

Verhandlungsberichte

Fertilitätskontrolle – Evolution von Hormonen und Steuermechanismen – Endokrinologie der Prostata

Vom 26. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Das Symposium fand vom 24. bis 27. 2. 1982 in Salzburg statt. Tagungspräsident war F. Neumann (Berlin). Der Vizepräsident der Gesellschaft H. Helge (Berlin) verlieh in Vertretung des Präsidenten H. Breuer (Bonn) die Ehrenmitgliedschaft an Professor U. Westphal (Louisville) für seine Verdienste um die Erforschung der steroidhormonbindenden Proteine im Serum. Zum korrespondierenden Mitglied wurden G. D. Niswender (Fort Collins) und R. V. Short (Edinburgh) gewählt.

Außerdem verlieh Helge die *Schoeller-Junkmann-Preise* der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, gestiftet von der Schering AG, Berlin. Den ersten Preis erhielt Dr. rer. nat. Heinrich Meyer vom Max-Planck-Institut für experimentelle Endokrinologie, Hannover, für seine Arbeit »Purification of the steroid-binding core of porcine estrogen receptor«. Den zweiten Preis erhielt Privatdozent Dr. med. Hans-Christoph Weise von der Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Hamburg für seine Arbeit »The microheterogeneity of human pituitary lutropin. Demonstration of the isohormone system and isolation and characterization of the different LH-forms«.

Den *Marius-Tausk-Förderpreis*, gestiftet von der Organon GmbH, München-Schleißheim, erhielt Frau Dr. Ursula-Friederike Habenicht, Berlin, für ihre Arbeit »Hormonal regulation of testicular descent. Experimental studies in rats«.

Der 1. *Basedow-Forschungspreis Schilddrüse*, gestiftet von der Firma E. Merck AG, Darmstadt, wurde an Dr. med. Joseph Teuber von der Medizinischen Poliklinik Gießen für seine Arbeit »Neuere Vorstellungen zur Immunregulation bei autoimmunen Formen von Schilddrüsenerkrankungen« verliehen. Den 2. Preis erhielt Dr. Richard L. Boyd vom Pathologischen Institut der Universität Innsbruck für seine Arbeit »Effector mechanisms in spontaneous autoimmune thyroiditis of obese strain chickens. Analysis of cytotoxic cells«.

Fertilitätskontrolle, Rückblick und Zukunft

R. V. Short (Edinburgh) sprach über die natürlichen Methoden der Fertilitätskontrolle. Anhand von Beispielen aus dem Tierreich zeigte er auf, daß die Natur zwar für die Erhaltung der Art sorgt, eine übermäßige, unkontrollierte Reproduktion aber verhindert. Am Beispiel der wilden Ziegen auf der kleinen Insel St. Kilda, nordwestlich von Schottland im Atlantik gelegen, demonstrierte er den Einfluß der Jahreszeiten auf die testikuläre Funktion. Auf dieser unwirtlichen Insel bestehen erhebliche saisonale Schwankungen der Tageslichtdauer: Im Sommer ist es 16 Stunden, im Winter nur 7 Stunden hell. Zur Dauer des Tageslichtes korreliert die Höhe des Prolactinspie-

gels. Die Konzentration der Gonadotropine, des Testosterons und die Testikelgröße sind hingegen invers korreliert. Mit abnehmender Tageslichtdauer fällt der Prolactinspiegel und steigen die Gonadotropine, das Testikelgewicht und die Testosteroninkretion, was die Brunftzeit und Fertilität im Oktober und November ermöglicht. Mit Zunahme der Helligkeitsdauer werden die Tiere dann wieder hypogonad und infertil. Die Photoperiodik der Gonadenfunktion wird durch Impulse gesteuert, die von der Retina über das Ganglion cervicale zum suprachiasmatischen Kern führen und von dort das Pinealorgan erreichen. Das Pinealorgan wird auf diesem Weg durch Lichtreize zur Melatoninfreisetzung angeregt, was die hypothalamisch-gonadale Aktivität, das LH-RH-»Spiking«, unterdrückt.

Die Entfernung des Ganglion cervicale hat eine Aufhebung der Photoperiodik und damit die Unterdrückung der hypogonaden Phase bei den Tieren zur Folge. Interessant ist, daß auch die exogene LH-Applikation während der Phase der testikulären Atrophie die Testosteronsekretion nicht stimuliert. Die Natur verhindert auf diese ingeniose Weise eine »Bevölkerungsexplosion« in diesem unwirtlichen Habitat.

Im zweiten Teil seines Vortrags ging Short auf die Bedeutung des Stillens bei der Regulation des reproduktiven Verhaltens ein. Die Dauer der postpartalen Amenorrhoe bzw. Anovulation korreliert mit der Intensität des Stillens. Völker, die ihre Kinder in den ersten Jahren allein mit Muttermilch ernähren, wobei die Kinder stündlich angelegt werden, haben Geburtenintervalle bis zu vier Jahren, vergleichbar mit denen von Menschenaffen, deren Gestationsphasen ebenso lange wie die des Menschen sind (Schimpansen und Gorillas). So liegt die natürliche Kinderzahl bei einem Jägervolk in der Wüste Kalahari zwischen vier und sieben. Durch Einführung künstlicher Babynahrung hat sich das Stillverhalten in den Entwicklungsländern geändert: Die Saugfrequenz, die für die Aufrechterhaltung der postpartalen Anovulation entscheidend ist, hat sich verringert, so daß diese natürliche Reproduktionskontrolle ausgefallen ist, die das erwünschte »child spacing« ermöglichte. Als extremes Beispiel nannte Short eine Patientin aus Birmingham, der man ärztlicherseits das Stillen verboten hatte und die insgesamt 22 lebende Kinder zur Welt brachte.

Short endete seinen Vortrag mit einem Appell, das Stillen als natürliches Antikonzeptivum, besonders in den Entwicklungsländern, intensiv zu propagieren.

J. Hammerstein (Berlin) gab einen Überblick über den gegenwärtigen Stand der Fertilitätskontrolle mit Steroidhormonen. Im Vergleich zur »Original-Pincus-Pille« ist der Östrogen- und Gestagengehalt der jetzt verwendeten steroidal Kontrazeptiva erheblich niedriger. Trotz der niedrigen Östrogenkonzentration sind Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu beachten. Hammerstein erwähnte zuerst die positiven Effekte der Kontrazeptiva, deren Wirkungsmechanismus zum Teil nicht aufgeklärt ist. So schützen Kontrazeptiva vor benignen Brusttumoren, Ovarialzysten und Eisenmangelanämie. Auch Adnexitiden und ihre Komplikationen sollen unter den steroidal Kontrazeptiva seltener auftreten. Ob eine rheumatoide Arthritis oder gar Ovarialkarzinome unter »Pillen«-Einnahme seltener auftreten, ist wohl noch nicht geklärt.

Sicher ist, daß Kontrazeptiva eine Hypertonie und venöse Thrombosen mit ihren Komplikationen begünstigen können. Ein vermehrtes Auftreten zerebraler Insulte und Myokardinfarkte wird mit Kontrazeptiva in Zusammenhang gebracht. Wahrscheinlich sind diese Veränderungen des arteriellen Schenkels des Gefäßsystems durch die Wirkung der Gestagene auf den Fettstoffwechsel (Cholesterin, HDL-Cholesterin) bedingt. Auch Gestagene allein können zu einer Blutdruckerhöhung führen. Die Bildung von Leberadenomen oder Gallenblasenerkrankungen während oder nach der Pilleneinnahme sind ebenfalls bekannt.

Hammerstein sieht derzeit keine praktikable Alternative zu den steroidal Kontrazeptiva bei der endokrinen Fertilitätskontrolle. Allerdings sollten steroidale Kontrazeptiva Frauen, die älter als 40 Jahre und Raucherinnen sind, nicht gegeben werden. Auf die Sinnlosigkeit der früher häufig durchgeführten »Pillpause« wurde noch einmal hingewiesen.

H. D. Taubert (Frankfurt) berichtete über den Stand der Fertilitätskontrolle mit Releasing-Hormonen. Schon Schally hatte kurz nach der Entdeckung und Strukturaufklärung von LH-RH daran gedacht, es zur Antikonzeption einzusetzen. Nachdem initiale Therapieversuche bei hypothalamischer Amenorrhoe zur Ovulationsauslösung erfolglos waren, wurden hochaktive Superanaloga synthetisiert, von denen das Buserelin, ein Nonapeptid, jetzt auch therapeutisch eingesetzt wird. Auch hier fand man, daß sich die Ovarialfunktion durch wiederholte Gaben von Buserelin nicht stimulieren ließ, sondern im Gegenteil die Gonadotropinsekretion bei normal ovulierenden Frauen innerhalb weniger Tage zurückging. So fanden Bergquist und Mitarbeiter im Jahre 1979, daß Tagesdosen von 400 µg Buserelin als Nasalspray zu einer Unterdrückung der Ovulation führen. Diese Untersuchungen wurden von Taubert und Schmidt-Gollwitzer (Berlin) bestätigt, die Buserelin ohne Pause über sechs Monate anwendeten. Allerdings führen das uneinheitliche Ver-

halten der Östrogene und die daraus folgende ungenügende Zykluskontrolle sowie eine gesteigerte Endometriumproliferation mit zum Teil beginnender Hyperplasie zu Problemen. Durch Gabe von 10 mg Norethisteronacetat für 3 Tage läßt sich der Zyklus unter kontinuierlicher Anwendung des Nasalsprays programmieren. Nach Ansicht von Taubert stellt die Fertilitätskontrolle mit Releasing-Hormonen derzeit keine akzeptable Alternative zu anderen Maßnahmen dar. Allerdings ist ein Stadium erreicht, in dem größere Feldversuche mit LH-RH-Analogen begonnen werden sollten. Neben der Akzeptanz dieser Methoden sind technische Probleme, wie die Applikation einer konstanten Dosis, zu lösen.

Eine ganz andere Möglichkeit der Fertilitätskontrolle, nämlich mit Prostaglandinen, wurde von M. Breckwoldt (Freiburg) behandelt. Die exogene Zufuhr von PGE₂ und PGF_{2α} führt beim Menschen in jeder Phase der Schwangerschaft und auch außerhalb der Schwangerschaft zu rhythmischen Kontraktionen des Myometriums. Damit kommt es zur Eröffnung der Cervix uteri und in 80% der Fälle zu einer Ausstoßung des Schwangerschaftsproduktes innerhalb von 12–14 Stunden. Da genuine Prostaglandine bei systemischer Anwendung erhebliche Nebenwirkungen haben, ist man auf lokale Applikation übergegangen. Neuere Prostaglandin-Derivate, insbesondere Derivate des PGE₂, weisen eine bessere organspezifische Wirkung, also deutlich weniger Nebenwirkungen auf und führen auch am nicht schwangeren Uterus zu wehenartigen Kontraktionen mit Eröffnung der Cervix und Auslösung einer Blutung. Für diese als »Menstrualinduktion« geübte Praxis, die als Methode der Fertilitätskontrolle in Zukunft Bedeutung erlangen könnte, kommen neben parenteral anwendbaren Analogen auch intravaginal applizierbare in Betracht.

Über neuere experimentelle Richtungen in der Fertilitätsforschung berichtete W. L. Elger (Berlin). Er wies nochmals darauf hin, daß es zwei grundsätzliche Möglichkeiten gibt, nämlich die präventive, das heißt die Verhinderung der Befruchtung oder die Hemmung der Ovulation, und die gezielte, die Störung des Gestationsvorganges und damit die Induktion einer Menstruation oder eines Abortes. Die erfolgreichste präventive Methode der Fertilitätskontrolle ist die orale Kontrazeption mit Sexualhormonen. Die Möglichkeiten, gezielt eine Frühgravidität pharmakologisch abzurechnen, sind noch sehr begrenzt. Ideal wären Antigestagene, die durch Entzug der Progesteronwirkung mit gesetzmäßiger Sicherheit zum Untergang der Schwangerschaft führen würden. Allerdings gibt es im Gegensatz zu den Antihormonen Spironolacton (Antialdosteron) und Cyproteronacetat (Antiandrogen) noch kein funktionierendes Anti-progesteron. Die Probleme bei der Austestung luteolytischer und antigestagener Substanzen liegen darin, daß ihre Wirkungen oft nicht vom Tierexperiment auf Primaten und Menschen zu übertragen sind.

M. Schmidt-Gollwitzer (Berlin) sprach über die praktischen Probleme der Geburtenkontrolle. Er wies noch-

mals darauf hin, daß es bisher keine ideale kontrazeptive Methode gibt. Dennoch benutzen etwa ein Viertel der fertilen Frauen auf der Welt Kontrazeptionsmethoden, wobei derzeit immer noch die Sterilisation weit vor der hormonellen Kontrazeption und den anderen Methoden liegt. Auch wies er auf die Unkenntnis, nicht nur der Laien, über die Reproduktionsphysiologie und Fertilitätskontrolle hin. Es besteht vielerorts immer noch eine geringe Motivation bzw. eine Ambivalenz zur Fertilitätskontrolle.

Evolution von Hormonen und Steuermechanismen – vergleichende Aspekte

G. Goldsworthy (Hull) sprach über die hormonelle Kontrolle des Energiestoffwechsels bei der Heuschrecke. Bei diesem Tier ist das Leber-Fettgewebeorgan das Zentrum des Stoffwechsels und das Energiereservoir. Trehalose, weniger Glucose, ist das Hauptkohlenhydrat, das unter dem Einfluß von Octopamin im Flugmuskel des Tieres verbrannt wird. Octopamin wäre am ehesten dem Adrenalin vergleichbar. Das adipokinetische Hormon (AKH) ist ein Dekapeptid, dem Wachstumshormon des Säugers vergleichbar, das die Bildung neuer Lipoproteine stimuliert, die dazu beitragen, daß Fett aus dem Darm aufgenommen werden kann. Auch stimuliert es den Abbau der Triglyceride.

J. Koolmann (Marburg) sprach über die hormonelle Steuerung der Entwicklung und Metamorphose bei Insekten. Das Steroidhormon Ecdyson, das in der Prothorakaldrüse der Insektenlarven gebildet wird, steht – der Kontrolle der Steroidhormone durch den Hypophysenvorderlappen beim Säuger vergleichbar – unter der Kontrolle eines Neurohormons, des prothorakotropen Hormons. Ecdyson wird zu 20-Hydroxyecdyson umgewandelt, das die biologisch aktive Form des Häutungshormons darstellt. Die Ecdysteroid-Konzentration ändert sich während der Entwicklung der Larven zyklisch. Es ist für die larvalen Häutungen und damit zusammenhängende Prozesse zuständig.

Ein weiteres Hormon bei Insekten ist das Juvenilhormon, ein Sesquiterpenoid, das in vier homologen Formen vorkommt. Es ist für die Häutungen ausschlaggebend. Ecdysteroid- und Juvenilhormone kommen nicht nur in Larven, sondern auch in erwachsenen Insekten vor, wo sie unter anderem die Synthese von Eiproteinen und die Eireifung kontrollieren.

Ecdysteroid- und Juvenilhormone wirken über intrazelluläre Rezeptorproteine, die im Zellkern der Zielzellen die Genaktivität steuern. Die bei Insekten und Wirbeltieren gemeinsamen Grundprinzipien des hormonellen Wirkungsmechanismus im Zellkern lassen sich bei Insektenarten besonders gut untersuchen, da sie große Chromosomen besitzen, wo die Hormonwirkung (»Puffing«) direkt ablesbar ist.

W. Mordue (Aberdeen) ging auf die Peptidhormone bei den Invertebraten ein. Neurosekretorische Peptide sind im Zentralnervensystem von Insekten als Regulatoren physiologischer und biochemischer Vorgänge sowie des Verhaltens und der Entwicklung wirksam. Die Struktur dieser Peptide, zum Beispiel des AKH und des Pentapeptids Proktulin, ist zum Teil aufgeklärt.

H. Papkoff (San Francisco) sprach über Wachstumshormon und Prolactin. Die Struktur weist darauf hin, daß sich beide Peptide aus einem gemeinsamen Urpeptid entwickelt haben, wobei sich die chemische Struktur, besonders was das Prolactin betrifft, im Verlauf der Evolution wenig geändert hat, ganz im Gegensatz zur biologischen Aktivität des Prolactinmoleküls, die im Verlauf der Evolution erhebliche Änderungen erfahren hat. Die chemische Struktur des Wachstumshormons hat sich während der Entwicklung stärker verändert, was unter anderem auch die Spezifität des humanen Wachstumshormons erklärt.

M. Ueck (Gießen) besprach die Biologie des Pinealorgans in der Evolution der Wirbeltiere. Das Pinealorgan, von Descartes einst als Sitz der Seele angesehen, ist ein photoneuroendokrines Organ, das als Teil der inneren Uhr des Körpers endogene Rhythmen autonomer Körperfunktion mit dem Umweltfaktor Licht synchronisiert. Die pineale Melatoninsynthese und deren Hemmung durch Licht ist bei allen Vertebraten-Klassen nachgewiesen. Der während der Dunkelheit ansteigende Melatoninspiegel korreliert mit einer Zunahme der N-Acetyltransferase-Aktivität und einem Abfall der Melatoninvorstufe Serotonin. Während der Evolution hat sich der Lichtweg zur Epiphyse stark verändert. Bei niederen Vertebraten besitzt das Pinealorgan selbst Photorezeptoren, wohingegen der Lichtreiz die Säugetierepiphyse über das Auge und eine multisynaptische Hirnbahn erreicht. Die Rhythmen der Säugetierepiphyse sind – möglicherweise mit dem Verlust der direkten Lichtrezeptoren des Organs – unter den kontrollierenden Einfluß eines hypothalamischen Kerngebietes, des Nucleus suprachiasmaticus, gekommen. Durch die Melatoninabgabe ins Blut und dessen Wirkung auf periphere Organe ist das Pinealorgan ein echtes endokrines Organ, wobei ein Feedback-Mechanismus zwischen den Gonadotropinen einerseits und der Melatoninsynthese der Epiphyse andererseits zu bestehen scheint.

W. Hanke (Karlsruhe) sprach über die osmomminerale Regulation bei niederen Wirbeltieren und die Evolution der Streßphänomene. Untersuchungen bei Fischen haben ergeben, daß Veränderungen des externen Salzgehaltes bei Süßwasserfischen zu einer Reaktion der Nebennierenrinde (Interrenalorgan) führen. Dies wird von einem Anstieg des Blutzuckers begleitet. Die Reaktion verläuft bei verschiedenen Arten im wesentlichen synchron mit der Belastung und mit dem Energiebedarf, den die Tiere dabei erfahren. Auch beim Menschen ist zumindest zum Teil die Glucocorticoid- und die Mineralocorticoid-Freisetzung im Streß gekoppelt. Da sich bei niederen Wirbeltieren noch keine Mesenchymunterdrückung durch Corticosteroide nachweisen läßt, hat sich die Streßreaktion unabhängig von der Mesenchymreaktion ausgebildet.

Endokrinologie der Prostata

G. Aumüller (Marburg) sprach über die Regulation der Prostatafunktion, morphologische und endokrinologische Aspekte. Die Prostata stellt eine funktionelle Einheit dar. Unterschieden werden sekretorische Zellen und Basalzellen im Epithel sowie das Stroma, in dem auch glatte Muskelzellen und Nervenzellen nachweisbar sind. Der Sekretion als der zentralen Leistung des Organs sind alle anderen Funktionen, auch die Zellerneuerung und Proliferation, nachgeordnet. Prostatasekrete des Epithels sind Ionen (zum Beispiel Zink), Aminosäuren, Cholesterin, Enzyme, Proteine und Hormone. Das Stroma hat die Funktion, das Organ mechanisch zu stabilisieren, ferner trägt es zur Expulsion des Sekrets bei und hat eine wichtige Mediatorfunktion zur Differenzierung der Prostata. Stroma und Epithel arbeiten als gleichwertige Partner bei der Sekretion zusammen, wobei die Sekretionsfunktionen androgenabhängig sind. Das wird verdeutlicht durch den Effekt der Kastration, die beim Hund eine Atrophie der Prostata zur Folge hat. Kastration und gleichzeitige Östradiolgabe führen zur Metaplasie, wohingegen Androgenzufuhr eine Hypertrophie der Hundeprostate bewirkt. Die Gabe von Östradiol und Tamoxifen führt beim kastrierten Hund zu einem bunten histologischen Bild der Prostata.

M. Krieg (Hamburg) sprach über Steroidhormonstoffwechsel und Hormonrezeptoren in der normalen Pro-