

Wie wird die LH-Sekretion bei Männern durch Testosteron und Estradiol reguliert?

Bezüglich des negativen Feedback-Mechanismus auf der hypothalamisch-hypophysär-testikulären (HHT)-Achse durch Sexualsteroiden bestehen nach wie vor offene Fragen. Um zu klären, welche relativen Beiträge Testosteron und Estradiol zur Regulierung der Luteinisierungshormon (LH)-Sekretion an welchem Ort leisten, wurden Hormonbestimmungen unter Verwendung eines Ablations- und Substitutionsmodells an gesunden Männern und Patienten mit einem idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus (IHH) vorgenommen (Pitteloud N, et al. 2008):

An den Untersuchungen beteiligten sich 22 endokrinologisch normale Männer und 11 Patienten mit einem IHH, verbunden mit einer Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Defizienz. Die IHH-Patienten erhielten eine pulsatile GnRH-Therapie, die auch im Studienverlauf nicht unterbrochen wurde.

Die Testosteron (T)- und Estradiol (E₂)-Spiegel der Studienteilnehmer wurden mittels hoch dosiertem Ketokonazol auf Kastrationsniveau gebracht. Zugleich wurde durch Ketokonazol das Aromatase-Enzymsystem inhibiert.

Die prospektiven Untersuchungen erfolgten in drei Armen mit jeweils

gesunden Männern und IHH-Patienten, an denen sich die Teilnehmer z.T. mehrfach beteiligten (zeitlicher Abstand mindestens drei Monate).

Arm 1: (T-, E₂-), kein Sexualsteroid-Add-back,

Arm 2: (T+, E₂-), T-Add-back mit 125 mg Testosteronenanthat i.m. am 4. Tag,

Arm 3: (T-, E₂+), E₂-Add-back mit Estrogenpflastern 37,5 µg/d vom 4. bis 7. Tag.

(T-, E₂-): Konstant supprimierte Sexualsteroidspiegel

Sowohl bei den gesunden Probanden als auch bei den IHH-Patienten san-

ken die T-Spiegel in allen drei Armen an den Tagen 3 und 4 von physiologischen Ausgangswerten auf Kastrationsniveau.

Bei den Personen in Arm 1 ohne Sexualsteroid-Add-back blieben die T- und E₂-Spiegel über die siebentägige Studiendauer konstant supprimiert.

Der LH-Spiegel stieg bei den gesunden Probanden am 3. bis 4. Tag auf fast das Dreifache an und blieb bis zum 7. Tag nahezu auf dieser Höhe (Abb. 1A). Bei den IHH-Patienten stieg der LH-Spiegel ebenfalls an – allerdings nur um etwa 35 % (Abb. 2A).

Die GnRH-Pulsfrequenz stieg bei den endokrinologisch gesunden Probanden von ausgangs 5,1 Pulsen in 12 h auf 10,6 und 14,3 Pulse in 12 h nach 3 bis 4 bzw. 6 bis 7 Tagen.

(T+, E₂-): Testosteron-Add-back

Nach Substitution von Testosteron blieb der E₂-Spiegel deutlich unterhalb des Ausgangswertes, was auf die Aromatase-inhibierende Wirkung des Ketoconazols zurückzuführen ist.

Der LH-Spiegel sank bei den gesunden Probanden auf ca. die Hälfte ab (Abb. 1B). Im Gegensatz dazu blieb er bei den IHH-Patienten nahezu konstant (Abb. 2B). Die Testosteronsubstitution war bei den gesunden Probanden

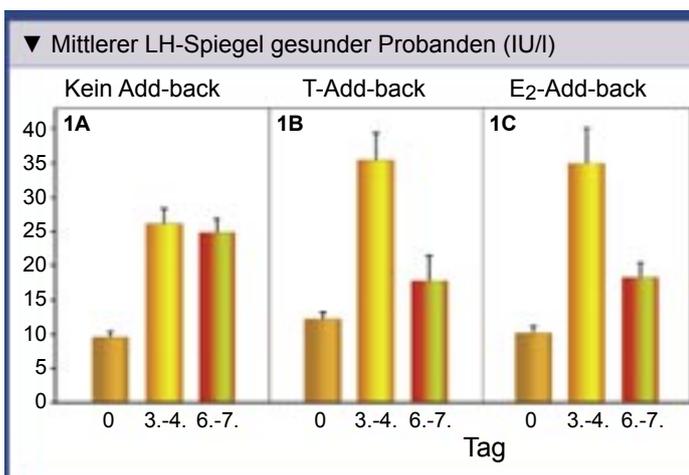


Abb. 1: Mittlere LH-Spiegel in drei Studienarmen mit gesunden männlichen Probanden vor und nach biochemischer Kastration für sieben Tage. (A) Kein Add-back von Sexualsteroiden, (B) Testosteron (T)-Add-back am Tag 4 und (C) Estradiol (E₂)-Add-back an den Tagen 4 bis 7 (nach Pitteloud N, et al. 2008).

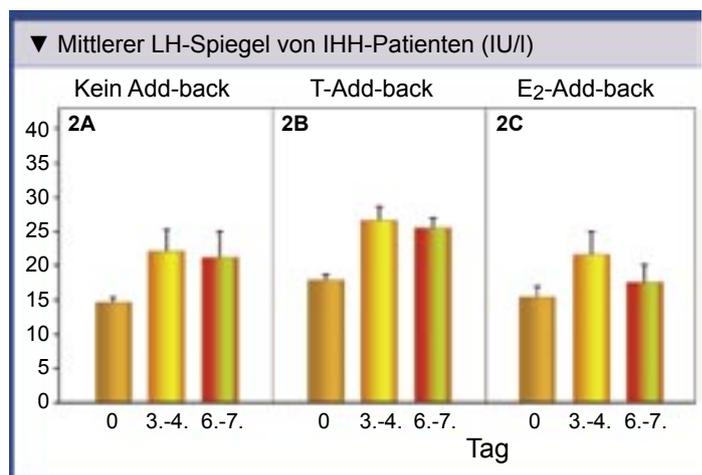


Abb. 2: Mittlere LH-Spiegel in drei Studienarmen mit IHH-Patienten vor und nach biochemischer Kastration für sieben Tage. (A) Kein Add-back von Sexualsteroiden, (B) Testosteron (T)-Add-back am Tag 4 und (C) Estradiol (E₂)-Add-back an den Tagen 4 bis 7 (nach Pitteloud N, et al. 2008).

von einer Anhebung der LH-Amplitude von $6,9 \pm 1,0$ auf $12,1 \pm 14$ zwischen den Tagen 4 bis 7 begleitet. Bei den IHH-Patienten wurde eine signifikante Erhöhung der LH-Amplitude unter Sexualsteroid-Ablation registriert, die auch nach Testosteron-Add-back bestehen blieb.

Die GnRH-Pulsfrequenz verringerte sich nach der Testosteronsubstitution auf den Ausgangswert und die LH-Pulsamplitude erhöhte sich. Bei den IHH-Patienten kam es durch den Testosteron-Add-back zum Anstieg der LH-Pulsamplitude.

(T-, E₂+): Estradiol-Add-back

Nach Anlegen der Estradiolpflaster stellten sich sowohl bei den IHH-Patienten als auch bei den Kontrollprobanden normale Serum-Estradiolspiegel ein. Bei letzteren erreichten die Spiegel allerdings ein signifikant höheres Niveau als bei der Eingangsuntersuchung.

Die GnRH-Pulsfrequenz verringerte sich nach der Estradiolsubstitution, blieb aber deutlich über dem Ausgangswert.

Nach der E₂-Zufuhr sanken die LH-Spiegel (**Abb. 1C**), die GnRH-Pulsfrequenz und die LH-Pulsamplitude bei den gesunden Patienten signifikant ab, blieben aber deutlich über dem Ausgangsniveau.

Bei den IHH-Patienten normalisierten sich die LH-Spiegel (**Abb. 2C**) und die LH-Pulsamplitude nach der E₂-Substitution.

FAZIT: Testosteron und Estradiol haben jeweils unabhängige Auswirkungen auf die LH-Sekretion. Testosteron hat direkte hypothalamische Effekte und muss für Effekte an der Hypophyse in Estradiol umgewandelt werden. Die negativen Feedback-Effekte des Estradiols auf die LH-Sekretion finden hauptsächlich im Hypothalamus statt.

→ Die aktuelle Studie vereint eine Reihe von Stärken, durch die die unabhängigen Effekte von Testosteron

und Estradiol auf die Regulierung der LH-Sekretion deutlich gemacht werden: Zum einen wurde Ketokonazol als ein potenter Inhibitor der C₂₀₋₂₁-Lyase (katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Androgenbiosynthese) und andererseits als Hemmer des Aromatase-Enzymsystems genutzt. Der selektive Ersatz der Steroidhormone erfolgte in physiologischer Konzentration. Darüber hinaus konnte durch die Gegenüberstellung von endokrinologisch normalen und GnRH-defizienten Männern zwischen Effekten am Hypothalamus und an der Hypophyse unterschieden werden.

Direkte hypothalamische Effekte des Testosterons offenbaren sich durch die Normalisierung der GnRH-Pulsfrequenz nach Testosteron-Add-back, wenn zugleich der Estradiolspiegel supprimiert bleibt. Bei den GnRH-defizienten Männern unter GnRH-Zufuhr mit konstanter Dosierung und Frequenz kam es nach Testosteron-Add-back weder zur Supprimierung der Serum-LH-Konzentration noch zur Erniedrigung der LH-Pulsamplitude. Das lässt darauf schließen, dass Testosteron an der Hypophyse nicht direkt sondern erst nach Umwandlung in Estradiol wirkt. Dafür spricht auch, dass es in früheren Untersuchungen nicht gelungen war, bei GnRH-defizienten Männern den LH-Spiegel mit dem nicht aromatisierbaren Androgen Dihydrotestosteron zu supprimieren.

Bei endokrinologisch normalen Männern findet Estradiol-Feedback auf der HHT-Achse in erster Linie im Hypothalamus statt. Denn wird der Estradiolspiegel selektiv supprimiert, kommt es bei gesunden Männern zu einer deutlichen Erhöhung der GnRH-Pulsfrequenz. Das wird auch durch die gleichzeitige Erhöhung des Testosteronspiegels nicht verhindert, obwohl der GnRH-Puls-generator normalerweise dadurch gebremst werden sollte. Seit längerem ist zudem bekannt, dass die Gabe von Antiöstrogenen bei normalen

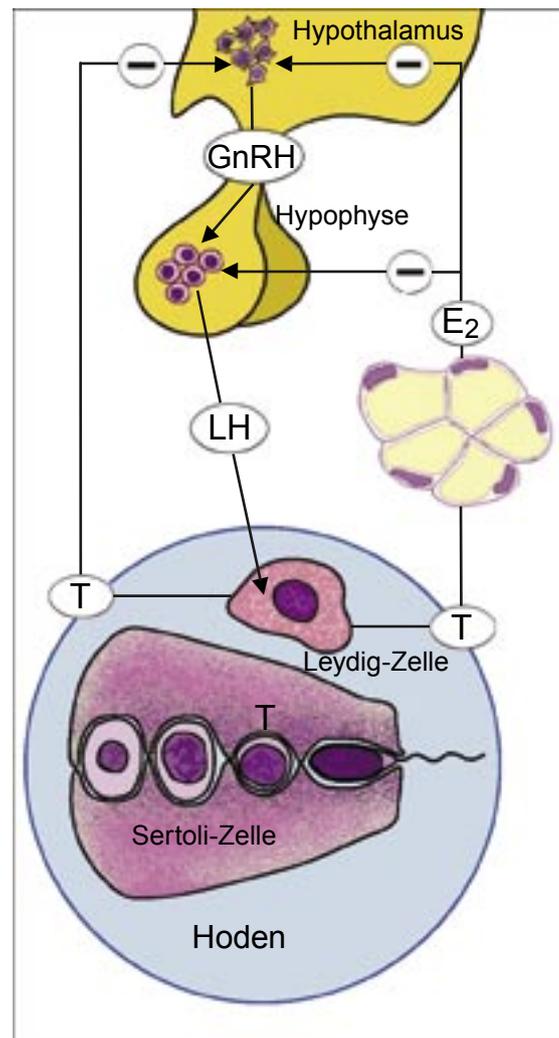


Abb. 3: Lokalisation des Testosteron- und Estradiol-Feedbacks auf der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Hoden: Peripher gebildetes Estradiol (E₂) supprimiert im Hypothalamus die GnRH-Sekretion und in der Hypophyse die LH-Freisetzung. Direkte Testosteron (T)-Effekte lassen sich nur am Hypothalamus nachweisen.

Männern eine Erhöhung der LH-Pulsfrequenz bewirkt.

Ferner bestätigen die Ergebnisse dieser Studie frühere Befunde, wonach die Estradiol-Effekte am Hypothalamus im Wesentlichen über peripheres und nicht zentral gebildetes Estradiol zustande kommen. *jfs* ◀

Pitteloud N, Dwyer A, DeCruz S, et al. 2008. Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: evidence from the tandem study of normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 93:784-791.