



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchung der Sexualsteroidkonzentrationen im Seminalplasma
gesunder Probanden nach viertägiger oraler Applikation von
Progesteron**

Autor: Miriam Hansen
Institut / Klinik: Institut für Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Für viele Paare bleibt der Wunsch nach einem eigenen Kind unerfüllt. In bis zu 50 % der Fälle ist von einer verminderten Fertilität beim Mann auszugehen. Durch IVF (In-vitro-Fertilisation) und ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) sind große Fortschritte in der Reproduktionsmedizin erzielt worden. Da diese technisch aufwendigen Verfahren gleichzeitig höhere Risiken für die Partnerin beinhalten, wären einfache medikamentöse Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Infertilität beim Mann wünschenswert und vorzuziehen.

Die klassische Wirkung von Steroidhormonen zeichnet sich durch einen langsamen Wirkungseintritt aus. Diese Latenz ist im wesentlichen bedingt durch die Modulation der Gentranskription und der darauffolgenden Proteinsynthese, nachdem die Steroide an intrazelluläre Rezeptoren gebunden haben. Darüber hinaus sind für alle Steroidklassen schnelle Effekte beschrieben worden, die nicht mit dem klassischen Modell vereinbar sind. Diese Effekte sind durch einen sekundenschnellen Wirkungseintritt gekennzeichnet und werden nicht durch Inhibitoren der Transkription oder Proteinsynthese gehemmt. Deshalb werden sie auch als schnelle, nichtgenomische Steroideffekte bezeichnet. Unter Progesteron und 17α -Hydroxyprogesteron sind solche schnellen Effekte besonders an Spermatozoen durch Zunahme der Motilität und Akrosomenreaktion aufgefallen.

Da diese Eigenschaften bisher ausschließlich in vitro beobachtet wurden und gleichzeitig Schlüsselrollen in der natürlichen Befruchtung von Eizellen spielen, sollte die hier durchgeführte Studie die Voraussetzungen für weitere Studien in vivo klären. Durch die orale Applikation von täglich 400 mg mikronisiertem Progesteron über vier Tage sollte an sechs Probanden geprüft werden, ob dieselben Konzentrationen an Progesteron und 17α -Hydroxyprogesteron im Seminalplasma erreicht werden können, die in vitro die schnellen Effekte auslösen. Daneben sollten mögliche Auswirkungen auf die Testosteron- und Androstendionkonzentrationen im Seminalplasma untersucht und die Pharmakokinetik von Progesteron und 17α -Hydroxyprogesteron im Blutplasma bestimmt werden.

Die Ergebnisse zeigten sowohl für Progesteron ($1,44 \pm 0,55$ nmol/l versus $10,90 \pm 9,02$ nmol/l ($p = 0,04$)) als auch für 17α -Hydroxyprogesteron ($1,62 \pm 1,26$ nmol/l versus $3,09 \pm 1,72$ nmol/l ($p = 0,04$)) einen signifikanten Konzentrationsanstieg im Seminalplasma der Probanden nach der viertägigen Progesteroneinnahme. Dagegen stieg die Testosteronkonzentration nur tendenziell, aber nicht signifikant an, während die Androstendionkonzentration im Seminalplasma signifikant abnahm. Die Pharmakokinetiken von Progesteron und 17α -Hydroxyprogesteron im Blut waren vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, die ausschließlich an Frauen erhoben wurden. Beide Hormone erreichten nach ungefähr zwei Stunden die maximalen Konzentrationen im Serum, die für Progesteron auf das Sechsfache und für 17α -Hydroxyprogesteron auf das 1,6-fache des Basalwertes stiegen.

Insgesamt belegen die Studienergebnisse, dass mit der oralen Applikation von mikronisiertem Progesteron solche Hormonkonzentrationen von Progesteron und 17α -Hydroxyprogesteron im Seminalplasma erzielt werden können, die in vitro effektiv waren. Insofern sind mit dieser Studie die Voraussetzungen für nachfolgende In-vivo-Studien gegeben.