311	1339	1186
	E ₁	58	56	46	55	204	547	761	822	621
	LH	50	47	50	55	20	22	25	28	44
	FSH	71	68	79	82	33	24	21	15	18

Tabelle 4: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Valerianat i.m.. Die Serumkonzentrationen von E₁ und E₂ (pg/ml) und LH und FSH (mIU/ml).

ag 4, 09.00 Uhr)

	10	11	12	13	14	15	
	639	753	632	485	884		
	1132	992	518	459	371		
	33	39	44	40	18		
	21	13	15	12	13		
	1512	1271	698	629	509		
	862	558	558	508	347		
	42	55	24	19	46		
	20	19	14	15	15		
	942	495	343	483	586	431	
	248	443	491	367	351	322	
	41	9	40	65	31	26	
	18	12	15	12	14	6	
	1031	839	557	532	659		
	747	664	522	444	356		
	38	34	36	41	31		
	19	14	15	13	14		

		Kontrolle				26,2 mg E ₂ -Valerianat i.m. (Tag 4, 09.00 Uhr)											
	Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
S.G.	E ₂	21	16	16	20	764	1163	1003	721	1176	639	753	632	485	884		
	E ₁	46	40	39	62	302	514	894	724	992	1132	992	518	459	371		
	LH	40	39	37	37	23	25	25	28	32	33	39	44	40	18		
	FSH	46	53	52	52	31	24	18	19	18	21	13	15	12	13		
S.K.	E ₂	40	7	24	11	1323	2456	1729	1681	1477	1512	1271	698	629	509		
	E ₁	69	92	66	20	340	760	1006	1155	523	862	558	558	508	347		
	LH	67	75	74	84	26	30	38	45	50	42	55	24	19	46		
	FSH	90		112	110	41	33	24	18	22	20	19	14	15	15		
D.I.	E ₂	138	34	42	48	882	1180	1202	1616	905	942	495	343	483	586	431	
	E ₁		38	33	84	152	369	384	589	349	248	443	491	367	351	322	
	LH	43	28	40	44	12	10	14	12	51	41	9	40	65	31	26	
	FSH	78	60	73	84	27	17	21	10	15	18	12	15	12	14	6	
Mittelwerte	E ₂	31	19	27	26	989	1599	1311	1339	1186	1031	839	557	532	659		
	E ₁	58	56	46	55	204	547	761	822	621	747	664	522	444	356		
	LH	50	47	50	55	20	22	25	28	44	38	34	36	41	31		
	FSH	71	68	79	82	33	24	21	15	18	19	14	15	13	14		

Tabelle 4: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Valerianat i.m.. Die Serumkonzentrationen von E₁ und E₂ (pg/ml) und LH und FSH (mIU/ml).

		Kontrolle				32,3 mg E ₂ -Undecylat i.m. (Ta				
Tag		1	2	3	4	5	6	7	8	9
P.G.	E ₂	64	69	78	44	173	210	108	149	94
	E ₁	80	101	74	72	210	282	145	178	177
	LH	49	56	55	47	73	40	22	38	21
	FSH	72	62	67	82	88	69	44	42	35
Sch.G.	E ₂	53	45	42	30	126	170	247	253	283
	E ₁	74	104	43	66	120	116	148	211	129
	LH	43	38	49	55	50	35	24	20	16
	FSH	63	71	80	89	64	48	30	21	19
Sch.M.	E ₂	39	68	56	28	67	131	793	244	124
	E ₁	66	16	42	8	18	263	297	109	91
	LH	64	64	64	65	78	82	52	56	45
	FSH	88	64	69	80	106	67	61	52	40
Mittel- werte	E ₂	52	60	58	34	122	170	382	215	167
	E ₁	70	73	53	48	116	220	196	166	132
	LH	52	53	59	55	67	52	32	38	27
	FSH	74	65	72	83	86	61	45	38	31

Tabelle 5: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Undecylat i.m.. Die Serumkonzentrationen von E₁ und E₂ (pg/ml) und LH und FSH (mIU/ml).

4, 09.00 Uhr)							
10	11	12	13	14	15	16	
132	120	166	179			115	
161	186	68	167			183	
21	28	42	45	33	44	30	
29	26	21	25	19	20	18	
206						273	
177						35	
13						19	
15						38	
58	172	69	146	138			
132	154	165	133	116			
51	31	40	30	40			
29	30	28	23	25			
132	146	118	163			194	
156	170	117	150			109	
28	30	41	38	37		25	
24	28	25	24	22		28	

		Kontrolle				32,3 mg E ₂ -Undecylat i.m. (Tag 4, 09.00 Uhr)												
Tag		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
P.G.	E ₂	64	69	78	44	173	210	108	149	94	132	120	166	179			115	
	E ₁	80	101	74	72	210	282	145	178	177	161	186	68	167			183	
	LH	49	56	55	47	73	40	22	38	21	21	28	42	45	33	44	30	
	FSH	72	62	67	82	88	69	44	42	35	29	26	21	25	19	20	18	
Sch.G.	E ₂	53	45	42	30	126	170	247	253	283	206						273	
	E ₁	74	104	43	66	120	116	148	211	129	177						35	
	LH	43	38	49	55	50	35	24	20	16	13						19	
	FSH	63	71	80	89	64	48	30	21	19	15						38	
Sch.M.	E ₂	39	68	56	28	67	131	793	244	124	58	172	69	146	138			
	E ₁	66	16	42	8	18	263	297	109	91	132	154	165	133	116			
	LH	64	64	64	65	78	82	52	56	45	51	31	40	30	40			
	FSH	88	64	69	80	106	67	61	52	40	29	30	28	23	25			
Mittel- werte	E ₂	52	60	58	34	122	170	382	215	167	132	146	118	163			194	
	E ₁	70	73	53	48	116	220	196	166	132	156	170	117	150			109	
	LH	52	53	59	55	67	52	32	38	27	28	30	41	38	37		25	
	FSH	74	65	72	83	86	61	45	38	31	24	28	25	24	22		28	

Tabelle 5: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Undecylat i.m.. Die Serumkonzentrationen von E₁ und E₂ (pg/ml) und LH und FSH (mIU/ml).

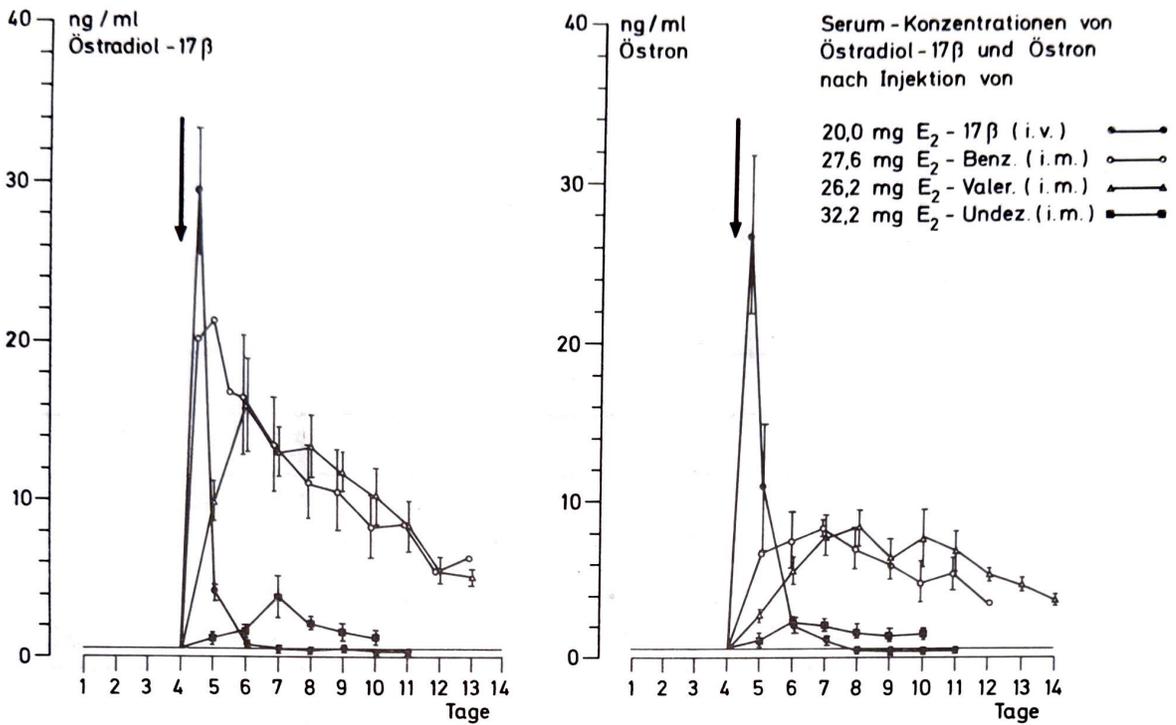


Abb. 1

Die Serumkonzentrationen von Östradiol-17 β und Östron nach parenteraler Gabe von Östradiol-17 β , Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat. Mittelwerte \pm SEM. Die Linie parallel zur Abszisse markiert die Ausgangskonzentrationen.

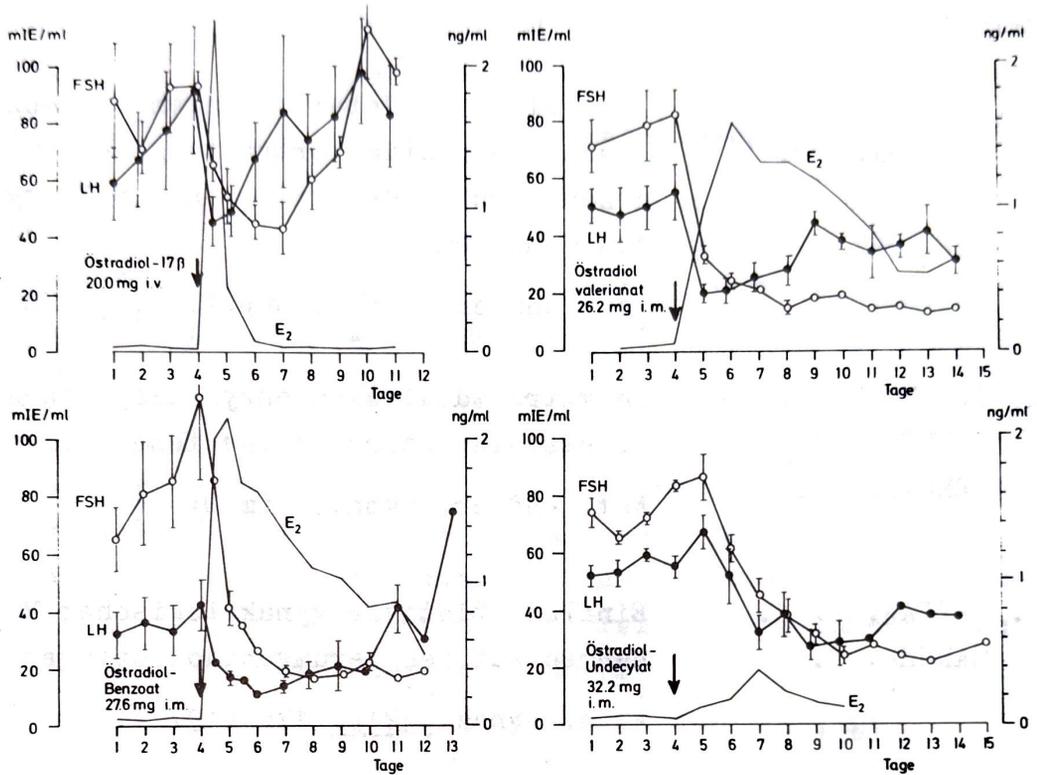


Abb. 2

Die Konzentrationsverläufe von LH und FSH sowie Östradiol-17 β vor und nach parenteraler Gabe von Östradiol-17 β , Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undecylat.

Mittelwert \pm SEM.

LITERATURVERZEICHNIS:

1. BELLMANN, O.
GERHARDS, E. Vergleichende Untersuchungen zur enzymatischen Steroidesterspaltung in verschiedenen Geweben der Ratte und im Fettgewebe des Menschen

Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 173, 138 (1973)

2. BELLMANN, O.
DUHME, H.J.
GERHARDS, E. In vitro studies on enzymatic cleavage of steroid esters in the female organism

Acta endocr. (Kbh.) im Druck

3. CZYGAN, P. J.
MARUHN, G. Einfluß ablativer gynäkologischer Maßnahmen auf den Serumgonadotropingehalt

Arch. Gynak. 212, 176 (1972)

4. DIRSCHERL, W.
DARDENNE, U. Spaltung von Steroidhormonestern durch menschliche und tierische Organe

Biochem. Z. 325, 195 (1954)

5. ITTRICH, G.
POTS, P. Östrogenbestimmungen in Blut und Urin nach Verabreichung von Östrogenen

Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Klasse für Medizin 1, 53 (1965)

6. KAISER, R. Die Ostrogenausscheidung im Cyclus und nach Injektion von Ostradiolestern

Geburtsh. u. Frauenhk. 21, 868 (1961)

7. KORENMAN, S. G. Radioligand procedures for estrogen
TULCHINSKY, D. assay in normal und pregnancy plasma
EATON, L. W. Acta endocr. (Kbh) Suppl. 147, 291 (1970)
8. LEYENDECKER, G. Further improvements in the radioimmuno-
SAUNDERS, D. M. assay of human pituitary follicle sti-
Saxena, B. B. mulating hormone (FSH)
Klin. Wschr. 49, 658 (1971 a)
9. LEYENDECKER, G. FSH und LH im Plasma während des mensch-
SCHNEIDER, K. lichen Cyclus. Radioimmunologische Be-
NOCKE, W. stimmungen unter Anwendung der Dioxan-
trennung von freien und gebundenem mar-
kierten Antigen.
Arch. Gynäk. 211, 213 (1971 b)
10. LEYENDECKER, G. Gamma globulin protection of radio-
WARDLAW, S. immunoassay and competitive protein
NOCKE, W. binding saturation analysis of steroids
J. clin. Endocrin. Metab. 34, 430 (1972)
11. LEYENDECKER, G. Radioimmunologische Bestimmung von
WARDLAW, S. 17-Hydroxyprogesteron im Serum, in:
NOCKE, W. BREUER, H., HAMEL, D., KRÜSKEMPER, H.L.
(Hrsg.): Methoden der Hormonbestimmung
S. 230, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1975
12. SCHENK, M. Über protrahiert wirksame Androgene
JUNKMANN, K. Arch. exper. Path. Pharmakol.
227, 210 (1955)

13. STROTT, C. A. Measurement of 17-hydroxyprogesterone
LIPSETT, M.B. in human plasma
J. clin. Endocr. 28, 1426 (1968)
14. THOMAS, K. A new rapid radioimmunoassay for HCG
FERIN, J. (LH, ICSH) in plasma using dioxan
J. clin. Endocrin. Metab. 28, 1667 (1968)
15. WIED, G. L. Östradiol-valerianat und Östradiol-unde-
cylat, zwei neue protrahiert wirkende
Östrogene. Wirkungsvergleich mit Ostra-
diol-benzoat
Geburtsh. u. Frauenk. 14, 45 (1954)
16. VANDE WIELE, R. Mechanisms regulating the menstrual
BOGUMIL, J. cycle in women
DYRENFURTH, I. Rec. Progr. Hormone Res. 26, 63 (1970)
FERIN, M.
JEWELLEWICZ, R.
WARREN, M.
RIZKALLAH, T.
MIKHAIL, G.

Lebenslauf

Am 8. September 1948 wurde ich als ältester Sohn des Landwirts Reinhold Geppert und dessen Ehefrau Hildegard, geb. Repsch, in Burlage, Kreis Leer/Ostfriesland, geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit, zwei Jahren Mittelschulbesuch und siebenjährigem Besuch des Gymnasiums Papenburg erhielt ich im Mai 1967 das Zeugnis der Reife.

Anschließend absolvierte ich zwei Jahre bei der Bundeswehr der BRD und erreichte den Rang eines Leutnants der Reserve.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität Bonn, wo ich im Sommersemester 1970 meine naturwissenschaftliche und im Wintersemester 1971/72 meine zahnärztliche Vorprüfung ablegte.

Im Februar 1975 legte ich das zahnmedizinische Staatsexamen in Bonn ab und erhielt meine Approbation als Zahnarzt.

Seither bin ich in einer zahnärztlichen Praxis in Meckenheim/Bonn als Assistent tätig.

Herrn Prof. Dr. W.NOCKE, Leiter der endokrinologischen Abteilung der Universitäts-Frauenklinik Bonn-Venusberg (Direktor: Prof. Dr. E.J. PLOTZ), danke ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Hilfsbereitschaft.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. LEYENDECKER, der mir auf Grund seiner Kenntnisse und Erfahrungen bei der radioimmunologischen Bestimmung von Gonadotropinen und Steroiden viele Anregungen gab und mich bei der Durchführung der Untersuchungen und Abfassung des Manuskriptes anleitete und unterstützte.

Für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen danke ich Frl. B. LEFFEK, Frl. R. KLASSEN und Herrn E. JOST.

Ebenso danke ich meinen Versuchspersonen, die sich zu den täglichen Blutentnahmen zur Verfügung stellten und dadurch diese Arbeit ermöglichten.

