

6. ZUSAMMENFASSUNG

Progesteronantagonisten hemmen die Wirkung von Progesteron auf Rezeptorebene und besitzen somit für verschiedene progesteronabhängige, biologische Vorgänge blockierende Eigenschaften. Als klinisch bedeutsam erwies sich die Anwendung des Antigestagens Mifepriston (RU 486) zum therapeutischen Abbruch einer Schwangerschaft. Im Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses steht derzeit insbesondere der mögliche Einsatz von Progesteronantagonisten zur Ovulationshemmung.

Daher wurde in dieser Untersuchung der Frage nach der ovulationshemmenden Wirkung von Progesteronantagonisten experimentell nachgegangen, um deren Wirkstärke und Wirkmechanismus besser zu charakterisieren.

Den Ausgangspunkt dieser Arbeit bildeten dabei zwei Überlegungen:

- Anovulatorische Zyklen treten bei Ratten häufig in Verbindung mit einer Hyperprolactinämie auf.
- Eine vierwöchige Behandlung mit Antigestagenen ruft einen Anstieg von Prolactin im Serum hervor.

Daraus ergab sich die Frage nach der Bedeutung von Prolactin für den Mechanismus der Ovulationshemmung durch Progesteronantagonisten.

In den hier vorgelegten Untersuchungen jedoch, konnte weder die antiovulatorische Wirkung von Onapriston mit Hilfe eines Prolactinantagonisten (Bromocriptin) aufgehoben werden, noch zeigten sich vor der unmittelbar auf den Behandlungsbeginn folgenden Ovulationshemmung die peripheren Prolactinspiegel deutlich verändert, was gegen eine Mitwirkung von Prolactin an diesem Mechanismus spricht.

Da hingegen nach dieser "ersten" Ovulationshemmung die Serumkonzentrationen von Prolactin erhöht waren, blieb letztlich offen, ob dem Anstieg von Prolactin in den nachfolgenden Zyklen für die Ovulationshemmung nach Gabe von Onapriston eine Bedeutung zukommt.

Eine weitere Möglichkeit den Mechanismus der antiovulatorischen Wirkung von Progesteronantagonisten zu erklären, könnte im beobachteten massiven Anstieg der Androgene und Östrogene gesehen werden, denn bekanntlich sind sowohl Androgene als auch Östrogene in der Lage in die Follikelreifung einzugreifen. In diesem Zusammenhang gilt es auch zu erwägen, ob der Androgenanstieg neben dem erwünschten negativen Einfluß auf die Follikelentwicklung, einen limitierenden Faktor für den Einsatz von Antigestagenen als Kontrazeptiva

darstellen könnte. In der Tat ergaben lichtmikroskopische und morphometrische Untersuchungen der verschiedenen Follikelstadien Befunde für eine Störung, die sich im Stadium später Tertiärfollikel erstmals manifestiert, wodurch der Eisprung dieser Follikel blockiert werden könnte. Dieser Befund allein könnte bereits eine hinreichende Erklärung für die ovulationshemmende Wirkung von Antigestagenen darstellen.

Die Ergebnisse können jedoch nicht ausschließen, daß zur Hemmung der Ovulation durch Onapriston noch weitere Faktoren beitragen, an denen auch die Senkung des präovulatorischen LH-Anstiegs nur peripher beteiligt zu sein scheint.

Einen dieser Faktoren könnte das Progesteron darstellen, und eine Aufhebung der Progesteronwirkung durch einen Antagonisten würde dann erwartungsgemäß die Ovulation verhindern.

Diese Vermutung wird umso wahrscheinlicher, da das Vorhandensein später, jedoch lichtmikroskopisch intakter Tertiärfollikel auf einen Mangel an "ovulationsauslösenden" Faktoren, wie z.B. Progesteron, schließen ließ. Ein weiterer Hinweis ergab sich aus dem Befund erniedrigter präovulatorischer Progesteronspiegel vor der Ovulationshemmung.

Unter Verarbeitung von Befunden aus der Literatur mögen für eine zukünftige Anwendung von Progesteronantagonisten als Kontrazeptiva nachfolgende Überlegungen den Ausgangspunkt bilden:

Bei der Wirkstofffindung von Antigestagenen für dieses Einsatzgebiet sollte einerseits nach Substanzen mit besonders starker antiovulatorischer Wirkung gesucht werden, wobei der Senkung des präovulatorischen Progesteronanstiegs durch die Testsubstanzen besondere Beachtung geschenkt werden sollte, da sie gut mit der Stärke der antiovulatorischen Wirksamkeit zu korrelieren scheint. Andererseits sollten die Androgenspiegel möglichst wenig beeinflußt werden, um unerwünschte Nebenwirkungen weitgehend zu vermeiden.

Sollte also der Einfluß auf die präovulatorischen Progesteronspiegel bedeutender für die Ovulationshemmung durch Progesteronantagonisten sein als die Veränderung der Androgenspiegel, könnte versucht werden, Progesteronantagonisten zu identifizieren, die zwar starke ovulationshemmende aber geringe androgenstimulierende Eigenschaften besitzen.

7. SUMMARY

Christine Schubert

Inhibition of ovulation by progesterone antagonists:

theoretical considerations and experimental analysis on potential and mechanism

Progesterone activity can be blocked by progesterone antagonists at the receptor level. It was, therefore, of great academic interest to examine different possibilities for blocking progesterone-dependent biological actions with these compounds in vivo and in vitro. In the clinical situation antiprogestins are used particularly for therapeutic termination of pregnancy.

In the recent past it was discovered that progesterone antagonists are able to block ovulation.

This study was undertaken to investigate the antiovulatory potency of progesterone antagonists and their mechanism of action.

Since it is known on the one hand that anovulatory cycles in rats often occur in animals suffering from hyperprolactinemia and, on the other hand that high levels of prolactin were detected in rats treated with antiprogestins for four weeks, the question was whether inhibition of ovulation after administration of onapristone could be due to the increased levels of prolactin.

The results could not confirm this assumption because neither could a prolactin antagonist overcome the antiovulatory effect of onapristone nor were the levels of prolactin significantly different in treated animals in comparison to the controls.

However, prolactin levels significantly increased after inhibition of ovulation, immediately following the start of treatment. Therefore, the importance of prolactin for the antiovulatory effect of onapristone in subsequent cycles is still questionable.

Another possible mechanism for suppression of ovulation could be the increase in androgens and estrogens since both androgens and estrogens are able to disturb the maturation of follicles.

Indeed morphological and morphometrical examinations of different stages of follicular development suggest an influence of progesterone antagonists, particularly on late tertiary follicles whereby ovulation of these follicles could be inhibited.

These results already present sufficient explanation for the antioviulatory action of antiprogestins.

It is also challenging to assume an analogy in this mechanism to the differentiating potency of progesterone antagonists on breast cancer cells.

Nevertheless, it has to be taken into account that there may be other factors, like the decrease in the LH surge by progesterone antagonists, which can possibly also contribute to inhibition of ovulation.

Furthermore, there is evidence indicating the significance of progesterone for the cascade of events initiating ovulation.

This concept is supported by the discovery of intact late tertiary follicles at the time of ovulation which suggests a lack of "triggers" for rupture of follicles. The necessary "trigger" may be the preovulatory progesterone surge indeed found to be diminished after treatment with onapristone.

In conclusion, it can be said that the preovulatory decrease in progesterone before inhibition of ovulation induced by progesterone antagonists suggests that progesterone may be of particular importance for the process of ovulation.