

Dominik Jóskowiak

**Die Effekte der Progesteronantagonisten ZK 230 211
und ZK 137 316 sowie des selektiven Progesteron-
Rezeptormodulators J 1042 auf die endometrialen
Blutgefäße von Cynomolgusaffen**

D 82 (Diss. RWTH Aachen)

Shaker Verlag
Aachen 2005

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Zugl.: Aachen, Techn. Hochsch., Diss., 2005

Copyright Shaker Verlag 2005

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8322-4524-3

ISSN 1436-8803

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Abstrakt

Progesteronantagonisten inhibieren bei Primaten die Proliferation des Endometriums und induzieren zugleich eine Amenorrhoe. Der exakte Wirkmechanismus dieses endometrialen Effektes ist unbekannt. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Effekte Ausdruck einer Hemmung von Progesteronrezeptoren in endometrialen Blutgefäßen sind. Als Gegenhypothese sollte untersucht werden, ob nicht diskrete partialagonistische Eigenschaften der untersuchten Substanzen bei der Hemmung der Endometriumsproliferation eine Rolle spielen. Von einem Versuch mit pharmakodynamisch sehr unterschiedlichen Substanzen, „reinen“ Hemmern (ZK 137 316, ZK 230 211) und deutlich partial-agonistischen Substanzen (J 1042) hinsichtlich der Effekte auf die Ovulation und die endometrialen Wachstumsvorgänge, wurde eine Antwort auf diese Frage erwartet.

Es wurden 12 Cynomolgus Affen mit einem normalen Zyklus vom zweiten Zyklustag an über 21 Tage täglich mit jeweils 3 mg/kg s.c. ZK 137 316, ZK 230 211 und J 1042 sowie Vehikel behandelt. Der Uterus wurde post mortem am 23. Zyklustag für histologische, immunhistochemische und morphometrische Untersuchungen entnommen.

Unter ZK 137 316 und ZK 230 211 wurde die Ovulation bei allen Tieren gehemmt, bei J 1042 dagegen nur bei zwei von vier Tieren. Keine der drei Substanzen hatte Einfluss auf die Serumöstradiolspiegel. Die Tiere der Kontrollgruppe zeigten ein für die mittlere Lutealphase typisches histologisches Bild: hypertrophierte Uterusschleimhaut, Schlängelung der Drüsen mit retronukleären Vakuolen, hypertrophierte und stark gewundene Spiralarterien. Alle Testsubstanzen hemmten den Aufbau des Endometriums dramatisch. Unter J 1042 wurde neben einer Stromaverdichtung auch eine leichte sekretorische Aktivität beobachtet.

Typisch für ZK 137 316 und ZK 230 211 sind hierbei degenerative Veränderungen der Spiralarterien in der Basalis und Funktionalis. Unter J 1042 waren die hemmenden Effekte auf die Spiralarterienentwicklung besonders stark ausgeprägt, allerdings fehlten die degenerativen Veränderungen der Gefäßwand. Unter der applizierten Höchstdosierung unterscheiden sich die getesteten Substanzen im Hinblick auf die Spiralarterienentwicklung in der frühen Lutealphase nicht. Dies ist eine Überraschung im Bezug auf die oben postulierte Hypothese und die Gegenhypothese. Die Frage nach dem Mechanismus der endometrialen Hemmung bleibt weiterhin offen. Als wichtigstes Ergebnis dieser Arbeit ist die Wirkung aller Substanzen auf die Veränderungen des Endometriums durch die Spiralarterien anzusehen. Die residuale partialagonistische Aktivität des J 1042 ist möglicherweise verantwortlich für den geringeren Grad pathologischer Veränderungen an den Drüsenepithelzellen und den Spiralarterien.