

Leyendecker et al. (1975) - Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Östradiol-17 β , Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat bei der Frau: Der Verlauf der Konzentrationen von Östradiol-17 β , Östron, LH und FSH im Serum [Estradiol-17 β , Estrone, LH and FSH in Serum After Administration of Estradiol-17 β , Estradiol-benzoate, Estradiol-valeriate and Estradiol-undecylate in the Female]

Citation

- Leyendecker, G., Geppert, G., Nocke, W., & Ufer, J. (1975). Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Östradiol-17 β , Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat bei der Frau: Der Verlauf der Konzentrationen von Östradiol-17 β , Östron, LH und FSH im Serum. [Estradiol-17 β , Estrone, LH and FSH in Serum After Administration of Estradiol-17 β , Estradiol-Benzoate, Estradiol-Valeriate and Estradiol-Undecylate in the Female.] *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 35(5), 370–374. [ISSN:0016-5751] [[Google Scholar 1](#)] [[Google Scholar 2](#)] [[PubMed](#)] [[Google Books](#)] [[PDF](#)]

English Translated

Geburtsh. u. Frauenheilk. 35 (1975) 370–374
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Studies on the pharmacokinetics of estradiol-17 β , estradiol benzoate, estradiol valerate and estradiol undecylate in women: the progression of serum estradiol-17 β , estrone, LH and FSH levels

Estradiol-17 β , estrone, LH and FSH in serum after administration of estradiol-17 β , estradiol benzoate, estradiol valerate and estradiol undecylate in the female

G. Leyendecker, G. Geppert, W. Nocke, J. Ufer

University Women's Hospital Bonn-Venusberg (Director: Prof. Dr. E. J. Plotz), Department of Gynecological Endocrinology (Head: Prof. Dr. Nocke), Department of Clinical Research, Schering AG Berlin

Abstract

Estradiol-17 β , estradiol benzoate, estradiol valerate and estradiol undecylate were injected parenterally into postmenopausal women and equimolar castrations based on 20 mg estradiol-17 β . By radioimmunological measurement of the serum concentrations of estradiol-17 β , estrone, FSH and LH before and after administration of the hormone and its esters, the mode of action and duration of action of the individual depot estrogens could be compared.

[Introduction]

By using steroid esters, it is possible to prolong the action of therapeutically administered steroid hormones. The duration of action of depot estrogens has been detected vaginally in previous studies (13) and directly by measuring the estrogen excretion in the urine (6) and additionally by measuring the estrogen concentration in the blood (5).

The introduction of radioimmunological measurement methods for gonadotropins and steroids in serum allows today without much annoyance of the patient serial determinations of these hormones in the blood over a longer period. In view of the wide therapeutic application of estradiol esters, a study of their pharmacokinetics using these methods seemed desirable. It was therefore the aim of the work to follow the course of the estradiol-17 β and estrone concentrations in the serum following the administration of various estradiol esters. In the simultaneous measurement of serum gonadotropins, another valuable parameter was considered for the evaluation and comparison of the mode of action of the various depot estrogens.

Materials and Methods

Women aged 36–61 years were available as subjects. Eight to 14 days before the start of the study, vaginal or abdominal hysterectomies with or without ovariectomy had been previous. Non-ovariectomized women were at least two years postmenopausal. In each case three women received equimolar doses of estradiol-17 β , estradiol benzoate, estradiol valerate and estradiol undecylate in parenteral administration form: estradiol-17 β (20.0 mg) was dissolved in 4 mL propylene glycol and 50 ml 20% human albumin and in the form a short infusion administered intravenously. Estradiol benzoate (27.6 mg), estradiol valerate (26.2 mg) and estradiol undecylate (32.2 mg) were injected in 4 mL of oily solution intragluteally.

Blood samples were taken daily at 9 o'clock, in the case of estradiol-17 β and estradiol benzoate additions also at 18 o'clock on the day of injection and the following day. The injection of estradiol-17 β and its esters took place on the fourth day following the withdrawal of blood at 9 o'clock. After Abseren the samples were stored until work-up at -20° .

LH and FSH were determined radioimmuno-immunologically (8) using dioxane to separate free and antibody-bound radioactivity (12). The determination of estradiol-17 β and estrone was also radioimmunological (9). The separation of the two steroids was achieved by partition chromatography on silica gel columns (6) using a modified elution method (10).

Results

Estradiol: The mean serum estradiol-17 β concentration before administration of the hormone was 45.1 pg/mL with a range of 7–104 pg/mL. Nine hours after i.v. administration of 20 mg estradiol, the serum concentration increased to nearly 3.0 ng/mL. Twenty-four hours later, values had returned to physiological levels and returned to baseline levels 48 hours post dose (Figure 1).

The elevation of estradiol-17 β in serum was also rapid after i.m. administration of estradiol benzoate 27.6 mg in oily solution. Nine hours after the injection, more than 2.0 ng/mL was measured. At 2.1 ng/mL, a maximum value was reached 24 hours after administration. The subsequent gradual decline spanned more than nine days.

Slower was the increase in serum levels of estradiol-17 β after administration of 26.2 mg estradiol-valerate. Only 48 hours after injection, a maximum was reached at 1.6 ng/mL. The subsequent decrease in estradiol concentration in the serum was largely parallel to that after injection of estradiol benzoate.

After i.m. injection of 32.2 mg estradiol undecylate, serum estradiol-17 β concentrations were reached which did not exceed physiological levels during the menstrual cycle.

Estrone: The serum concentration of estrone before the hormone administration averaged 56.6 pg/mL with a fluctuation range of 8–248 pg/mL. Estrone concentration in serum Estradiol-17 β and its esters were similar to those of estradiol-17 β , but were flatter and appeared to shift by hours or days. Thus, the maximum serum estrone concentration was reached 72 hours after administration of estradiol benzoate and 96 hours after administration of estradiol valerate. The estrone concentration behavior more clearly shows the greater "depot effect" of estradiol valerate on estradiol benzoate than the progression of serum estradiol levels.

Gonadotropins (Figure 2): The mean serum concentration of LH was 53.7 mIU/mL with a range of 9–28 mIU/mL and that of FSH 80.2 mIU/mL with a range of 28–190 mIU/mL Administration of estradiol-17 β and its esters. During the short-term increase of estradiol-17 β in the serum after i.v. administration of free estradiol, there was a marked decrease in LH and FSH values, which, however, did not decrease to the level during the menstrual cycle. After application of the esters, the increased serum concentration of gonadotropins fell within the range of values during the menstrual cycle. This decrease occurred more slowly after the administration of estradiol-undecylate in accordance with the protracted increase of estradiol-17 β in the serum. After initially almost parallel decreases in LH and FSH, later in the serum concentrations after administration of estradiol-17 β , LH increased earlier than FSH and after administration of the esters only LH increased during the observation period. This is visible in the graph (Fig. 2) in a crossover of the concentration curves of LH and FSH.

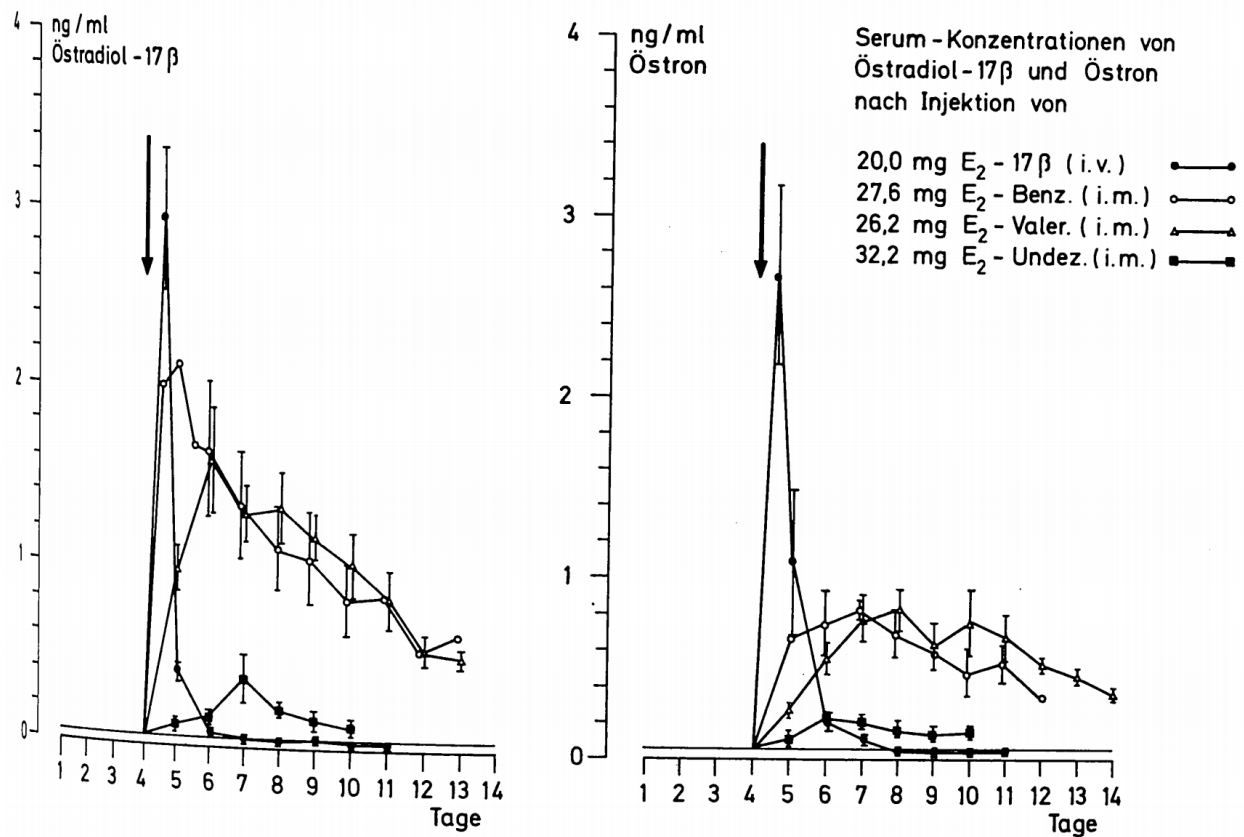


Fig. 1. Serum concentrations of estradiol-17β and estrone after parenteral administration of estradiol-17β, estradiol benzoate, estradiol valerate and estradiol undecylate. Mean values ± SEM. The line parallel to the abscissa marks the starting concentrations.

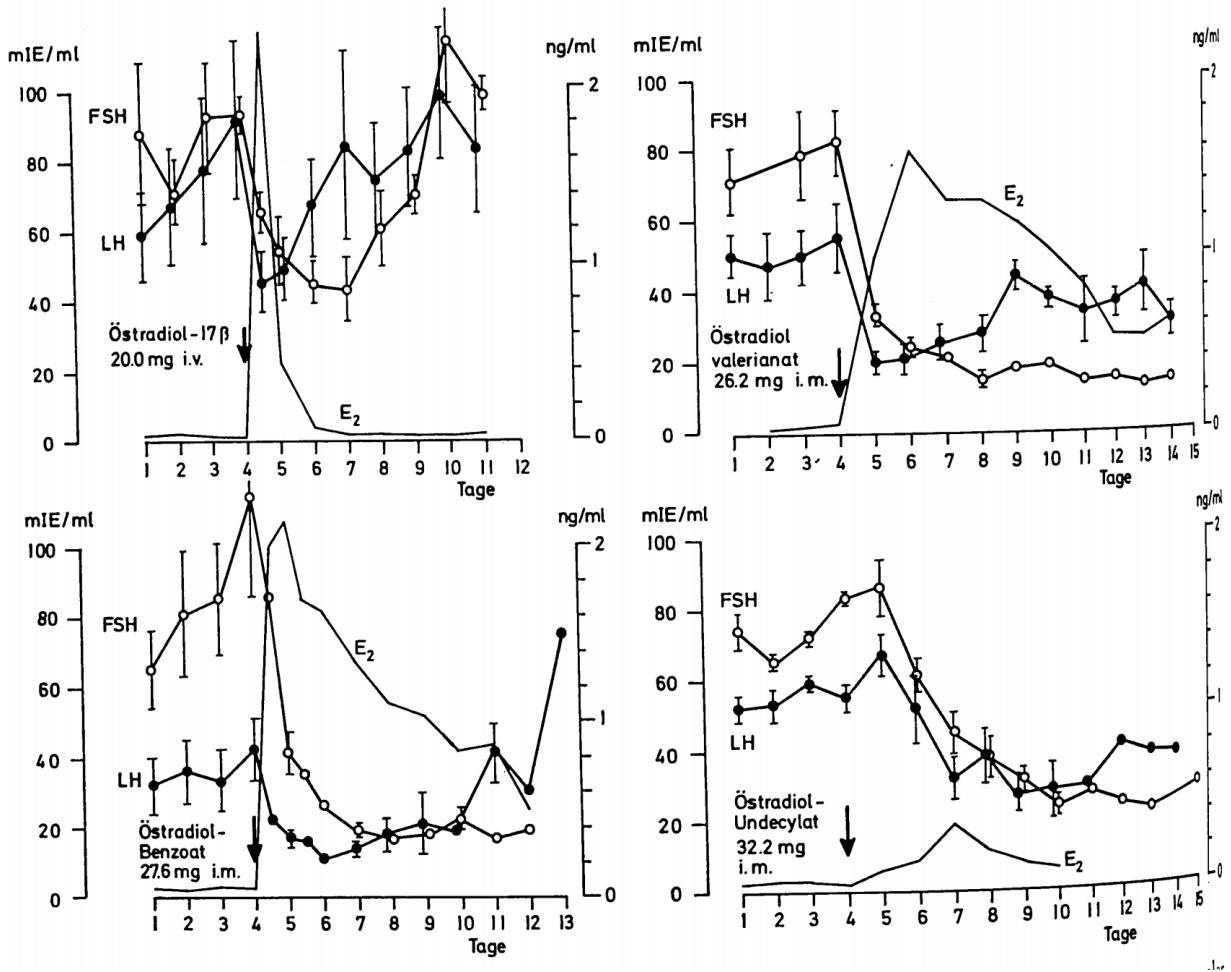


Fig. 2. Concentration of LH and FSH and estradiol-17 β before and after parenteral administration of estradiol 17 β , estradiol benzoate, estradiol valerate and estradiol undecylate. Mean \pm SEM.

Discussion

The concentration course of estradiol-17 β in the serum following the administration of estradiol esters in oily solution is the result of various processes whose significance is difficult to estimate in detail. The following factors must be discussed:

- a) the fine distribution of the depot and its length of stay within the musculature,
- b) the lipid solubility of the ester in the oily depot,
- c) the solubility in a secondary depot (fatty tissue),
- d) the rate of ester cleavage,
- e) the metabolization and excretion of the free steroid.

With comparable primary depot (4 mL oily solution, in-application) and comparable free steroid metabolism and excretion, the differences in the concentration profiles of estradiol-17 β in the serum must be due to different affinities of the esters to the primary and possibly secondary depot and to a different rate Ester cleavage be attributed.

In studies by *Schenk* and *Junkmann* (11), the rate of ester cleavage in chemical hydrolysis decreased with increasing chain length of the carboxylic acid. *Dirscherl* et. al. (4) believed that it was possible to show that the enzymatic ester cleavage in the above sense was also influenced by the chain length of the carboxylic acid. These *in-vitro* findings seemed to explain the observation in humans that long-chain estradiol esters have a longer biological effect than short-chain ones (13). *Bellmann* et. al. (1, 2), on the other hand, showed that long-chain steroid esters are split equally rapidly in the fatty tissue than short-chain and in the liver tissue long-chain and short-chain steroid esters. *Dirscherl* et. al. (4) carried out their investigations with crystal suspension, while *Bellmann* et. al. (1, 2) worked with real solutions of radiolabelled esters. It is therefore very likely that solubility factors have caused the discrepancy of the results. With rapid ester cleavage in both fat and liver tissue *in vitro*, *Bellmann* et al. (1, 2) the cause of the "depot effect" of long-chain steroid esters *in vitro* is that the lipophilic ester within the fat droplets of the primary and secondary depots is less accessible to the lipases and unspecific esterases for cleavage.

The course of the FSH and LH concentrations in the serum shows that even a short-term, but very marked increase in plasma estrogens after i.v. administration of estradiol-17 β leads to a negative feedback on the pituitary gonadotropin secretion. The immediate effect on gonadotropin concentration with rapid elevation of estradiol-17 β in serum and the slow decline of gonadotropins with flat elevation of estradiol-17 β (following administration of estradiol-undecylate) illustrate the dose-response relationships within the negative feedback mechanism between estradiol and estradiol gonadotropin concentration in serum. In accordance with the results of *Vande Wiele* et. al. (14) negative feedback above some estradiol concentration in serum can not be enhanced by a further increase. Based on the results of studies with estradiol-undecylate, the maximum negative feedback of estrogens on gonadotropin secretion is likely to be in the range of physiological estradiol concentrations.

After ovariectomy at the sexually mature age, *Czygan* and *Maruhn* (3) found a faster increase in FSH than in LH. The faster increase in LH seen in the own study series after relaxation of the negative feedback by decreasing estrogens (especially after administration of estradiol-17 β i.v.) can be attributed to positive feedback effects of estradiol administration on pituitary LH secretion. The course of serum LH concentrations is therefore the result of a superposition of negative and positive feedbacks on LH secretion.

For the first time, estradiol-17 β and estrone concentrations in the serum following estradiol-17 β and estradiol esters were measured radioimmunologically and compared with each other. The findings confirm earlier results on the different "depot effect" of the esters studied (6, 13). The results presented allow a differential therapeutic application of the esters as regards selection and dosage.

Thank You Note

Miss *Roswitha Klasen*, Miss *Barbel Leffek* and Mr. *Eberhard Jost* are thanked for their tireless technical cooperation.

Immunoreagents are provided by the National Institutes of Health (Bethesda, Md.) And the Medical Research Council (London).

We received estradiol-17 β and its esters in injectable form from Schering A.G., Berlin.

References

1. Bellmann, O., E. Gerhards: [Comparative studies on enzymatic steroid cleavage in various tissues of the rat and adipose tissue in humans.] *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 173 (1973) 138
2. Bellmann, O., H. J. Duhme, E. Gerhards: In vitro studies on enzymatic cleavage of steroid esters in the female organism. *Acta endocr. (Kbh.)*, im Druck
3. Czygan, P. J., G. Maruhn: [Influence of albuminous gynecological measures on serum gonadotropin content.] *Arch. Gynäk.* 212 (1972) 176
4. Dirscherl, W., U. Dardenne: [Cleavage of steroid hormone esters by human and animal organs.] *Biochem. Z.* 325 (1954) 195
5. Ittrich, G., P. Pots: [Estrogen determinations in blood and urine after administration of estrogens.] [Treatises of the German Academy of Sciences Berlin, Class of Medicine 1] (1965) 53
6. Kaiser, R.: Die [Estrogen excretion in the cycle and after injection of estradiol esters.] *Geburtsch. u. Frauenheilk.* 21 (1961) 868
7. Korenman, S. G. D, Tulchinsky, L. W. Eaton: Radioligand procedures for estrogen assay in normal and pregnancy plasma. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 147 (1970) 291
8. Leyendecker, G., D. M. Saunders, B. B. Saxena: Further improvements in the radioimmunoassay of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH). *Klin. Wschr.* 49 (1971) 658
9. Leyendecker, G., S. Wardlaw, W. Nocke: Gamma globulin protection of radioimmunoassay and competitive protein binding saturation analysis of steroids. *J. clin. Endocr.* 34 (1972) 430
10. Leyendecker, G., S. Wardlaw, W. Nocke: [Radioimmunological determination of 17-hydroxyprogesterone in serum.] In: H. Breuer, D. Hamel, H. L. Kruskemper (Hrsg.): [Methods of Hormone Determination]. Thieme, Stuttgart (1975, S. 230
11. Schenk, M., K. Junkmann: [Over protracted effective androgens.] *Arch. exper. Path. Pharmacol.* 227 (1955) 210
12. Thomas, K., J. Ferin: A new rapid radioimmunoassay for HCG (LH, ICSH) in plasma using dioxan. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 1667
13. Wied, G. L.: [Estradiol valerate and estradiol undecylate, two new protracted estrogens. Comparison of effects with estradiol benzoate.] *Geburtsch. u. Frauenheilk.* 14 (1954) 45
14. Vande Wiele, R., J. Bogumil, I. Dyrenfurth, M. Ferir., R. Jewellewicz, M. Warren, T. Rizkallah, G. Mikhail: Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Progr. Hormone Res.* 26 (1970) 63

*Dr. med. G. Leyendecker,
Clinic and Polyclinic for Obstetrics and Gynecology,
53 Bonn-Venusberg*

German Original

Geburtsch. u. Frauenheilk. 35 (1975) 370–374
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Östradiol-17 β , Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat bei der Frau: Der Verlauf der Konzentrationen von Östradiol-17 β , Östron, LH und FSH im Serum

Estradiol-17 β , estrone, LH and FSH in serum after administration of estradiol-17 β , estradiol-benzoate, estradiol-valeriate and estradiol-undecylate in the female

G. Leyendecker, G. Geppert, W. Nocke, J. Ufer

Universitäts-Frauenklinik Bonn-Venusberg (Direktor: Prof. Dr. E. J. Plotz), Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. Nocke), Abteilung für Klinische Forschung, Schering AG Berlin

Zusammenfassung [Abstract]

Östradiol-17 β , Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat wurden Frauen in der Postmenopause und Kastrationen in äquimolarer Dosierung bezogen auf 20 mg Östradiol-17 β parenteral injiziert. Durch radioimmunologische Messung der Serumkonzentrationen von Östradiol-17 β , Östron, FSH und LH vor und nach Applikation des Hormons und seiner Ester konnten Wirkungsweise und Wirkungsdauer der einzelnen Depotöstrogene verglichen werden.

Estradiol-17 β , estradiol-benzoate, estradiol-valerianate, and estradiol-undecylate were injected intravenously and intramuscularly to postmenopausal woman and to female castrates. Equal doses were used corresponding to 20 mg of free estradiol-17 β . Estradiol-17 β , estrone, FSH and LH were measured in serum by radioimmunoassay before and after application of the hormone and the estradiol esters. Thus, the depot effect of the different esters could be compared.

[Introduction]

Durch die Anwendung von Steroidestern ist es gelungen, die Wirkung von therapeutisch verabreichten Steroidhormonen zu verlängern. Die Wirkungsdauer von Depotöstrogenen ist in früheren Untersuchungen indirekt vaginalzytologisch (13) und direkt durch Messung der Östrogenausscheidung im Harn (6) und zusätzlich durch Messung der Östrogenkonzentration im Blut (5) erfaßt worden.

Die Einführung radioimmunologischer Meßmethoden für Gonadotropine und Steroide im Serum ermöglicht heute ohne größere Belästigung der Patientin Serienbestimmungen dieser Hormone im Blut über einen längeren Zeitraum. Angesichts der breiten therapeutischen Anwendung von Östradiolestern erschien uns eine Untersuchung über ihre Pharmakokinetik mit diesen Methoden wünschenswert. Es war daher das Ziel der Arbeit, den Verlauf der Konzentrationen Östradiol-17 β und Östron im Serum nach Gabe verschiedener Östradiolester zu verfolgen. In der gleichzeitigen Messung der Serumgonadotropine wurde ein weiterer wertvoller Parameter für Beurteilung und Vergleich der Wirkungsweise der verschiedenen Depotöstrogene gesehen.

Material und Methodik [Materials and Methods]

Frauen im Alter von 36–61 Jahren stellten sich als Versuchspersonen zur Verfügung. Acht bis 14 Tage vor Versuchsbeginn waren vaginale oder abdominale Hysterektomien mit oder ohne Ovariectomie vorausgegangen. Nicht ovariectomierte Frauen befanden sich mindestens zwei Jahre in der Postmenopause. Jeweils drei Frauen erhielten äquimolare Dosen von Östradiol-17 β , Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat in parenteraler Applikationsform: Östradiol-17 β (20,0 mg) wurde in 4 ml Propylenglycol und 50 ml 20% Humanalbumin gelöst und in Form einer Kurzinfusion

intravenös verabreicht. Östradiol-Benzoat (27,6 mg), Östradiol-Valerianat (26,2 mg) und Östradiol-Undezylat (32,2 mg) wurden in 4 ml öliger Lösung intraglutäal injiziert.

Blutproben wurden täglich um 9 Uhr, im Fall der Gaben von Östradiol-17 β und Östradiol-Benzoat zusätzlich auch um 18 Uhr am Tag der Injektion und am darauffolgenden Tag entnommen. Die Injektion von Östradiol-17 β und seiner Ester erfolgte am vierten Tag im Anschluß an die Blutentnahme um 9 Uhr. Nach Abseren wurden die Proben bis zur Aufarbeitung bei -20° gelagert.

LH und FSH wurden radioimmunologisch bestimmt (8) unter Verwendung von Dioxan zur Trennung von freier und Antikörper-gebundener Radioaktivität (12). Die Bestimmung von Östradiol-17 β und Östron erfolgte ebenfalls radioimmunologisch (9). Die Trennung der beiden Steroide wurde durch Verteilungschromatographie an Kieselsäuresäulen (6) erzielt unter Verwendung eines modifizierten Elutionsverfahrens (10).

Ergebnisse [Results]

Östradiol: Die mittlere Konzentration von Östradiol-17 β im Serum betrug vor der Hormongabe 45,1 pg/ml mit einer Schwankungsbreite von 7–104 pg/ml. Neun Stunden nach i.v.-Gabe von 20 mg Östradiol stieg die Serumkonzentration auf fast 3,0 ng/ml. Vierundzwanzig Stunden später waren die Werte in den Bereich physiologischer Konzentrationen zurückgefallen und hatten 48 Stunden nach der Gabe wieder das Niveau der Ausgangswerte erreicht (Abb. 1).

Der Anstieg von Östradiol-17 β im Serum war ebenfalls schnell nach i.m.-Gabe von 27,6 mg Östradiol-Benzoat in öliger Lösung. Neun Stunden nach der Injektion wurden bereits mehr als 2,0 ng/mL gemessen. Mit 2,1 ng/ml wurde 24 Stunden nach der Gabe ein Maximalwert erreicht. Der anschließende graduelle Abfall erstreckte sich über mehr als neun Tage.

Langsamer war der Anstieg der Serumkonzentrationen von Östradiol-17 β nach Gabe von 26,2 mg Östradiol-Valerianat. Erst 48 Stunden nach Injektion wurde mit 1,6 ng/ml ein Maximum erreicht. Der anschließende Abfall der Östradiol-Konzentration im Serum verlief weitgehend parallel derjenigen nach Injektion von Östradiol-Benzoat.

Nach i.m.-Injektion von 32,2 mg Östradiol-Undezylat wurden Konzentrationen von Östradiol-17 β im Serum erreicht, die nicht über den Bereich physiologischer Konzentrationen während des menstruellen Zyklus hinausgingen.

Östron: Die Serumkonzentration von Östron betrug vor der Hormongabe im Mittel 56,6 pg/ml mit einer Schwankungsbreite von 8–248 pg/ml. Die Konzentrationsverläufe von Östron im Serum Gabe von Östradiol-17 β und seiner Ester ähnelten jenen von Östradiol-17 β , waren jedoch flacher und erschienen um Stunden bzw. Tage verschoben. So wurde das Maximum der Östron-Konzentration im Serum 72 Stunden nach Gabe von Östradiol-Benzoat und 96 Stunden nach Gabe von Östradiol-Valerianat erreicht. Das Verhalten der Östronkonzentration zeigt deutlicher den stärkeren "Depoteffekt" von "Östradiol-Valerianat gegenüber Östradiol-Benzoat als der Verlauf der Östradiol-Werte im Serum.

Gonadotropine (Abb. 2): Die mittlere Serumkonzentration von LH betrug 53,7 mIE/ml mit einer Schwankungsbreite von 9–28 mIE/ml und die von FSH 80,2 mIE/ml mit einer Schwankungsbreite von 28–190 mIE/ml vor Gabe von Östradiol-17 β und seiner Ester. Während des kurzzeitigen Anstiegs von

Östradiol-17 β im Serum nach i.v.-Gabe von freiem Östradiol erfolgte eine deutliche Senkung der LH- und FSH-Werte, die jedoch nicht auf das Niveau während des menstruellen Zyklus abfielen. Nach Applikation der Ester fiel die erhöhte Serumkonzentration der Gonadotropine in den Bereich der Werte während des menstruellen Zyklus ab. Dieser Abfall erfolgte langsamer nach Gabe von Östradiol-Undezylat entsprechend dem protrahiert verlaufenden Anstieg von Östradiol-17 β im Serum. Nach anfänglich fast parallelem Abfall von LH und FSH kam es im späteren Verlauf der Konzentrationen im Serum nach Gabe von Östradiol-17 β zu einem früheren Anstieg von LH als FSH und nach Gabe der Ester nur zu einem Anstieg von LH während der Beobachtungszeit. Dies wird in der graphischen Darstellung (Abb. 2) in einer Überkreuzung der Konzentrationsverläufe von LH und FSH sichtbar.

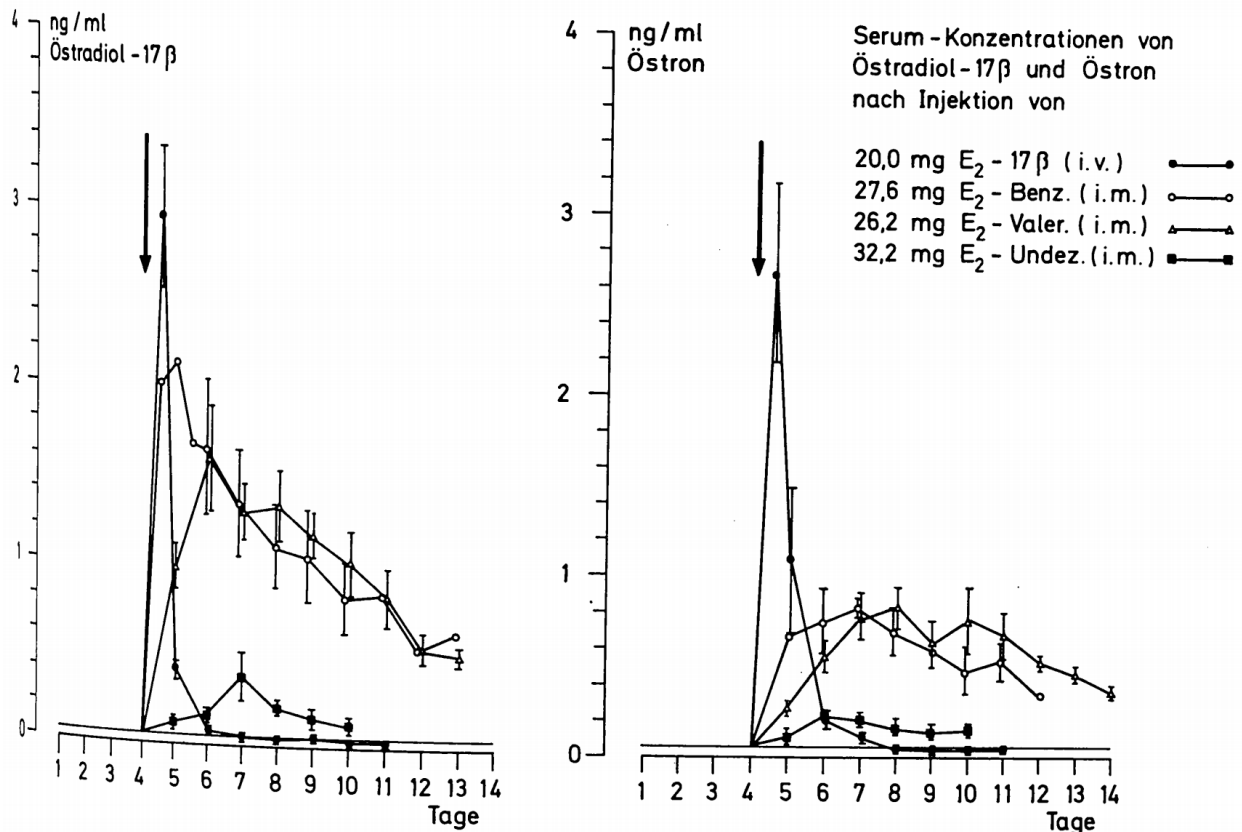


Abb. 1. Die Serumkonzentrationen von Östradiol-17 β und Östron nach parenteraler Gabe von Östradiol-17 β , Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat. Mittelwerte \pm SEM. Die Linie parallel zur Abszisse markiert die Ausgangskonzentrationen.

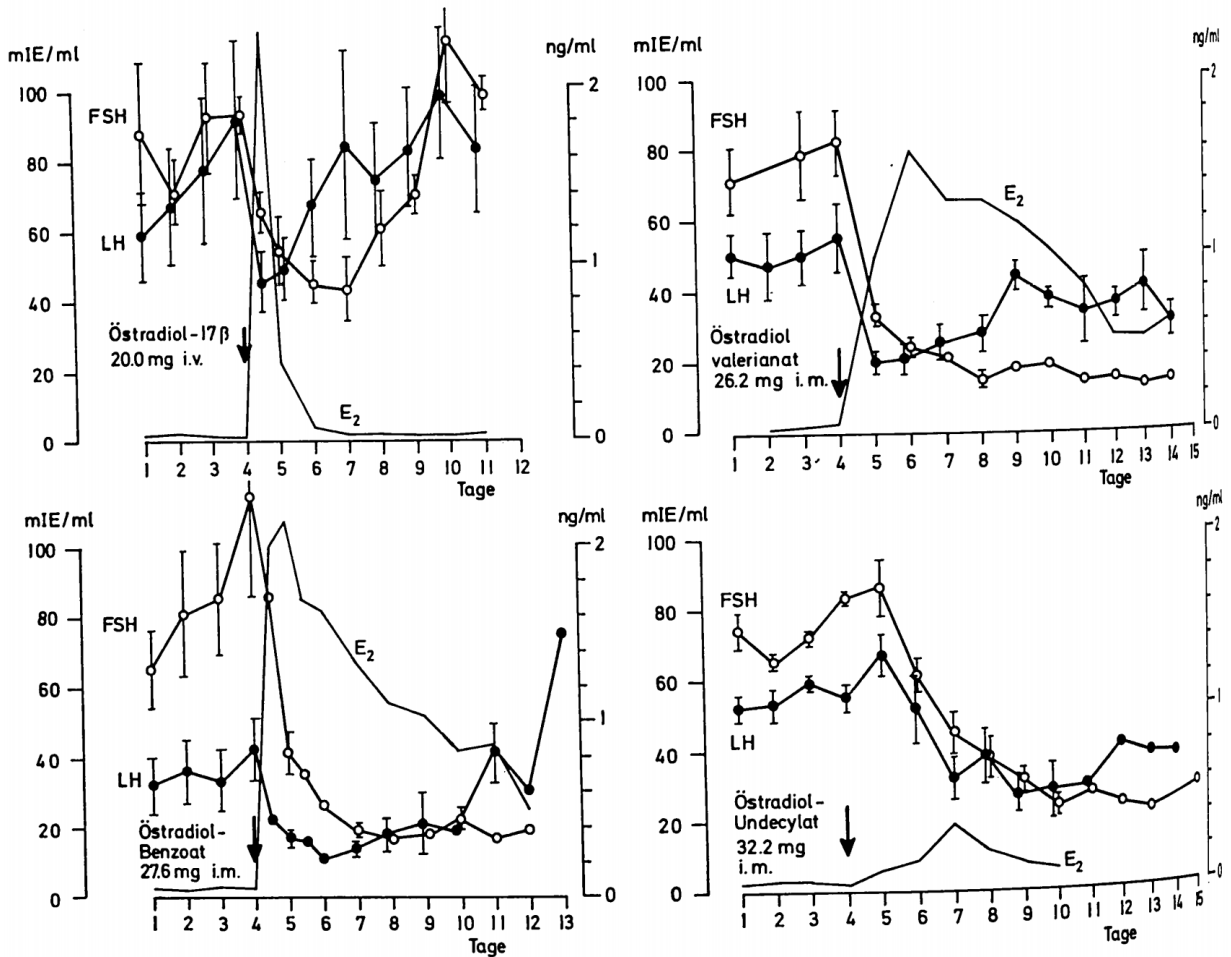


Abb. 2. Die Konzentrationsverläufe von LH und FSH sowie Östradiol-17β vor und nach parenteraler Gabe von Östradiol 17β, Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undecylat. Mittelwert ± SEM.

Diskussion [Discussion]

Der Konzentrationsverlauf von Östradiol-17β im Serum nach Gabe von Östradiolestern in öliger Lösung ist das Resultat verschiedener Vorgänge, deren Bedeutung im einzelnen schwer abschätzbar ist. Folgende Faktoren müssen diskutiert werden:

- die Feinverteilung des Depots und dessen Verweildauer innerhalb der Muskulatur,
- die Lipoidlöslichkeit des Esters im öligen Depot,
- die Löslichkeit in einem sekundären Depot (Fettgewebe),
- die Geschwindigkeit der Esterspaltung,
- die Metabolisierung und Ausscheidung des freien Steroids.

Bei vergleichbarem primärem Depot (4 ml ölige Lösung; i.m.-Applikation) und vergleichbarer Metabolisierung und Ausscheidung des freien Steroids müssen die Unterschiede in den Konzentrationsverläufen von Östradiol-17β im Serum auf unterschiedliche Affinitäten der Ester zum primären und eventuell sekundären Depot und auf eine unterschiedlich schnelle Esterspaltung zurückgeführt werden.

Bei Untersuchungen von Schenk und Junkmann (11) nahm die Geschwindigkeit der Esterspaltung bei chemischer Hydrolyse mit zunehmender Kettenlänge der Karbonsäure ab. Dirscherl u. Mitarb. (4) glaubten zeigen zu können, daß auch die enzymatische Esterspaltung im o. gen. Sinne von der Kettenlänge der Karbonsäure beeinflusst wurde. Diese in-vitro-Befunde schienen die Beobachtung beim Menschen zu erklären, wonach langkettige Östradiolester eine längere biologische Wirkung entfalten als kurzkettige (13). Bellmann u. Mitarb. (1, 2) zeigten dagegen, daß langkettige Steroidester im Fettgewebe schneller als kurzkettige und im Lebergewebe lang- und kurzkettige Steroidester gleich schnell gespalten werden. Dirscherl u. Mitarb. (4) führten ihre Untersuchungen mit Kristallsuspension durch, während Bellmann u. Mitarb. (1, 2) mit echten Lösungen radioaktiv markierter Ester arbeiteten. Es ist demnach sehr wahrscheinlich, daß Löslichkeitsfaktoren die Diskrepanz der Resultate verursacht haben. Bei schneller Esterspaltung sowohl in Fett- als auch Lebergewebe in vitro sehen Bellmann u. Mitarb. (1, 2) die Ursache für den "Depoteffekt" von langkettigen Steroidestern in vitro darin, daß der lipophile Ester innerhalb der Fetttröpfchen des primären und sekundären Depots den Lipasen und unspezifischen Esterasen für eine Spaltung schwerer zugänglich ist.

Der Verlauf der Konzentrationen von FSH und LH im Serum zeigt, daß schon eine kurzzeitige, allerdings sehr deutliche Erhöhung der Plasmaöstrogene nach i.v.-Gabe von Östradiol-17 β zu einer negativen Rückkopplung auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion führt. Der sofort eintretende Effekt auf die Gonadotropinkonzentration bei schnellem Anstieg von Östradiol-17 β im Serum und der langsame Abfall der Gonadotropine bei flachem Anstieg von Östradiol-17 β (nach Gabe von Östradiol-Undezylat) verdeutlichen die Dosis-Wirkungsbeziehungen innerhalb des negativen Rückkopplungsmechanismus zwischen Östradiol- und Gonadotropinkonzentration im Serum. In Übereinstimmung mit den Resultaten von Vande Wiele u. Mitarb. (14) kann die negative Rückkopplung oberhalb einer gewissen Östradiolkonzentration im Serum nicht durch einen weiteren Anstieg verstärkt werden. Aufgrund der Ergebnisse der Untersuchungen mit Östradiol-Undezylat dürfte die maximale negative Rückkopplung der Östrogene auf die Gonadotropinsekretion im Bereich physiologischer Östradiolkonzentrationen liegen.

Nach Ovariectomie im geschlechtsreifen Alter fanden Czygan und Maruhn (3) einen schnelleren Anstieg von FSH als von LH. Der in der eigenen Untersuchungsreihe beobachtete schnellere Anstieg von LH nach Lockerung der negativen Rückkopplung durch abfallende Östrogene (vor allem nach Gabe von Östradiol-17 β i.v.) kann auf positive Rückkopplungseffekte der Östradiolgabe auf die hypophysäre LH-Sekretion zurückgeführt werden. Der Verlauf der LH-Konzentrationen im Serum ist demnach das Resultat einer Überlagerung negativer und positiver Rückkopplungen auf die LH-Sekretion.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurden erstmalig die Konzentrationen von Östradiol-17 β und Östron im Serum nach Gabe von Östradiol-17 β und Östradiolestern radioimmunologisch gemessen und miteinander verglichen. Die Befunde bestätigen frühere Resultate über den unterschiedlichen "Depoteffekt" der untersuchten Ester (6, 13). Die vorgelegten Ergebnisse ermöglichen eine differenzierte therapeutische Anwendung der Ester, was Auswahl und Dosierung betrifft.

Der Verlauf der Konzentrationen von FSH und LH im Serum zeigt, daß schon eine kurzzeitige, allerdings sehr deutliche Erhöhung der Plasmaöstrogene nach i.v.-Gabe von Östradiol-17 β zu einer negativen Rückkopplung auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion führt. Der sofort eintretende Effekt auf die Gonadotropinkonzentration bei schnellem Anstieg von Östradiol-17 β (nach Gabe von Östradiol-Undezylat) verdeutlichen die Dosis-Wirkungsbeziehungen innerhalb des negativen Rückkopplungsmechanismus zwischen Östradiol- und Gonadotropinkonzentration im Serum. In Übereinstimmung mit den Resultaten von Vande Wiele u. Mitarb. (14) kann die negative Rückkopplung

oberhalb einer gewissen Östradiolkonzentration im Serum nicht durch einen weiteren Anstieg verstärkt werden. Aufgrund der Ergebnisse der Untersuchungen mit Östradiol-Undezylat durfte die maximale negative Rückkopplung der Östrogene auf die Gonadotropinsekretion im Bereich physiologischer Östradiolkonzentration liegen.

Nach Ovariectomie im geschlechtsreifen Alter fanden Czygan und Maruhn (3) einen schnelleren Anstieg von FSH als von LH. Der in der eigenen Untersuchungsreihe beobachtete schnellere Anstieg von LH nach Lockerung der negativen Rückkopplung durch abfallende Östrogene (vor allem nach Gabe von Östradiol-17 β i.v.) kann auf positive Rückkopplungseffekte der Östradiolgabe auf die hypophysäre LH-Sekretion zurückgeführt werden. Der Verlauf der LH-Konzentrationen im Serum ist demnach das Resultat einer Überlagerung negativer und positiver Rückkopplungen auf die LH-Sekretion.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurden erstmalig die Konzentrationen von Östradiol-17 β und Östron im Serum nach Gabe von Östradiol-17 β und Östradiolestern radioimmunologisch gemessen und miteinander verglichen. Die Befunde bestätigen frühere Resultate über den unterschiedlichen "Depoteffekt" der untersuchten Ester (6, 13). Die vorgelegten Ergebnisse ermöglichen eine differenzierte therapeutische Anwendung der Ester, was Auswahl und Dosierung betrifft.

Dankvermerk [Special Thanks]

Fraulein Roswitha Klasen, Fraulein Barbel Leffek und Herrn Eberhard Jost wird für die unermüdliche technische Mitarbeit gedankt.

Immunoreagenzien werden von den National Institutes of Health (Bethesda, Md.) und dem Medical Research Council (London) zur Verfügung gestellt.

Östradiol-17 β und seine Ester erhielten wir in injizierbarer Form von der Schering A.G., Berlin.

Literatur [References]

1. Bellmann, O., E. Gerhards: Vergleichende Untersuchungen zur enzymatischen Steroidesterspaltung in verschiedenen Geweben der Ratte und im Fettgewebe des Menschen. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 173 (1973) 138
2. Bellmann, O., H. J. Duhme, E. Gerhards: In vitro studies on enzymatic cleavage of steroid esters in the female organism. *Acta endocr. (Kbh.)*, im Druck
3. Czygan, P. J., G. Maruhn: Einfluß albativer gynäkologischer Maßnahmen auf den Serumgonadotropingehalt. *Arch. Gynäk.* 212 (1972) 176
4. Dirscherl, W., U. Dardenne: Spaltung von Steroidhormonestern durch menschliche und tierische Organe. *Biochem. Z.* 325 (1954) 195
5. Ittrich, G., P. Pots: Östrogenbestimmungen in Blut und Urin nach Verabreichung von Östrogenen. *Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Klasse für Medizin* 1 (1965) 53
6. Kaiser, R.: Die Östrogenausscheidung im Zyklus und nach Injektion von Östradiolestern. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 21 (1961) 868
7. Korenman, S. G. D., Tulchinsky, L. W. Eaton: Radioligand procedures for estrogen assay in normal and pregnancy plasma. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 147 (1970) 291

8. Leyendecker, G., D. M. Saunders, B. B. Saxena: Further improvements in the radioimmunoassay of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH). *Klin. Wschr.* 49 (1971) 658
9. Leyendecker, G., S. Wardlaw, W. Nocke: Gamma globulin protection of radioimmunoassay and competitive protein binding saturation analysis of steroids. *J. clin. Endocr.* 34 (1972) 430
10. Leyendecker, G., S. Wardlaw, W. Nocke: Radioimmunologische Bestimmung von 17-Hydroxyprogesteron im Serum. In: H. Breuer, D. Hamel, H. L. Krüskemper (Hrsg.): *Methoden der Hormonbestimmung*. Thieme, Stuttgart (1975, S. 230
11. Schenk, M., K. Junkmann: Über protrahiert wirksame Androgene. *Arch. exper. Path. Pharmakol.* 227 (1955) 210
12. Thomas, K., J. Ferin: A new rapid radioimmunoassay for HCG (LH, ICSH) in plasma using dioxan. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 1667
13. Wied, G. L.: Östradiol-valerianat und Östradiolundecylat, zwei neue protrahiert wirkende Östrogene. Wirkungsvergleich mit Östradiolbenzoat. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 14 (1954) 45
14. Vande Wiele, R., J. Bogumil, I. Dyrenfurth, M. Ferir., R. Jewellewicz, M. Warren, T. Rizkallah, G. Mikhail: Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Progr. Hormone Res.* 26 (1970) 63

*Dr. med. G. Leyendecker,
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde,
53 Bonn-Venusberg*