

Umschütteln 2 Stunden lang einwirken. Das Gemisch wurde sodann im Eisschrank aufbewahrt und am nächsten Tage der abzentrifugierte Abguß dem homologen Stamm (RAUPACH) gegenüber geprüft.

Hierbei ergab sich, daß bei 3 Stämmen durch die Absorption der Titer des Immunsersums gegenüber dem eigenen Stamm, der vorher 1 : 20 000 betragen hatte, auf 1 : 2000 abgesunken war, d. h. neun Zehntel der Agglutinine waren durch die Stämme absorbiert worden. Ein Stamm hatte drei Viertel der Agglutininmenge gebunden (Absinken von 1 : 20 000 auf 1 : 5000). In einem Falle waren Agglutinine des Immunsersums für den homologen Stamm bei einer Verdünnung 1 : 2000 überhaupt nicht mehr nachweisbar, d. h. mehr als 90% der Agglutinine waren durch Absorption gebunden. Aus diesen Versuchen kann man schließen, daß auch die bröcklig wachsenden Stämme in engsten Beziehungen zu den homologen stehen.

Im Gegensatz dazu trat bei der Absorptionsprüfung mit 2 Enterokokken, mehreren Viridansstreptokokken und Pneumokokken vom Typus I, II, III keine Bindung der vorhandenen Agglutinine ein. Der Titer gegenüber dem homologen Stamm war vielmehr auch nach der Absorption fast unverändert (1 : 10 000—1 : 20 000).

Fassen wir die gewonnenen Resultate kurz zusammen, so können wir sagen: Es ist uns bei der Untersuchung von 50 Rachen- resp. Tonsillarabstrichen nicht gelungen, echte Enterokokken nachzuweisen, dagegen fanden wir 23mal, wenn auch meist nur in geringer Zahl, Streptokokken, die morphologisch, kulturell und serologisch einen überraschend hohen Grad von Einheitlichkeit aufweisen und damit leicht sowohl von anderen Streptokokken in der Rachenhöhle, z. B. dem Streptococcus viridans, wie auch von den Enterokokken zu trennen sind.

Mit Rücksicht auf die kulturelle und serologische Einheitlichkeit dieser Streptokokken erscheint es berechtigt, von einem besonderen, gut charakterisierbaren Streptokokkentypus zu sprechen, den man in Anbetracht seines Vorkommens im Rachen: Pharyngokokkus nennen könnte.

Auf den ersten Blick scheint die Aufstellung dieses neuen Typus nicht geeignet, das komplizierte System der Streptokokkeneinteilung einfacher zu gestalten, und man könnte die Frage ihrer Berechtigung aufwerfen. Wenn man jedoch sieht, daß bei diesen Streptokokken neben kulturellen Merkmalen auch eine scharfe Ausprägung der serologischen Eigenart besteht, so erscheint die Heraushebung dieses Typus aus der großen Gruppe der Streptokokken ebenso begründet wie diejenige der Pneumokokken und Enterokokken.

Unsere Untersuchungen sind auch praktisch nicht ohne Bedeutung insofern, als das Vorkommen der Pharyngokokken im Inneren von pathologisch veränderten Tonsillen die Möglichkeit eines Eindringens in die Blutbahn und ihrer Verschleppung in andere Organe in sich birgt. Es wäre demnach durchaus denkbar, daß diesen Rachenstämmen auch eine pathogene Bedeutung zukommt, so daß man bei Allgemeininfektionen, als deren Ausgangspunkt die Tonsillen in Betracht kommen, auch an diesen Streptokokkentypus wird denken müssen.

Zufällig wurde dem hiesigen Laboratorium vor wenigen Wochen von Herrn Dr. ALLEMANN (Zürich) ein aus dem Blut einer Pyelonephritis gezüchteter, als Enterokokkus verdächtiger Stamm zwecks sicherer Identifizierung zugesandt. Hierbei stellte es sich heraus, daß dieser Stamm alle kulturellen Merkmale der von uns in der Rachenhöhle beschriebenen Streptokokken hatte. Ein Immunsorum (Titer 1 : 10 000) agglutinierte ihn in Höhe von 1 : 2000, so daß seine Zugehörigkeit zu den Rachenstämmen als wahrscheinlich angesehen werden konnte. Unsere Auffassung erhielt eine weitere Stütze dadurch, daß ein mit diesem Stamm hergestelltes Immunsorum alle von uns daraufhin untersuchten Rachenstreptokokken bis zur Titergrenze (1 : 5000) agglutinierte. Vielleicht handelt es sich in diesem Fall um eine von den Rachenorganen ausgehende Bakteriämie, als deren Erreger der im Blut gefundene, zu unseren Pharyngokokken zweifellos zugehörige Streptokokkenstamm betrachtet werden darf.

Aber auch bei lokalisierten Infektionen, z. B. bei den Erkrankungen der Harnwege, der Gallenblase, des Pankreas, wird in Zukunft auf das Vorkommen dieses Streptokokken-

typus zu achten sein. Insbesondere müßte man in Fällen von Gallenwegsinfektionen, bei denen ja K. MEYER relativ häufig Enterokokken gefunden hat, genau prüfen, ob es sich in der Tat um echte Enterokokken oder „Pharyngokokken“ handelt. Der Befund von solchen Rachenstreptokokken würde im Gegensatz zu den Enterokokkeninfektionen auf eine von den Rachenorganen ausgehende Entstehung hinweisen. Einen Infekt der Gallenwege durch Viridansstreptokokken, wie er von einzelnen Autoren bei dem Krankheitsbild der „Cholangitis lenta“ beschrieben worden ist, müssen wir nach wie vor in Anbetracht ihrer geringen Widerstandsfähigkeit gegenüber der Galle für eine große Seltenheit halten.

Wir glauben, durch unsere Untersuchungen gezeigt zu haben, daß der Versuch einer Typentrennung bei den Streptokokken nicht so unfruchtbar ist, wie es vielen erscheinen mag. Allerdings muß sie sich, wie in unserem Falle, auf konstante und charakteristische Merkmale stützen, die eine Identifizierung mit Sicherheit erlauben. Man darf hoffen, daß es dann möglich sein wird, auch pathogenetische Fragen auf dem Gebiete der Streptokokkeninfektionen mit größerem Erfolge zu bearbeiten, als es bisher der Fall war.

Auch für die Therapie kann wegen der Spezifität der immuno- und chemotherapeutischen Heilverfahren die genaue Charakterisierung der Streptokokkentypen in Zukunft vielleicht eine größere Bedeutung erlangen.

Zusammenfassung: Es wird ein in der Rachenhöhle vorkommender Streptokokkentypus beschrieben, der gewisse Ähnlichkeit mit dem Enterokokkus zeigt, aber auf Grund kultureller und serologischer Merkmale von diesem, wie von dem Streptococcus viridans scharf abzutrennen ist.

Literatur: ¹HEIM, Arch. f. Hyg. 95, 154. 1925; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 101, 104. 1924. — ²K. MEYER, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 50, S. 2291; K. MEYER und H. SCHÖNFELD, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. 99, 402. 1926; W. LÖWENBERG, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 102, 244. 1927. — ³J. FULD, Arch. f. klin. Chir. 144, 369. 1927. — ⁴FRIESLEBEN, Münch. med. Wochenschr. 1928, Nr. 2, S. 81. — ⁵K. MEYER und W. LÖWENBERG, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 22, S. 989; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 51, 81. 1926. — ⁶MACAIGNE, Entérococcie in ROGER, VIDAL u. TEISSIER: Nouveau Traité de médecine. Paris 1926, T. 1, S. 329. — ⁷HADEN, Journ. of the Americ. dent. assoc. 13. 1926. — ⁸LEBRE und GRANCLAUDE, Presse méd. 1926, Nr. 73, S. 1157. — ⁹ST. WENT, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. 100, 62. 1926. — ¹⁰SEITZ, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. 89, 135. 1922. — ¹¹L. BITTER und L. BUCHHOLZ, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. 95, 38. 1925. — ¹²M. GUNDEL, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. 95, 202. 1925. — ¹³WEBER und PESCH, Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1927, H. 20, S. 875. — ¹⁴H. SCHÖNFELD, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. 99, 388. 1926. — ¹⁵S. V. BAGGER, Undersogelser over Enterococcer. Kopenhagen 1925. — ¹⁶F. SPANIER, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. 105, 1. 1928. — ¹⁷E. BERGER und W. SILBERSTEIN, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 49, S. 2307.

„PROGYNON“-SCHERING, EIN NEUES ZYKLUS-HORMONPRÄPARAT.

I. Mitteilung:
AMENORRHÖE (OHNE UND MIT HYPOPLASIA GENITALIS).

Von

Dr. med. et med. vet. ARNULF STRECK,
Assistent der Universitäts-Frauenklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. C. J. GAUSS).

Die fortschreitende Erkenntnis der funktionellen Bedeutung der endokrinen Drüsen zeitigte das Bestreben, die innersekretorischen Produkte dieser Drüsen zu erfassen. In ihren ersten Anfängen beschränkte sich die Organotherapie darauf — aufbauend auf den Experimenten STEINACHS über Keimdrüsentransplantation zwecks Feminierung, Maskulierung und Reaktivierung (1910—1918) — die entsprechenden Organe in mehr oder weniger primitiver Zubereitung darzureichen. Auch in der Erforschung des den Gynäkologen vornehmlich

interessierenden Organs, des Eierstocks, können wir alle diese Stadien der Entwicklung verfolgen.

Nachdem ALLEN und DOISY¹ die von STOCKARD und PAPANIKOLAU² beschriebenen cyclischen Veränderungen am Vaginal-epithel des Nagerweibchens zu einem klassischen Eichungsverfahen für gereinigte Ovarextrakte ausgearbeitet hatten, bestand für die Kliniker die Möglichkeit, mit genau standardisierten und in ihrer Zusammensetzung konstanten Hormonpräparaten zu arbeiten. Die amerikanischen Forscher ALLEN und DOISY benutzten zur Auswertung und klinischen Anwendung die aus Ovar und Placenta erhaltenen Lipide, die in Suspensionen oder Öllösungen intramuskulär verabfolgt wurden. Im Gegensatz zu diesem Lipoid steht das von ZONDEK und LAQUEUR eingeführte Folliculin-Menformon, das eine wässrige Injektionslösung darstellt. In beiden Fällen wurde das Hormon parenteral gegeben. LOEWE hat³ als erster und zwar schon in seinen ersten Arbeiten über das weibliche Zyklushormon die Forderung nach der enteralen (oral-rectalen) Darreichung desselben aufgestellt. Die praktische Durchführung dieser (wissenschaftlichen) Forderung wurde ermöglicht durch die von der Firma Schering-Kahlbaum hergestellten Anal-Suppositorien, später Pillen zur peroralen Applikation. Dieselben werden aus Extrakten der Kuhplacenta gewonnen, sind auf Mäuseeinheiten (= M.E.-Gehalt) standardisiert, und kommen jetzt als Dragées unter dem Namen „Progynon“-Schering in den Handel. Was seine biologische Wirkung betrifft, so verweise ich auf die einführende Arbeit von E. STEINACH, M. DOHRN, W. SCHOELLER, W. HOHLWEG und W. FAURE in Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 219, 306 und 325. 1928. Mit diesem Hormonpräparat haben wir an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg seit über 2 Jahren klinische Untersuchungen angestellt, über die wir in mehreren Mitteilungen, entsprechend den verschiedenen klinischen Indikationsstellungen, berichten wollen. Wenn wir auch unser Hauptaugenmerk auf die klinische Seite des Fragenkomplexes gerichtet haben, so läßt es sich doch nicht umgehen, wenigstens in dieser I. Mitteilung etwas ausführlicher auf das Theoretische einzugehen, um so mehr, als gerade in diesem Zweige der Endokrinologie noch sehr viel hypothetisch ist und die Hypothesen in erster Linie aus dem Gesichtskreis des Experimentalbiologen aufgestellt sind. Wir werden diese theoretischen Erfahrungen in den zunächst folgenden *allgemeinen* Teil mit einbeziehen, und dann den *spezifischen* Teil — Amenorrhöe (ohne und mit Hypoplasia genitalis) — folgen lassen.

Vorweg zu behandeln ist ein Punkt von grundsätzlicher Bedeutung, nämlich die *Nomenklatur* des in dieser Arbeit zu besprechenden weiblichen Hormons. In der ersten Zeit nannte man es Ovarialhormon. Als sich aber feststellen ließ, daß dasselbe nicht nur im Ovar bzw. einzelnen Teilen desselben, sondern auch in Blut, Urin, Fruchtwasser, Placenta, ja sogar in männlichem Hoden und in Pflanzensamen vorhanden ist, gab man, unseres Erachtens zu Recht, die erstgewählte Bezeichnung auf, und setzte dafür, unseres Erachtens zu Unrecht, die mehr universelle Bezeichnung: Sexualhormon. Uns will scheinen, daß man gerade in wissenschaftlichen Kreisen mit dem Wort Sexualhormon eine andere Begriffsvorstellung verbindet als die hiermit tatsächlich gemeinte, nämlich die durch künstliche Zufuhr von artunspecifischem Hormon auslösbare Mäusebrunst, nachweisbar durch das Testverfahren nach ALLEN-DOISY. Wir glaubten deshalb, dieses Hormon entsprechend seiner Funktionsleistung zweckmäßig Zyklushormon zu benennen, und möchten diese Bezeichnung allgemein in Vorschlag bringen.

Als wir mit unseren klinischen Untersuchungen begannen, waren noch keine praktisch verwertbaren Unterlagen hinsichtlich Wirkungsweise, Dosierung und anderer wichtiger Fragen vorhanden. Wir tasteten mehr oder weniger im Dunkeln und waren zu empirisch-sondierendem Vorgehen gezwungen. Wir mußten die Entscheidung über die Zweckmäßigkeit unseres therapeutischen Handelns dem klinischen Erfolg überlassen. Nach toxikologisch orientierenden Vorversuchen an Hunden, Affen und Menschen (Selbstversuchen) verabreichten wir das Progynon an gesunde und unter Menstruationsstörungen leidende Frauen. Ebenso wie bei den Vorversuchen konnten wir auch hier niemals die geringste Lokal- oder Allgemeinschädigung feststellen, weder bei der anfänglichen rectalen noch bei der späteren und jetzt alleinigen peroralen Applikation. Wir haben dabei, wie später ausgeführt, absolut hohe Einzel- und Gesamtdosen, erstere teilweise in kurzer zeitlicher Aufeinanderfolge, angewendet, so daß wir auch die Möglichkeit einer unspezifischen Schädigung durch kumulative Wirkung ausschließen zu dürfen glauben. Doch sei schon hier betont, daß wir eine spezifische Schädigung bei Überdosierung und bei falscher Indikationsstellung theoretisch für möglich halten.

Eine praktisch wichtige Rolle bei der Zyklushormontherapie spielt die Frage der *Darreichung*. Wir selbst wählten — wie schon erwähnt — von Anbeginn die enterale Art, und zwar schon zu einer Zeit, wo ein guter Kenner der Zyklushormonpharmakologie, E. LAQUEUR-Amsterdam⁴, die Wirkungsmöglichkeit dieser Verordnungsweise noch glatt ablehnte, während heute dieselbe von allen Forschern auf Grund biologischer Nachweise zugegeben wird, allerdings mit der Einschränkung, daß hierbei ein Vielfaches der parenteralen Dosis notwendig sei, um einen Wirkungseffekt zu erzielen. Über das Warum des Wirkungsverlustes herrscht angesichts der nachgewiesenen Chemostabilität des Zyklushormons noch Unklarheit. Bei dem absolut noch sehr geringen M.E.-Gehalt pro Gewichtseinheit der bisherigen Handelspräparate (Folliculin „Zondek“, Menformon „Laqueur“, Hormovar „Biedl“, Owowop bzw. Ovarnon) ist es wohl verständlich, wenn die damit arbeitenden Autoren von einer parenteralen Applikation wegen des damit verbundenen M.E.-Verlustes Abstand nahmen. Das von uns nachgeprüfte Progynon wies in allen seinen Darreichungsformen einen so hohen absoluten M.E.-Gehalt auf, daß wir glaubten, den mit der enteralen Anwendung tierexperimentell nachgewiesenen M.E.-Verlust in Kauf nehmen zu können. Andererseits hatten wir bei der enteralen Applikation den Vorteil, durch Ausschlußmöglichkeit jeglicher unspezifischen Reizkörperwirkung eventuell auftretende Therapieeffekte eindeutiger bewerten bzw. als spezifisch ansprechen zu können.

Die Pillen bzw. Dragées haben sich uns als die Darreichungsform der Wahl erwiesen. Die in dieser Arbeit referierten klinischen Fälle sind zum Teil mit Suppositorien, zum Teil nur mit Pillen, zum Teil mit beiden abwechselnd behandelt worden. Einen Unterschied zwischen Anal-Suppositorien und Pillen mit gleichem M.E.-Gehalt hinsichtlich des spez. Wirkungseffektes konnten wir durch klinische Beobachtungen nicht feststellen.

Das biologische Stützgerüst der Zyklushormontherapie bildet die *Standardisierung* durch den Mäusetest nach ALLEN-DOISY. Die hierzu epikritisch geäußerten Ansichten von L. FRAENKEL⁵ finden unsere volle Zustimmung. Einen sehr wesentlichen Fortschritt für die klinische Kontrolle der Zyklushormonwirkung glauben wir in den zuerst von LOEWE⁶ angestellten, dann von ZONDEK und ASCHHEIM⁷ und an der Breslauer Frauenklinik von L. FRAENKEL und E. FELS erfolgreich weitergeführten Urinuntersuchungen auf Zyklushormon erblicken zu sollen. Denn hiermit dürfte dem Kliniker eventuell die Möglichkeit gegeben sein, durch fortlaufende Feststellungen des jeweiligen M.E.-Gehaltes und dabei auftretender Differenzen einen Schluß auf das Zyklushormongleichgewicht im Organismus der Frau zu ziehen. Ist dasselbe bekannt, dann ist es nur noch ein Schritt, um Klarheit darüber zu erhalten, 1. wie viele der zugeführten M.E. in den Organismus aufgenommen werden, und vor allem 2. wie viele M.E. therapeutisch zugeführt werden sollen.

Es kann sich unseres Erachtens also nicht darum handeln, den Mäusetest durch einen Menschentest zu ersetzen, sondern zu dem als spezifisch erwiesenen, für die Standardisierung der Zyklushormonpräparate notwendigen und genügenden Mäusetest einen für die Indikationsstellung, Dosierung und klinisch fortlaufende Kontrolle unentbehrlichen Frauentest zu erfinden bzw. die obengenannte Urinuntersuchung zu diesem Zweck auszubauen. Dann wird auch der wichtigste Punkt der Hormontherapie, die auch heute noch mehr oder weniger empirisch durchgeführte *Dosierung* eine solide, wissenschaftlich fundierte Unterlage bekommen. Zu Beginn unserer Nachprüfung vertraten LOEWE⁸ und ZONDEK⁹ hinsichtlich Dosierung bei der Frau folgende, sich durchaus widersprechende Ansichten, aus denen das Problematische der Angelegenheit blitzartig erhellt: LOEWE hielt die gewichtsproportionale Steigerung der M.E.-Dosis für notwendig — berechnet auf die zirka 20 g schwere Maus müßten demnach, mutatis-mutandis, einer 60 kg schweren Frau 3000 M.E. verabreicht werden, um den „gleichen“ Effekt zu erzielen. — ZONDEK nahm den von ihm für die Zeiteinheit

errechneten physiologischen M.-E.-Gehalt des Follikelsaftes der Frau zum Ausgangspunkt und normierte dementsprechend die Einzeldosis auf 4 M.-E. Wahrlich eine schwere Aufgabe für den Kliniker, hier zu wählen. Erschwerend für die Wahl kam noch hinzu, daß HABERLANDT-Innsbruck¹⁰ den tierexperimentellen Nachweis geliefert zu haben glaubte, daß man mit „großen“ Dosen* die Ovulation hemmen, also hormonal sterilisieren, und mit „kleinen“ Dosen die Ovulation auslösen kann, weshalb HABERLANDT mit zwei Ovarial-(Placenta-)Hormonen rechnete, einem hemmenden und einem fördernden. Wo hören aber für die Frau die „kleinen“ Dosen, auf M.-E. berechnet, auf, und wo fangen die „großen“ Dosen an? Angesichts dieser prekären Situation gab es für uns nur den Weg der Empirie. Wir wählten zunächst, wenn auch nicht zahlenmäßig, so doch im Prinzip den von LOEWE vorgeschlagenen Weg. Wir waren uns natürlich im klaren, daß bei der enteralen Darreichung die applizierte M.-E.-Gesamtmenge ein noch unbekanntes Vielfaches der tatsächlich vom Körper aufgenommenen und zur Wirkung gekommenen M.-E.-Menge darstelle, und daß biologische Rückschlüsse nur mit größter Vorsicht und Zurückhaltung gezogen werden durften. Wir waren uns ferner darüber im klaren, daß die auf diese Weise gewonnenen M.-E.-Dosierungswerte (Gesamtmenge) nicht nur für die klinisch abweichenden, sondern auch für die klinisch gleichen Indikationsstellungen auf Grund individueller Verschiedenheit ganz erheblich differieren mußten.

Wir begannen mit Einzeldosen von 1500 M.-E. (rectal), die wir bis zu dreimal im Verlauf von 8 Tagen verabreichten. Mit diesen hohen Einzeldosen ist es uns zwar nie gelungen, bei gesunden Frauen eine praktisch verwertbare Verschiebung der zeitlichen Aufeinanderfolge, geschweige denn das Aufhören der vorher regelmäßigen Periode zu erreichen, bei mehrmonatiger Kontrolle. Doch konnten wir auch nur in einem Fall (elfwöchige, hormonal bedingte Amenorrhöe), nach zweimal je 1500 M.-E. eine noch dazu sehr schwache Menstruation erzielen. Wir gingen deshalb und auf Grund von theoretischen Überlegungen mit den hohen Einzeldosen zurück auf 250 bis 500 M.-E., wobei wir die jeden zweiten Tag zu wiederholende Dosis von 250 M.-E. als „klein“ und die jeden Tag zu wiederholende Dosis von 500 M.-E. als „groß“ erachteten. Bei der im Vordergrund unserer Untersuchungen stehenden Amenorrhöe als Folge ovarial-hormonaler Insuffizienz gaben und geben wir auch heute im Durchschnitt jeden zweiten Tag 250 M.-E. Die Erfolge traten ein nach Gesamtdosen von 500—4500 M.-E. Sie sprechen in dem Sinne, daß 1. Einzeldosen von 1500 M.-E. für die vorgenannte Indikationsstellung zu groß sind (zu schnelle Hormonausscheidung nach zu starker Hebung des Hormonspiegels), 2. der klinische Erfolg bei Amenorrhöe nicht von der Gesamtdosis als solcher abhängt, sondern von der Höhe und Zahl der sie bildenden Einzeldosen, 3. die von L. LAQUEUR, B. ZONDEK und BIEDL in Vorschlag gebrachten Einzeldosen von 3—4 M.-E. zu klein sein dürften. Denn auch unter Berücksichtigung der Versuchsergebnisse von DOHRN und FAURE-Berlin¹¹, wonach die für perorale Wirkung notwendige M.-E.-Dosis bei gutgereinigtem Präparat nie mehr als das zweieinhalbfache der subcutan erforderlichen Menge ausmacht, betragen die von uns pro dosi verabreichten Zyklus-Hormonmengen immer noch mehr als das 25fache der Einzeldosen der vorgenannten Forscher. Die Tatsache, daß die nach den Angaben von LAQUEUR-ZONDEK hergestellten Präparate Owowop und Ovarialhormon Folliculin-Menformon in der ursprünglichen Form eingezogen wurden und zehnfach verstärkt wieder in den Handel kamen, darf wohl ebenfalls im Sinne der Richtigkeit unserer Behauptung gedeutet werden. Dieselbe wird ferner bestätigt von HERMSTEIN-Breslau und vor allem von E. FRAENKEL, der mit 3 M.-E. pro dosi et die begann und später zweimal 50 M.-E. pro die gab. Die von demselben in Aussicht genommene Tagesdosis von zweimal 1000 M.-E., noch dazu parenteral, hat schon oben ihre klinisch-prognostische Bewertung erfahren. Es ist schon für eine bestimmte Indikationsstellung, wie die Amenorrhöe, nicht möglich, ein starres Schema aufzustellen hinsichtlich der Einzel-

dosen bzw. Zeitdauer der Behandlung und hinsichtlich der Gesamtdosis, in M.-E. berechnet, bis zum Eintritt der ersten Periode. Und bei der großen Anzahl der individuellen Faktoren, die hierbei störend und erschwerend hereinspielen können, wird dies auch nie möglich sein. Bei uns differierten die erfolgreichen Einzeldosen zu je 250 M.-E. zahlenmäßig zwischen 2 und 18 Dosen, zeitlich zwischen 1 und 5 Wochen, hinsichtlich Gesamtdosis zwischen 500 und 4500 M.-E.

Die Frage, wie lange das Zyklushormon verabreicht werden muß, um einen Dauererfolg zu erzielen, ist, ebenfalls aus den vorgenannten Gründen, niemals im voraus zu entscheiden. Wir haben Amenorrhöefälle zu verzeichnen, wo nach einer Behandlungsdauer von acht Tagen (Gesamtdosis 1000 M.-E. rectal) ein Dauererfolg eingetreten ist, und solche, wo trotz vielmönatiger Hormonbehandlung die Menstruation sofort wieder schwächer wurde, wenn die Behandlung ausgesetzt wurde und allmählich ganz sistierte, mit Wiederbeginn der Hormonverabreichung aber prompt wiederkehrte.

Diese Beobachtung läßt uns einen Blick tun in das *biologisch-hormonale Geschehen* im weiblichen Organismus bei hormonal bedingter Amenorrhöe und beantwortet uns die wichtige Frage nach der *Wirkungsweise* der therapeutischen Zyklushormondosen.

Beim Hypogonitalismus als Folge primärer Ovarialinsuffizienz haben wir zu unterscheiden 1. zwischen Störungen der generativen Funktionen (Verminderung der Follikelzahl — Neigung derselben zur Persistenz oder Atresie, A-, Opso-Oligomenorrhöe), 2. Störungen der vegetativen Funktionen (Hypoplasia genitalis), 3. Störungen der inkretorisch-korrelativen Funktionen*.

Während nun A. HEYN-Kiel¹² auf Grund physiologisch-chemischer Untersuchungsergebnisse den Hypogonitalismus grundsätzlich als lokale Erscheinung ablehnt und in ihm immer „das Teilbild einer den gesamten Körper umfassenden Unterfunktion sämtlicher oder einer Anzahl der anderen Blutdrüsen“ erblicken zu müssen glaubt, möchten wir diese Auffassung nur für die unter 2 und 3 aufgeführten Störungen gelten lassen. In diesem Sinne sprechen auch unsere Mißerfolge bei diesen Indikationsstellungen mit „Nur-Zyklus-hormon-Therapie“. Was aber die Störungen der generativen Funktionen, und zwar speziell der Amenorrhöe betrifft, so dürfen unsere mit ausschließlicher Zyklushormon-Verabreichung erzielten Erfolgsdiagramme mit ihren fallenden und steigenden Schenkeln je nach Aufhören und Wiederbeginn der Hormoneinverleibung wohl dahin gedeutet werden, daß es sich hier nur um eine lokale Erscheinung handelt, und zwar um eine ovarialhormonale Insuffizienz (hormonale Hypofunktion des Ovars). Wie wären sonst unsere Erfolgsdiagramme zu verstehen? Nichts liegt näher, als retrospektiv anzunehmen, daß in den Fällen mit absolutem Dauererfolg nur ein geringes Minus an Zyklushormon im weiblichen Organismus bestand, das trotz erfolgter Eireifung doch ausreichte, um den uterinen Zyklus trotz funktionsfähigen Endometriums nicht zur Auswirkung kommen zu lassen. — Wir setzen dabei voraus, daß die Amenorrhöe in diesem Falle ebenso wie in der Lactationsperiode und bei ganz schweren Graden von Hypoplasia uteri (mit funktionslosem oder ganz rudimentär entwickeltem Endometrium) nicht ohne weiteres identisch ist mit Anovulie. — Durch künstliche Zyklushormonzufuhr wird das geringe Minus in relativ kurzer Zeit gedeckt und das Zyklushormongleichgewicht im Organismus wiederhergestellt, mit dem Erfolg, daß die Menstruation wieder eintritt und regelmäßig wiederkehrt. Ist das minus an Zyklushormon sehr groß, so daß mit dem Ausbleiben des uterinen Zyklus auch der ovarielle Zyklus (im Sinne der Steinachschen Reaktivierung des senilen Ovars durch Zyklushormon) nicht zur vollen Ausreifung kommt, dann müssen entsprechend größere Mengen von Zyklushormon zugeführt werden, dann dauert die Behandlung entsprechend länger, bis der Erfolg, Menstruation und Vollovalution, selbstverständlich in umgekehrter Reihenfolge, eintritt. Und weil es sich hier nicht nur um eine Unterbilanz im Hormonspiegel handelt, sondern als Folge einer Störung der Zyklushormon-

* Eine M.-E.-Angabe fehlt. Die Versuche wurden mit Placenta-Opton Merck durchgeführt, also mit einem chemisch völlig anderen Material.

* Wir möchten nicht verfehlen, auf die Gradedteilung von P. SIPPPEL-Berlin in Nr. 27 des Zentralbl. f. Gynäkol. 1927 wenigstens hingewiesen zu haben.

produktionsstätte im Ovar auch der fortlaufend lokale Hormonbedarf nicht gedeckt werden kann, muß hier nach Eintritt der ersten Periode, als Ausdruck des hergestellten Bilanzgleiches im Hormonspiegel, Zyklushormon weiterhin zugeführt werden*. Auf die Frage, wie lange diese Hormonzufuhr fortgeführt werden muß, um absoluten Dauererfolg zu erzielen, vermögen wir heute noch keine eindeutige Antwort zu geben, doch halten wir es für möglich, daß durch eine Schwangerschaft und die damit verknüpfte Überschwemmung des Organismus mit Zyklushormon eine endgültige Heilung als Selbsthilfe der Natur eintreten könne. Vielleicht wäre in den ganz hartnäckigen Fällen das Ziel mit Hypophysen-Vorderlappenextrakt zu erreichen. Vielleicht wäre hier auch eine Erhöhung der Einzeldosen zweckmäßig.

Hinsichtlich des spezifischen Wirkungseffektes des Zyklushormones ist noch grundsätzlich zu sagen, daß derselbe um so besser ist, je öfter schon die Periode vor der Amenorrhöe eingetreten war. Deshalb auch die Mißerfolge bei juveniler Amenorrhöe, die allerdings fast immer mit Genitalhypoplasie stärkeren Grades bzw. Dystrophia adiposo-genitalis verknüpft ist. Vielleicht ist die bisherige relativ kurze Behandlungsdauer (Gesamtdosis von 4750 M.-E.) auch schuld daran.

Die wichtige Frage nach der *Wirkungsweise* der therapeutischen Zyklushormondosen wollen wir in dieser Abhandlung nur kurz diskutieren. Nachdem wir das Progynon nur enteral verabreichten, können wir zunächst schon eine unspezifische Reizwirkung ausschließen. Es bleibt also noch offen: entweder spezifische Reizwirkung auf das Ovar als Produktionsstätte des Zyklushormons oder auf die Genitalien (Uterus) bzw. beide zusammen oder eine Substitutionswirkung. Auf Grund unserer Erfolgsdiagramme bei Amenorrhöe glauben wir letzteres annehmen zu sollen. Komplizierter wird der Fragenkomplex bei Poly-, Dysmenorrhöe, Menorrhagien. Doch darüber soll ebenfalls in einer späteren Sonderarbeit gesprochen werden.

Unsere anfänglich aufgestellten klinischen *Indikationen* lassen sich in 2 Gruppen teilen: 1. Solche, wo wir ein Minus an Zyklushormon als Ursache für das Minus an Wirkung voraussetzten und infolgedessen mit den erwähnten „kleinen“ Dosen Menstruationsauslösung zu bewirken versuchten: A-, Hypo- (Oligo-, Opso-)menorrhöe, Genitalhypoplasie, Infantilisimus, Ausfallerscheinungen; 2. solche, wo wir eine gesteigerte und zeitlich gestörte Produktion an Zyklushormon als Ursache für das Plus an Wirkung hypothetisch voraussetzten und infolgedessen durch gleichmäßige künstliche Hormonzufuhr die Arrhythmien zum Verschwinden zu bringen suchten: Poly-, Dysmenorrhöe, Menorrhagien. Auf das Paradoxe hinsichtlich Ätiologie und Therapie in letzterem Falle wird in der später erscheinenden Mitteilung näher einzugehen sein. Mit der zunehmenden klinischen Erfahrung änderte sich auch unsere Ansicht über die Zweckmäßigkeit der anfangs aufgestellten Indikationen. Mit FRAENKEL vertreten auch wir, und zwar aus den gleichen Überlegungen heraus, heute die Ansicht, daß vorläufig nur die Fälle mit ovarieller Hypofunktion und genitaler Hypoplasie geeignete Indikationen darstellen und eine einigermaßen zuverlässige Beurteilungsmöglichkeit des spezifisch-therapeutischen Erfolges zulassen. Die Indikationsstellung par excellence für die Zyklushormontherapie ist die auf hormonaler Hypofunktion des Ovars beruhende Amenorrhöe ohne klinisch feststellbare gleichzeitige Hypo- oder Dysfunktion eines anderen endokrinen Organs.

Als *Kontraindikation* sahen wir alle die Fälle von Hypogonadismus an, wo die Ursache in einer allgemeinen Erkrankung (Chlorose, Kachexie, Anämie, Diabetes, Tuberkulose) oder einer entzündlichen Genitalerkrankung (Adnexitis tuberculosa) zu suchen war.

Nun zur *Klinik* unserer Zyklushormonversuche. Aus schon erwähnten Gründen und Erwägungen heraus gingen wir sofort in medias res, und zwar mit den eben erwähnten, sehr weit

* Sowohl die Frage des biologisch-hormonalen Geschehens als auch die Frage der Wirkungsweise des Zyklushormons im weiblichen Organismus soll ausführlich in einer Sonderarbeit besprochen werden.

gesteckten Indikationsstellungen. Ein besonderer Grund hier zu lag in der relativ kleinen Anzahl von geeigneten Patienten, die uns hier zur Verfügung steht. Die Ursache hierfür ist vor allem zu suchen in dem Vorwiegen der ländlichen Klientel in unserer Poliklinik. Für die weibliche Landbevölkerung ist eine Unregelmäßigkeit der Periode ohne gleichzeitige Beschwerden im Gegensatz zur Großstadtklientel noch kein Grund zur Arztkonsultation. Die letzte Tatsache brachte für unsere Versuchsdurchführung im ersten Jahre noch eine besondere Erschwerung insofern, als diese Patienten höchstens zur Konsultation kamen, sich aber — aus menschlich wohl verständlichen Gründen — fast nie stationär behandeln ließen. Andererseits machte aber der damals von uns gepflegte Behandlungsmodus mit täglichen oder jeden zweiten Tag zu applizierenden Analsuppositorien eine stationäre Behandlung für mehrere Wochen notwendig, da eine Hinausgabe derselben an die Patienten zur Selbstbehandlung aus verschiedenen Gründen unzweckmäßig erschien. Dieser Übelstand veranlaßte uns, von der rectalen zur peroralen Behandlung überzugehen und an die Herstellerin die Bitte zu stellen, das Progynon in Pillenform herauszubringen, was ausgezeichnet gelang und wodurch die Möglichkeit gegeben ist, die Zyklushormontherapie auf großer Basis störungslos durchzuführen.

Auf die uns hier interessierende Amenorrhöe entfallen 26 klinisch verwertbare Fälle, davon 15 mit Hypoplasia genitalis, darunter 3 mit juveniler Amenorrhöe. Die relativ kleine Zahl gewinnt an Bedeutung, wenn man berücksichtigt, daß diese Fälle teilweise 12 Monate lang ständig und genau kontrolliert sind, daß dieselben grundsätzlich nur mit Progynon behandelt wurden* und daß, von einem Falle mit geringer Struma abgesehen, keine klinisch feststellbare Hypo- oder Dysfunktion eines anderen endokrinen Organs mit vorhanden war. Die mehrmals vor Behandlung vorgenommene Grundumsatzbestimmung ergab nur in dem vorerwähnten Falle eine Erhöhung von 20%. Die Bestimmung der Uteruslänge mit der Sonde erfolgte im allgemeinen nur bei ausgesprochener Genitalhypoplasie. Grundsätzlich wurde sie bei Virgines unterlassen. Ein nennenswertes Größerwerden des Uterus konnten wir auch noch nicht feststellen, wenn wir die erfolgreichen Fälle, bei denen es sich allerdings nur um geringgradige Genitalhypoplasie handelte, erst nach 5monatiger Beobachtungsbzw. Behandlungsdauer nachkontrollierten. Mit Rücksicht darauf, daß wir mehr oder weniger gezwungen waren, die Behandlung unserer Patienten ambulant durchzuführen, machten wir den Wiedereintritt der Periode, ihre Dauer, Intensität und Qualität sowie die *regelmäßige Wiederkehr* zum Kriterium des Erfolges. Gerade weil die Menstruation der beste Test für die Beurteilung des Erfolges ist, haben wir die Amenorrhöe in den Vordergrund unserer therapeutischen Zyklushormonprüfung gestellt. Demgemäß bezeichneten wir mit +++ diejenigen Fälle von Amenorrhöe, wo bei der Behandlung die Periode mehrmals wiederkehrte, mit ++ diejenigen, wo bei der Behandlung die Periode nur einmal auftrat, mit + diejenigen, wo sich bei der Behandlung entweder eine vikariierende Blutung oder Beschwerdefreiheit ohne Blutung einstellte; alle übrigen, auch die zweifelhaften Fälle, laufen unter der Rubrik: „negativ“ (-).

Unsere Resultate sind folgende: +++ 10, ++ 2, + 4, - 10 (hauptsächlich Fälle mit starker Hypoplasia genitalis).

In Anbetracht der jeweils kleinen Zahl von Patienten nehmen wir von einer prozentualen Ausrechnung Abstand.

Zu den +++-Fällen wäre zu sagen, daß sie Frauen im Alter von 16—27 Jahren betrafen, daß 4 davon eine, wenn auch geringgradige Genitalhypoplasie hatten, und daß die Periode nach der Behandlung mehr oder weniger regelmäßig bis zu 9mal eingetreten ist.

Bei den 3 jeweils genitalhypoplastischen Fällen mit ++ ist hervorzuheben, daß eine Patientin nach dem ersten Wieder-

* Nur in einem Falle wurde wegen Nervosität und etwas reduziertem Ernährungszustand vorübergehend Promonta mit anscheinend guter Wirkung mitverordnet; in zwei Fällen wurde die Behandlung experimenti causa mit Ovarialhormon-Folliculin-Menformen begonnen, um dann mit Progynon weitergeführt zu werden. Die genauen Daten sind aus den nachfolgend aufgeführten Krankengeschichtsauszügen zu ersehen.

eintritt der Periode nicht mehr erschienen ist, auch nicht auf schriftliche Anfrage reagiert hat, so daß eine Möglichkeit ihrer vollkommenen Gesundheit im Sinne der allmonatlichen Menses besteht. Die beiden anderen Patientinnen sind zuerst mit Ovarialhormon Folliculin-Menformon intramuskulär gespritzt worden*.

Die 4 mit + bewerteten Fälle wiesen einen erheblichen Grad von partiellem Infantilismus auf. Eine Patientin zeigte auf die Behandlung hin eine vikariierende geringe Blutung, eine zweite war bis dahin überhaupt noch nicht menstruiert, und die dritte hatte einmal eine ganz geringe Uterusblutung vor Beginn der Behandlung gehabt.

Von den 10 ergebnislos behandelten Patienten, von denen vier eine sehr deutliche Hypoplasia genitalis zeigten, kamen drei nur einmal zur Untersuchung und gleichzeitiger Behandlung, um dann trotz brieflicher Bitte nicht wieder zu erscheinen. Zwei davon glaubten übrigens schwanger zu sein, was bei der ersten Untersuchung mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Ein Fall mit juveniler Amenorrhöe wurde nach dreimaliger Hormonbehandlung operiert (homoioplastische Ovarientransplantation). Eine 32jährige Patientin mit fast zweijähriger Amenorrhöe (Klimax praecox) mußte nach Verabreichung von 4mal 500 und 4mal 250 M.-E. auf besonderes Drängen aus der stationären Behandlung entlassen werden und erhielt Abrasio und Röntgenschwachbestrahlung. Bei den übrigen 5 Patientinnen waren ohne Erfolg zwischen 3250–7000 M.-E. verabreicht worden. Drei davon haben vorzeitig und ohne Grundangabe die Behandlung unterbrochen, eine mußte wegen Unfalles die Behandlung aussetzen, und die letzte, noch in Behandlung stehende (bis jetzt 7000 M.-E.) ist eine Puella publica, die im Oktober 1925 wegen Blutungen bei Adnexitis zwecks temporärer Kastration bestrahlt worden ist.

Die immer noch nicht geklärte Frage der Dosierung läßt es uns zweckmäßig erscheinen, einige Krankengeschichten im Auszug aufzuführen. Die beifolgenden Diagramme sollen die Wirkungseffekte veranschaulichen. Schraffiert  bedeutet die Progynonbehandlungstage (schraffiert  Folliculin-Menformon), die Zahl dahinter die Dosis in M.-E. Die Schwarzdrucke stellen die Menses dar.

1. B. M., 22 Jahre. Partieller Infantilismus; Virgo. Menarche mit 11 Jahren; Periode nur einmal und sehr schwach. Daraufhin 1 Jahr Amenorrhöe. Dann 8tägige starke (2.) Periode. Daraufhin 3 Jahre Amenorrhöe. Dann 2 mal regelmäßige Blutung mit 15 Jahren. Vom 16. bis 21. Lebensjahr unregelmäßige schwache Perioden mit Intervallen bis zu 9 Wochen. Im Januar 1925, also im 21. Lebensjahr, wieder schwache Blutung; dann Amenorrhöe bis 4. Oktober 1926, wo 1tägige schwache Blutung auftrat. Daraufhin wieder 12wöchige Amenorrhöe. Behandlungsbeginn 29. XII. 1926. Pat. erhielt nur Analsuppositorien, und zwar am 29. XII. 1926 und am 4. I. 1927 je 1500 M.-E. 7. I. 1927: 1tägige schwache Blutung (1. Periode). 8. I.: 1500 M.-E. 20. I.: 250 M.-E. Dann Behandlung 6 Wochen ausgesetzt; keine Blutung inzwischen eingetreten. 4. III.: 250 M.-E. 5. III.: 500 M.-E. 7. III.: 250 M.-E. Am gleichen Tage trat abends Blutung ein, die 3 Tage anhielt und mäßig stark war (2. Periode). Behandlung wieder ausgesetzt. 25. bis 27. III.: 3. Periode, stärker als 2. Allgemeinbefinden wesentlich besser als früher. Pat. erschien nicht mehr und gab auch keine Nachricht. Gesamtdosis: 5750 M.-E. Erfolgsbewertung: + + +, Diagramm Nr. 1.

2. Sch. O., 16 Jahre. Menarche mit 13 Jahren. Periode unregelmäßig, bis zu 9 Wochen Intervall; Dauer 4–7 Tage; Blutung stark. Jetzt Amenorrhöe seit 4 1/2 Monaten. Keine Hypoplasia genitalis. 16. III. 1927: 250 M.-E. 21. III. 1927: 250 M.-E. (jeweils rectal). 22. bis 25. III.: Periode von normaler Stärke. Schriftliche Mitteilung unterm Februar 1928: Seit März 1927 Periode regelmäßig alle 4 Wochen, von normaler Dauer und Stärke. Im ganzen also 2 mal behandelt. Gesamtdosis 500 M.-E. Erfolgsbewertung: + + +.

3. Sch. M., 23 Jahre. Menarche mit 21 Jahren, 4–8 wöchentlich; 3–4 Tage Dauer, schwache Blutung, starke Leibscherzen. Amenorrhöe seit 9 Monaten. Virgo. Keine Hypoplasia genitalis;

Uterus retroflektiert, leicht aufrichtbar; Ovarien durchzutasten. Behandlungsbeginn: 23. III. 1927: Pat. erhielt anfangs Analsuppositorien, später Pillen. 23. und 25. III.: je 250 M.-E. 26. bis 29. III.: 1. Periode, 2 Tage stark. Jetzt Aussetzen der Behandlung. Trotzdem vom 2. bis 4. V.: 2. Periode. Verlauf wie 1. Behandlung weiterhin unterblieben. Daraufhin am 1. VI.: 1/2tägige, ganz geringe Blutung (3. Periode). Vom 15. VI. ab wieder Behandlung mit Analsuppositorien. 15. und 20. VI.: je 500 M.-E.; ebenso 6. VII. Am 8., 10., 14., 18. und 22. VII.: je 250 M.-E. 25. bis 29. VII.: 4. Periode, normal stark. Pat. fühlt sich wesentlich wohler als früher. Von jetzt ab Pillendarreichung. 8., 10., 12., 14., 16., 18., 22. und 25. VIII.: je eine Pille à 250 M.-E. 26. bis 29. VIII.: fünfte Periode, etwas schwächer wie 4. Allgemeinbefinden sehr gut, beschwerdefrei. Vom 14. IX. bis 9. X.: jeden 2. Tag 1 Pille à 250 M.-E., auch während der (6.) Periode vom 28. IX. bis 1. X. Dieselbe war normal stark. Vom 10. X. 1927 bis 25. I. 1928 Behandlung ausgesetzt. Am 11. und 12. XI. 1927: 7. Periode; Blutung stark, heftige Schmerzen mit Erbrechen. 6 Wochen Intervall gegen vier Wochen bei fortlaufender Behandlung. 11. und 12. I. 1928: achte Periode, schwach und schmerzhaft. 8 Wochen Intervall. Vom 25. I. 1928 an wieder Behandlung mit Pillen à 450 M.-E., jeden 3. Tag eine Pille. 15. und 16. II. 1928: 9. Periode, schwach, ohne Schmerzen. Intervall 4 Wochen. Allgemeinbefinden wieder sehr gut im Vergleich zu den Monaten vorher. Behandlung und Beobachtung läuft weiter. Bisherige Gesamtdosis: 13500 M.-E. Erfolgsbewertung: + + +. Diagramm Nr. 2.

4. R. E., 27 Jahre. Menarche mit 14 Jahren, immer regelmäßig alle 4 Wochen, 5–6 Tage dauernd, mit starken Blutungen. 1921 und 1922 je Spontanpartus. Seit 1923 abwechselnd Amenorrhöe und Oligomenorrhöe. Gleichzeitig sehr starke Kopf-, Kreuz- und Unterleibsschmerzen, die Pat. mehr oder weniger arbeitsunfähig machen. Deshalb 3 Frauenärzte und ein Internist konsultiert; ohne Erfolg. Seit Februar 1927 wieder amenorrhöisch. Behandlungsbeginn bei uns am 28. IX. 1927. Pat. erhielt nur Pillen, und zwar vom 28. IX. bis 23. X. jeden 2. Tag 1 Pille à 250 M.-E. 25. bis 29. X. 1927: 1. Periode; schmerzlos, starke Blutung. Die Behandlung wird jetzt ausgesetzt. Trotzdem vom 29. XI. bis 3. XII. 1927: 2. Periode; etwas schmerzhaft, geringe Blutung. Am 19. I. 1928 teilt die Pat. mit, daß die Periode noch nicht eingetreten sei — sie war inzwischen 13 Wochen ohne Behandlung — und daß wieder starke Schmerzen im linken Unterbauch und Bein bestehen. („Schweres Gefühl in der Natur.“) Ab 29. I. 1928 wiederum Behandlung, und zwar mit Pillen à 450 M.-E., jeden 3. Tag 1 Pille. 1. bis 4. III. 1928: 3. Periode, schwach, gering schmerzhaft. Pat. kann wieder alle Arbeiten verrichten. Die unterm 19. I. 1928 mitgeteilten Beschwerden sind seit Eintritt der 3. Periode verschwunden. Während Pat. früher oft bis zu 8 Tage obstipiert war, hat sie seit Einnahme der Pillen immer regelmäßigen Stuhlgang. Behandlung wird fortgesetzt. Bisherige Gesamtdosis 8450 M.-E. Erfolgsbewertung: + + +. Diagramm Nr. 3.

5. B. M., 23 Jahre. Menarche mit 14 Jahren, regelmäßig alle 4 Wochen, 2–3 Tage dauernd; Blutungen und Kreuzschmerzen stark. Ab Frühjahr 1927 Periode unregelmäßig, bis zu 8 Wochen Intervall. Jetzt 5 Wochen amenorrhöisch. Geringgradige Hypoplasia genitalis. Sondenlänge 6 cm. 26. VIII. 1927: 500 M.-E. (rectal). 2. bis 6. IX.: 1. Periode; Blutung stark. Vom 16. IX. 1927 Behandlung mit Pillen à 250 M.-E., jeden 2. Tag; insgesamt 9 Pillen. Pat. ist seit 16. IX. 1927 nicht mehr erschienen, teilte aber unterm 5. II. 1928 mit, daß sie seit September 1927 regelmäßig alle 4 Wochen die Periode habe; Dauer 3 Tage, geringerer Blutverlust wie früher und kaum mehr schmerzhaft. Gesamtdosis: 2750 M.E. Erfolgsbewertung: + + +.

6. R. H., 23 Jahre. Virgo. Menarche mit 14 Jahren, alle 5–6 Wochen; 3–4 Tage Dauer. Seit 8 Monaten Amenorrhöe. Ärztliche Behandlung mit Pillen (außerhalb) ohne Erfolg. Geringgradige Hypoplasia genitalis. Struma parenchymatosa mäßigen Grades. Pat. erhält ab 19. I. 1928 Ovarialhormon Folliculin-Menformon*, und zwar im Verlauf von 10 Tagen 7 Ampullen à 40 M.-E. intraglut. Gesamtdosis 280 M.-E. Daraufhin Entlassung aus stationärer Behandlung ohne Eintritt der Menses und ambulante Weiterbehandlung mit Pillen Progynon-Schering à 450 M.-E., jeden 3. Tag 1 Pille. Bis 28. II. 1928 noch kein Erfolg. Vom 28. II. 1928 Pillen Progynon-Schering 250 M.-E., jeden 2. Tag 1 Pille. 8. bis 13. III. 1928: 1. Periode; stärkere Blutung als früher; ausgezeichnetes Wohlbefinden. Behandlung und Beobachtung werden fortgesetzt. Gesamtdosis: 280 (Ovarialhormon Folliculin-Menformon) + 5750 (Progynon), M.-E. = 6030 M.-E. Erfolgsbewertung: + +. Diagramm Nr. 4.

* In beiden Fällen ist der Erfolg erst nach Progynonverabreichung eingetreten, woraus wir folgern, daß die relativ kleinen Folliculin-M.-E.-Dosen höchstens sensibilisierend gewirkt haben, aber zu schwach waren, um die volle Wirkung auszulösen.

* Ganz ähnlich ist der klinische Verlauf bei dem anderen mit Ovarialhormon Folliculin-Menformon vorbehandelten Fall.

Seit 12 Wochen Amenorrhoe.

Dezember	Januar	Februar	März		
1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30
31	31	31	31	31	31

≡ = Progynon; ≡≡ = Folliculin-Menformon; ■ = Menses.

Seit 8 Monaten Amenorrhoe.

			Januar	Februar	März
1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30
31	31	31	31	31	31

Seit 9 Monaten Amenorrhoe.

März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember	Januar	Februar
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31

Seit 7 Monaten Amenorrhoe.

					September	Oktober	November	Dezember	Januar	Februar	März
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31

Aus unseren allgemeintheoretischen und speziellklinischen Ausführungen ergibt sich, kurz zusammengefaßt, folgendes: 1. Das die Mäusebrunst auslösende, artunspezifische Hormon ist zweckmäßig Zyklushormon zu nennen. — 2. Progynon-Schering ruft in keiner seiner Darreichungsformen (rectal oder peroral) bei indizierter Anwendung und sachgemäßer Dosierung irgendwelche Schädigung oder unangenehmen Nebenwirkungen hervor. — 3. Die Applikationsmethode der Wahl ist die perorale in Form von Pillen bzw. Dragées. — 4. Zu dem für die Feststellung des M.-E.-Gehaltes der Zyklushormonpräparate notwendigen und genügenden, spezifischen Mäuse-test nach ALLEN-DOISY ist zweckmäßig noch ein klinischer Frauentest hinzuzufügen. Die M.-E.-Bestimmungen im Frauenurin wären in diesem Sinne auszubauen. — 5. Hinsichtlich Dosierung ist zu unterscheiden zwischen einer „kleinen“ Dosis von 250 M.-E. jeden 2. Tag und einer „großen“ Dosis von 500 M.-E. täglich. — 6. Die Frage nach der Dauer der Zyklushormonverabreichung (Gesamtdosis) bis zur Erreichung des ersten, und noch mehr des Dauererfolges ist im voraus niemals zu beantworten. Bei uns differierten die erfolgreichen Einzeldosen zu 250 M.-E. zahlenmäßig zwischen 2 und 18 Dosen, zeitlich zwischen 1 und 5 Wochen, hinsichtlich Gesamtdosis zwischen 500 und 4500 M.-E. — 7. Das biologisch-hormonale Geschehen im weiblichen Organismus bei einer durch primäre Ovarialinsuffizienz bedingten Amenorrhöe erfährt durch unsere Erfolgsdiagramme eine Aufklärung dahingehend, daß bei geringem Minus an Zyklushormon nur der uterine Zyklus, trotz funktionsfähigen Endometriums, bei großem Minus an Zyklushormon auch das Ovar starken Veränderungen unterworfen ist. — 8. Die Wirkungsweise der peroral verabreichten Zyklushormondosen bei Amenorrhöe glauben wir als eine substituierende ansprechen zu sollen. — 9. Der spezifische Wirkungseffekt des Zyklushormons bei Amenorrhöe ist, allgemein bewertet, um so besser, je öfter die Menses schon vor der Behandlung eingetreten waren, und je geringergradiger die eventuell vorhandene Genitalhypoplasie ist. — 10. Die Indikationen sind zu suchen in allen Fällen mit ovarieller Hypofunktion und genitaler Hypoplasie. Kontraindiziert sind alle Fälle von Hypogenitalismus, wo eine allgemeine Erkrankung oder eine entzündliche Genitalkrankung die Ursache darstellt. — 11. Die Behandlung der Zyklushormonpatienten kann fast immer ambulant durchgeführt werden. — 12. Das beste Erfolgskriterium ist die Tatsache des Wiedereintretens der Periode, ihre Dauer, Intensität und Qualität sowie die regelmäßige Wiederkehr derselben.

Wir glauben gezeigt zu haben, daß dem von uns nachgeprüften Zyklushormonpräparat „Progynon“-Schering-Kahlbaum eine spezifisch therapeutische Wirkung innewohnt, und daß damit bei zweckmäßiger Indikationsstellung und Dosierung gute, zum Teil überraschende Erfolge zu erzielen sind. Es steht zu hoffen, daß bei Nachprüfung an vielen Frauenkliniken und damit auf zahlenmäßig großer Basis mit den zunehmenden klinischen Erfahrungen auch die Erfolge noch bessere werden. Es wird die dankenswerte Aufgabe der Gynäkologen für die nächste Zeit sein, in Zusammenarbeit mit Physiologen, Pharmakologen und Chemikern die noch offenen wissenschaftlichen Fragen der weiblichen Sexualhormonologie zu klären und damit das reale Fundament für den Ausbau der Zyklushormontherapie zu schaffen.

Literatur: ¹ E. ALLEN und E. A. DOISY, Journ. of the Americ. med. assoc. 1923; E. A. DOISY und J. O. RALLS, Journ. of biol. chem. 1924. — ² C. R. STOCKARD und PAPANICOLAOU, Americ. Journ. of anat. 22, 1917. — ³ S. LOEWE, Zentralbl. f. Gynäkol. 49, 1735. 1925; Klin. Wochenschr. 1926, S. 576. — ⁴ LAQUEUR, Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 52, Nr. 32. — ⁵ L. FRAENKEL, Verhandl. d. dtsh. Pharmakol. Gesellsch. Würzburg 1927. — ⁶ S. LOEWE, Klin. Wochenschr. 1926, S. 1038. — ⁷ ASCHHEIM und ZONDEK, Klin. Wochenschr. Jg. 6, Nr. 28. — ⁸ LOEWE, Zentralbl. f. Gynäkol. 49, 1735. 1925. — ⁹ ZONDEK, Klin. Wochenschr. Jg. 6, Nr. 27. — ¹⁰ HABERLANDT, Wien. klin. Wochenschr. 1928, Nr. 19. — ¹¹ DOHRN und FAURE, Verhandl. d. dtsh. Pharmakol. Gesellsch., Würzburg 1927.

DIE BLUTREAKTION VON CARCINOMKRANKEN UND DEREN ZUSAMMENHANG MIT DER NIERENFUNKTION.

Von

Dr. STEPHAN WEISS, Dr. STEPHAN SÜMEGI und
Dr. LADISLAUS VON UDVARDY.

Aus der I. Med. Klinik der kgl. ung. Pázmány Péter-Universität Budapest
(Direktor: Dr. RUDOLF BÁLINT, o. ö. Professor).

In den letzten Jahren beschäftigt sich ein Teil der Carcinomliteratur immer mehr mit den an der Entstehung der bösartigen Geschwülste mitwirkenden konstitutionellen Faktoren und mit der Untersuchung jener allgemeinen Wirkungen, welche das Wachstum der atypischen Epithelwucherung im inneren Haushalt des Organismus und im physiko-chemischen Gleichgewicht hervorrufen. Die Rolle der H- und OH-Ionen gewinnt auch bei diesen Untersuchungen immer mehr an Bedeutung, zumal seit den Arbeiten von J. LOEB, der nachgewiesen hat, daß die Veränderung des Gleichgewichtszustandes dieser Ionen einen ausgesprochenen Einfluß auf die Zellvermehrung hat. Auf den Einfluß des Säurebasengleichgewichts auf die Gewebsneubildung und Proliferation sowie auf die Wundheilung hat BÁLINT hingewiesen. Unter den chronischen Granulationen haben WEISS und SÜMEGI die Tuberkulose untersucht; aus ihren Arbeiten bezüglich der Rolle der OH-Ionen bei der Tuberkulose geht hervor, daß im alkalischen Milieu das Granulationsgewebe sich rascher differenziert, seine spezifischen Formelemente wie die Riesenzellen, Fibroblasten usw. sich besser und schneller entwickeln, als im sauren Milieu. In bezug auf die bösartigen Geschwülste haben MARTON und MAGASSY gezeigt, daß die Tumoren der mit alkalischer Nahrung gefütterten Tiere sich wesentlich rascher entwickeln als die Tumoren der sauer gefütterten Tiere.

Diese letztgenannten Angaben werden durch die in neuester Zeit mitgeteilten Untersuchungen von E. FISCHER bestätigt bzw. ergänzt. FISCHER beobachtete in Gewebekulturen ein wesentlich günstigeres und rascheres Wachstum der Krebszellen und Fibroblasten, wenn dieselben in alkalischem Milieu gezüchtet wurden. Mit der Steigerung der H-Konzentration nahm die Geschwindigkeit der Entwicklung ab, ja es hörte bei niedrigem p_H vollständig auf.

Vor kurzem hat KULIKOV darauf hingewiesen, daß die den Krebs umgebenden Gewebe alkalischer sind als die gesunden. Demgegenüber sind beim Absceß die das entzündete Gebiet umgebenden Gewebe saurer als die normalen. Nach seinen Untersuchungen führt der Krebs zu einer Alkalose, was im Blute und in den Geweben der krebserkrankten Individuen physiko-chemische Veränderungen hervorbringt.

Zuletzt erwähnen wir die Versuche von GOLDZIEHER, TROISIER und WOLFF, welche mittelbar ebenfalls mit dieser Frage in Zusammenhang gebracht werden können, insofern diese Autoren auf Kalium das Wachstum der Tumoren, auf Calcium hingegen deren Verkleinerung beobachteten. Es ist ja bekannt, daß das Kalium zur Alkalose, das Calcium aber zur Acidose führt.

In unseren Untersuchungen beobachteten wir, ob die Alkalose, welche bei Krebskranken auf Grund der angeführten Daten angenommen werden kann, mit den neueren Untersuchungsmethoden tatsächlich nachweisbar ist. Wir untersuchten daher in erster Reihe die Reaktion des Blutes und der Gewebe bei Krebskranken. Mit dieser Frage beschäftigten sich bereits auch andere. Die Alkalose wäre, wie gesagt, auf Grund der Literaturangaben a priori anzunehmen, einestils weil eine krankhafte Gewebsneubildung im Organismus vorhanden ist, andererseits weil das Carcinom in seiner Umgebung eine sicher nachweisbare Alkalose hervorruft. Wir sehen aber, daß die vereinzelt Literaturangaben, welche sich auf diese Frage beziehen, die Abnahme der H-Ionen in dem Gewebe Carcinomkranker nur zum Teil bestätigten.

So haben ROFFO und CORREA bei Carcinom im vorgeschrittenen Stadium in 63% die Zunahme des p_H , also eine ausgesprochenere