

Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Klinik der Charité zu Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. W. FELIX).

## Über das Verhältnis einiger Teileigenschaften androgener und verwandter Wirkstoffe.

Von

HEINRICH ZÄHLER.

(Eingegangen am 18. August 1952.)

Die als Androgene bezeichneten Steroidhormone besitzen neben der androkinetischen Leistung männlicher Prägangsstoffe als trophische Faktoren des Samenepithels spermatogenetische Eigenschaften und wirken schließlich als Hypophysenhemmer auf die zentrale Regulation des Hormonhaushalts. Diese 3 voneinander unabhängigen Wirkungen sind bei den verschiedenen Verbindungen in wechselnder Stärke ausgeprägt. Ihr Verhältnis ist maßgebend für die Auswahl desjenigen Wirkstoffs, bei dem die zur Erreichung des angestrebten Ergebnisses notwendige Eigenschaft an hervorragender Stelle steht und der die dabei unerwünschten Wirkungen in möglichst geringem Ausmaße aufweist.

Gemessen an der Bedeutung der Fragestellung sind vergleichende Untersuchungen nur in verschwindendem Umfang angestellt worden. Die vorhandenen Ergebnisse erlauben weder einen Rückschluß auf das genaue quantitative Verhältnis der 3 genannten Teilwirkungen im Einzelfall, noch reichen sie zu einem Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe untereinander aus.

Unter diesen Umständen erscheint es gerechtfertigt, die Ergebnisse vorzulegen, welche sich bei der Prüfung einer Reihe androgener und verwandter progestiver Verbindungen mit der Implantation in den Hoden erzielen ließen. Dieses die physiologischen Verhältnisse nachahmende Verfahren erlaubt es, in jeweils einem Arbeitsgang an den gleichen Versuchstieren das Ausmaß der androkinetischen und spermatogenetischen Leistung sowie der hemmenden Wirkung auf die gonadotrope Inkretion der Hypophyse gleichzeitig abzulesen und so mit großer Einfachheit und Genauigkeit zu vergleichbaren Werten zu gelangen.

Über die androkinetischen Eigenschaften der in dieser Arbeit verwandten Verbindungen gibt jedes Handbuch Auskunft. Vergleichende Untersuchungen hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit sind von RUZICKA und GOLDBERG<sup>1</sup> angestellt worden.

Als Maßstab der hemmenden Wirkung der Androgene auf die gonadotrope Inkretion der Hypophyse kann der Wirkstoffgehalt dieses Organs dienen, der sowohl nach Androsteron<sup>2</sup> als nach Testosteronpropionat<sup>3-5</sup> vermindert gefunden wurde. Ferner wurde die nach Androgen beobachtete Wachstumshemmung des infantilen<sup>6</sup> und die Rückbildung des erwachsenen<sup>7</sup> Hodens von BOTTOMLEY und FOLLEY<sup>8</sup>

zu vergleichenden Untersuchungen verwandt, wobei am unreifen Meerschweinchen bei täglicher Injektion von jeweils 2 mg Androsteron, Androstendion, Testosteronpropionat und Methyltestosteron eine in der angegebenen Reihenfolge zunehmende Gewichtseinbuße der Testikel erzielt wurde.

Die Beobachtung, daß es mit Androgen möglich ist, die nach der Hypophysektomie eintretende Atrophie des Samenepithels, nicht aber diejenige der LEYDIGschen Zellen, günstig zu beeinflussen, ist vielfach bestätigt<sup>9-18</sup>. Bei vergleichenden Untersuchungen an erwachsenen hypophysektomierten Tieren fanden NELSON und MERCKEL<sup>13-15</sup>, daß bei täglichen Injektionen von 1 mg über 20 Tage Androstendion das Gewicht der Testes auf ungefähr  $\frac{5}{6}$ , Cis-Androstendiol, Dehydroandrosteron und Androsteron auf ungefähr  $\frac{3}{4}$  und endlich Testosteron auf  $\frac{1}{2}$  der Norm erhalten konnten. Es bestand kein notwendiger Zusammenhang zwischen der Wirkung auf das Samenepithel und der androkinetischen Leistung am Kapaunenkanarienvogel und an den Anhangsorganen, ein Beispiel für die Möglichkeit einer Dissoziation verschiedener hormonaler Teilwirkungen. Die Hypothese eines lediglich erhaltenden „protektiven“ Effekts wurde zunächst dahingehend erweitert, daß das Androgen wohl imstande ist, unter Aufrechterhaltung der Reifeteilungen die Spermio-genese fortzusetzen, aber infolge der mangelnden Fähigkeit, aus undifferenzierten Zellen Spermio-genien zu bilden, eine schließliche Erschöpfung des Nachschubs nicht verhindern kann<sup>18, 19</sup>. Durch die Anwendung sehr großer Gaben von Verbindungen der Androstengruppe gelang es aber, insbesondere durch den Wiederaufbau des nach der Hypophysektomie atrophisch gewordenen Samenepithels, den Nachweis einer aktiven Beeinflussung aller Zellformen zu führen<sup>20-24</sup>. In diesem Zusammenhang wurde nicht nur ein quantitativer, sondern auch ein qualitativer Unterschied zwischen Verbindungen mit aufbauenden und solchen mit nur protektiven Eigenschaften postuliert<sup>25</sup>. Auch Wirkstoffe der progestiven Gruppe können trotz geringfügiger androkinetischer Fähigkeiten einen spermatogenetischen Effekt entfalten. Es handelt sich um das Progesteron<sup>14, 16, 25</sup> und das Pregnenolon<sup>25-29</sup>.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit ist das Verhalten unentwickelter Tiere von besonderem Interesse. Es ist grundsätzlich möglich, bei hypophysektomierten infantilen Tieren einen aktiven Aufbau des Samenepithels bis zur Spermienreife zu erzielen<sup>5, 30-32</sup>. Vergleichende Untersuchungen von CUTLY und Mitarbeitern<sup>33</sup> ergaben bei täglichen Injektionen von 3 mg über 18 Tage ein Wachstum bis zu 75% des Hodengewichts der Kontrolltiere, wobei sich Dehydroandrosteronacetat und Androstendiol dem Testosteronpropionat und Androsteron und diese wieder dem freien Testosteron überlegen zeigten. Von MASSON<sup>25</sup> wurde eine Reihe von Steroidhormonen mit täglichen Gaben von 2 mg über 10 Tage an 50 g schweren hypophysektomierten Ratten geprüft. Ein aktives Wachstum des Hodens konnte mit Methylandrosteron, Methyltestosteron und Androstendiol erreicht werden, während Testosteron ungefähr den Ausgangswert erhielt. Pregnenolon, Progesteron und Androstendion waren schwach wirksam und konnten das Anfangsgewicht nicht erhalten, während Äthinyltestosteron ohne jeden Einfluß blieb. Auffallend sind bei diesen Untersuchungen die großen Schwankungen zwischen den einzelnen Tieren derselben Versuchsgruppe.

Es ist nach dem Gesagten kaum überraschend, daß am Normaltier niedere Androgengaben das Hodengewicht vermindern und hohe Dosen dasselbe vergrößern, je nachdem die hemmende oder spermatogenetische Wirkung überwiegt<sup>34, 35</sup>.

Nach alledem lag es nahe, das Androgen der Zwischenzellen als den physiologischen trophischen Faktor des Samenepithels in Anspruch zu nehmen, eine Auffassung, der die unverhältnismäßige Größe der im Experiment notwendigen Gaben widersprach. Diese Schwierigkeit wurde von HOHLWEG und ZAHLER<sup>36</sup> dadurch

überwunden, daß sie Androgenkristalle in den Hoden einpflanzten und so bereits mit kleinen Mengen eine spermatogenetische Wirkung erzielen konnten, ein Weg, der unabhängig von mehreren Untersuchern beschritten worden ist<sup>37-39</sup>. Ein weiterer Einwand wurde gegenstandslos, als es gelang, mit gonadotropen Hypophysenwirkstoffen Zwischenzellen, Samenepithel und Anhangsorgane hypophysektomierter Tiere gleichmäßig zu beeinflussen<sup>40-42</sup>. Es ist noch nicht zu entscheiden, welcher der isolierten gonadotropen Faktoren unter physiologischen Verhältnissen wirksam ist oder ob es sich um die gekoppelten Fraktionen eines größeren Moleküls handelt. Einige Anmerkungen hierzu finden sich an anderer Stelle<sup>42</sup>. Es wird noch weiterer Forschung bedürfen, bis diese Zusammenhänge zweifelsfrei geklärt sind.

### Versuchsanordnung.

Die für die vorliegenden Untersuchungen gewählte Anordnung geht von der Vorstellung aus, daß unter physiologischen Verhältnissen das Androgen der Zwischenzellen als trophischer Faktor des Samenepithels innerhalb des Hodens in unmittelbarem Kontakt und in hoher Konzentration zur Wirkung gelangt, während es Hypophyse und Anhangsorgane auf dem Blutwege unter entsprechender Verdünnung erreicht<sup>36</sup>. Zur Lösung der in dieser Arbeit gestellten Aufgabe war daher die Einpflanzung der zu prüfenden Verbindung in den Hoden sehr junger männlicher Tiere das gegebene Verfahren. Voraussetzung war, durch entsprechende Vorarbeiten die Gabe zu ermitteln, welche groß genug ist, um auch bei schwach wirksamen Verbindungen im implantierten Hoden noch einen direkten spermatogenetischen Effekt zu erzielen, aber andererseits nicht die Größenordnung erreicht, um auch bei den am stärksten wirksamen Stoffen auf dem Blutwege eine meßbare Wirkung dieser Art auf die unbehandelte Keimdrüse zu entfalten.

Die Bedeutung der Ortsnähe für die Leistung eines Wirkstoffs<sup>34</sup> läßt es verständlich erscheinen, daß die Einpflanzung eines Kristalls an *einer* Stelle des Hodens mit der über den ganzen Hoden verteilten, in nächster Nachbarschaft der Samenkanälchen stattfindenden Inkretion der Zwischenzellen nicht vollständig wesensgleich sein kann. Immerhin kommt dieses Vorgehen den natürlichen Verhältnissen weit genug entgegen, um eine genügende Annäherung an diese zu erreichen.

In einem Vorversuch wurden infantile Tiere verwandt, bei denen die gonadotrope Inkretion der Hypophyse durch Östradiol blockiert war. Das Verhalten des implantierten Hodens ermöglicht ein Urteil über den absoluten spermatogenetischen Effekt der zu prüfenden Stoffe.

An den Ergebnissen eigener und fremder Arbeiten fiel es auf, daß die spermatogenetische Leistung von Androgenen bei der Prüfung am hypophysektomierten Tier innerhalb desselben Versuchs ungewöhnlichen Schwankungen unterlag, obwohl die üblichen Forderungen für die Vollständigkeit der Operation (keine mit der Lupe sichtbaren Hypophysenreste, keine Zunahme des Körpergewichts, Atrophie der Nebennieren) erfüllt waren. Diese Unterschiede kamen nicht zustande, wenn gleichzeitig Östrogen implantiert worden war. Lückenlose Serienschritte der Sellaregion ermöglichten den Nachweis, daß ganz geringfügige Hypophysenreste von wenigen Zellen, auch wenn sie nur die pars tuberalis betrafen, bei unbehandelten

Kontrollen ohne sichtlichen Einfluß bleiben können, während sie die spermatogene Wirkung mancher Steroidhormone im Vorversuch noch deutlich beeinflussen. Man muß der Meinung von BURROWS<sup>43</sup> beipflichten, daß die vollständige Entfernung der Hypophyse einschließlich des Trichterlappens eine so seltene Ausnahme darstellt, daß Untersuchungen des hier notwendigen Ausmaßes praktisch undurchführbar sind. Aus diesem Grunde wurde die oben erwähnte Versuchsanordnung gewählt, welche zwar der wirklich vollständigen Hypophysektomie nicht ganz ebenbürtig ist, aber bei sehr jungen Rattenböcken zuverlässigere und gleichmäßigere Ergebnisse liefert als die Verwendung von Tieren, welche nach stillschweigendem Übereinkommen als „hypophysektomiert“ gelten.

Beim Hauptversuch wurden normale infantile Rattenböcke benutzt. Hier wird am unbehandelten Hoden die hemmende Wirkung auf die gonadotrope Leistung der Hypophyse abgelesen. Diese ist stets gemeint, wenn später von „Hypophysenhemmung“ gesprochen wird. Weiterhin läßt sich an der rechten implantierten Keimdrüse der spermatogenetische Effekt der in Frage kommenden Verbindung feststellen. Zur Beurteilung der androkinetischen Leistung dient der Befund der Anhangsorgane. In den letztgenannten Fällen sind die gewonnenen Werte das relative Ergebnis des Zusammenwirkens hemmender und fördernder Faktoren.

Zur Untersuchung gelangten 12 Steroidhormone aus der Gruppe der Androgene und wirkungsverwandter Progestine. Die nachfolgende Liste bringt jede Verbindung unter ihrer genauen chemischen Bezeichnung und gleichzeitig unter einer vereinfachten Benennung, welche im Text Verwendung finden soll.

Androsteron	= Androstan-3 $\alpha$ -ol-17-on
Androstandion	= Androstan-3, 17-dion
Androstandiol	= Androstan-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol
Androstendion	= $\Delta$ 4-Androsten-3, 17-dion
Testosteronpropionat	= $\Delta$ 4-Androsten-3-on-17 $\beta$ -ol
Methyltestosteron	= 17-Methyl- $\Delta$ 4-androsten-3-on-17 $\beta$ -ol
Äthinyltestosteron	= 17-Äthinyl- $\Delta$ 4-androsten-3-on-17 $\beta$ -ol
Dehydroandrosteronacetat	= $\Delta$ 5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17-on-acetat
Androstendiol	= $\Delta$ 5-Androsten-3 $\beta$ -17 $\beta$ -diol
Methylandrostandiol	= 17-Methyl- $\Delta$ 5-androsten-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol
Progesteron	= $\Delta$ 4-Pregnen-3, 20-dion
Pregnenolon	= $\Delta$ 5-Pregnen-3 $\beta$ -ol-20-on

Die verwandten Steroidhormone wurden von den Schering-Werken in Berlin zur Verfügung gestellt und in deren Laboratorium auf ihre Identität und Reinheit geprüft, eine Freundlichkeit, für die wir Herrn Prof. JUNKMANN zu besonderem Dank verpflichtet sind.

Die zu prüfenden Stoffe wurden stets nach demselben Verfahren in Tabletten zu 10 mg gepreßt, von denen Splitter von 0,5 mg Gewicht in bekannter Weise<sup>36</sup> in den rechten Hoden eingepflanzt wurden. Zur Blockierung der Hypophyse wurden 2 Bruchstücke von 1 mg Östradiol intramuskulär implantiert. Die Versuchsdauer betrug 28 Tage. Als Versuchstiere wurden infantile Rattenböcke von ungefähr 20 g Ausgangsgewicht benutzt. Zum Vergleich dienten unbehandelte Kontrollen vom Versuchsbeginn und Versuchsende und Vergleichstiere, welche lediglich Östradiol erhalten hatten.

Die Ernährung bestand aus Körnern, Küchenabfällen und Grünfutter. Änderungen der Nahrung, besonders Zulagen von Milcheiweiß verändern die Ergebnisse.

Die Testikel wurden frisch gewogen, in Stieve-Lösung fixiert und nach Färbung mit Hämatoxylin-Eosin histologisch durchmustert. Hoden, in denen das Implantat eine entzündliche, in Eiterung oder Narbenbildung endigende Schädigung hervorgerufen hatte, wurden ausgeschieden. Eine statistische Auswertung wurde dadurch ermöglicht, daß nur Tiere einbezogen wurden, die ein Endgewicht zwischen 26 und 45 g aufwiesen. Es bestand keine verwertbare Beziehung zwischen Hodengewicht und Körpergewicht. Samenblase und Prostata wurden nach eintägiger Fixation getrennt gewogen und anschließend histologisch durchgesehen. Die Adnexgewichte der Tiere mit blockierter Hypophyse sind wegen des störenden Einflusses des Östrogens nicht verwertbar.

### Versuchsergebnisse.

#### Vorversuch.

Die Tabelle 1 bringt die Gewichte der Hoden, wie sie nach intratesticulärer Einpflanzung der zu prüfenden Wirkstoffe bei infantilen Tieren mit blockierter Hypophyse gefunden wurden.

Tabelle 1.

Versuchsanordnung	Tierzahl	re. Hoden mg	li. Hoden mg	Differenz mg
Kontrollen, Versuchsbeginn . . . . .	42	<b>51</b> (32/66)	51 35/67	<b>0</b>
Versuchsende . . . . .	17	<b>35</b> (27/42)	35 (27/43)	<b>0</b>
Testosteronpropionat . . . . .	10	<b>100</b> (70/136)	33 (26/46)	<b>67</b>
Methylandrostendiol . . . . .	15	<b>79</b> (63/97)	34 (24/45)	<b>45</b>
Androstendion . . . . .	9	<b>68</b> (51/100)	32 (27/37)	<b>36</b>
Dehydroandrosteronacetat . . . . .	11	<b>62</b> (44/85)	30 (19/34)	<b>32</b>
Androstendiol . . . . .	8	61 (52/73)	34 (28/39)	27
Methyltestosteron . . . . .	11	<b>53</b> (38/71)	36 (22/47)	<b>17</b>
Androsteron . . . . .	10	<b>41</b> (29/47)	36 (28/42)	<b>5</b>
Progesteron . . . . .	4	<b>38</b> (35/39)	34 (31/37)	<b>4</b>
Androstandiol . . . . .	4	<b>38</b> (30/54)	34 (25/52)	<b>4</b>
Androstandion . . . . .	10	<b>36</b> (28/55)	33 (25/42)	<b>3</b>
Pregnenolon . . . . .	5	<b>35</b> (24/39)	33 (20/38)	<b>2</b>
Äthinyltestosteron . . . . .	10	<b>32</b> (20/41)	32 (21/39)	<b>0</b>

Die Hoden der Vergleichstiere mit blockierter Hypophyse zeigen alle Zeichen schwerster Rückbildung. Soweit LEYDIG'sche Zellen überhaupt zur Entwicklung gelangt sind, weisen sie schwerste regressive Veränderungen auf. In den Samenkanälchen sind neben entdifferenzierten Formen nur ein spärlicher Rest meist nekrobiotischer Spermioeyten und Spermioyonien vorhanden. Der linke nicht implantierte Hoden der Versuchstiere bietet dieselben Verhältnisse.

Nach den Befunden des rechten implantierten Hodens zu schließen, steht das Testosteronpropionat hinsichtlich seiner absoluten spermatogenetischen Leistung bei weitem an erster Stelle. Es ist die einzige Verbindung, welche die Entwicklung von Spermiden in größerer Zahl sichert und darüber hinaus die Reifung der ersten Spermien ermöglicht. Der Nachschub von Spermioyonien aus unentwickelten Hodenzellen entspricht voll dem Bedarf. Beim Methylandrostandiol und Androstandion führen die nur in kleinen Gruppen auftretenden Reifeteilungen lediglich zur Bildung eines beschränkten Betrags von Spermiden. Auch hier geht die Neubildung von Spermioyonien weiter. Nach der Implantation von Dehydroandrosteronacetat finden sich in der Regel hochaufgebaute Spermioeyten; diese Grenze wird nur ausnahmsweise von wenigen Spermiden und Prä spermiden überschritten. Der Ersatz der zu Spermioeyten herangewachsenen Spermioyonien bleibt mit verschwindenden Ausnahmen erhalten. Das Androstandiol ist für Vergleichszwecke ungeeignet, da das hohe Hodengewicht lediglich auf der Weite der Kanälchen beruht, deren Epithel bis auf einen geringen Rest von Spermioyonien und Spermioeyten unter massenhaftem Zellverlust zusammengebrochen ist. Bei Methyltestosteron erreicht der Epithelaufbau bestenfalls den Durchschnitt des Ausgangsbefundes oder bleibt mehr oder weniger hinter diesem zurück. Eine Anaplasie der Spermioyonien läßt sich nicht immer vermeiden, und die Neubildung dieser Formen aus unentwickelten Zellen wird notleidend. Das Äthinytestosteron entbehrt jedes spermatogenetischen Effekts. Die übrigen geprüften Verbindungen vermögen eine schwere Rückbildung des Epithels einschließlich einer Anaplasie der Spermioyonien nicht zu verhüten und die Neudifferenzierung dieser Zellform erlischt. Allerdings bleibt im implantierten Hoden der erhaltene Rest von Spermioeyten und Spermioyonien größer als in der nicht implantierten Keimdrüse. Es erübrigt sich zu sagen, daß die LEYDIG'schen Zellen bei allen Versuchsgruppen gleichmäßig schwerste Rückbildung zeigen.

Der von NELSON und MERCKEL<sup>15</sup> bei erwachsenen hypophysektomierten Ratten nach der Anwendung von Androstandion gefundene hohe spermatogenetische Effekt steht im Gegensatz zu der geringfügigen Wirkung bei den vorliegenden Versuchen. Ebenso schneidet das Androsteron dort wesentlich besser ab als hier. Auch bei den von CUTLY und Mitarbeitern<sup>33</sup> beschriebenen Befunden fällt die günstige Einordnung des Androsterons und die Minderbewertung des Testosteronpropionats auf. Zwischen den Ergebnissen von MASSON<sup>25</sup> und den vorliegenden Versuchen besteht hinsichtlich der Reihenfolge der Hodengewichte gute Übereinstimmung; allerdings liegt das Methyltestosteron und Progesteron dort unverhältnismäßig günstig. Diese Abweichungen erklären sich aus den Unterschieden des Alters der Versuchstiere und damit der Reife des Hodens, der Höhe der Gaben und vor allem der Dauer der Versuche. Auch spielt bei den älteren Arbeiten der Reinheitsgrad der Präparate eine Rolle. Häufig legen die großen Schwankungen der Befunde den Verdacht nahe, daß die bereits oben erwähnten Schwierigkeiten der vollständigen Hypophysektomie auf das Zustandekommen widersprechender Ergebnisse nicht ohne Einfluß geblieben sind.

Das Verhalten des linken Hodens beweist, daß in der verwandten Gabe keiner der geprüften Stoffe imstande war, die Trophik des Samenepithels auf dem Blutwege zu beeinflussen. Der Unterschied zwischen

beiden Keimdrüsen erlaubt also ein Urteil über die absolute spermatogenetische Wirkung der Implantate, d. h. derjenigen Leistung, welche nach Ausschaltung der Hypophyse ohne Mitwirkung der Inkretion der Zwischenzellen zustande kommt. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung gestatten es, mit der einzigen Ausnahme des Androstendiols, die in der Liste verzeichneten Organgewichte des implantierten Hodens als Maßstab zu verwenden, ohne einen wesentlichen Fehler in Kauf zu nehmen. Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist zu beachten, daß ein Wachstum unentwickelter Keimdrüsen nicht nur Reifeteilungen, sondern auch die Neubildung von Spermiogonien aus den primitiven Mutterzellen voraussetzt. So zeichnen sich 2 Gruppen von Verbindungen ab, deren Wirksamkeit nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ unterschieden ist. Die erstere sichert Epithelreifung und Zellnachschub, so daß eine Entwicklung des Hodens über den Ausgangsbefund zustande kommt. Die andere vermag die Rückbildung des Samenepithels lediglich zu verlangsamen, kann aber seine schließliche Erschöpfung nicht aufhalten.

#### *Hauptversuch.*

Die Tabelle 2 enthält die Gewichte von Hoden und Anhangsorganen, wie sie nach intratesticulärer Implantation der zu prüfenden Wirkstoffe bei normalen infantilen Rattenböcken gefunden wurden.

*Anfangskontrollen.* Bei der Masse der Vergleichstiere bestehen die Kanälchenepithelien aus einem noch verhältnismäßig erheblichen Anteil unentwickelter Hodenzellen und mehreren Lagen von Spermiogonien und Spermiocyten. Letztere erreichen nur selten ihre volle Schichthöhe; niemals wird die Spermiocytingrenze überschritten. Daneben kommen Präparate vor, die weit hinter dem Entwicklungsstand des Durchschnitts zurückbleiben. Hier enthält das Zwischengewebe keine LEYDIGSchen Zellen, die sonst in spärlicher Zahl vorhanden sind.

*Endkontrollen.* Die rechte Keimdrüse ist, wie bereits früher beobachtet<sup>36</sup>, eine Kleinigkeit leichter als die linke. Bei der Mehrzahl der Tiere schwankt die Zellausstattung der Kanälchen desselben Hodens von hochaufgebauten Spermiocyten bis zur Bildung von Spermiden in geringer oder höherer Anzahl; seltener ist ein hochgeschichtetes Spermidenlager vorhanden. Ein Zurückbleiben hinter dieser Entwicklung kommt vor; das Auftreten von vereinzelten Spermien ist eine praktisch nicht ins Gewicht fallende Ausnahme. Unter den jetzt reichlich vorhandenen Zwischenzellen sind große Formen mit aufgeblähten lichten Kernen zu beobachten.

*Androstendion.* Das Gewicht des rechten implantierten Hodens beträgt 163 %, dasjenige des linken nicht implantierten 68 % des Kontrollwertes am Versuchsende. Unter den LEYDIGSchen Zellen sind in wechselndem Verhältnis unversehrte und hyperchromatische, seltener auch einige pyknotische Formen zu finden. Das Samenepithel der linken Keimdrüse besteht aus voll aufgebauten Spermiogonien und Spermiocyten und darüber hinaus in zahlreichen Kanälchen aus Spermiden in wechselnder Schichthöhe, im ganzen ein Befund, der nur wenig hinter dem Kontrolldurchschnitt zurückbleibt. Die Neubildung von Spermiogonien ist nicht gestört. Zellverlust und Fehlschläge bei den Reifeteilungen sind nur ausnahmsweise auffindbar. Schlechter entwickelte Hoden sind kaum häufiger als bei unbehandelten

Tabelle 2.

Versuchsanordnung	Tier- zahl	re. Hoden mg	li. Hoden mg	Diffe- renz mg	Samen- blase mg	Prostata mg
Kontrollen						
Versuchsbeginn . .	42	<b>51</b> (32/86)	<b>51</b> (35/87)	0	<b>5</b> (3/8,5)	<b>22</b> (10/35)
Versuchsende . . .	90	<b>119</b> (35/273)	<b>122</b> (40/275)	—3	<b>5</b> (3/13)	<b>23</b> (11/48)
Androstendion . . . .	21	<b>194</b> (61/314)	<b>83</b> (25/156)	111	<b>8</b> (5/10)	<b>37</b> (17/66)
Testosteronpropionat .	15	<b>168</b> (102/302)	<b>42</b> (29/63)	126	<b>203</b> (61/315)	<b>164</b> (85/240)
Progesteron . . . . .	13	<b>156</b> (83/232)	<b>95</b> (65/150)	61	<b>5</b> (3/7)	<b>19</b> (13/29)
Androstandion . . . .	17	<b>154</b> (64/284)	<b>121</b> (33/238)	33	<b>5</b> (4/7)	<b>32</b> (17/65)
Dehydroandrosteron- acetat. . . . .	12	<b>150</b> (70/251)	<b>69</b> (25/153)	81	<b>6</b> (4/7)	<b>27</b> (15/37)
Pregnenolon . . . . .	22	<b>144</b> (35/294)	<b>125</b> (32/277)	19	<b>5</b> (4/7)	<b>23</b> (16/32)
Androstandiol . . . .	8	<b>123</b> (65/184)	<b>96</b> (46/141)	27	<b>5</b> (4/7)	<b>18</b> (14/27)
Androstendiol . . . .	18	<b>122</b> (63/179)	<b>71</b> (20/135)	50	<b>5</b> (3/7)	<b>18</b> (9/37)
Äthinyltestosteron . .	13	<b>115</b> (58/259)	<b>120</b> (70/271)	—5	<b>6</b> (4/16)	<b>23</b> (15/44)
Methylandrostandiol .	22	<b>96</b> (45/195)	<b>46</b> (17/120)	50	<b>6</b> (5/8)	<b>31</b> (14/45)
Androsteron . . . . .	15	<b>82</b> (38/185)	<b>53</b> (23/145)	29	<b>5</b> (3/7)	<b>36</b> (19/62)
Methyltestosteron . .	6	<b>78</b> (60/94)	<b>48</b> (33/66)	30	<b>32</b> (24/50)	<b>48</b> (26/77)

Tieren. Die implantierte rechte Keimdrüse erreicht den besten Entwicklungsstand von allen Versuchen. Die Reifeteilungen finden in großen Schüben statt. Bei der Mehrzahl der Tiere ist in einem größeren oder kleineren Teil der Kanälchen unreife oder reife Spermienbildung nachzuweisen, d. h. es finden sich neben Prospermien noch in den Fortsätzen der Sertolizellen steckende Spermien in beschränkter Zahl oder es ist über den hochgeschichteten Spermiden ein vollzähliger Besatz reifer Spermien angeordnet. Der Rhythmus von Zellreifung und Nachschub und damit das Verhältnis der einzelnen Zellarten sind regelrecht. Nur bei einer Minderzahl der Präparate sind lediglich Spermiden, meist in reichlicher, selten in geringer Zahl vorhanden.

*Testosteronpropionat.* Der rechte Hoden wiegt 141 %, der linke 34 % der Kontrollen. Soweit LEYDIGsche Zellen zur Entwicklung gelangt sind, zeigen sie schwere und schwerste Veränderungen bis zur völligen Schrumpfung von Zelleib und Zellkern. In der linken Keimdrüse finden sich infolge des Ausfalls von Zellen aus dem Epithelverband und des Erlöschens der Neubildung von Spermiogonien und deren Anaplasie zu entdifferenzierten Zellen nur noch spärliche Reste von Spermiogonien und Spermiocten in den geschrumpften Kanälchen. Nur selten bilden diese meist nekrobiotischen Formen einen etwas höheren, aber defekten und unregelmäßig angeordneten Belag. Im implantierten Hoden ist die Entwicklung eines hochgeschichteten Spermidenlagers die Regel. Bei einer Minderzahl der Tiere findet

sich daneben unreife und nur in einem einzigen Fall reife Spermienbildung in wechselnder Ausdehnung. Die Neubildung von Spermiogonien ist regelrecht; der Aufbau des Epithels entspricht harmonischen Verhältnissen.

*Progesteron.* Der rechte Hoden wiegt 131%, der linke 77% der Kontrollen. Die LEYDIGSchen Zellen sind zum kleinen Teil und dann nur geringfügig beeinträchtigt. In der linken Keimdrüse entspricht der Epithelaufbau nahezu dem Durchschnitt der Vergleichstiere. Im implantierten Hoden nimmt die Zahl der Spermiden unter lebhafter Mitosenbildung zu und erreicht in weitem Umfang volle Schichthöhe. Bei der Mehrzahl der Präparate, also häufiger als beim Testosteronpropionat, ist mehr oder weniger ausgedehnte unreife und gelegentlich auch reife Spermienbildung vorhanden. Allerdings kann die Entwicklung der reifen Zellformen bereits bei unvollkommener Ausbildung des Spermidenlagers und bei verhältnismäßig niederm Hodengewicht zustande kommen.

*Androstandion.* Das Gewicht des rechten Hodens beträgt 129%, dasjenige des linken 99% der Vergleichstiere. Die Zwischenzellen sind unverändert. Der histologische Befund der linken Keimdrüse entspricht regelrechten Verhältnissen. Der fördernde Einfluß des implantierten Wirkstoffs kommt in Gestalt reifer und unreifer Spermienbildung dort am deutlichsten zur Geltung, wo bereits Spermiden in reichlicher Anzahl vorhanden sind. Auch wenn die Epithelentwicklung weniger fortgeschritten ist, wird die Zellausstattung deutlich verbessert.

*Dehydroandrosteronacetat.* Der rechte Hoden wiegt 126%, der linke 56% der Kontrollen. Die LEYDIGSchen Zellen zeigen in der Regel mittelschwere und schwere Veränderungen. In der linken Keimdrüse findet sich eine Reifungshemmung, welche noch einen Aufbau bis zur Spermicytengrenze gestattet und diese gelegentlich unter Bildung spärlicher Spermiden durchbricht. Zellverlust und fehlgeschlagene Mitosen sind häufig nachzuweisen. Im implantierten Hoden sind reichlich Spermiden, meist in voller Schichthöhe vorhanden. Bei ungefähr einem Drittel der Tiere findet sich beginnende Spermienbildung. Als seltene Ausnahme sind Zwischenzellen und Epithel des linken Hodens aus unersichtlichen Gründen nicht beeinträchtigt, ein Umstand, der sich entsprechend auf das Verhalten der rechten Seite auswirkt.

*Pregnenolon.* Das Gewicht des implantierten rechten Hodens beträgt 121%, das des linken Hodens 102% der Kontrollen. Die Zwischenzellen sind unversehrt. Dasselbe gilt für das Samenepithel der linken Keimdrüse. Der Einfluß des Implantats kommt vorzugsweise bei der Reifung von Spermien aus Spermiden zur Geltung; er bleibt geringfügig, wenn der linke Hoden in der Entwicklung weniger fortgeschritten ist.

*Androstandiol.* Der rechte Hoden wiegt 103%, der linke 78% des Kontrollwertes. Die Veränderungen der Zwischenzellen treten nur teilweise und stets geringfügig auf. Der Befund des linken Hodens bleibt nur in mäßigem Umfang hinter den bei den Vergleichstieren gefundenen Verhältnissen zurück. Der Einfluß des Implantats ist auffallenderweise auf seine nächste Umgebung beschränkt, so daß hier häufig ein hoher Aufbau der Spermiden und die Bildung der ersten Spermien erreicht werden. Mit zunehmender Entfernung nimmt die Wirkung deutlich ab und verschwindet endlich ganz.

*Androstendiol.* Der rechte Hoden wiegt 102%, der linke 58% der Kontrollen. Die LEYDIGSchen Zellen sind hyperchromatisch oder pyknotisch; unversehrte Formen kommen selten vor. Das Samenepithel der linken Keimdrüse reicht von der Bildung spärlicher Spermicyten bis zur Entwicklung von Spermiden in geringer Zahl und Häufigkeit. Abweichungen nach unten und oben sind vorhanden. Die Implantation bewirkt mindestens den vollen Aufbau von Spermicyten oder eine Zunahme der Spermiden. Ab und zu ist die Bildung meist spärlicher Spermien nachzuweisen.

*Äthinyltestosteron.* Der implantierte Hoden wiegt 96 %, der linke 98 % des Kontrollwertes. Zwischenzellen und Samenepithel beider Hoden entsprechen den bei den Vergleichstieren erhobenen Befunden. Es ist weder eine hemmende noch fördernde Wirkung nachweisbar. Das Mindergewicht der rechten Keimdrüse ist auf die durch das Implantat gesetzte, örtlich begrenzte mechanische Schädigung des Parenchyms zurückzuführen.

*Methylandrosterdiol.* Das Gewicht des rechten Hodens erreicht nur 80 %, das des linken 37 % des Kontrollwertes. Die Atrophie der Zwischenzellen zeigt schwere und schwerste Grade. Das Epithel der linken Keimdrüse trägt mit geringen Ausnahmen die Zeichen ähnlicher Rückbildung, wie sie beim Testosteronpropionat beschrieben worden sind. Im rechten Hoden ist ein mittlerer Bestand von Spermiden die Regel, hohe Schichtung die Ausnahme. Ab und zu gelingt die Bildung von Spermien, meist bei unvollkommenem Aufbau der Spermiden und dementsprechend niederm Hodengewicht. Der Nachschub von Spermio gonien aus undifferenzierten Zellen bleibt erhalten.

*Androsteron.* Der implantierte Hoden wiegt 68 %, der linke 43 % der Kontrollen. Die Atrophie der LEYDIGSchen Zellen ist mit geringen Ausnahmen vollständig. Das Epithel der linken Keimdrüse weist bei der Mehrzahl der Tiere die bekannten Zeichen schwerer Rückbildung auf. Im implantierten Hoden sind Spermio gonien und Spermio cyten etwas zahlreicher erhalten, ohne daß sich eine Anaplasie überall verhindern und der Ersatz der zu Spermio cyten herangereiften Spermio gonien sichern läßt. In den wenigen Fällen, in denen unter Fehlschlägen Spermiden in einiger Zahl heranreifen, bilden diese eine niedere und durch Zellverlust defekte Schicht. Als seltene Ausnahme kommt aus unbekannten Gründen ein Versagen der hemmenden Wirkung auf den linken Hoden vor; in diesem Fall tritt auf der rechten Seite eine entsprechende Förderung der Epithelreifung ein.

*Methyltestosteron.* Das Gewicht des rechten Hodens beträgt 65 %, dasjenige des linken 39 % des Vergleichswertes. Die Zwischenzellen zeigen schwere und schwerste Atrophie. In der linken Keimdrüse besteht eine schwere Rückbildung des Epithels; nur selten sind Spermio gonien und Spermio cyten etwas höher geschichtet. In der Regel bewirkt die Implantation lediglich eine bessere Erhaltung dieser Zellformen, ohne daß ein Zellverlust und eine Anaplasie durchwegs verhindert werden. Es gelingt nicht immer, die bei der Reifung der Spermio cyten verbrauchten Spermio gonien aus dem Bestand unentwickelter Zellen zu ersetzen. Der Durchmesser der Samenkanälchen ist etwas größer als es der Epithelentwicklung entspricht.

Aus den histologischen Befunden ist hervorzuheben, daß unter dem fördernden Einfluß spermatogenetisch wirksamer Verbindungen die qualitative Entwicklung des Samenepithels, insbesondere die Reifung der Spermien, häufig schneller vorgetrieben wird, als es der quantitativen Zellausstattung der Kanälchen entspricht. Es ist eine Eigenart dieser Versuche, daß auf diese Weise Spermien bei Organgewichten zur Reife gelangen, die weit unter der Grenze liegen, bis zu der ein solcher Befund bei den Vergleichstieren erhoben werden kann. Ähnliche Unregelmäßigkeiten kommen, wenn auch seltener, zustande, wenn bei einer beginnenden Hypobiose höher differenzierte Zellen erhalten bleiben, während bereits Zellverlust eintritt oder eine Anaplasie der Spermio gonien und eine abnehmende Neubildung dieser Formen aus unentwickelten Hodenzellen zu beobachten ist. Einzelheiten sind in früheren Arbeiten beschrieben worden<sup>4,7,35,44</sup>.

Trotz dieser Einschränkungen ist eine Einteilung der geprüften Verbindungen nach dem Gewicht der rechten implantierten Keimdrüse möglich, ohne daß ein wesentlicher Fehler zustande kommt. Hierbei ergibt sich beim infantilen Normaltier hinsichtlich des erzielten Hodenwachstums eine Reihenfolge, die wesentlich von den bei blockierten Tieren gefundenen Ergebnissen abweicht. Ein Blick auf die Tabelle 2 läßt 2 Gruppen erkennen. Ein Teil der Wirkstoffe vermag das Gewicht des Hodens in wechselndem Ausmaß über den bei den Vergleichstieren am Versuchsende gefundenen Wert hinaus zu fördern. Der Rest erreicht bestenfalls diesen Betrag oder verursacht ein Zurückbleiben im Wachstum der Keimdrüse.

Das durch die Anwendung des spermatogenetisch unwirksamen Äthinyltestosterons verursachte Mindergewicht des rechten Hodens gibt einen Maßstab für das Ausmaß der durch die Implantation hervorgerufenen lokalen Parenchymschädigung. Demnach wäre die wirkliche spermatogenetische Leistung der untersuchten Verbindungen um ein geringes größer als sich aus dem Vergleich mit den in der Tabelle 2 angeführten Kontrollen ergibt.

Im Vorversuch ließ sich zeigen, daß keiner der geprüften Stoffe auf dem Blutwege eine fördernde Wirkung auf das Samenepithel ausübt. Man wird also das reziproke Gewicht des linken nicht implantierten Hodens ohne weiteres als Maßstab für die hypophysenhemmenden Eigenschaften verwenden können. Die Gruppe der starken Hypophysenhemmer setzt sich aus dem Testosteronpropionat, Methylandrosterndiol und Methyltestosteron zusammen, welche ein Absinken des Organgewichts unter den Ausgangsbetrag hervorrufen. Androsteron, Dehydroandrosteronacetat und Androstendiol sind Hemmungstoffe von mittlerer Stärke, die das Wachstum des Hodens mehr oder weniger erheblich beeinträchtigen. Androstendion, Progesteron und Androstandiol sind schwache Hypophysenhemmer. Pregnenolon, Androstandion und Äthinyltestosteron lassen unter den gegebenen Versuchsbedingungen jede Wirkung vermissen.

Samenblase und Prostata sprechen auf einzelne Wirkstoffe unterschiedlich an. Das Organgewicht der Samenblasen stimmt mit dem histologischen Befund überein und kann ohne Einschränkung zur Beurteilung herangezogen werden. Verwendet man den an der Prostata erhobenen Befund als Maßstab der androkinetischen Leistung, so sind das Testosteronpropionat und das Methyltestosteron die mächtigsten Wachstumsfaktoren. Ihr Einfluß erstreckt sich auf alle Teile des Organs und bewirkt die Reifung von sekretorisch aktiven Epithelien in den weiten Drüsenschläuchen. Androstendion, Androsteron und Methylandrosterndiol rufen ein mäßiges, im wesentlichen auf den lateralen und ventralen Lappen beschränktes Wachstum und eine vorzüglich an der Peripherie zu beobachtende Proliferation und Reifung des Epithels hervor. Dagegen bleiben der dorsale Lappen und die periampullären

und periurethralen Drüsengruppen in der Entwicklung zurück oder es treten Rückbildungserscheinungen auf. Am stärksten ist dieser Unterschied beim Androsteron, am schwächsten beim Androstandion ausgeprägt. Nach der Anwendung von Dehydroandrosteronacetat wird die Entwicklung der Prostata ganz geringfügig, aber gleichmäßig gefördert. Pregnenolon und Äthinyltestosteron bleiben ohne jeden Einfluß. Progesteron, Androstendiol und Androstandiol verursachen eine Gewichtsabnahme der Prostata, wobei alle Teile des Organs, vorzüglich aber sein Innenteil, von der Rückbildung betroffen sind.

Berücksichtigt man die Verschiedenheit der Versuchsanordnung, so ist die Übereinstimmung zwischen den bei diesen Versuchen gefundenen und den von RUZICKA und GOLDBERG<sup>1</sup> angegebenen Werten gut. Lediglich beim Androstendiol und Methylandrostendiol finden diese Autoren eine stärkere androkinetische Wirkung, die in erster Linie an der Samenblase, weniger an der Prostata zutage tritt. Möglicherweise hat neben der Dosis der Reinheitsgrad des Präparats eine Rolle gespielt.

### Besprechung.

Die Abhängigkeit des beim Normaltier durch die intratesticuläre Implantation zu erzielenden Hodenwachstums von dem Verhältnis der hemmenden Wirkung auf die Hypophyse und dem Betrag der am blockierten Tier ermittelten absoluten spermatogenetischen Fähigkeiten liegt auf der Hand. Allerdings ist das Ergebnis meist besser, als einer einfachen Summierung der Leistung des Implantats zu der noch vorhandenen Inkretion der Zwischenzellen entsprechen würde. Jede Abnahme der hemmenden Wirkung wird mit einer über der Erwartung liegenden Steigerung des spermatogenetischen Effekts beantwortet. Diese Verstärkung tritt besonders bei einer Reihe der schwächeren Verbindungen zutage.

Wenn das Androstendion hinsichtlich der Förderung des Hodenwachstums mit großem Abstand an erster Stelle steht, so verdankt es dieses Ergebnis einer idealen Verbindung von guten spermatogenetischen und geringen hemmenden Eigenschaften, sowie einer deutlichen Verstärkung des danach zu erwartenden Effekts. Dieser Erfolg ist um den Preis einer mäßigen androkinetischen Wirkung erreichbar. Die hohen absoluten spermatogenetischen Fähigkeiten des Testosteronpropionats kommen infolge der ihm anhaftenden starken Hemmung nur beschränkt zur Geltung und sind mit einem übermäßigen Wachstum der Anhangsorgane verknüpft. Es steht zwar an der Spitze aller übrigen Verbindungen, bleibt aber weit hinter dem Androstendion zurück. Allerdings ist es derjenige Wirkstoff, welcher auf sich allein gestellt die Neubildung von Spermiogonien aus den primitiven Zellformen am besten sichert. Die an sich bescheidene spermatogenetische Wirkung des Progesterons wird durch den verbleibenden Rest endogener Inkretion derart verstärkt, daß eine weit über der Erwartung liegende

Gewichtszunahme des Hodens mit besonders guter Spermienreifung zustande kommt, und zwar mit Gaben, welche kein Wachstum der Adnexe verursachen. Es steht unter den geprüften Stoffen an dritter Stelle. Ausgezeichnete Ergebnisse lassen sich auch mit dem androkinetisch verhältnismäßig schwachen Androstandion erzielen. Die geringe spermatogenetische Wirkung dieses Stoffes kann sich infolge der fehlenden Hemmung voll auswirken, besonders dann, wenn die Reifung von Spermiden zu Spermien in Frage kommt. Ähnliche, wenn auch nicht ganz so günstige Ergebnisse zeitigt das Pregnenolon; dafür entfallen alle vermännlichenden Eigenschaften. Bei den übrigen geprüften Stoffen liegt das Verhältnis der hier in Frage kommenden Teileigenschaften zu ungünstig, um irgendwelche Vorteile zu bieten.

Vergegenwärtigt man sich die Tatsache, daß im Hoden wenigstens dreispermato-genetisch wirksame Steroidhormone mit unterschiedlichen Teileigenschaften vorhanden sind, so liegt es nahe zu vermuten, daß eine harmonische Entwicklung das Ergebnis des Zusammenwirkens mehrerer Verbindungen ist.

Die Eignung der untersuchten Verbindungen als Hypophysenhemmer hängt einmal von der Stärke dieser Eigenschaft und weiter von den Nebenwirkungen ab, die sie gleichzeitig entfalten. Von den starken Hemmungsstoffen verursachen das Testosteronpropionat ein übermäßiges, das Methylandrostendiol und Androsteron dagegen nur ein beschränktes Wachstum der Anhangsorgane und besitzen dementsprechend hohe oder niedere androkinetische Fähigkeiten. Dehydroandrosteronacetat und Androstendiol verbinden mittelmäßige hemmende, mit geringen oder sich hier dem Nachweis entziehenden androkinetischen Eigenschaften. Progesteron und Androstendiol lassen bei geringer Hemmungswirkung ebenfalls keinen Einfluß auf die Adnexe erkennen.

Das Verhalten der Anhangsorgane hängt davon ab, in welchem Ausmaß der jeweils geprüfte Wirkstoff eine Minderung der endogenen Androgeninkretion verursacht und inwieweit er diese durch seine eigene androkinetische Leistung auszugleichen vermag. Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine Hemmung der Hypophyse früher an den Anhangsorganen als an den Keimdrüsen sichtbar wird<sup>44</sup>. Lediglich das Testosteron und einige seiner nächsten Verwandten beeinflussen den ganzen Komplex der Anhangsorgane und überdecken den ganzen Ausfall an körpereigenem Androgen. Letzterer macht sich übrigens in erster Linie am Innenteil und weit weniger am Außenteil der Prostata bemerkbar<sup>45</sup>. Wenn also manche Androgene, deren hemmender Effekt größer ist als ihre androkinetische Leistung, das Wachstum der Prostata beeinträchtigen oder ihre Rückbildung hervorrufen, so geschieht das mehr oder weniger in der erwähnten Reihenfolge. Darüber hinaus sind einige männliche Prägnanzstoffe hinsichtlich ihrer androkinetischen Fähigkeiten keine einheitliche Größe. Verbindungen vom Typ des

Androsterons mit ihrem Wirkungsunterschied auf die einzelnen Teile der Prostata können die Einschränkung der Inkretion des Hodens am lateralen und ventralen Lappen des Organs ausgleichen oder sogar überkompensieren, während der dorsale Teil und die zentralen Drüsengruppen nicht ansprechen oder einer Involution verfallen.

Dieses Verhalten ist zum Teil bereits früher beobachtet worden<sup>7, 46, 47</sup>. Das Zustandekommen dieser Erscheinung ist weitgehend von der richtigen Wahl der zugeführten Gabe abhängig. Sie läßt sich bei älteren Tieren infolge der geringen Empfindlichkeit der Adnexe noch deutlicher anschaulich machen<sup>45</sup>.

### Schlußfolgerungen.

Es bedarf kaum der Erwähnung, daß die vorliegenden Befunde nur unter den gegebenen Versuchsbedingungen absolute Gültigkeit beanspruchen können. Bereits weiter oben wurde mehrfach betont, daß Änderungen in der Höhe der Gaben und der Dauer ihrer Anwendung das Ergebnis wesentlich beeinflussen können. Die hier gezogenen Schlußfolgerungen stellen daher Möglichkeiten, nicht aber unter allen Umständen gültige Notwendigkeiten dar. Trotz dieser Einschränkungen bieten sie eine Reihe von Anregungen für das therapeutische Handeln und gestatten darüber hinaus, ältere Ergebnisse des Schrifttums in neuem Licht zu interpretieren.

Das Testosteronpropionat ist unbestritten das Mittel der Wahl für alle Anzeigen, bei denen die Ausnützung der vermännlichenden Wirkung das Behandlungsziel darstellt.

Eine verstärkte Bildung von Samenzellen durch die parenterale oder orale Anwendung von spermatogenetisch wirksamen Stoffen ist nur bei Verbindungen durchführbar, die praktisch keinen hemmenden Einfluß auf die Hypophyse entfalten und auch nur dann, wenn die Hypobiose des Hodens lediglich ein mäßiges Ausmaß erreicht. Tatsächlich ist es geglückt, durch die Zufuhr von Pregnenolon Oligospermien und die damit im Zusammenhang stehenden Fertilitätsstörungen zu beseitigen<sup>48</sup>. Noch bessere Ergebnisse müßten sich mit Androstandion erzielen lassen. Bei den übrigen Verbindungen würden auf Grund der beschriebenen Verhältnisse Wirkstoffmengen von einer praktisch nicht in Betracht kommenden Größenordnung notwendig werden. Natürlich schließt diese Feststellung nicht aus, daß sie unter geeigneten Bedingungen über die Hypophyse indirekt das Hodenwachstum fördern können<sup>42</sup>.

Auf Grund dieser Verhältnisse wurde vorgeschlagen, die Implantation von Androgen in den Hoden therapeutisch auszunützen<sup>36</sup>. Das Verfahren ist bei Entwicklungshemmungen, die mit einer Hypoplasie des Hodens einhergehen, sowie bei Fertilitätsstörungen mit Erfolg angewandt

worden<sup>49-54</sup>. Vielleicht ist das Testosteronpropionat dann unentbehrlich, wenn ein schweres Versagen der Hypophyse vorliegt. In der Regel hat jedoch die Klinik mit Fällen zu tun, bei denen ein mehr oder weniger großer Rest gonadotroper Inkretion vorhanden ist, dessen sorgfältige Schonung geboten erscheint. Schon aus diesem Grund wird man starke Hypophysenhemmer tunlichst vermeiden. Darüber hinaus haben die vorliegenden Versuche gezeigt, daß bei nur einigermaßen arbeitender Hypophyse andere Wirkstoffe die Leistung des Testosterons übertreffen oder ihm wenigstens nahekomen, ohne seine Nachteile zu besitzen. Dabei ist in erster Linie an das Androstendion, aber auch an das Progesteron und das Androstandion zu denken.

Bei weiblichen Patienten wird dort, wo hohe Gaben eines Hypophysenhemmers über längere Zeit notwendig werden, die Eignung des Testosteronpropionats und seiner Verwandten durch die bekannten lästigen Begleiterscheinungen beeinträchtigt. Man wird daher für die Behandlung aller Krankheitsbilder, welche mit einer absoluten oder relativen Hyperfollikulinämie einhergehen und bei der Bekämpfung der Beschwerden des weiblichen Klimakteriums tunlichst solche Verbindungen wählen, welche mit verhältnismäßig starker Hemmung schwächere androkinetische Eigenschaften und dieselben günstigen Wirkungen auf das Allgemeinbefinden verbinden. In der Tat sind mit Methylandrostendiol<sup>55-57</sup> und Androsteron ausgezeichnete Ergebnisse erzielt worden und auch das Dehydroandrosteronacetat und das Androstendiol erscheinen eines Versuches wert. Auf Grund ähnlicher Überlegungen wurde der erste Wirkstoff zur Behandlung des Mammacarcinoms herangezogen<sup>58</sup>. Man wird prüfen müssen, ob auch die übrigen genannten Verbindungen die Inkretion des Ovars genügend stillen und darüber hinaus die notwendigen cytostatischen Eigenschaften und anabolen Stoffwechselwirkungen besitzen, um bei dieser Indikation von Nutzen zu sein.

Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß nach langer Anwendung sehr großer Gaben vieler Androgene an Stelle einer Rückbildung der Mamma ein Wachstum des Drüsenparenchyms und sogar Lactation eintreten kann und daß, soweit bisher bekannt, das Androsteron von dieser Regel eine Ausnahme zu machen scheint<sup>59-61</sup>.

Bei der Behandlung der Prostatahypertrophie mit Testosteron wird die erreichbare Besserung des Blasenmechanismus<sup>62</sup> mit der Gefahr eines gesteigerten Wachstums des Adenoms<sup>63</sup> erkauft. Eine Behandlung mit weiblichem Hormon<sup>64</sup> kann bei langer Dauer zu Miktionsbehinderung und zur Distension der Blase führen<sup>65</sup>. Diese Nachteile lassen sich durch die Anwendung von Hypophysenhemmern mit schwacher oder dissoziierter androkinetischer Wirkung vermeiden. Sie

sind bei geeigneter Dosierung imstande, vorzugsweise den Teil der Prostata seiner trophischen Faktoren zu berauben, welcher allgemein als Ursprungsort des Adenoms gilt. Tatsächlich ließ sich nach der Zufuhr von Androsteron bei senilen Hunden die Rückbildung periurethraler Wucherungen histologisch bestätigen<sup>47</sup>.

Im Hinblick auf die mögliche Aktivierung eines latenten Prostatacarcinoms<sup>63</sup> wird man auch bei der Behandlung des männlichen Klimakteriums die Anwendung des Testosterons einschränken. Die günstigen Wirkungen auf Muskulatur, Kreislauf, Nervensystem und Psyche, kurz die bekannte allgemeine Tonisierung des Organismus, sind auch mit androkinetisch schwächeren Stoffen erreichbar<sup>65-67</sup>. Die Besserung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels ist für Androsteron experimentell erhärtet<sup>68</sup>.

Neben dem Testosteron besitzen auch andere Androgene, darunter solche mit niederen androkinetischen Eigenschaften, eine anabole Wirkung auf den Proteinstoffwechsel<sup>69</sup> und damit auf das Wachstum. Unter diesem Gesichtspunkt würden möglicherweise das Methylandrostendiol, Androstendiol und Androstandiol, bei der Behandlung von Kindern mit Minderwuchs, Vorteile bieten.

Es ist der Zweck dieser Veröffentlichung, zur Weiterarbeit auf dem hier gezeigten Wege anzuregen. Es wird noch geduldiger Arbeit bedürfen, bis aus der Kenntnis der Unabhängigkeit der Teilwirkungen der Androgene ein in der klinischen Routine verwertbares Erfahrungsgut hervorgeht.

#### *Zusammenfassung.*

Die androkinetischen, spermatogenetischen und hypophysenhemmenden Eigenschaften verschiedener androgener und verwandter Wirkstoffe wurden in einem Verfahren geprüft, das in einem Arbeitsgang vergleichbare Werte liefert. Die einzelnen Verbindungen wurden zunächst in der Reihenfolge der Stärke der erwähnten voneinander unabhängigen Teilwirkungen geordnet. Sodann wurden sie nach dem jeweiligen Verhältnis ihrer verschiedenen Eigenschaften gruppiert und die dabei erlangten Ergebnisse im einzelnen besprochen. Schließlich wurden einige für die Klinik verwertbare Schlußfolgerungen gezogen.

#### **Literatur.**

- <sup>1</sup> RUZICKA u. GOLDBERG: Zit. nach BOMSKOV, Methodik der Hormonforschung, Bd. II, S. 541. 1939. — <sup>2</sup> MOORE and PRICE: Endocrinology **21**, 313 (1937). — <sup>3</sup> HAMILTON and WOLFE: Endocrinology **22**, 360 (1938). — <sup>4</sup> ZÄHLER: Virchows Arch. **312**, 138 (1944). — <sup>5</sup> LUDWIG: Endocrinology **46**, 453 (1950). — <sup>6</sup> MOORE and PRICE: Amer. J. Anat. **50** (1932). — <sup>7</sup> RÖSSLE u. ZÄHLER: Virchows Arch. **302**, 251 (1938). — <sup>8</sup> BOTTOMLEY and FOLLEY: J. of Physiol. **92** (1938). — <sup>9</sup> WALSH,

- CUYLER and McCULLAGH: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **30**, 848 (1933). —  
<sup>10</sup> WALSH, CUYLER and McCULLAGH: Amer. J. Physiol. **107**, 508 (1934). —<sup>11</sup> NELSON  
 and GALLAGHER: Science (Lancaster, Pa.) **84**, 230 (1936). —<sup>12</sup> NELSON: Anat.  
 Rec. **67**, 36 (1937). —<sup>13</sup> NELSON and MERCKEL: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **36**,  
 823 (1937). —<sup>14</sup> NELSON: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **5**, 123 (1937). —  
<sup>15</sup> NELSON and MERCKEL: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **38**, 737 (1938). —  
<sup>16</sup> NELSON: Anat. Rec. **72**, Suppl. 1, 118 (1938). —<sup>17</sup> HAMILTON and LEONHARD:  
 Anat. Rec. **71**, 105 (1938). —<sup>18</sup> GAARENSTROOM u. FREUD: Acta brev. neerl.  
 Physiol. **8**, 178 (1938). —<sup>19</sup> GAARENSTROOM and DE JONGH: Contribution of the  
 Knowledge of the Influences of Gonadotropic and Sex Hormones on the Gonads  
 of Rats. New York u. Amsterdam: Elsevier Publishing Co. 1946. —<sup>20</sup> NELSON:  
 Amer. J. Physiol. **129**, 430 (1940). —<sup>21</sup> CUTULY: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.  
**47**, 290 (1941). —<sup>22</sup> NELSON: Anat. Rec. **79**, Suppl. 2, 48 (1941). —<sup>23</sup> NELSON:  
 Anat. Rec. **94**, 412 (1946). —<sup>24</sup> DVOSKIN: Anat. Rec. **99**, 329 (1947). —<sup>25</sup> MASSON:  
 Amer. J. Med. Sci. **209**, 324 (1945). —<sup>26</sup> ALBERT and SELYE: Proc. Soc. Canad.  
 Physiol. Soc. Montebello Meet. **1941**. —<sup>27</sup> LEATHAM and BRENT: Proc. Soc. Exper.  
 Biol. a. Med. **52**, 341 (1943). —<sup>28</sup> RUZICKA u. PRELOG: Helvet. chim. Acta **26**,  
 975 (1943). —<sup>29</sup> MASSON: Proc. Canad. Physiol. Soc., Kingston Meet. **1944**. —  
<sup>30</sup> CUTULY, CUTULY and McCULLAGH: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **38**, 818  
 (1938). —<sup>31</sup> CUTULY and CUTULY: Endocrinology **26**, 503 (1940). —<sup>32</sup> LEATHAM:  
 Anat. Rec. **89**, 155 (1944). —<sup>33</sup> CUTULY, McCULLAGH and CUTULY: Amer. J.  
 Physiol. **121**, 786 (1938). —<sup>34</sup> ZÄHLER: Virchows Arch. **312**, 1 (1944). —<sup>35</sup> ZÄHLER:  
 Virchows Arch. **314**, 23 (1947). —<sup>36</sup> HOHLWEG u. ZÄHLER: Z. Med. u. Grenzgeb.  
**1946**, H. 1/2. —<sup>37</sup> DVOSKIN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **54**, 111 (1943). —  
<sup>38</sup> DVOSKIN: Amer. J. Anat. **75**, 289 (1944). —<sup>39</sup> SMITH: Yale J. Biol. a. Med. **17**,  
 281 (1944). —<sup>40</sup> SIMSON, LI and EVANS: Endocrinology **35**, 96 (1944). —<sup>41</sup> SIMSON  
 and EVANS: Endocrinology **39**, 281 (1946). —<sup>42</sup> ZÄHLER: Virchows Arch. **317**,  
 588 (1950). —<sup>43</sup> BURROWS: Biol. Actions of Sex Hormones. Cambridge **1949**. —  
<sup>44</sup> ZÄHLER: Virchows Arch. **314**, 45 (1947). —<sup>45</sup> ZÄHLER: Virchows Arch. **320**,  
 374 (1951). —<sup>46</sup> KORENCHESKY and HALL: Brit. Med. J. **1939**, 4. —<sup>47</sup> ZÄHLER:  
 Virchows Arch. **305**, 1 (1939). —<sup>48</sup> ABARBANEL: J. Clin. Endocrin. **10**, 117 (1950). —  
<sup>49</sup> SCHENETTEN: Z. Med. u. Grenzgeb. **3**, 696 (1948). —<sup>50</sup> SEITZ: Klin. Wschr. **1949**,  
 601. —<sup>51</sup> SCHNEIDER u. HOHLWEG: Z. Med. u. Grenzgeb. **5**, 412 (1950). —<sup>52</sup> GADER-  
 MANN: Hambg. Ärzteblatt **11** (1950). —<sup>53</sup> SCHUERMANN: Klin. Wschr. **1951**,  
 Nr. 9/10. —<sup>54</sup> BARONI: Presse med. **59**, 1687 (1951). —<sup>55</sup> SCHLÖSSER: 111. Sitzg  
 der Mittelrhein. Ges. für Geburtsh. u. Gynäk. Frankfurt a. M. —<sup>56</sup> PERLOFF: J.  
 Philadelph. Gen. Hosp. **2**, 90 (1951). —<sup>57</sup> HALL: Amer. J. Obstetr. **62**, 665 (1951). —  
<sup>58</sup> HENDERSON and WEINBERG: J. Clin. Endocrin. **11**, 642 (1951). —<sup>59</sup> NELSON  
 and GALLAGHER: Science (Lancaster, Pa.) **84**, 230 (1936). —<sup>60</sup> WAGENEN, VAN, and  
 FOLLEY: J. Endocrinology **1**, 367 (1939). —<sup>61</sup> BOURY: Excerpta med. **5**, 156  
 (1951). —<sup>62</sup> VEIL u. LIPPROSS: Klin. Wschr. **1938**, 655. —<sup>63</sup> STÄHLER: Neue  
 med. Welt **11** (1950). —<sup>64</sup> WILDBOLTZ: Helvet. chir. Acta **15** (1948). —<sup>65</sup> ZÄHLER:  
 Unveröffentlichte Beobachtungen. —<sup>66</sup> VENZMER: Med. Welt **11**, 752 (1937). —  
<sup>67</sup> SANDS u. CHAMBERLAIN: Brit. med. J. **1952**, 66. —<sup>68</sup> KORENCHESKY u. Mitarb.:  
 Brit. Med. J. **1941**, 396. —<sup>69</sup> REIFENSTEIN: The Prot. Anabolic Act. of Steroid  
 Compounds. New York 1942.