

# THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

## Orale Hormonbehandlung bei Amenorrhoe und als Schwangerschaftsfrühtest

Dr. H. DIENZ, Koblenz

Die kombinierte Anwendung von Follikelhormon und Gelbkörperhormon hat sich seit einer Reihe von Jahren in der Frauenheilkunde durchgesetzt und wird vor allem bei der Behandlung kurzfristiger sekundärer Amenorrhoeen und als Schwangerschaftsfrühtest angewandt.

Wir unterscheiden primäre und sekundäre Amenorrhoeen, und grenzen organbedingte Amenorrhoeen von funktionellen Amenorrhoeen ab. Je nach Lokalisation der Störung kann die primäre Amenorrhoe uterin, ovariell, hypophysär oder hypothalamisch sein.

Im Gegensatz zur primären Amenorrhoe liegt bei der sekundären Amenorrhoe meist keine organische Ursache vor. Diese Zyklusstörung ist vielmehr funktioneller Natur und wird durch veränderte Umweltbedingungen, oder seelische Erlebnisse ausgelöst (Klima-, Reise-, Flucht-, Lager-, Haft-, Kriegs- und Arbeitsdienstamenorrhoeen). Bei diesen funktionellen Formen sind die Heilungsaussichten gut.

Neuere Forschungsergebnisse brachten eine Klärung in der Hormonbehandlung solcher Amenorrhoeen. 1938 stellte man fest, daß eine sekundäre Amenorrhoe allein mit hohen Dosen Progesteron behoben werden konnte, wenn ein genügend hoher Follikelhormonspiegel vorhanden war (Albright, Zondek, Seitz, Caffier, Rauscher u.a.).

Weitere Untersuchungen führten zu der Feststellung, daß eine Ausschüttung von Follikelhormon nicht allein in der Proliferationsphase stattfand, sondern daß eine solche im Prämenstruum bis kurz vor Menstruationsbeginn auch vorgefunden wurde. Dies führte zu der Erkenntnis, daß ein Synergismus dieser beiden Wirkstoffe besteht, und daß die Anwesenheit kleiner Follikelhormonmengen notwendig ist, damit das Progesteron die Transformation des Endometriums herbeiführen kann. Während der Aufbau der Uterusschleimhaut nach der Menstruation unter dem Einfluß des Follikelhormons erfolgt, kommt es nach der Ovulation durch gleichzeitige Einwirkung von Gelbkörper- und Follikelhormon zur sekretorischen Umwandlung.

Dieser Synergismus von Follikel- und Corpus luteum-Hormon brachte nun den Gedanken nahe, beide Hormone gleichzeitig therapeutisch anzuwenden. Zondek und Caffier beschäftigten sich als erste mit der Wirkung der Hormonkombination bei Amenorrhoe. Dabei stellten sie fest, daß es in den meisten Fällen gelang, durch Injektionen beider Hormone in kurzer Zeit eine menstruationsähnliche Blutung hervorzurufen. Diese Blutung entspricht nicht einer echten Menstruation, sondern muß als Abbruchblutung aufgefaßt werden. Trotzdem muß man einen hormonalen Effekt annehmen, dessen Angriffspunkt wahrscheinlich das empfindliche Gefäßsystem des Endometriums ist. Pots konnte durch histologische Untersuchungen feststellen, daß eine sekretorische Umwandlung des Endometriums mit der in 2 Ampullen Duogynon enthaltenen, relativ kleinen Progesteronmenge nicht möglich war.

Zondek, Caffier u.a. Autoren wiesen außerdem frühzeitig darauf hin, daß man ohne Bedenken Follikelhormon und Corpus-luteum-Hormon in der Frühschwangerschaft verabfolgen kann, weil ein gravidier Uterus auf diese Art der Hormonbehandlung nicht mit einer Blutung reagiert. Es ist vielmehr

anzunehmen, daß Gestagene und Östrogene die schon in den ersten Tagen der Gravidität sich bildenden dezidualen Transformationen des Endometriums unterstützen und das Wachstum des Uterus günstig beeinflussen (Hoff und Bayer). Seit 1950 erschienen fertige Hormongemische im Handel, zunächst nur in Ampullenform, z. B. das Duogynon [Duogynon = 2 mg Östradiolbenzoat (Progynon B oleosum) und 20 mg Progesteron (Proluton)]. An 141 Fällen konnte ich 1956 die gute Wirkung des Duogynon bei sekundärer Amenorrhoe nachweisen. Bei 104 Fällen konnte ich ferner eine Schwangerschaft feststellen. Bei diesen Fällen trat auf Duogynon keine Blutung ein und die Diagnose Gravidität ließ sich späterhin teils durch einen Froschtest, teils durch klinische Untersuchung erhärten.

Ein Mangel bestand zunächst darin, daß diese Hormongemische nur zur Injektion in den Handel gebracht wurden. Die ersten Versuche mit Tabletten wurden zwar schon 1956 durchgeführt, befriedigten jedoch nicht restlos. Eine Tablette des Versuchspräparates bestand damals aus 0,02 mg Äthynylöstradiol (Progynon C) und 20 mg Pregneninolon (Proluton C). Da das eigentliche Gelbkörperhormon — Progesteron — oral gegeben, unwirksam ist, fanden in neuester Zeit 19-Nor-Steroide großes Interesse. Die drei bekanntesten sind das Äthynylöstrenolon, das Äthylöstrenolon und das Methylöstrenolon. Die Prüfung dieser Stoffe im Tierversuch (Pincus, Chang, Hafez, Larrow, Merrill, Hertz, Overbeck und de Visser) und späterhin im Grundversuch beim Menschen und in der Klinik (Ferin, Greenblatt, Hertz, Whaite und Thomas, Kaiser, Pots, Staemmler, Knörr, Lauritzen, Napp, Waschke und Will) ergab eine hohe perorale Wirksamkeit. Dabei wurde die Wirkung von Pregnenolon (Äthynylöstradiol), dem bis dahin einzigen peroralen Gestagen, das in den ersten Versuchstabletten des Duogynon enthalten war, um etwa das 20fache übertroffen. Ferin fand bei kastrierten Frauen die perlinguale Wirkung des Methylöstrenolons auf die Glykogenstapelung im Endometrium 10mal stärker als die von injiziertem Progesteron. Weitere Untersucher (Fanard und Ghillain, Kaiser, Napp, Staemmler u.a.) prüften die Wirkung der oben angeführten drei oralen Gestagene bei der Frau und fanden hierbei die für das Corpus-luteum-Hormon typische sekretorische Umwandlung der Uterusschleimhaut, außerdem den typischen Anstieg bei Messung der Basaltemperaturen. Greenblatt und Kaiser konnten nachweisen, daß die oralen Steroide sich anders als Progesteron verhalten, denn sie werden nicht wie dieses zu Pregnandiol abgebaut. Auch Pots testete die 19-Nor-Steroide und hatte außerdem Gelegenheit, in Zusammenarbeit mit Winter eine von Junkmann weiterentwickelte Form von 17 $\alpha$ -Äthynyl-19-Nor-testosteron, das 17 $\alpha$ -Äthynyl-19-nor-testosteronazetat im Grundversuch nach Kaufmann zu prüfen. Dieses erwies sich bei oraler Zufuhr als das zur Zeit stärkste Gestagen. Mit Gesamtdosen von 5 mg innerhalb von 10 Tagen konnte eine noch unvollständige Transformation des Endometriums erzielt werden, nach Gesamtdosen von 10—20 mg war mikroskopisch in 3 Fällen eine Schleimhaut in normaler Sekretion festzustellen.

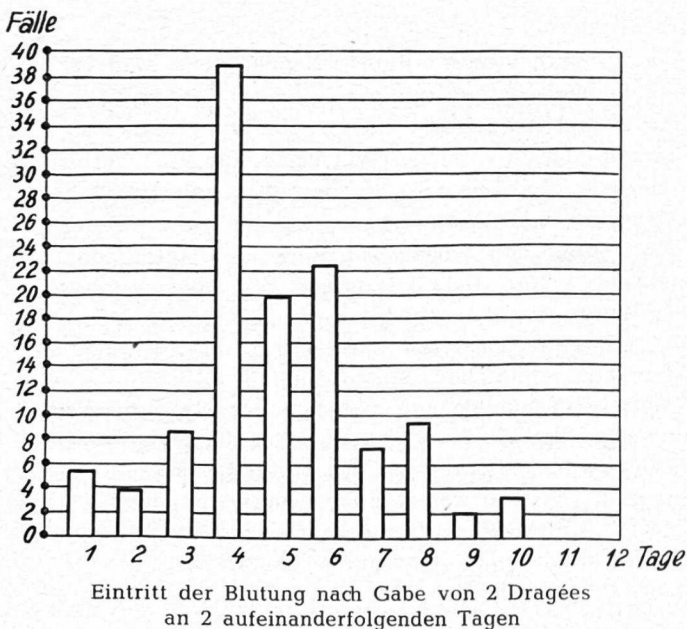
In den neu entwickelten Duogynon-Dragees sind nunmehr 5 mg Anhydro-hydroxy-nor-progesteronazetat als

Gestagen und 0,01 mg Äthinylöstradiol als Östrogen enthalten. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen wird je ein Duogynon-Dragee eingenommen. Tritt die Wirkung nicht sofort ein, so kann die Duogynon-Behandlung wiederholt werden. Vor allem erscheint dies notwendig, wenn 4 Wochen nach Beginn der Blutung keine Spontanmenstruation eingetreten ist, bzw. in der 3. Zykluswoche die Messung der Basaltemperatur keinen Anstieg als Hinweis für eine inzwischen stattgefundenen Ovulation ergibt. In schweren Fällen von Amenorrhoe, besonders einer Amenorrhoe von längerer Dauer, kann man mit der Duogynon-Schnellmethode nichts erreichen. In solchen Fällen kommt eine evtl. länger dauernde Behandlung nach dem Kaufmann-Schema oder eine andere Behandlungsart in Frage.

Eigene Untersuchungen: Nachdem ich meine Erfahrungen mit Duogynon in Ampullenform in einer Veröffentlichung 1956 festlegen konnte, habe ich in den letzten 1½ Jahren die Duogynon-Dragees an insgesamt 231 Fällen auf ihre Brauchbarkeit überprüft.

Ges.-Zahl	Amenorrhoe Blutung			Schwangerschaftstest	Abortfälle
	++	(+)	—		
231	122	4	6	82	17

I. Amenorrhoe: Behandelt wurden in der Hauptsache sekundäre Amenorrhoeen von kurzer Dauer. Von 132 Fällen bekamen 122 Fälle nach Duogynon eine Blutung, 4 Fälle reagierten schwach, davon einer erst nach zweimaliger Gabe. 6 Fälle blieben ohne Erfolg. Der Eintritt der Blutung erfolgte in den meisten Fällen am 4. bis 6. Tage (Optimum am 4. Tage).



Die 6 Versager waren Fälle von länger dauernder Amenorrhoe. Ein Fall von Amenorrhoe reagierte auf Duogynon-Dragees mit längeren verzettelten Blutungen, die schließlich eine Curettage erforderlich machten. Die histologische Untersuchung ergab Endometritis.

Bei Ausbleiben der Duogynon-Wirkung muß man auch an eine organische Ursache (z. B. Zervikalstenose, Kavum-atresie, Endometriumatrophie) denken.

Die Amenorrhoeen in der präklimakterischen bzw. klimakterischen Zeit sprechen meist viel schlechter an als die anderen Amenorrhoeen. Die Auslösung der Blutung erfolgte meist erst nach 7 bis 10 Tagen, in einem Falle sogar erst zur nächsten Zykluszeit. Wallner wies darauf hin, daß im Klimakterium die Ansprechbarkeit auf Hormone stark herabgesetzt ist, vielleicht durch Rückbildungsvorgänge, so daß in einem Teil der Fälle eine Blutung nicht mehr zu erwarten ist.

#### Duogynon zur Schwangerschaftsdiagnose

82 Schwangerschaftsfälle konnten durch Gabe von 2 Duogynon-Dragees geklärt werden. Bei allen Fällen blieb auf Duogynon die Blutung aus. Ein Teil der Fälle wurde durch einen parallellaufenden Froschtest bestätigt. Die Diagnose bei den übrigen konnte später durch eine klinische Untersuchung erhärtet werden. In 4 Fällen trat zur Zeit der früheren Menses eine geringe Blutung auf, die Schwangerschaft blieb aber intakt.

Nach Erscheinen meiner ersten Arbeit 1956 wurde ich von Kollegen darüber unterrichtet, daß bei einer Schwangerschaft nach Duogynon-Gaben ein Abort eingetreten sei. Es kann sich in diesen Fällen nur um nicht lebensfähige Früchte handeln, um anatomische Störungen, die über kurz oder lang zu einem Abort geführt hätten. Bei einigen Patienten habe ich auf Wunsch die Duogynon-Gabe nach 10—14 Tagen nochmals wiederholt, wenn eine Schwangerschaftsdiagnose zunächst durch klinische Untersuchung nicht gestellt werden konnte. In keinem Falle habe ich durch diese doppelte Gabe einen Abort eingeleitet.

#### Duogynon bei Aborten

17 Abortfälle wurden durch Duogynon geklärt. Es handelte sich meist um Aborte mit längeren Schmierblutungen, bei denen keine Wehen eine Ausstoßung der Frucht herbeiführten. Während bei einer drohenden Fehlgeburt mit Duogynon, das ja in der Hauptsache ein Gestagen enthält, die Blutung zum Stillstand gebracht werden kann, deuten weitere Blutungen oder verstärkte Blutungen nach Duogynon darauf hin, daß die Schwangerschaft gestört ist. Bei der Ausräumung fanden sich abgestorbene, meist schon mazerierte Früchte. In mehreren Fällen wurde durch die Duogynon-Gabe nach einigen Tagen die Frucht spontan ausgestoßen. In einem Falle von unregelmäßigen Blutungen im Wochenbett bis 2 Monate nach der Entbindung traten nach Duogynon verstärkte Blutungen auf. Bei der nachfolgenden Curettage wurde ein Plazentarrest entfernt.

#### Zusammenfassung

Amenorrhoeen von kürzerer Dauer und Frühschwangerschaften lassen sich durch Duogynon differentialdiagnostisch mit gleicher Sicherheit trennen wie durch einen Froschtest. Dabei lieferten die Duogynon-Dragees die gleichen sicheren Resultate wie die Duogynon-Injektionen. Duogynon ist in der Lage, die Schwangerschaft zu erhalten und im Zweifelsfalle die Frage eines Abortes zu klären.

Bei länger dauernden Amenorrhoeen, besonders bei primären Amenorrhoeen wirkt Duogynon oft nicht blutungsauslösend. Bei 132 Fällen meist sekundärer Amenorrhoe konnte in 122 Fällen ein voller Erfolg erzielt werden. In 82 Schwangerschaftsfällen trat keine Blutung auf, so daß Duogynon dem Froschtest als ebenbürtig angesehen wer-

den muß. 17 Abortfälle ließen sich durch Duogynon-Gaben klären.

#### Literatur

(1) Bayer, R.: Arch. Gynäk. **172**: 188 (1941); Arch. Gynäk. **173**: 257 (1942); Zschr. Geburtsh. **135**: 206 (1951). — (2) Bayer, R., und F. Hoff: Wien. klin. Wschr. **63**: 275 (1951); Verhandlg. dtsch. Ges. f. Gynäkologie, 28. Vers. 143, 1951. — (3) Burger, H.: Med. Klin. **46**: 821 (1951). — (4) Buschbeck, H.: Dtsch. med. Wschr. **75**: 1397 (1950); Arch. Gynäk. **175**: 269 (1944). — (5) Caffier, P.: Zbl. Gynäk. **69**: 10 (1947); Arch. Gynäk. **166**: 233 (1938). — (6) Dienz, H., und E. Risse: Medizinische **9**: 328 (1956). — (7) Dietze, B.: Med. Klin. **47**: 138 (1952); Münch. med. Wschr. **94**: 1959 (1952). — (8) Fanard, A. E. G., und A. Ghilain: Bull. Soc.; Royale Belge Gyn. Obst. **26**: 709 (1956). — (9) Ferin, J.: a) Geburtsh. und Frauenhk. **17**: 1, 10 (1957); b) Bull. Soc. Royale Gyn. Obst. **26**: 702 (1956). — (10) Greenblatt, R., und S. L. Clark: Med. CLM. North Amerika **41**: 2, 567 (1957). — (11) Hegemann, O.: Medizinische **21**: 1052/53 (1959). — (12) Hertz, zit. nach Hegemann. — (13) Hoff, F., und R. Bayer: Zbl. Gynäk. **74**: 1089 (1952). — (14) Kaiser, R.: a) Geburtsh. und Frauenhk. **12**: 1006 (1952); b) Münch. med. Wschr. **35**: 1310 (1958). — (15) Kaufmann, C.: Zbl. Gynäk.

**57**: 42 (1933); Klin. Wschr. **12**: 217 (1933); Dtsch. med. Wschr. **76**: 519 (1951). — (16) Kneer, M.: Dtsch. med. Wschr. **77**: 141 (1952). — (17) Knörr: zit. nach Hegemann. — (18) Lauterwein, C.: Zbl. Gynäk. **65**: 822 (1941); Zbl. Gynäk. **67**: 217 (1943). — (19) Napp, J. H., und A. Rothe: Dtsch. med. Wschr. **9**: 325 (1958). — (20) Overbeck, C. A., und J. de Visser: Ann. Endocrinol. (Paris) **17**: 268 (1956). — (21) Philipp, E.: Dtsch. med. Wschr. **78**: 286 (1953). — (22) Pincus, G., M. C. Chang, E. S. E. Hafez, M. X. Zarrow, und A. Merrill: Endocrinology **59**: 685 (1956). — (23) Pots, P.: a) Zbl. Gynäk. **74**: 544 (1952); b) Klin. Wschr. **17**: 824/25 (1958); c) Wien. klin. Wschr. **64**: 302 (1952). — (24) Schering, A. G.: Hormon-Therapie in der Praxis, 2. Aufl., Berlin 1953. — (25) Schrank, P.: Zbl. Gynäk. **74**: 1569 (1952). — (26) Seitz, L.: Geburtsh. und Frauenhk. **3**: 271 (1941). — (27) Staemmler, H. J., und Chr. Lauritzen: Med. Klin. **51**: 2167 (1956). — (28) Stieve, H.: Zbl. Gynäk. **72**: 897 (1955). — (29) Wallau, F.: Arztl. Praxis **6**: 2 (1954). — (30) Waschke, und Will: zit. nach Hegemann. — (31) Winkler, H.: Dtsch. med. Wschr. **70**: 496 (1944). — (32) Zondek, B.: J. Amer. Med. Ass. **118**: 705 (1942); ref. Schweiz. med. Wschr. **72**: 1018 (1942); Arch. Gynäk. **175**: 269 (1944).

(Anschrift des Verf.: Koblenz, Südallee 25.)

## Zur Hypertoniebehandlung mit Wirkstoffen aus Folia oleae und einem Sali-Diuretikum

Aus dem staatlich anerkannten Institut für klinische Diagnostik und experimentelle Therapie, Mannheim

Dr. F. K. THEO SCHWARZ, Facharzt für innere Krankheiten

Im Jahre 1954 habe ich in dieser Zeitschrift über günstige Erfahrungen in der Behandlung von Bluthochdruck-erkrankungen mit Wirkstoffen aus Folia oleae berichtet (1), einem damals in der europäischen Medizin nicht bekannten Antihypertonikum. Die blutdrucksenkende Wirkung von Ölbaumblätter-Auszügen (Olivysat Burger) ist inzwischen durch weitere wissenschaftliche Arbeiten (siehe Lit.-Verz.) unter Beweis gestellt worden.

Olivenblätterpräparate zeichnen sich durch gute Verträglichkeit aus, die Druckminderung erfolgt innerhalb von 48 Stunden bis zu 4 Tagen ohne lästige Nebenerscheinungen, Senkungen der systolischen Werte im Einzelfall bis zu 80 mm und der diastolischen bis zu 30 mm sind häufig zu beobachten. Das Maximum der Wirkung bei gleichbleibender Medikation ist nach etwa 20 Tagen zu erzielen. Eine Gewöhnung an die Droge tritt, wie sonst bei zahlreichen Antihypertonika, nicht ein. Günstig für Dauermedikation und Intervallbehandlung, wie beim Hypertonus erforderlich, ist die absolute Ungiftigkeit der Folia oleae-Auszüge.

In neuester Zeit hat nun, wie Dörner (8) berichtet, eine Gruppe von Stoffen in die Hypertoniebehandlung Eingang gefunden, die den Sulfonamiden angehört und sich durch ihre starke diuretische Wirkung auszeichnet. Synchron mit der diuretischen Wirkung zeigen sie eine intensive Zunahme der Natrium- und Chloridausscheidung, daher ihre Bezeichnung Sali-Diuretika. In 20 bis 30% der Hypertoniefälle kann es bei der Verordnung dieser Diu-

retika zu deutlichen Blutdrucksenkungen kommen, die jedoch manchmal nur vorübergehender Natur sind. Es war naheliegend, daß man diese z. T. kurzfristige Wirkung durch Kombination mit bekannten Antihypertonika zu verstärken oder zu verlängern versuchte oder auch blutdrucksenkende Medikamente, die bei oft notwendiger hoher Dosierung unliebsame Nebenwirkungen zeigen, durch die Kombination mit einem Sali-Diuretikum anteilmäßig zu reduzieren. Nach Dörner ist der Wirkungsmechanismus der Blutdrucksenkung bisher noch nicht völlig aufgeklärt. Bei Laboratoriumstieren und auch beim normotonen Menschen erfolgt kein Blutdruckabfall. Es bestehen ohne Zweifel Zusammenhänge zwischen der Natriumausscheidung und der Blutdrucksenkung, aber der Natriumverlust reicht nicht zur Erklärung der blutdrucksenkenden Wirkung aus. Der bei massiver Dosierung oder längerem Gebrauch auftretenden Störung des Elektrolythaushaltes durch Kalium-Defizit kann durch Gaben von Kaliumchlorid begegnet werden.

Da man mit der Kombination von Rauwolfia-Alkaloiden und einem Sali-Diuretikum bei der Bluthochdruckbehandlung günstige Erfahrungen gemacht hat, lag es nahe zu untersuchen, ob durch Verbindung von Wirkstoffen aus Folia oleae mit einem Sali-Diuretikum unter Zusatz von Kaliumchlorid eine additive schnellere therapeutische Wirkung zu erzielen wäre. Ein derartiges Präparat

(Herst.: Johannes Bürger Ysaffabrik GmbH., Goslar a. Harz.)