

# Lauritzen (1988) - Natürliche und Synthetische Sexualhormone – Biologische Grundlagen und Behandlungsprinzipien [Natural and Synthetic Sex Hormones – Biological Foundations and Treatment Principles]

## Citation

- Lauritzen, C. (1988). Natürliche und synthetische Sexualhormone – Biologische Grundlagen und Behandlungsprinzipien. [Natural and Synthetic Sexual Hormones – Biological Basis and Medical Treatment Principles.] In Lauritzen, C., Schneider, H. P. G., & Nieschlag, E. (Eds.). *Grundlagen und Klinik der Menschlichen Fortpflanzung [Foundations and Clinic of Human Reproduction]* (pp. 229–306). Berlin: de Gruyter. [[Google Scholar](#)] [[Google Books](#)] [[OpenLibrary](#)] [[WorldCat](#)] [[PDF](#)]

## English Translated

### *Chapter 6*

## Natural and synthetic sex hormones – Biological principles and treatment principles

*C. Lauritzen*

## Estrogens

### Historical overview

At the beginning of the efforts to clarify the internal secretion of the ovaries were the investigations of Knauer & Halban at the Vienna Gynecological Clinic around 1900 with ovarian transplantations in rabbits and guinea pigs. Since ovarian transplantation to castrated animals resulted in normal sexual development and function, the two investigators concluded that the ovaries had to act through internal secretion. Similar studies were performed in 1906 by Marshall & Jolly with ovarian extracts in the United States. These researchers hypothesized that ovarian follicular cells or interstitial cells may be the site of estrus-inducing substances. In 1903, in his classic experiment, Fränkel discovered the progestogenic efficacy of the ovary by showing that destruction or removal of the corpora lutea causes miscarriage in pregnant rats. Morris then showed in humans, in a woman with amenorrhea, that implantation of an ovary can stimulate the genital target organs. Through the development of improved extraction methods, Adler, and later also Marshall, Schickele, Iscovesco, & Fellner, succeeded in 1910 in producing estrogen extracts from ovaries. These results have been confirmed and extended by many other authors. Above all, the investigations of Aschner, Frank, & Rosenbloom and Hermann & Zondek are mentioned. In 1914,

Seitz, Wintz, & Fingerhut reported 10 cases of juvenile bleeding successfully treated with extracts of corpora lutea from cows. Estrogen-containing extracts from placentas were obtained in 1912 by Halban, Fellner, Aschner, Hermann, & Stein.

Significant progress in research on estrogenic agents of the ovary was made by the studies of Stockard & Papanicolaou (1917) and Long & Evans (1922), who found in the vaginal secretions of rodents cyclic cell changes and regularly recurring keratinization phenomena at the time of estrus. Another improvement was brought by the Allen–Doisy test (1923). These authors were able to show that cornification of the vaginal epithelium on castrated rats or mice can be caused by injection of follicular fluid ("follicular hormone"). Thus, the possibility was created to search for keratinizing and cornifying substances (estrogens) in various starting materials and to qualitatively and quantitatively detect them in a sensitive biological test. However, the uterine weight test used in the pioneer investigations (Adler, 1910; Aschner, 1911; Seitz, 1914) was still used and developed (Bülbring & Burn, 1935; Dorfman et al., 1935). Allen & Doisy were able to produce endometrial secretory changes in castrated, estrogen-pretreated rabbits and were able to maintain intact pregnancies in oophorectomized pregnant rabbits by administration of corpora lutea extracts. These studies have again shown that the ovary produces two different substances, one responsible for the growth and maintenance of the sexual organs, and another responsible for the development of secretory changes in the endometrium and maintenance of pregnancy. In 1927, Aschheim & Zondek found that large quantities of estrogen are excreted in the urine of pregnant women. This source of estrogen could then serve as a plentiful and fertile source for further investigations. In fact, most estrogens in humans have since been isolated from pregnant women's urine. In the urine and blood of pregnant women and in the blood of women during the cycle, Loewe, Frank, & Siebke were the first to demonstrate and determine the activity of estrogens in 1925–1926. Dohrn & Faure (1928) as well as Siebke & Schuschania (1930) demonstrated estrogen excretion in feces. Gsell Buses (1918, 1929) found estrogens in bile. Schröder & Görbig (1921) showed the presence of estrogens in the liver. Dingemans, Mühlbock, & Laqueur (1938) discovered estrogenic activity in the urine of males, and Philipp & Brühl (1929) in neonatal urine.

We owe the identification of the estrogen-forming structures in the ovary to the witty and thoughtful experiments of Doisy, Allen, & Pratt (1929) as well as Parkes & Westman (1926). These authors were able to define the follicle cells of the theca interna as estrogen producers. Estrogen production of interstitial cells was studied by Steinach & Holzknacht (1916), Zondek & Aschheim (1927), and Moricard (1933–1934). Allen & coworkers (1926) also found estrogen production in granulosa cells.

The detection of estrogens in the corpus luteum graviditatis was conducted in 1927 by Aschheim & Zondek. In a granulosa cell tumor, Nowak (1933) demonstrated estrogenic activity. From placental tissue have the after preliminary tests of Fellner (1912), Aschner (1913), Hermann (1915), and Allen & coworkers (1925), Browne & Collip (1930) detected estriol, then Westerfeld & coworkers (1938) detected estrone, and finally Hufmann & coworkers (1940) detected 17 $\beta$ -estradiol. Diczfalussy isolated 2-methoxyestrone (1959). Estrogenic activity from the adrenal cortex was extracted by Engelhardt (1930), Robson & coworkers (1934), and Callow & Parkes (1936). Beall isolated estrone. Frank detected estrogen production in adrenocortical carcinoma (1934).

Estrogens are also widely found in nature. From palm kernel oil, estrone could be isolated (Butenandt and Jacobi 1933), and from willow catkins, estriol could be isolated (Skarzynski, 1933). Many foods contain estrogens, such as potatoes and rhubarb, and finally, the hops contained in the beer. In bacteria and protozoa, estrogenic activity was also demonstrated (Schwerdtfeger, 1932; Silberstein et al. 1932), as well as in coal, oil, shale, bog, and asphalt (Aschheim & Hohlweg, 1933).

## Purification

Allen & Doisy prepared largely purified estrogen-active substances from porcine fluid in pig and cow ovaries in 1923. The smallest estrogenic amount in the vaginal cornification test was called a "rat unit." A highly purified preparation was obtained by Doisy only in 1927. The isolation of a crystalline substance, preceded by the preliminary work of Frank and in fruitful cooperation with the industry, was succeeded independently and almost simultaneously by Butenandt in Göttingen and Doisy & colleagues in the U.S.A. (1929). D'Amour & Gustavson in Denver (1930) as well as Dingemans & coworkers in Amsterdam could also shortly afterwards report about the successful purification of the substances. After its structure had been clarified by Butenandt, the group around Doisy & Marrian, this hormone was given the common name "estrone" at the suggestion of the English group. The second estrogenic substance was isolated from pregnant women's urine in 1930 by Marrian and shortly thereafter by Doisy & coworkers. The structure of this hormone was elucidated by Butenandt, as well as by Doisy & Marrian. Browne isolated the estriol from placental tissue (1930) in Collip's laboratory. In 1930, Zondek found large quantities of estrogens in the urine of pregnant mares. In 1932, Girard & coworkers produced  $17\alpha$ -estradiol, and in 1938 Schächter & Marrian estrone sulfate, from mare's urine. All other hormones of mare's urine were also found to be sulfo-conjugated.

Marrian isolated estriol glucuronide, the major conjugate of pregnant and non-pregnant human urine, as early as 1930. Only in 1933 did Smith & coworkers succeed in later identifying Huffman & coworkers with  $17\beta$ -estradiol from the urine of pregnant women. After McCorquodale had isolated estradiol (1935) and Westerfeld estrone (1938) from pregnant ovaries, it was not until 1959 that Diczfalussy, Zander, & coworkers succeeded in synthesizing these two human ovarian estrogens.

## Synthesis

Estradiol had already been synthesized in 1933 by Schwenk & Hildebrand by catalytic reduction of estrone. A milestone in the way to synthesize estrogens for clinical use was the partial synthesis of estradiol and estrone from dehydroepiandrosterone by Inhoffen in 1940 and from cholesterol by Inhoffen & Zühlendorf (1941), and the partial synthesis of equilin by Bachmann & coworkers (1940). Butenandt & Schäffler (1946) were able to synthesize estriol from estrone. Estrone sulfate was synthesized in 1939 by Butenandt. New routes of estrogen synthesis were later developed by Marker, Inhoffen, Djerassi, & Huffman (cubeba root, see below). The 1956 review "Synthetic Estrogens" by Hogg & Korman already includes publications on well over 1,000 estrogenic substances.

## Estrogen therapy

The treatment with ovarian hormones already began with the experimental ovarian transplantation of Morris (1896), Romanoff, Steinach, and Voronoff. At the end of the twenties attempts were made to achieve therapeutic effects with ovarian extracts (Herrmann, Seitz, Nowak, Graves, et al.). However, the results were very uncertain. Only after the purification and synthesis of the estrogens was a treatment with well-defined and -dosed substances possible. "Estestrin, theelin, and follicular hormone" were initially dosed orally and parenterally in rat and mouse units. It was not until 1933 that the International Standardization Unit of the League of Nations introduced the international unit equivalent to 0.1 mg estrone. A major advance in parenteral therapy has been the creation of estrogen esters, which have a slightly protracted and more uniform and intense effect. Estrone benzoate synthesized by Butenandt and

Schäffler in 1933 was the first of these preparations. In 1933, estradiol 3-monobenzoate was synthesized and introduced into therapy by Schwenk & Hildebrandt as well as Schöller, Dohrn, & Hohlweg. With this preparation, some important and fundamental investigations were made. Laqueur & Miescher and Wettstein & Tschopp synthesized other esters of estrone and estradiol, for example the dipropionates.

The effects and conditions of esterification were investigated experimentally mainly by Emmens (1939), Robson & coworkers (1939), and Segaloff & Nelson (1942). Therapeutic replacement with the help of crystals and crystal implants was developed by Deanesly & Parkes (1937). Basic studies on duration of action and clinical application were carried out by Miescher & coworkers, Folley, Bishop, Anselmino, Schildbach, and Giessen. In search of better possibilities of protraction, it has been found (Lloyd & Fredericks, 1951; Junkmann, 1952) that fatty acid esters of longer chain length significantly prolong the duration of action of an estrogen. Enanthate, valerate, caproate, cypionate, palmitate, and undecylate proved to be particularly suitable. The extension of duration of action was coupled with an increase in effectiveness. Another interesting form of protraction has been created by the synthesis of polymerization products of estrogen with phosphate, for example polyestriol phosphate (Fernö et al., 1958).

Because of the low oral effectiveness of most natural estrogens, new ways to increase the effects have been looked for. In 1938, 17 $\alpha$ -ethinylestradiol was introduced into oral therapy based on the investigation of Inhoffen & Hohlweg. This estrogen was so effective that it cannot be attacked at the C17 position by inactivating liver enzymes. While the proliferation dose of estradiol is 400 mg, for ethinylestradiol it is only 1–1.5 mg. As early as 1938, Dodds & coworkers synthesized a number of non-steroidal estrogens, the so-called stilbenes, the most important of which being diethylstilbestrol, hexestrol, and dienestrol. All these preparations were highly effective orally and were also much cheaper to produce than the natural hormones. However, their use has been partly burdened with side effects and has ultimately proven to be a wrong track. The preparations are now withdrawn from the market. Since 1940, in order to circumvent the direct inactivation of oral preparations by the liver, buccal use of estrogen tablets (Giessen, Salmon, & Geist) as well as sublingual administration of alcoholic estrogen solutions (Hohlweg, Herrnberger, Reiferscheid) has been tested. The required doses were significantly lower than when given orally, but this type of treatment has never been successful because of its inconvenience, unreliability, and lack of precision. Percutaneous use of estrogens in the form of ointments or oily and alcoholic solutions is based on the research of De Fremery (1936), Loeser (1937), Zondek (1938), Voss (1938), Moore & coworkers, and Salmon (1933) and others. The absorption of steroids through the skin is so good that with prolonged use general effects are expected, for example bleeding.

## **Therapeutic indications**

After the first preliminary experiments by Hisaw, Meyer, and Fevold, Smith, Parkes, Engle, and Allen on withdrawal bleeding of monkeys, proliferation and transformation doses were by the classic attempt of Kaufmann (1932) in two castrates for the first time well-founded ideas on the quantitative effects of sexual steroids were gained from the human endometrium. These findings were confirmed and extended by Clauberg, Werner, Loeser, Strassmann, Buschbeck, Damm, Hübscher, Neumann, Steinkamm, Giessen, Herrnberger, and others. Foss reported in 1937 for the first time on a menstrual shift by estrogens. These findings were confirmed by Tietze, and Arvey especially developed them for the treatment of polymenorrhea. Hall & Lewis (1937) and Schokaert, Rauson, & Zuckerman (1937) analyzed the influence of estrogens on the biology and acidity of the vagina. Hamilton (1939) described the effect of estrogens on pigment metabolism. Laqueur (1938), Steinach (1928), Turner, Astwood, Dexterity (1931), Folley, Wiegand (1933), Gardner (1935), and others have shown that estrogens promote the growth of mammary

gland ducts. The inhibitory effect of estrogens on lactation has been described by Parkes & Bellerby (1927), Folley (1936), Fauvet (1941), and Jeffcoate and many others. The first estrogen treatments for uterine hypoplasia, amenorrhea, and ovarian failure with the new estrogen preparations were Zondek (1926), Joseph (1929), Fellner (1930), Clauberg (1933), and Mazer & Siebert (1934). The effect relationship of estrogens to the intracranial pituitary anterior lobe system and the rules of the ovarian feedback mechanism were described by Mahnert (1928), Lippschütz (1929), Hohlweg (1932), Moore & Price (1932), Loeser (1933), Engle & Smith (1935), Westman (1938), and many others. Estrogen therapy for gestational disorders such as abortion, toxicosis, and diabetes has been recommended based on studies by Smith (1946), White (1947), and Karnaky (1949). Robinson & coworkers (1935) described the ejection of the fetus at missed abortion by estrogen supply. The labor-inducing and potentiating effect of estrogens (Parkes, 1930) was made clinically useful by Effkemann (1941), Brave (1944), and others for the induction of labor. In the treatment of climacteric complaints we owe Fellner (1934), Hamblen (1937), and Dodds (1938), who developed the stilbenes, the first exact indications. Initially, only the estrogens were used, later Desmarest & Capitain (1938) have proposed combined estrogen–androgen therapy, after Herrmann & Stein (1916), Laqueur & Steinach (1930), Zondek (1935), Gley & Delor (1937), and Mühlbock (1938) had shown the androgen-inhibiting effects of estrogens (and vice versa) in fundamental studies.

In 1941 Huggins created the treatment of prostate cancer with estrogens and surgery. He achieved a symptomatic improvement of the symptoms and an extension of life. The treatment of soft tissue metastases in breast cancer was proposed by Haddow & coworkers (1946) and further expanded by Herrmann & coworkers (1947) and Nathanson (1948). Albright used estrogens to treat dysmenorrhea after it became known that this steroid worked over the inhibition of ovulation.

## Biosynthesis and metabolism of endogenous estrogens

### Urine production rates

By injecting an estrogen and measuring the percent excretion, the production rate of estrone and estradiol during the cycle and during pregnancy was determined using unlabelled hormone. It is about 350 µg per 24 hours at the time of ovulation according to Brown (1957). For pregnant women, production rates of about 25 mg estrone and estradiol and about 65 mg estriol at the end of pregnancy were calculated (Table 1).

Table 1: Urinary production rates of estrogens

Conditions	Production rates µg/24 h			
Women in the cycle	Estrone	Estradiol	Estriol	Authors
Days 5–9	208	171	23	Barlow & Logan (1966)
Days 8–12	392	400		
Days 20–23	242	246	51	
Pregnancy				Gurpide et al. (1962)
Month 4	7	7	83	
Month 5	9.5	8.5	86	
Month 9	31	26	230	

Postmenopause	40–120*			Horton & Tait (1966), Longcope (1971), Mac Donald et al. (1969, 1971), Hausknecht & Gusberg (1973)
Men	23 ± 7	32 ± 13		Gabrilove et al. (1970)

\* Conversion from androstenedione: 1.3–2.0% (production rate 1.65–2.16 mg per day).

Since it is possible to use radioactively labeled steroids for such examinations, the following procedure is now adopted: in determining the urine production rate ( $PR_{\text{urin}}$ ), a radioactively labeled estrogen is injected once intravenously. Thereafter, the cumulative excretion of radioactively labeled metabolites and endogenously produced estrogens in the urine is measured. From the values thus obtained, the specific activity of the respective metabolite, for example of estradiol or estrone, is calculated according to the following formula:

$$PR_{\text{urin}} = (\text{injected radioactively labeled steroid}) / (\text{specific activity of the metabolite}) \cdot 1 / T^*$$

\* T = Time

The significance of such calculated urine production rates, however, is burdened by methodological uncertainties (Gurpide et al., 1962), especially by the unmistakable conditions in the enterohepatic circulation, by interconversion of estrone and estradiol, and finally by aromatization of androgens to estrogens. In pregnancy, the special conditions of compartmentalization (metabolic spaces for fetus, placenta, and mother) present particular difficulties, so that the calculation of production rates is practically impossible here. In addition, liver and kidney function, conjugate formation, and differential clearance of the various estrogen conjugates bring with them further uncertainty factors. Finally, the assumption that exogenously administered estrogens behave as well as endogenously secreted estrogens has not yet been conclusively proven.

Table 1 summarizes urinary production rates of estrogens in non-pregnant and pregnant women at various times of the cycle and pregnancy. They are lower in the cycle during the proliferative phase (follicular phase) than during the secretory phase (luteal phase). Estrone and estradiol, as well as estriol, are apparently produced throughout the cycle. The urinary production rates for estradiol and estrone are significantly lower in men than in women of reproductive age. For urinary production rates in pregnancy, only the secretion of estrogens into the maternal compartment, but not the endogenous production rate, can be concluded. Accordingly, the production rates listed in Table 1 represent only the estrogens formed by the mother and the placenta. The estrogen production rates of premenopausal women and men before castration are significantly higher than those after castration. Postmenopausal women have a tendency to increase production rates of estradiol after ovariectomy (Barlow et al., 1968). This increase is even more pronounced with age and is apparently an expression of the increasing ability of the adrenal cortex to contribute to the production of estrogens. This finding appears essential for the treatment of breast cancer (conversion of adrenal androgens to estrogens in adipose tissue).

By administering FSH, the production rate of estradiol in women with polycystic ovaries can be increased 7–8 fold. Production rates and metabolic clearance decrease when standing opposite subjects (Flood et al., 1973).

### **Blood production rates**

With the development of sensitive methods to measure the concentration of estrone and estradiol in the blood, it became possible to determine blood production rates and to correlate them with cyclic ovarian processes.

From the metabolic clearance rate (MCR) and endogenous concentration of estrogen in plasma (C), the blood production rate (PR blood) of estrogens can be calculated according to the following formula:

$$PR_{\text{Blut}} = \text{MCR} \times C$$

Sciara & coworkers (1968) found blood production rates for estradiol of 57.8 and 66.8 and 61.1  $\mu\text{g}$  per 24 hours, respectively, in 3 men. These values are about twice as high as the urinary production rates for estradiol measured by other authors.

In the early follicular phase, estradiol concentrations in plasma are 6.5  $\mu\text{g}/100\text{ mL}$  before maturation of the follicle (Baird & Guevara, 1969; Korenman & colleagues, 1969). At a metabolic clearance rate of about 1600 L per 24 hours (Longcope et al., 1968), the blood production rate would be about 100  $\mu\text{g}$ /per 24 hours. With increasing maturation of the follicle, the concentration of estradiol increases to about 15–30  $\text{ng}/100\text{ mL}$  of plasma. The blood production rate accordingly increases from 100 to over 250  $\mu\text{g}$  per 24 hours. In the corpus luteum phase, estradiol production is about 200–230  $\mu\text{g}/24\text{ hours}$ . The value is therefore slightly lower than the maximum estradiol production just before the estrogen peak in the middle of the cycle.

Metabolic conversion in the periphery of, for example, testosterone into estrogens appears to be minimal. This aromatization rate should be around 0.3%. Since the blood testosterone production rate in women is about 300  $\mu\text{g}$  per 24 hours (Bardin & Lipsett, 1967), testosterone can only be a relatively minor precursor of estradiol. Androstenedione plays an even smaller role in this regard (Longcope et al., 1969). It must therefore be assumed that estradiol is almost exclusively a primary product of the ovaries. Plasma estrone shows the same trajectories as plasma estradiol (Baird & Guevara, 1969; Tulchinsky & Koreman, 1970), although estrone plasma concentrations during the follicular and luteal phase are somewhat lower than those of estradiol. Since plasma androstenedione may be a precursor of plasma estrone, about 25  $\mu\text{g}$  of the daily production rate should be produced from androstenedione. About 15% of plasma estrone is interconverted to plasma estradiol, so that about 25  $\mu\text{g}$  of the daily estradiol production rate from plasma estrone is likely to occur. Androstenedione is an important precursor of estrogens in women with hirsutism or polycystic ovaries (Kirschner & Bardin, 1971). In contrast, the direct ovarian secretion of testosterone in such cases is usually low.

The secretion of estrogen by the corpus luteum, mainly by the granulosa cells – but also by the theca cells, is also of practical importance. Although plasma estrogen levels are not quite as high as they are just before the middle of the cycle, estradiol and estrone production accounts for about 100 to 200  $\mu\text{g}$  per 24 hours. Again, the secretion of androstenedione and its conversion into estrone plays a certain role.

Sulfates of dehydroepiandrosterone and androstenedione apparently have no significant importance as estrogen precursors.

### Metabolic clearance

The use of radioactive steroids has made it possible to perform reliable determinations of metabolic clearance rates (Table 2). The metabolic clearance rate (MCR) is defined as follows:

$$MRC = R / X \cdot T$$

R = used radioactivity,

X = radioactivity in plasma,

T = time.

Table 2: Formulas to calculate important data on steroidogenesis and metabolism

$PR_B (\mu\text{g}/\text{min}) = MCR_B (\text{L}/\text{min}) \times (\text{endogenous steroid concentration})_B (\text{ng}/\text{mL})$ $C_B \% = (*) (\text{hormone metabolites})_B (\mu\text{Ci}/\text{mL}) / (*) (\text{primary hormone})_B (\mu\text{Ci}/\text{mL}) \times 100$ $MCR_B = (\text{L}/\text{min}) = \text{infusion rate } (\mu\text{Ci}/\text{min}) / (*) - \text{steroid}_B (\mu\text{Ci}/\text{mL}) \times 1 / 100$
---

PR = production rate; MCR = metabolic clearance rate; C = conversion rate; B = blood (whole blood); (\*) = Isotope (e.g. <sup>3</sup>H or <sup>14</sup>C);  $\mu\text{Ci}$  = micro-Curie.

Administration of the estrogen may be as a single intravenous injection of the labeled steroid. The concentration in plasma decreases exponentially. Usually the radioactively labeled steroid is continuously infused after administration of a priming dose until a steady state is reached. The main findings of the metabolic clearance rate of estrogens are shown in Table 3. Longcope & coworkers (1966) found that after administration of an initial dose of estrone and an infusion of tritium-labeled estrone (or estradiol) for 120 minutes, the metabolic clearance rate of estrone was about the same in both men and women. In contrast, the MCR for estradiol is significantly higher in males. This is probably due to lower metabolic clearance with less binding to specific plasma proteins, as in the case of males. A difference in MCR during the follicular phase and the luteal phase was found for neither estrone nor estradiol. The fact that the MCR is higher in blood than in plasma can be explained by the binding of the steroids to erythrocytes. Lipsett & coworkers (1971) also found higher levels of MCR for estradiol in males than females. Altered hormonal status seems to affect estrone and estradiol MCR. For example, MCR levels are higher in early menopause than in late menopause. In the presence of excess glucocorticoids (treatment of breast cancer or Cushing's patients) MCR is increased. The same observation was made in a patient after treatment with fluoxymesterone, an androgen. The corticosteroids may interfere with the binding between estradiol and plasma protein (Hembree et al., 1969).

Table 3: Metabolic clearance rates (MCR) of estrogens (Longcope et al., 1966; Lipsett et al., 1971)

Estrogens	Conditions	MCR
Estrone	Women: Follicular phase Luteal phase Postmenopause	2000 ± 130 2350 ± 150 1610 ± 110
	Men:	2570 ± 160



Estradiol	Women:	
	Follicular phase	1360 ± 60
	Luteal phase	1280 ± 70
	Postmenopause	910 ± 70
	Men:	1890 ± 100

\* The classic clearance in the "steady state"

Clearance (renal): (urinary conc. × urinary volume per time) / (plasma conc.)

Clearance (total): (infused amount per time) / (plasma conc.)

## Transport

Some of the estrogens are bound to proteins in the blood and are thus transported to target organs. It was assumed that the steroids are thereby kept in solution in the blood because they are consistently poorly soluble in water. However, the concentrations in the plasma, especially of the estrogens, are so low that they do not exceed the limit of their water solubility. Steroid carriers in human blood are predominantly the  $\beta$ -lipoproteins, euglobulins with a molecular weight of about 1,300,000 and 74% lipid content (Antoniades et al., 1957). They are predominantly included in fractions III<sub>0</sub> and III<sub>1,4,5, and 6</sub> according to Cohn. Exogenously administered estrogens are found mainly in the albumin and  $\alpha$ -globulin fraction (Szego & Roberts, 1946). Some of the protein-bound steroids are in conjugated form. The proportion of free estrogens is probably relatively low. The formation of estrogen proteins is probably in the liver (Szego, 1953). The binding of estrogens to proteins is probably not a true chemical bond, but merely a loose physical association based on the phenomenon of absorption and solubility of steroids and proteins. It should be noted here that in determining the amount of protein-bound estrogens, the extraction technique is of paramount importance for the result. It has been suggested that the formation of estrogen proteins is only beneficial for transport, while other authors record the estrogen-bound proteins as an inactive but readily available hormone reservoir. Protein binding should also play a role in the permeability at the interfaces of the cell membranes and thus in the hormone action in the cell. It has been calculated that, for example, 1 mg of estriol is bound to 100 g of  $\beta$ -lipoprotein. One molecule of estradiol would therefore be associated with 50 molecules of lipoprotein.

## Distribution

The distribution of hormones in the organism is dependent, among other things, on the location of the endocrine gland in relation to the general circulation and the target organs, solubility, transport mechanism, metabolic and renal clearance, vascular supply to the target organs, affinity of the hormone or its metabolites to the receptors, and their receptivity.

Estrogens are preferentially bound by uterine, vaginal, or fallopian-tubal tissues, but estrogen receptors are also found in the hypothalamus and anterior pituitary (Crocker & Thoma, 1973; Presl et al., 1973). Some target organs are characterized by specific metabolic patterns that can lead to an increase or decrease in hormone activity.

## Metabolism, conjugation, and excretion

Estrone and estradiol are interconverted in the peripheral intermediary metabolism by 17 $\beta$ -steroid oxidoreductase. The main metabolic pathway of "estrone" is via hydroxylation of C16-hydroxyestrone to

estriol. After injection of estriol, the recovered amount of the three estrogens, estrone, estradiol, and estriol, in urine is about 25% of the administered dose. The ratio of estrone and estradiol to estriol is about 1. 16-Oxoestrone, 16 $\beta$ -hydroxyestrone, and 16-oxoestradiol give rise to 16-epiestriol, 17-epiestriol, and 16,17-epiestriol. A small portion of the estrogens are hydroxylated at C2, C4, C6, and C15 and methoxylated (at C2) (Figure 1). The remaining 75% are excreted in urine or in feces as such metabolites or, in part, in unknown form. Probably a small fraction will be broken down into fragments that are no longer estrogens. After injection of estriol, 50% is excreted as estriol in the urine (Fig. 2). Estrogen metabolism is influenced by thyroid hormone. In hyperthyroidism or with the administration of thyroxine, the excretion of estriol decreases, the excretion of 2-methoxyestrone too (Gallagher, 1964). Metabolism and degradation of estrogens occur predominantly in the liver. Here, the steroids are inactivated by hydroxylation, oxidoreduction, methylation, and conjugation to sulfuric or glucuronic acid and water soluble, i.e., made kidney-excretable. They pass through the liver–bile–liver system several times (enterohepatic circulation). The estrogens appear in the urine as water-soluble conjugates (Figure 3). Estriol is mainly bound to glucuronic acid and excreted as estriol 16-glucuronide. Estradiol appears as C3 glucuronide, estrone predominantly as estrone 3-sulfate. Only a small portion of estriol is eliminated as estriol 3-sulfate. The excretion of glucuronide conjugates occurs mainly via the kidneys through glomerular filtration and tubular secretion. Sulfate conjugates are partially reabsorbed tubularly. Kidney clearance is 8.80 mL/min for estradiol, 11.95 for estrone, 205.5 for estriol, and 131.3 for creatinine.

### 3 Steuerung der Funktionsabläufe im weiblichen Organismus

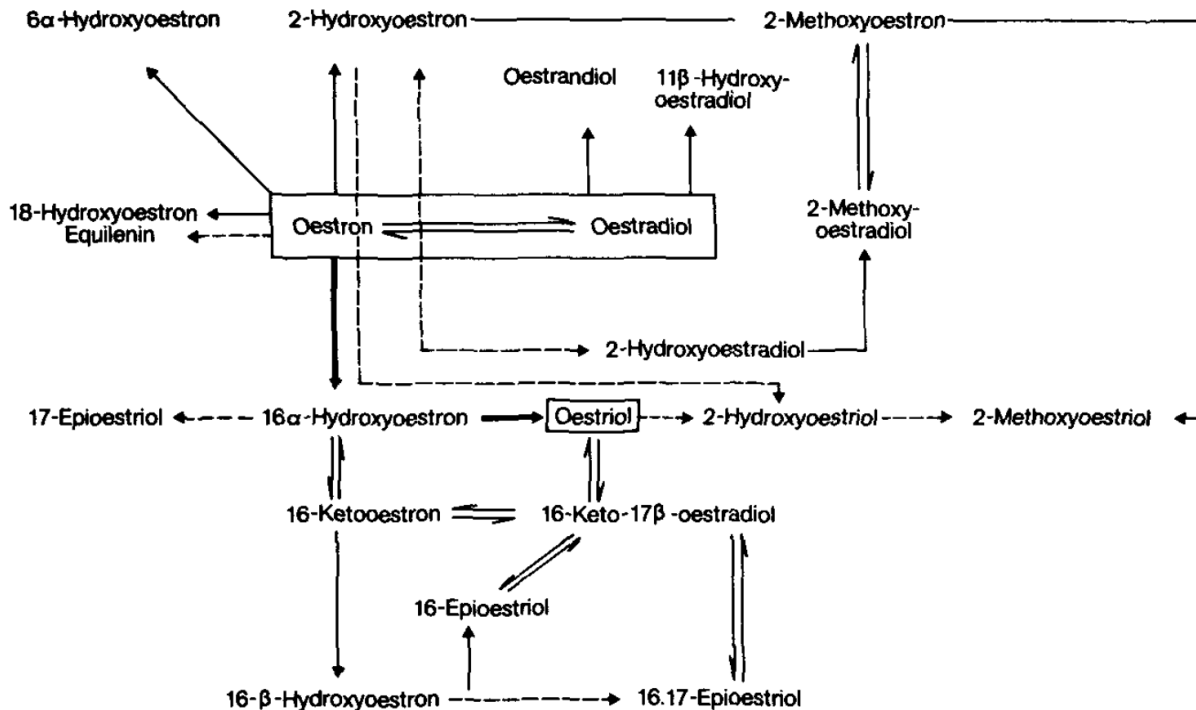


Fig. 1: Estrogen metabolism.

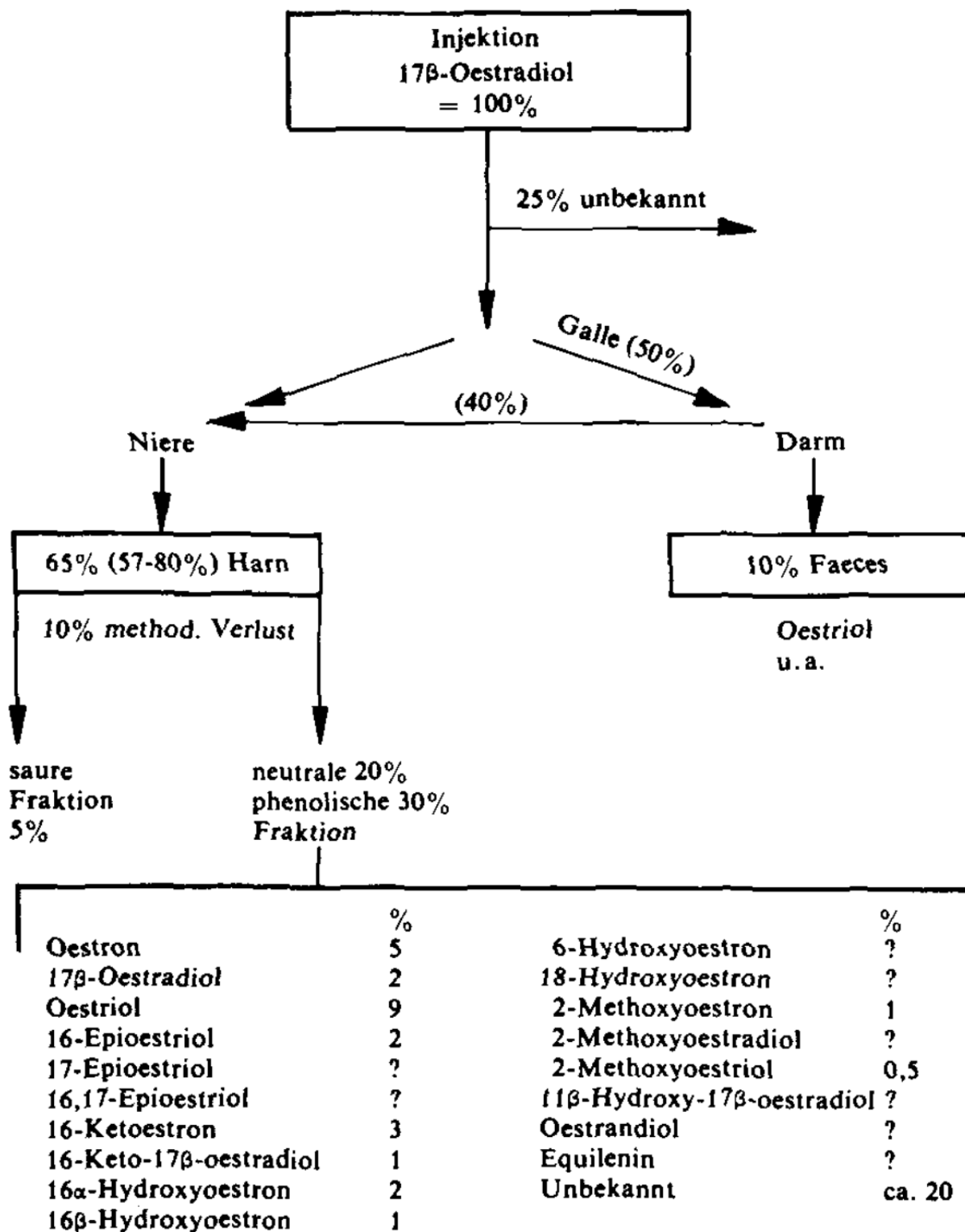


Fig. 2: Distribution and excretion of estradiol.

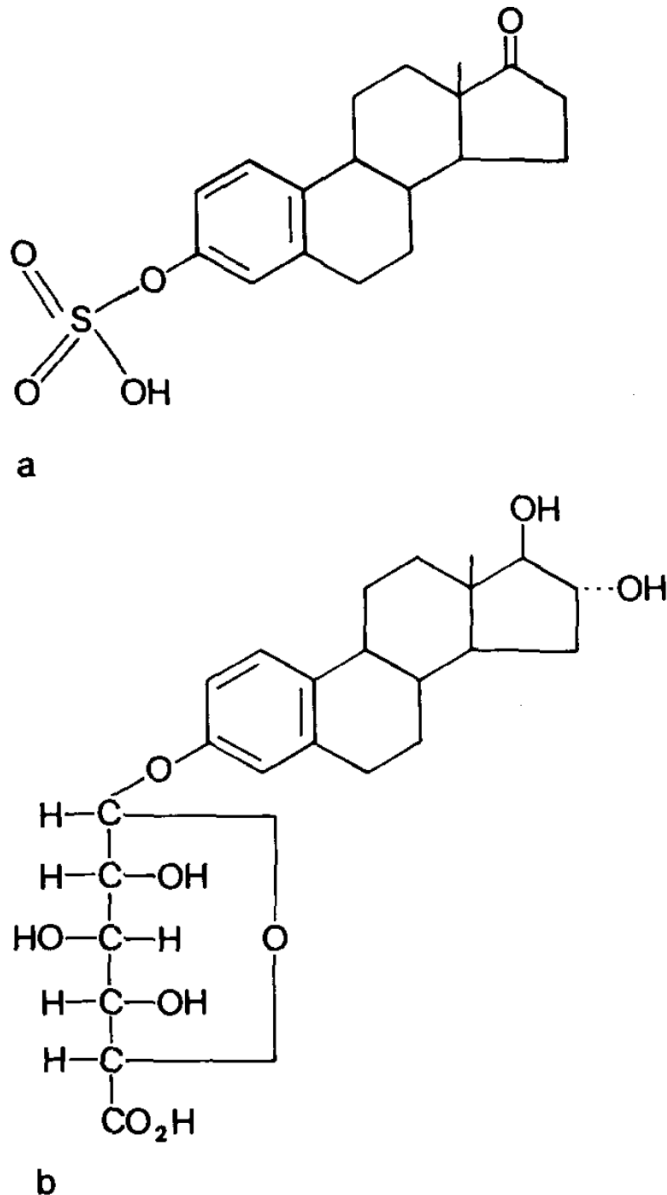


Fig. 3: Estrogen conjugates. a = estrone sulfate Na salt; b = estriol glucuronide Na salt.

### Definition of estrogens

The name estrogen indicates that they are substances that produce estrus (heat) in small rodents. These are steroids of various structures or non-steroidal substances that stimulate the growth of genital organs and induce female sexual characteristics. The genital effects of estrogens include the growth and function of the uterus and uterine mucosa, development and proliferation of the vaginal epithelium, stimulation of the cervical epithelium and its mucus secretion, and proliferation and secretory performance of the tubes. Estrogens also promote the growth of the ovaries and the formation of secondary and tertiary genital organs such as breast, adipose tissue, physical appearance, bone structure, and distribution of body hair. In addition, estrogens promote protein formation and thus the synthesis of numerous enzymes, blood proteins, and coagulation factors in the liver, and the formation of renin substrate, ceruloplasmin,

steroid-binding globulins, and numerous other substances. Estrogens cause extracellular retention of sodium and water, as well as phosphorus, increased potassium excretion, and calcium retention.

Their chemical structure distinguishes between steroidal and non-steroidal estrogens. Natural estrogens are all those estrogens that occur in nature. Here we distinguish *human estrogens*, such as estrone, estradiol, estriol, and *equine estrogens*, such as equilin and equilin sulfate. Finally, there are also herbal or *phytoestrogens*. *Synthetic estrogens* are estrogens that are not naturally occurring in nature, such as dienestrol, hexestrol, or diethylstilbestrol, substances such as ethinylestradiol and mestranol we call *substituted*, estradiol valerate and propionate or estriol succinate *esterified*, estrone sulfate, equilin sulfate, or estriol glucuronide *conjugated* estrogens.

By synthetic estrogens we mean all synthetically produced estrogens. These may be natural (estrone, estradiol, estriol) as well as artificial estrogens, i.e. ethinylestradiol or diethylstilbestrol.

## Structure

All steroid estrogens are derived from the basic compound estrane, which is composed of 18 carbon atoms. The C18 methyl group is above the steroidal plane of the molecule. This is called the beta position ( $\beta$ ) and is used as a guide to the spatial orientation of all other substituents. The alpha position ( $\alpha$ ) extends below the projection plane of the molecule. The steroid estrogens have common structures, namely

1. the aromatic ring A;
2. oxygen substituents on C3 and C17;
3. the beta orientation of the oxygen molecule at C17 in the form of a hydroxyl group (Figure 4).

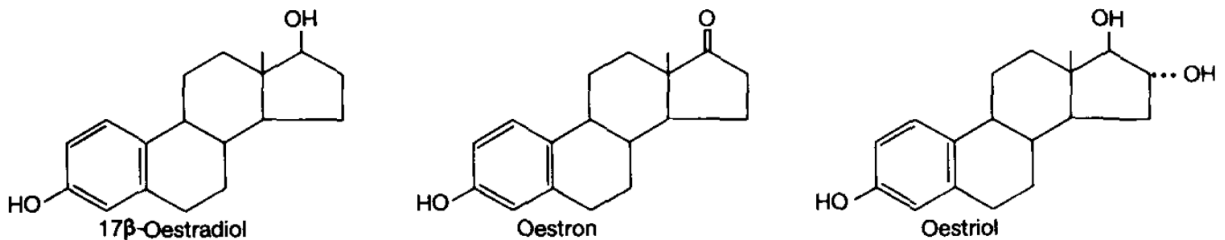
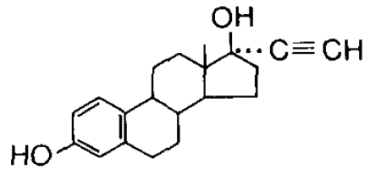


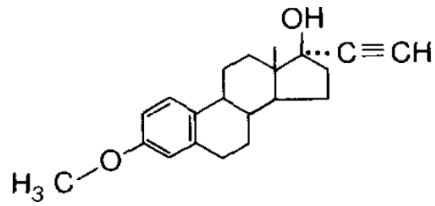
Fig. 4: Formulas of the 3 classic estrogens.

Even small changes in the structure of the molecule can significantly alter the biological activity, in particular modifications to C3 and C17. Changing the beta position to the alpha position at C17 significantly reduces the estrogenic effect (17 $\alpha$ -estradiol). Substitution with an ethynyl group enhances oral activity. Additional changes in the ethinylestradiol molecule, for example, by adding a methyl group to the OH group of C3 (mestranol) or by adding a ring to C3, may decrease (mestranol) or enhance the activity of the substance (quinestrol) (Fig. 5). Esterification with fatty acids (e.g., propionate) at C3 or C17 improves the oil solubility of the substance and results in an extension of the effect with parenteral administration (Figure 6).

**Die in hormonalen Kontrazeptiva  
verwendeten oralen Östrogene**

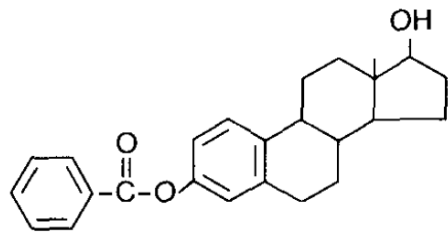


Äthinylostradiol

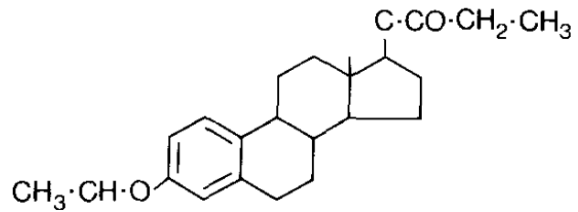


Mestranol  
(3-Methyläther des Äthinylostradiol)

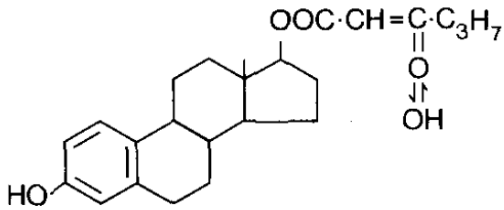
Fig. 5: Orally active substituted estrogens.



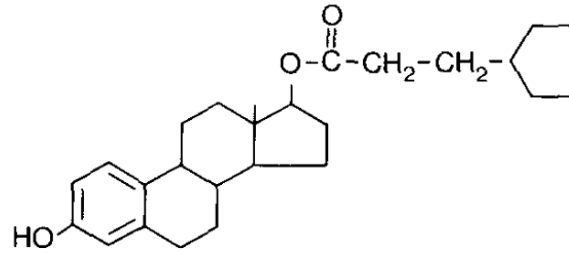
Östradiol - 3 - monobenzoat



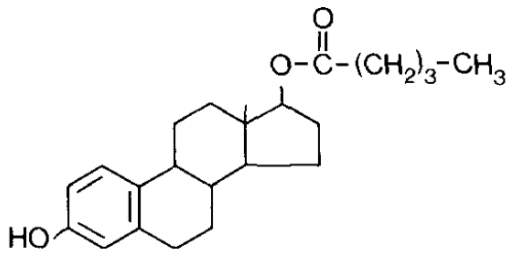
Östradiol - 3,17 - dipropionat



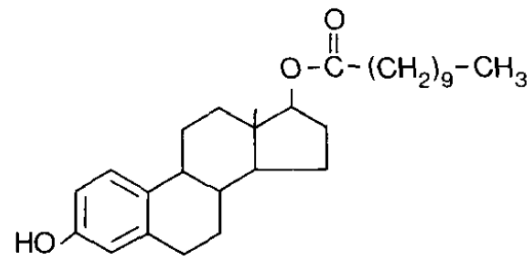
Östradiol - 17 - butyrylacetat



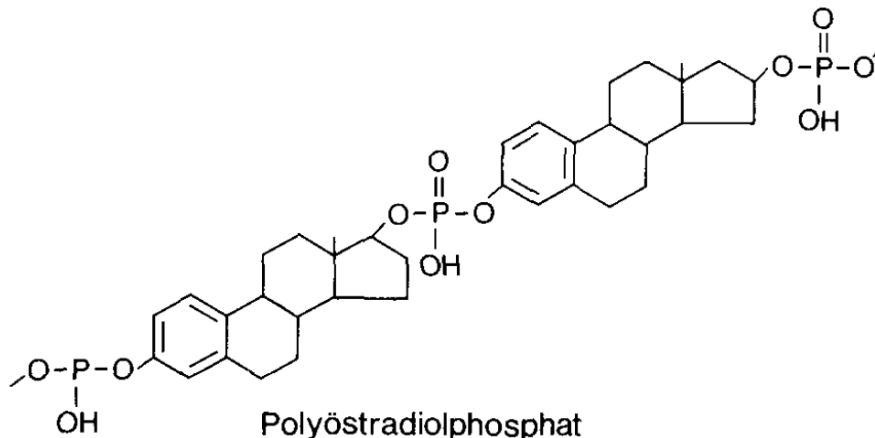
Östradiol - 17 - cyclopentylpropionat



Östradiol - 17 - valerat



Östradiol - 17 - undecylat



Polyöstradiolphosphat

Fig. 6: The most important estrogen esters used in therapy. They have protracted efficacy (except estradiol valerate orally). Polyestradiol phosphate is a polymerization product of estradiol and phosphate which is effectively protracted in injected form.

Diethylstilbestrol is synthesized from estrone by opening ring B and C and aromatizing, and adding a carbon group to ring D. Further modification of the stilbene molecule results in compounds having antiestrogenic properties (clomiphene, cyclofenil).

## Tests of estrogen effect in humans

As a reference for estrogen effect in humans, the proliferation dose for the endometrium in the castrated woman or in postmenopausal women (with atrophic endometrium) is used, proliferation of the atrophic vaginal epithelium in evaluation with the karyopycnotic index or Schmitt's degree scheme, and finally the width of the cervix, the amount, spinnability, and expression of the fern's phenomenon in the cervical mucus (e.g., Insler Score, Table 4). Furthermore, estrogenic activity is measured by the ability to inhibit the gonadotropin levels of FSH and LH or to suppress ovulation. A good test for estrogenic activity is also the ability of various estrogens to measure plasma protein liver production and thus blood levels of corticosteroid-binding globulin (CBG) or sex hormone-binding globulin (SHBG). Ethinylestradiol and, more rarely, mestranol are often used for estrogen therapy, more particularly in oral hormonal contraceptives, and in the treatment of cycle disorders with estrogen and progestogen preparations. In the treatment of menopausal symptoms, conjugated estrogens have been used for many years, which in addition to estrone sulfate contain equilin sulfate as well as 17 $\alpha$ -estradiol and equilin sulfate. Estriol is used as free hormone or as succinate (ester). Finally, preparations containing estrone sulfate and micronized estradiol and estriol have recently been on the market. In particular, by the micronization of estradiol and estriol crystals, oral activity and absorption of the hormones has been considerably enhanced. The proliferation dose of estradiol and estrone preparations is 30–40 mg in 14 days, the daily dose for menopausal symptoms 1–2 mg. Estradiol is converted to estrone in the intestinal wall, so that the main part of the estrogen circulating in the blood is estrone after oral administration of estradiol. Estradiol is also rapidly absorbed through the skin, through the vaginal epithelium, and rectally without conversion to estrone. An injectable preparation effective for 3–5 days is estradiol benzoate used at 1 and 5 mg doses, as well as estradiol dipropionate and estradiol valerate with a duration of action over 12–14 days. Finally, estradiol and polyestriol phosphate, a polymerization of estrogen and phosphate, strongly protracted (6–8 weeks) is effective, the phosphate is slowly cleaved by phosphatases of the liver, so that the free hormone can then take effect (Fig. 6). Diethylstilbestrol is no longer used.

Table 4: Cervix score (according to Insler)

	Assessment			
Parameter	0	1	2	3
Mucus	No	Little	Moderate	Plentiful
Spinnbarkeit	None	1–3	4–6	8 cm
Ferning	Absent	Low	Highly branched	Strong
Cervical dilatation	Closed	Questionably open	Slightly open	Well placed
<i>Assessment</i>	<i>Estrogen effect</i>			
0–3 =	Absent			



4-6 =	Low	
7-9 =	Medium	
10-12 =	Fully developed	

Glucuronide conjugates are cleared faster than sulfates by a factor of 100 (Levitz, 1965).

An essential part of steroids goes via the intestine. Little is known about the metabolism taking place there, for example due to the bacterial flora of the intestine. The skin is also an active estrogen-metabolizing organ.

### **Pharmacokinetics of oral estrogens**

Ethinylestradiol is hardly metabolized in the organism because the liver is unable to cleave off the ethynyl group at C17 in the  $\alpha$  position. As a result, the important positions C16 and C17 are not accessible for the metabolism. The 3-methyl ether of ethinylestradiol (mestranol) is active in the organism only after elimination of the methyl group to form ethinylestradiol. Both substances, in contrast to the natural estrogens, have a four to five times longer half-life in the organism (35 hours) and bind very tightly to the receptors of the target organs.

After oral administration of ethinylestradiol, the course of the plasma levels shows 2 phases. The first one, lasting about 8 hours, is characterized by a rapid increase and equally rapid decrease in the plasma concentration of ethinylestradiol (Figure 7). The peak is reached 1 hour after oral administration, the plasma half-life in this first phase is 7 hours. In the second phase, metabolism and excretion of ethinylestradiol proceed more slowly with a half-life of about 48 hours. The total amount of ethinylestradiol in plasma within 24 hours is 3.2% of the dose administered.

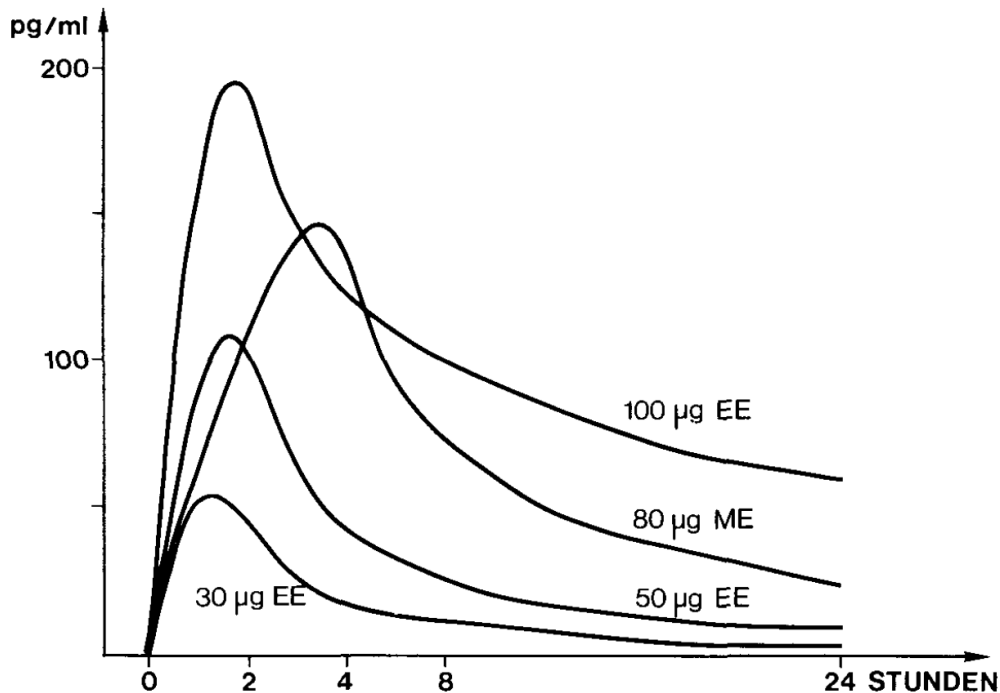


Fig. 7: Dose-dependent blood levels of ethinylestradiol (EE); mestranol (Me) is demethylated to ethinylestradiol.

After administration of mestranol, the peaks of this estrogen are lower than after ethinylestradiol. Plasma concentrations are more variable, the peak is not reached after one, but after two hours. More than 93% of ethinylestradiol in plasma is found in conjugated form. Metabolism proceeds essentially via hydroxylation at different carbon atoms. The 17-ethynyl or methyl groups are not attacked. The delayed peak concentration in the plasma after mestranol administration is attributed to the fact that the mestranol in the liver is demethylated at C3 and then converted to ethinylestradiol. This process is apparently important for the biological activity of the compound, as mestranol itself does not bind to the estrogen receptors in target tissues. About 50% of the administered dose of mestranol is converted to ethinylestradiol. The relative potency of ethinylestradiol to mestranol is 1.7:1.

Studies on the metabolic clearance of ethinylestradiol have shown that after oral or intravenous administration, 23–43% (M = 34%) of urinary radioactivity is excreted within 24 hours. The biological half-life of the radioactivity of ethinylestradiol or its metabolites ranged from 19 to 40 hours (M = 27 hours). 36% of the radioactivity is found in unconjugated form, 46% is extractable after enzyme hydrolysis and probably conjugated. These are predominantly glucuronides, only 11% sulfates. Excretion in the stool amounts to about 30% of the administered dose in unconjugated form.

The clearance of mestranol from the blood is biphasic with an initial rapid phase and a second, longer lasting, metabolic phase. The half-lives of both phases are very different, the first phase is between 2.4–24 minutes, the second between 97–2,420 minutes.

In vaginal epithelium and endometrium, mestranol is slightly less potent than ethinylestradiol (1.7:1). Also the suppression of FSH shows the same effect ratio in favor of ethinylestradiol. Ethinylestradiol is also more effective than mestranol in stimulating serum proteins.

Many of these metabolic studies are of animal experimental nature. It has become accepted for the woman that the conversion of mestranol to ethinylestradiol does not significantly affect the biological potency of these estrogens. Goldzieher et al. (1975) found in women no biological differences of the two estrogens in terms of endometrial histology and ovulation and gonadotropin inhibition.

## **Progesterone, progestogens**

### **Historical overview**

Fellner & Herrmann (1915) prepared extracts from ovarian tissue, animal corpora lutea, and placenta containing a substance that caused the transformation of uterine mucosa. Other functions have been known for some time, such as the inhibition of follicular maturation in the ovaries during pregnancy by the corpus luteum (Beard & Prenant, 1897), or were later examined in more detail, such as the reduction of uterine tone in the rabbit and the loss of the uterine reaction to pituitary (oxytocin) by Knaus and others.

The search for the hormone of the corpus luteum, especially the investigations of Frankel on rabbits were trend-setting (1907 and 1910). This investigator extirpated the corpora lutea of rabbits at different times of pregnancy and then regularly found abortions or resorption of the fetus plants. Building on these investigations, Corner & Allen (1929) extracted the hormone from porcine ovaries. They were able to prevent the onset of miscarriage in luteoectomized rabbits and even implant freshly fertilized eggs and maintain and promote pregnancy as it progresses normally. Clauberg was able to show that progesterone after estrogen pretreatment exerts typical effects on the endometrium of the rabbit uterus in the sense of transformation. On this basis, he developed a qualitative and semi-quantitative test for progesterone action. This test was later further improved by McPhail and McGinty (1933, 1934) with intrauterine administration of the substance and semi-quantitative graduation, and finally by Elooker & Forbes (1947). This has facilitated the search for progesterone-active substances and their determination in body fluids. The effect of progesterone on the breast was studied by Turner in 1937.

In 1929 Knaus postulated the following functions of the corpus luteum on the basis of the present findings:

1. Transformation of the uterine mucosa;
2. Immobilization of the uterine muscles;
3. Pregnancy maintenance;
4. Growing the mammary gland acini with subsequent milk secretion;
5. Suppression of follicle maturation and ovulation.

### **Purification**

Progesterone was prepared according to preliminary work by Herrmann and Fellner from corpora lutea, Clauberg, Slotta, Ruschig, Corner, and finally isolated by Allen, Hartmann, and Wettstein & Butenandt (1934) and elucidated in its constitution.

It was detected in pregnant blood by Phillipp, in the placenta of Adler, de Fremery, & Tausk, as well as by Mazer and Engelhart's adrenal cortices. Loewe & Voss found it in the urine of a woman in the premenstrual phase and during pregnancy.

The isolation of progesterone was technically difficult. Pig porcine corpora lutea were used for these studies as they were available in large quantities. In 1934 Butenandt described the first isolation of progesterone-active substances from 1 ton of ovaries from about 80,000 sows. From this, about 20 grams of purified extract were prepared.

## Synthesis

Only in 1934 could Slotta determine the correct structure of progesterone. At the same time Butenandt reported on the full synthesis of this hormone. Butenandt and his group received the Nobel Prize in 1935 for the performance.

Inhoffen & Hohlweg prepared ethinylandrostenediol by addition of acetylene to dehydroandrosterone, which produces ethinyltestosterone (pregneninolone) by oxidation of the secondary alcohol group at C3 to the keto group. This is orally active, has no androgenic activity, and has 1/3 of the activity of progesterone. For the first time oral progestogen therapy was possible with this product.

## Progestogen therapy

The first attempts at progesterone therapy showed that progesterone is practically inactive orally. Parenteral doses are very effective. Kaufmann (1933) succeeded in a castrated woman after estrogen pretreatment to achieve a secretory transformation of the proliferated endometrium by intramuscular injection of progesterone. Ober (1950) and Zander (1960) found that for full secretory conversion about 200 mg in 14 days is required.

Further development of parenteral depot therapy has been attempted by developing progesterone pellets and crystal suspensions (Miescher et al., 1944; Schildbach, 1948; Plotz, 1949). This possibility was further improved by the creation of combinations of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone with fatty acid esters (e.g., caproate) (Junkmann, 1954). More recently, rectal, vaginal, and percutaneous progesterone forms are also used (which are fully effective due to almost complete absorption).

Great advances in the oral application of progestogens have been initiated by studies by Ehrenberg, who were able to cleave the C19 methyl group of the biologically inactive isoprogestosterone, thereby producing a progestogen-active compound. In 1950, Birch synthesized 19-nortestosterone, which lacks the methyl group at C19. Since then, 19-norsteroids have become an important group in oral progestogen therapy. In 1951, Djerassi & Rosenkranz synthesized 19-norprogesterone. Djerassi made a number of 19-norsteroids, including 17 $\alpha$ -ethinyl-19-nortestosterone (norethindrone, norethisterone), which were orally potent. Colton and coworkers synthesized norethynodrel. These substances were first used by Pincus and others for oral contraception.

Another step forward was the discovery by Rüssel Marker, who discovered in the jungle of Vera Cruz, Southern Mexico, that the roots of the Cabaza de Negra contain diosgenin, a naturally occurring steroid that was structurally well suited as a starting point for the synthesis of steroid hormones. From this rapidly larger amounts of progesterone were synthesized. Rosenkranz also extended the syntheses to testosterone and estrogen. In particular, Djerassi has developed methods to produce large amounts of norethisterone from methoxyestradiol, which is very easily producible via diosgenin. In 1963, Smith and coworkers carried out the first total synthesis of 19-norsteroids. Norgestrel became one of the most

important oral progestogens. Further synthetic steps led to levonorgestrel, gestodene, desogestrel, and norgestimate.

### **Therapeutic indications**

After Schering–Kahlbaum's first progesterone preparation was produced in Berlin, Kaufmann (1932), later Buschbeck, Clauberg, Loeser, Damm, and H. O. Neumann proved that treatment for amenorrhea (after follicular hormone pretreatment) is possible through progesterone injections. However, they only treated for 5–7 days, so too short. The estrogen–progestogen therapy in sequence for the proliferation and transformation of the endometrium was called the Kaufmann Scheme. The scheme was also used by Buschbeck for the treatment of genital hypoplasia. Clauberg & Erhardt recommended progesterone substitution in anovulation (1938) and even achieved pregnancies in sterility. The treatment of oligo- and hypomenorrhea with progesterone was proposed by Kehrer (1937). The hemostatic effect of progesterone was described by Kaufmann (1953). Progesterone bleeding was thoroughly studied by Zondek (1942) and Masters (1950).

The treatment of endometriosis was inaugurated by Kistner (1960). From him also come the proposals of treatment by estrogen–progestogen pseudopregnancy with increasing doses and by means of a progestogenic long-term therapy.

### **Pregnancy**

The treatment of impending abortions with progesterone is based on the investigations of Frankel, Fels, Corner & Allen, and of Knaus, Courier, & Czapo.

Progesterone allows the implantation of the egg and its further development (Frankel, 1903). Progesterone receives the pregnancy (Fels, Corner, & Allen, Courier, 1929) after removal of the corpus luteum. It prevents the effect of oxytocin on the uterus (Knaus, 1929). Progesterone calms uterine muscle through direct local action (Czapo, 1956) by lowering the action potential, promotion of actomyosin formation, and by inhibition of the  $\beta$ -receptors of the myometrium.

Guterman (1944) worked on the decrease in progesterone and pregnanediol levels. Clauberg (1936) was the first to report the preservation of pregnancy after two miscarriages by progesterone in admittedly low doses. Later, progesterone crystals (Plotz, 1949) or the orally active pregnenolone (Henry et al., 1950) were used. The earliest attempts to temporarily inhibit ovulation by hormones can be traced back to Haberlandt (1921), who showed that ovarian transplantation of pregnant animals to mature rodents led to limited sterility of the animals with transplanted ovaries. This effect was attributed to the high content of transplanted ovaries of corpus luteum hormone. The shift and suppression of ovulation by estrogens can be traced back to Hauptstein (1932) and Tietze (1936). In 1940 and 1941, Makepeace and coworkers administered progesterone to rabbits and reported that progesterone inhibited coitus-induced ovulation.

Von Massenbach (1941) and Bickenbach & Paulikovics (1941) reported inhibition of follicular maturation with progesterone in women by inhibiting the secretion of gonadotropins. This procedure was followed by a brilliant continuation of contraceptive estrogen–progestogen therapy by Pincus and others (1956).

### **Biosynthesis and metabolism of progestogens**

Progesterone is produced in the ovary from acetate, cholesterol and  $\Delta^5$ -pregnenolone in granulosa cell tissue. The amount of progesterone in the corpus luteum of menstruation or pregnancy is between 10 and 90  $\mu\text{g}$  per corpus luteum or 0.6–4.9 mg/100 g of wet tissue.

The progesterone production rate in the luteal phase is 30 mg per day. In the follicular phase it is about 4 mg/24 h. After oophorectomy it is 1.2 mg/24 h, and after oophorectomy + adrenalectomy it is very low at <0.3 mg/24 h (Table 5).

Table 5: Progesterone production rates\* in humans

			mg/Tag
Women	Follicular phase Luteal phase Pregnancy	1st trimester 2nd trimester 3rd trimester	3–5 20–30 55 100 190–300
Men			3
MCR	Cycle and pregnant women	2200 L/day	

\* Methods:

Progesterone and pregnanediol recovery rate

Isotope dilution

Continuous infusion equilibrium method (steady state)

Progesterone is converted to pregnanediol via pregnanolone and excreted as a glucuronide conjugate (Figures 8 and 9).

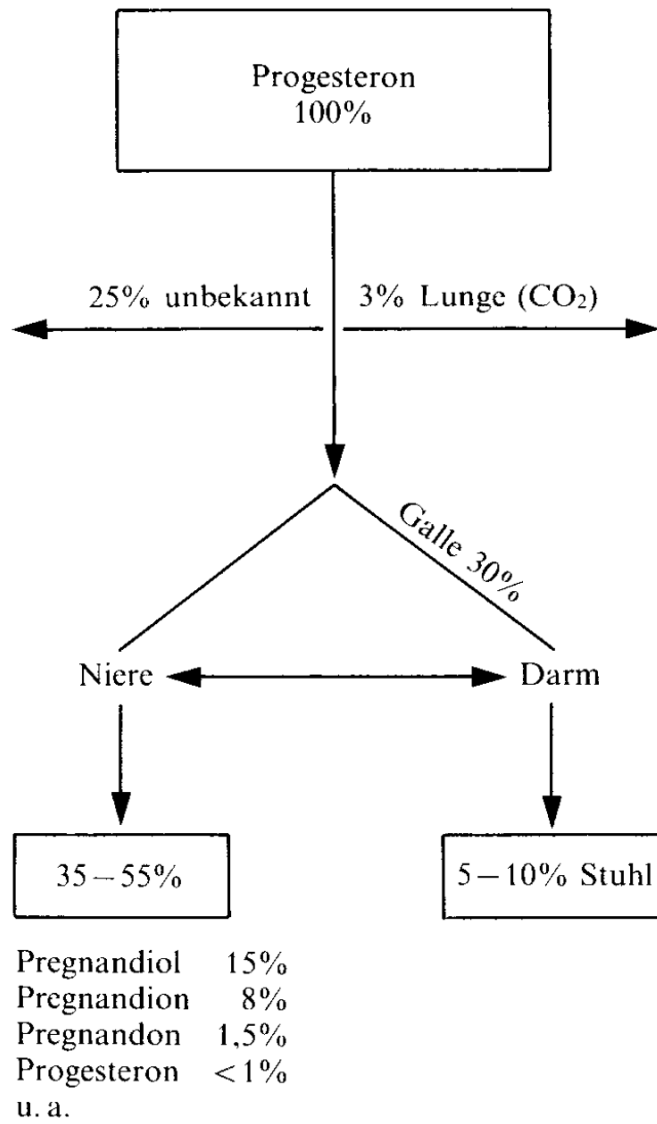


Fig. 8: Distribution of progesterone in the organism and excretion.

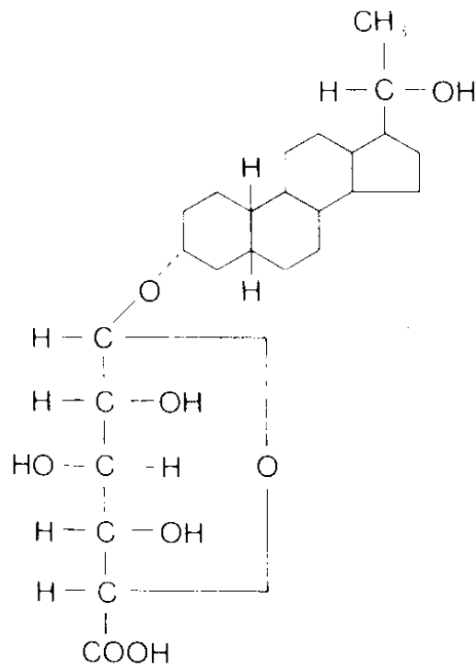


Fig. 9: Pregnanediol glucuronide.

## Definition of progestogens

Synonyms are the terms gestagens, progestogens, and progestins. As the names suggest, these are hormones with the main effect of ensuring the undisturbed development of pregnancy. Progestogens are therefore substances which cause secretory changes in the proliferated endometrium and which in certain species receive pregnancy after oophorectomy. Near the time of the birth, progestogens can for the most part delay the onset of labor.

## Structure

One distinguishes between natural and synthetic progestogens. Natural progestogens include progesterone and  $20\alpha$ - and  $20\beta$ -dihydroprogesterone (Figure 10). The 6-hydroxylated metabolites are also biologically active. Progesterone does not have as many systemic effects as the estrogens. Its action essentially affects the organs of reproduction, but it does appear to have some antialdosterone activity and should also be involved in immunosuppression in pregnancy, preventing rejection of the allograft in pregnancy. Best known is the thermogenic effect of progesterone on basal body temperature, which is influenced by the temperature center in the hypothalamus and the constriction of small vessels (arterioles), whereby heat conduction and heat radiation are reduced.



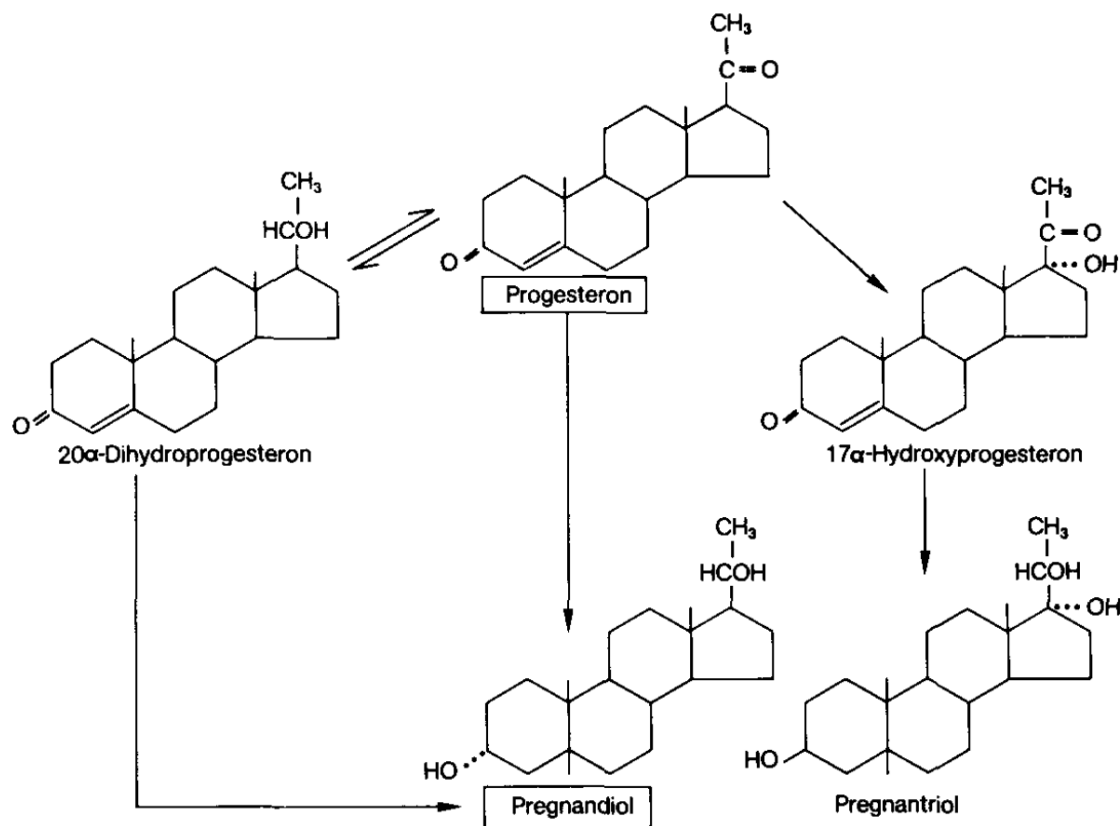


Fig. 10: Progesterone metabolism.

The synthetic progestogens are derived according to their structure either from 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone or from nortestosterone (estrenol). The introduction of an ethynyl group at C17 already causes a significant loss of androgen activity and increased oral activity. In addition, removal of the C19 methyl group at atom C10 enhances the oral activity of the molecule and further reduces androgen activity.

### 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone derivatives

The introduction of a 17-hydroxy group into the progesterone molecule causes inactivation of the progestogenic effect. Upon introduction of an ester at this site, for example 17 $\alpha$ -acetoxyprogesterone, moderately strong progestogen-active substances are formed. Extension of the alkyl chain results in the production of long-acting progestogens for parenteral use, such as 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone valerate and caproate. The 6-methyl analogues such as medroxyprogesterone acetate or the chlorine substitution at C6 and the introduction of a double bond between C6 and C7 leads to the development of megestrol acetate and chlormadinone acetate, which are very potent progestogens. Both modifications were extended by the introduction of a cyclopentyl enol ether to C3 (quingesterone). Another class is the retroprogesterones. They differ from progesterone in that the C19 methyl group is in the alpha instead of the beta position (dydrogesterone). These compounds have only a very weak anti-ovulation effect and also do not increase basal temperature, although they cause a full secretory conversion of the uterine mucosa. The change of the spatial orientation at C19 leads to a dissociation of the peripheral and central effects of a progestogen.

## **Nortestosterone (estrenol) derivatives**

Finally, nortestosterone preparations were developed. They usually have a slight androgenic effect and a strong antiestrogenic effect. These include norethisterone and its acetate and norgestrel. Some progestogens have antiandrogenic effects. In particular, changes to C1 and C2 are crucial for this part of the biological spectrum.

Antiandrogenic effect: the  $17\alpha$ -OH-progesterone derivative chlormadinone acetate is a relatively weak antiandrogen. Its  $1,2\alpha$ -methylene analogue, cyproterone acetate, is the strongest known antiandrogen to date and is also a potent progestogen. Interestingly, free cyproterone is without progestogenic effect.

## **Progestogen testing in animal experiments**

Progestogenic activity is biologically tested in animal experiments with the Clauberg test. Immature female rabbits are pretreated with estrogen and then receive the test compound orally or by injection. The transformation can be assessed according to the McPhail standard (0 = no glandular development, up to +4 maximal glandular development). Active compounds are compared in dose ranges that produce a +2 to +4 test. In a variant of the Clauberg test, the hormones are administered directly into the uterine lumen of estrogen-pretreated castrated rabbits (McGinty test). This test is especially sensitive. In the pregnancy maintenance test, the substance to be tested is administered to castrated pregnant rats. If the tested compound is a progestogen, it prevents ejection or resorption of fetuses as a result of oophorectomy. In pregnant rats before delivery, a progestogen delays the onset of labor for several days, but such effects can also be achieved by prostaglandin inhibitors. The inhibition of pituitary gonadotropins by a progestogen is studied in the mouse or rat parabiosis test. Most progestogens inhibit coitus-induced ovulation in female rats by inhibiting the hypothalamic–pituitary system, but do not block direct ovulation nor HCG administration. For progestogens, a long-term study on mammary tissue in animal experiments is also required today. However, past experience has shown that beagle dogs are unsuitable for the assessment of progestogen activity as they have a very high spontaneous carcinoma rate and in principle react differently than humans. These studies should therefore be performed on primates, if possible.

## **Tests of progestogen effect in humans**

The most important criterion is the conversion of the proliferated endometrium into a secretory mucosa either in castrated or in postmenopausal women pretreated with estrogens. The estrogen is given for 14 days alone in the full proliferation dose, then the estrogen in the same dose with the progestogen for at least 12 days in the 2nd phase. The evaluation is carried out by microscopic examination of the endometrium, in particular by observation of the secretory changes in the glands and the achievement of a pseudo-decidual reaction in the stroma of the endometrium. The semi-quantitative evaluation is carried out according to the data of Pincus: progestogenic activity can also be determined by vaginal cytology, namely by the decrease in the pre-existing karyopyknosis and acidophilic index and the appearance of folded basophilic vaginal cells in clusters. Likewise, the disappearance of the fern structures in the cervical mucus and the reduction in the amount and structure of the cervical mucus can be used for the assessment. It is also necessary to control the behavior (increase) of basal body temperature. Greater importance has been attained in recent years of the standard delay test (according to Greenblatt, Table 6). The basis of these tests is the fact that removal of the corpus luteum at any time after ovulation achieves uterine bleeding within 48 hours and that normal menstruation is due to withdrawal of endogenous progestogenic activity. The administration of the test substance to be assessed begins on

the 20th day of a regular 28-day cycle or 6–7 days after ovulation with evaluation of basal body temperature. The administration is then continued for 3 or 4 weeks. If the administered substance is an effective progestogen, the expected bleeding during this time is suppressed and does not appear until 2 or 3 days after cessation of the progestogen.

Table 6: Relative potency of various progestogens in the menstrual shift test (Greenblatt, 1958; Swyer 1962)

Substance	Potency in percent
Medroxyprogesterone acetate	100
Norethisterone	130
Chlormadinone acetate	200
Lynestrenol	270
Norethisterone acetate	270
Ethinodiol diacetate	2000
d-Norgestrel	4000

As a result, and by the different dose ratios at constant estrogen dose, the relative effectiveness of progestogenic substances can be determined quite well.

### **Pharmacokinetics of oral progestogens in humans**

Since progesterone is barely effective orally, a large number of oral and parenteral progestogens have been developed. Since these are very different in structure and metabolism, only very general information can be given here. After oral administration, in which 30–70% are absorbed, the peak of radioactivity in plasma occurs after about 2–4 hours. The residence time is consistently very long. Half-lives of 36–40 hours were noted (Figure 11).

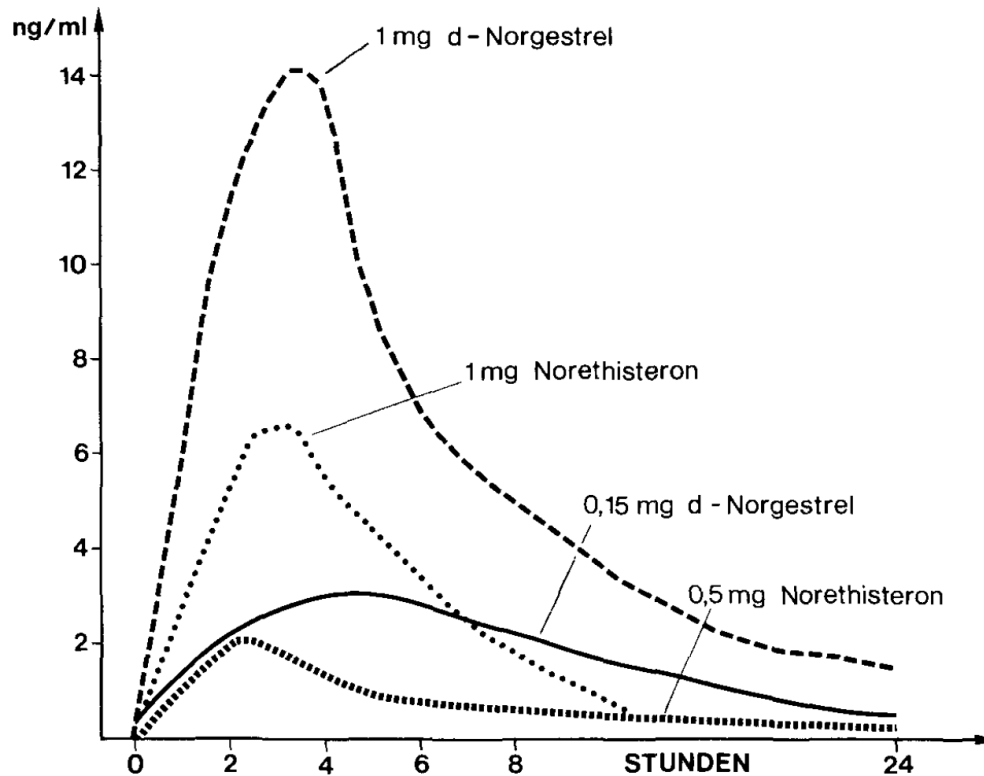


Fig. 11: Blood level curve after oral administration of norgestrel (in 2 doses) and norethisterone.

The substances are mainly altered by hydroxylation. The  $17\alpha$ -ethynyl group is not split off. Lynestrenol is mostly converted to norethisterone. Contrary to previous investigations, ring A does not appear to be metabolized to any significant extent. The acetate group is partially cleaved off. The oral progestogens show a high protein binding in the plasma. Partial storage takes place in fatty tissue. 30–45% of most oral progestogens are excreted as glucuronide and 20–30% as sulfate (Figure 10). Only a very small proportion appears as a free steroid in urine (1–4%). 20–30% are excreted in feces, but are largely altered by intestinal bacteria (Figure 8).

The caproic acid esters of  $17\alpha$ -hydroxyprogesterone and  $17\alpha$ -OH-19-norprogesterone are not hydrolyzed in the body. Ring A and B are split extensively. Metabolism does not seem to differ significantly from that of structurally similar oral progestogens (Fotherby, 1975; Breuer, 1977). From medroxyprogesterone acetate in the organism, the acetate is cleaved off and this compound predominantly acts as a free steroid.

## Mechanism of action of steroid hormones

Hormones do not affect all cells of the organism, but only the cells of certain target organs. These have largely specific hormone receptors and thus the ability to bind their associated hormones, accumulate, and undergo intracellular transport. This is explained by the example of the estrogen effect (Fig. 12a,b). Estrogen receptors on the cell membrane and in the cell fluid (cytosol) transport the estrogen into the cells of the target organ and bring the estrogen to the cell nucleus. The steroid hormone acts in the nucleus and that on the genetic material. The genetic information is stored in the chromosomal

deoxyribonucleic acid (DNA). Repressors, small protein molecules, block the exposure and thus the readability of this information at rest. However, the hormone entering the nucleus binds this repressor and thus releases the chromosomal DNA. In this way, binding of messenger ribonucleic acid (mRNA) is induced by transcription of the enzyme RNA polymerase (transcription). Newly formed mRNA migrates into the extranuclear space and attaches itself as a template to the ribosome of the endoplasmic reticulum (translation). In this way, the synthesis of specific proteins is effected there. The receptor molecules are degraded or resynthesized. In the synthesis of proteins that stimulate, for example uterine growth, estrogens have a stimulating effect, while progesterone has an inhibitory effect. Progesterone also reduces the number of estrogen receptors and stimulates the enzyme 17 $\beta$ -oxidoreductase, which stimulates the conversion of estradiol into estrone, a less potent estrogen. This is one of the mechanisms by which progesterone limits the duration and quantity of estrogen activity.

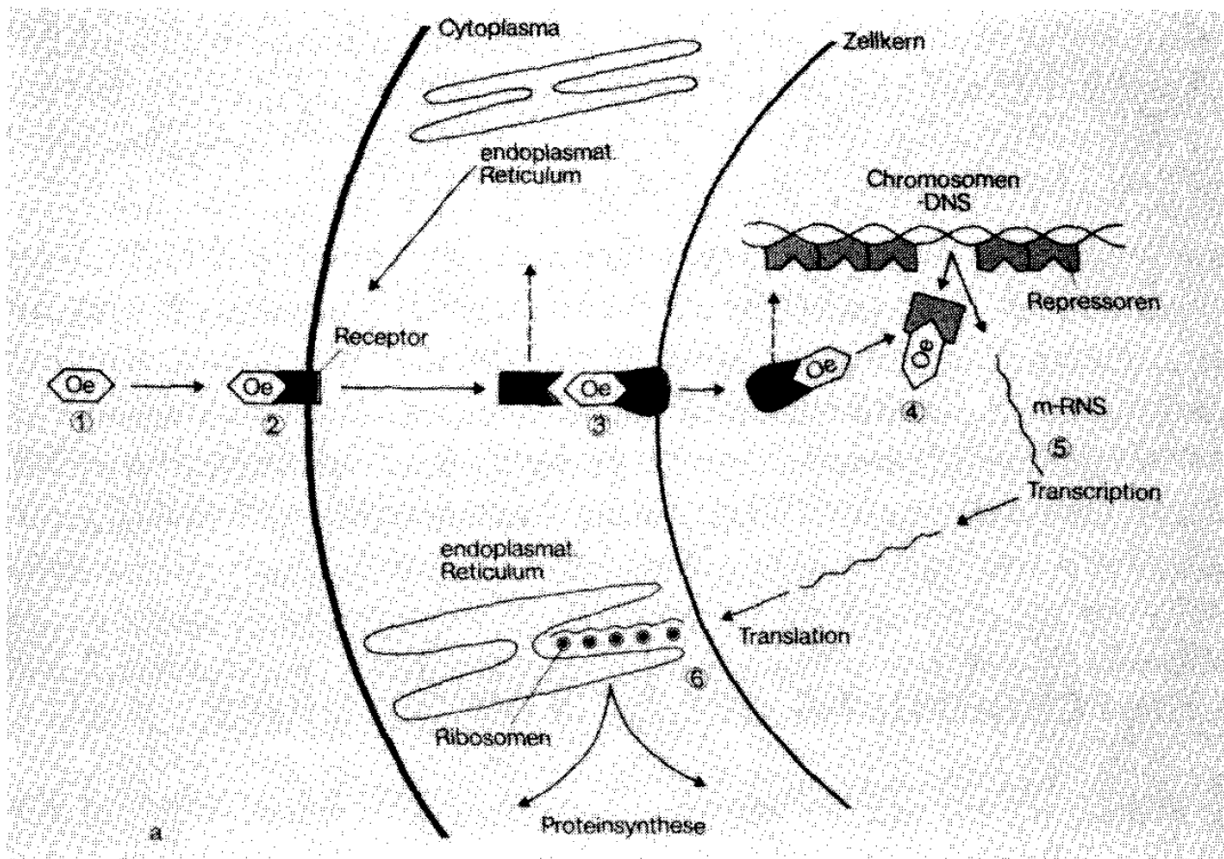


Fig. 12a: Present (partly hypothetical) ideas on the mechanism of action of steroid hormones in the cell, illustrated by the example of estrogens. 1 = estrogen molecule approaches the cell; 2 = estrogen is bound by the receptor of the cell wall membrane, transported through the cytoplasm; 3 = estrogen is bound by the receptor of the nuclear membrane, transported through the nucleus; 4 = the estrogen receptor complex triggers chromosomal DNA repressors; 5 = formation of messenger RNA and transcription; 6 = attachment to the ribosomes of the endoplasmic reticulum and protein synthesis.

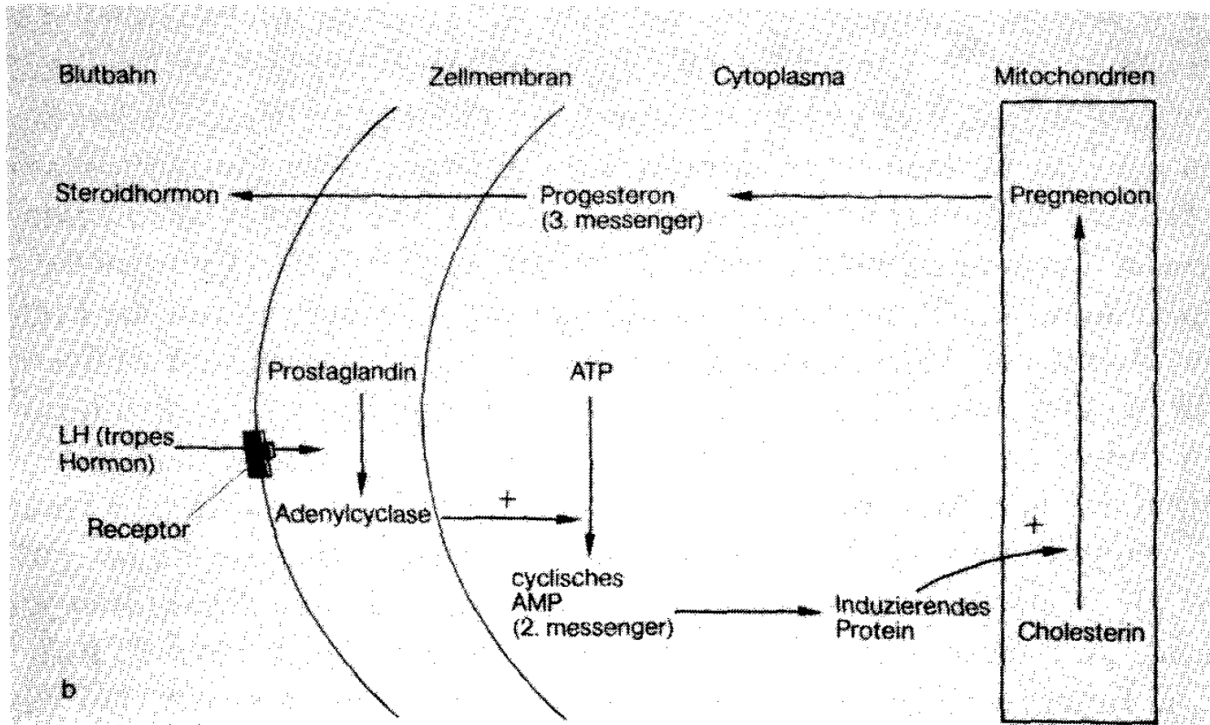


Fig. 12b: Mechanism of action of tropic hormones, for example LH on the cell.

In addition, there are apparently still some other mechanisms of action of estrogens that do not act via the genome and also a series of intra- and extracellular secondary processes. These include the rise of phospholipids and the stimulation of enzymes such as isocitrate dehydrogenase and serine dehydratase. Estrogen-induced histamine release from mast cells appears to be the cause of increased extracellular water and sodium uptake. The release of acetylcholine by estrogens seems to be the cause of the hyperemia of target organs under estrogenic action. These and the concomitant permeability changes cause an accumulation of glucose and amino acids in the cell.

## Antiestrogens

Antiestrogens are compounds that compete with estrogens for binding to the estrogen receptors, especially in the hypothalamus; they are sometimes even weak estrogens or they have no estrogenic effects. As a result, they cause a reactive increase in FSH and LH release. Substances that target other sites of estrogenic activity, such as progestogens or substances that block RNA protein synthesis, cannot be considered antiestrogens in the strictest sense.

The antiestrogens may have steroid or non-steroidal character. The group of steroids includes the inhibited estrogens (impeded estrogens) such as 16- or 17-epiestriol. More important and usually more effective are the nonsteroidal antiestrogens derived from diethylstilbestrol or chlorotrianisene, such as clomiphene, clomiphene citrate, cyclofenil, tamoxifen, and nafoxidine, derivatives of diphenylethylene (Figure 13). The antiestrogenic effect is used essentially to induce ovulation in anovulatory cycle disorders (Stein–Leventhal syndrome, post-pill amenorrhea) or anovulatory sterility not due to hyperprolactinemia or pituitary insufficiency. Antiestrogens may also be useful in conditions of true

overproduction of estrogens or unilateral estrogen production, e.g. occasionally in premenstrual syndrome or mastodynia, when progestogen deficiency is absent. Finally, antiestrogens such as tamoxifen are given in the treatment of mammary and endometrial cancer as well as ovarian carcinoma. Remission is apparent in about 30% of patients. Experiences in a larger patient population, especially studies that described a correlation of the efficacy of antiestrogens to the presence of estrogen receptors in these cancers, are now available. Recently, antiestrogens have also been used in prostate, renal, colon, and hypernephroma as well as male sterility. The dosage is generally  $2 \times 10$  mg per day. If tamoxifen is ineffective, then even with nafoxidine no success can be achieved.

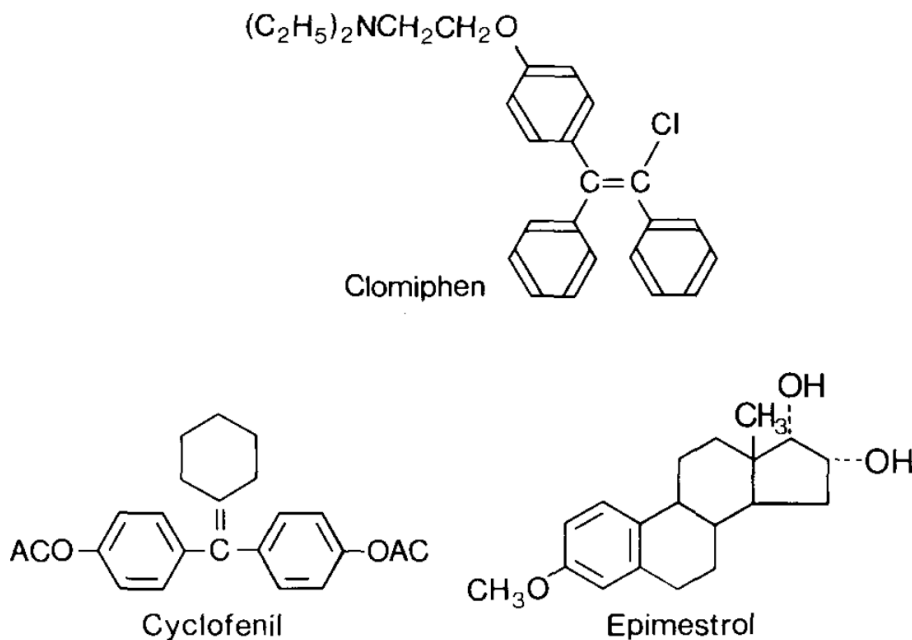


Fig. 13: Antiestrogenic ovulation stimulation.

## General principles of pharmacokinetics of sex hormones

### Absorption

Hormones or drugs supplied to the organism are metabolized and excreted. The term half-life refers to the period of time in which 50% of the amount of a substance present in the body is excreted or the concentration measured in blood or plasma drops to half. During the second half-life 50% of the remaining 50% is again eliminated, which is now 25%. This concentration drop gives a precipitation function on a linear scale. For better evaluation, therefore, one brings these mathematical relationships in a linear form in that the concentration curve is drawn on semi-logarithmic paper. From the angle of inclination of this line and a logarithmic conversion factor, the half-life can then be easily calculated. It is clear from the above that about 4–5 half-lives pass before a substance supplied has left the body reasonably completely.

The ideal case of continuous therapy is infusion. During infusion, a certain proportion is constantly eliminated in proportion to the administered or existing drug. Again, it takes about 5 half-lives until the equilibrium between import and export has come to an end, i.e. the so-called "steady-state level" has

been reached. This remains constant, provided that the dose remains the same. If the dose is increased or decreased, it will again take about 5 half-lives until the new, now higher or lower equilibrium concentration is reached (Figure 14).

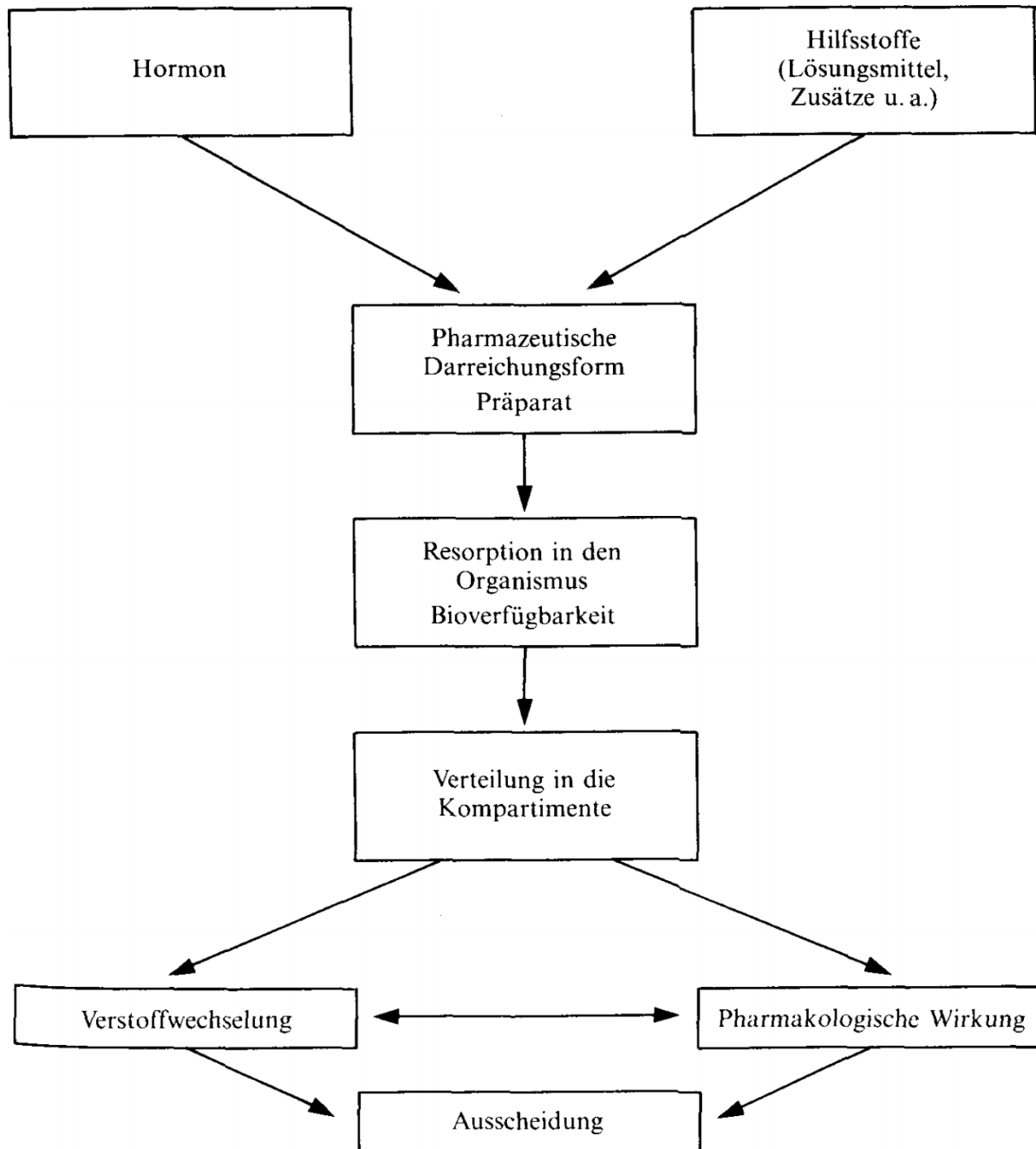


Fig. 14: Absorption, reabsorption, distribution, metabolism, and excretion of a hormone preparation.

Most medications are given orally as tablets or pills in practice, one to three times a day. This results in fluctuations during a dose interval.



## Distribution

After absorption in the gastrointestinal tract, more or less high percentages of the drug are absorbed into the body. Rapid absorption often leads to high peaks, followed by a steep drop in blood plasma concentration. Again, it takes 5 half-lives to reach steady state. The often too long period until reaching steady state can be shortened by the administration of a higher starting dose. The fluctuations of the drug or hormone levels can be reduced by administering the same daily dose at shorter intervals in sub-quantities. If excretion occurs slowly, e.g., for more than 24 hours, accumulation may occur. This is the case, for example, with daily administration of hormone preparations such as ethinylestradiol or oral progestogens, which have a half-life of between 38 and 40 hours. The occurrence of accumulation thus depends solely on the half-life and the dosing interval. If the half-life ( $T_{1/2}$ ) is correspondingly long, then there is only a small increase, while a considerable dose accumulation occurs at a shorter dose interval. The so-called *elimination half-life*, a frequently used term, is not only dependent on excretory processes but also on distribution processes. That is, the drop in plasma concentration can be due to either a true excretion or by a flow of the drug into various tissues, what is referred to as *distribution*.

## Enzyme control

The conversion of these endogenous substances is, with few exceptions, subject to the control of certain enzymes that determine the activity and rate of metabolic reactions. For the majority of substances to be metabolized more than one metabolic pathway is possible. Most medications and even the hormones still have biologically active metabolites, which are usually secreted more slowly than their starting products. The type and amount of metabolites formed, the metabolic pattern, is critically dependent on the individual enzyme activities. These are not constant sizes, but can be influenced by numerous genetic, physiological, and environmental factors as well as other drugs or hormones. Differences in the genetic engineering of enzymes are often the reason for a different metabolism of the same substances in different animal species (species differences) or in different individuals of the same species (pharmacokinetics).

Physiological factors may include age, sex, nutritional status, disease, and, as environmental factors, other drugs or contaminants that stimulate or inhibit enzymes. A well-known example of this is the acceleration of the metabolism of sex hormones (e.g., the pill), barbiturates, analgesics, and other drugs that induce metabolizing liver enzymes (hydroxylases). The enzymes directly involved in the metabolism of hormones act on certain points of the hormone. They often have a configuration that the hormone fits into like a lock in a key. Depending on the nature of the enzyme, various products from the intermediary metabolism are consumed, for example NADPH, activated sulfuric acid, glucuronic acid and others. Most of the enzymes in the liver are bound to the structures of the endoplasmic reticulum. This is a branched tube system in the cytoplasm, which in places is connected with the membrane of the cell nucleus. Especially in the vicinity of the nucleus, it is seen with electron microscope images as a stacked structure of fine membranes, which is covered with chromosomes and is referred to as a "rough" endoplasmic reticulum. Here, especially the biosynthesis of proteins takes place. In the non-chromosome-containing "smooth" endoplasmic reticulum, the tube systems are often less stringent and appear on average through the cells as a system of ducts and vesicles in tubular or reinforced form. There are already more than 50 enzyme activities known in the liver today.

Because of the distribution of the enzymes to different subcellular areas, enzyme activities can be separated. Homogenizing liver tissue under appropriate conditions breaks up the hepatocytes and

releases the cell contents. The network of the endoplasmic reticulum is thereby torn and the fragments can be obtained together with free ribosomes as microsomes from the homogenate by stepwise centrifugation. At low revolutions (about  $200 \times g$ ), the nuclei are first centrifuged together with undamaged cells. From the supernatant (at about  $9,000 \times g$ ), the mitochondria are sedimented. From the  $9,000 \times g$  supernatant at  $100,000 \times g$  the microsome fraction is obtained as sediment. The  $100,000 \times g$  supernatant contains the enzymes dissolved in the cytoplasm. Oxidizing enzymes oxidize the substrates by removing hydrogen or electrons. The oxygenases cause the incorporation of oxygen into the substrate to be oxidized. Oxygenases incorporate both atoms of one oxygen molecule, monooxygenases only one, while the other is reduced to water. Intracellularly, the monooxygenase system is located in the membranes of the endoplasmic reticulum. This enzyme system is referred to as cytochrome P450-containing monooxygenase because of its content of certain cytochromes. The substrate specificity of the cytochrome P450 monooxygenase system is low and is explained among other things by the existence of several enzyme forms. The performance of this specific monooxygenase can be increased or decreased *in vivo*, such as *in vitro* by many foreign substances. This is called induction or inhibition. These processes are important for drug–hormone interactions.

As the reducing enzyme, aldehyde–ketone reductase is particularly important, especially for aromatic ketones. It occurs in the liver and adrenal cortex and requires NADPH for its effects. The most important hydrolyzing enzymes are esterases and epoxide hydratase. Epoxies are increasingly being found as metabolites of aromatic substances and often show cytotoxic, mutagenic, or carcinogenic properties. The activity and substrate specificity of the epoxide hydratase is therefore of particular importance for the "detoxification" of such reactive metabolites.

## Conjugation

The most important conjugated enzyme is the microsomal UDP-glucuronyltransferase. It transfers the glucuronic acid residue from the uridine diphosphoglucuronic acid (UDPGA) formed in the intermediate metabolism to numerous exogenous and endogenous substances with formation of glucuronides.

Glucuronidation is the most common conjugate reaction. It can be made up of numerous functional groups (alcoholic, phenolic hydroxyl, carboxyl, sulfhydryl, and amino groups). Glucuronyltransferase activity and UDPGA are present in numerous other tissues except in the liver.

UDP-glucuronyltransferase has several forms that differ in substrate specificity, in pre- and post-natal activity development, in kinetic behavior, in pH optimum, and in sub-microsomal distribution on rough and smooth endoplasmic reticulum.

The inducibility of this enzyme, e.g., by phenobarbital, can be used therapeutically, such as in infants with hyperbilirubinemia to overcome perinatal weak glucuronidation for certain hormones as well as for bilirubin and thus to reduce the risk of kernicterus. Many foreign substances, in particular the steroid hormones with alcoholic or phenolic hydroxyl groups, and also some amines, are conjugated by a sulfotransferase to sulfuric monoesters. The sulfate radical is thereby obtained in activated form as 3'-phospho-adenosine-5'-phosphosulfate (PAPS) from the intermediary metabolism. Because of the limited sulfate pool, sulfation of contaminants can easily lead to disruption of the sulfation of endogenous substances (e.g., hormones).

The sulfotransferase dissolved in cytoplasm has not hitherto been obtained in pure form. During enrichment, however, different enzyme specificities could be separated from each other, so that today the occurrence of phenol, alcohol, steroid, and other sulfotransferases is assumed. Metabolism of aromatic amines often involves the soluble N-acetyltransferase (NAT) of the liver and other tissues, especially the kidney. It requires acetyl coenzyme A, whose acetyl group transitions intermediately to the enzyme and then to the substrate. Some aromatic substances are also excreted as acetylcysteine derivatives. The cysteine is derived from glutathione, which binds to the substrate using glutathione S-transferase. Some of the hormones are excreted in bile and eliminated in feces.

The majority is reabsorbed from the small intestine and undergoes multiple enterohepatic circulation through further metabolism. The excretion of water-soluble conjugates occurs via the kidneys through glomerular filtration and/or tubular secretion. A part of the conjugates can also be reabsorbed back tubular.

## Principles of hormone therapy

Hormones are endogenous organic substances that influence the morphology, metabolism, and function of their target organs as well as the general metabolism in small quantities as effectors of control loops.

Endocrine therapy is often not using the natural hormones, but their derivatives or synthesized hormone-active substances, since they are sometimes cheaper to produce, often have a greater oral activity or act more protracted.

Hormone therapy allows for causal thinking in the categories of cause and effect. A prerequisite for the successful treatment with hormones is therefore a clear idea of the type of the present disorder, the mode of action of the hormone, and the expected reactions of the organism.

There are basically three ways to treat with hormones. The indication for each of these procedures results from the diagnosis and the treatment goal.

### 1. Substitution

Replacement of missing hormones by external supply. This approach is in absence, underfunction, dormancy, or malfunction of the endocrine gland in question. Substitution is generally not expected to correct the underlying disorder, but all symptoms are consistently eliminated during the period of substitution.

*Example:* Cyclic treatment with sexual steroids in gonadal dysgenesis (Turner syndrome). Substitution with corpus luteum preparations in corpus luteum insufficiency. Not infrequently, the substitution must be lifelong, for severe gonadal defects or early oophorectomy are lifelong.

A special form of substitution treatment is conditioning or "priming" therapy.

*Example:* Previous administration of estrogen first allows the target organs to respond to progestogens.

### 2. Stimulation

Stimulation of the body's own hormone production or release. The method is used not only for treatment but also in some diagnostic tests.

*Example:* Administration of gonadotropins (HMG or HCG) for the diagnostic or therapeutic stimulation of the ovary. Administration of hypothalamic release hormones to analyze the gonadotropic partial function of the anterior pituitary gland.

It is also possible to do stimulation by the use of natural regulatory mechanisms. Precondition is that the controller system is accessible and reacts normally.

*Example:* Increased gonadotropin excretion after transient inhibition of the pituitary inter-brain system by high steroid doses (rebound phenomenon). Ovulation induction by antiestrogens.

Stimulation therapy is, if practicable, generally preferable to substitution. It is more physiological and gives better long-term results in comparable patient material, but is usually more complicated, more difficult, and in some cases (e.g., gonadotropins) involves the risk of overstimulation.

### **3. Inhibition**

It is indicated in case of hyperfunction or adverse effect of an endocrine gland.

*Example:* Ovulation inhibition by estrogen–progestogen preparations. Inhibition of the anterior pituitary gland and its dependent success glands (ovary, adrenal cortex) by high-dose estrogen or progestogen therapy in mammary and endometrial carcinoma. Endometriosis treatment with progestogens, danazol, or LHRH analogues.

Another possibility of hormonal treatment consists in influencing the intermediate metabolism, inactivation, storage, or excretion of endogenous hormones by exogenously administered preparations.

*Example:* Estrogens increase the retention time, distribution, metabolism, and thus biological effect of corticosteroids and thyroxine by influencing protein binding. Influence of estrogens on osteoporosis and calcium metabolism by influencing the levels of growth and parathyroid hormone. The stated principles of substitution, stimulation, and inhibition may partially overlap. Inhibition may go into stimulation:

*Rebound phenomenon.* Reactively exaggerated gonadotrophin excretion of the hypothalamic anterior pituitary system previously inhibited by high steroid doses as a consequence of rapid steroid migration (Figure 15 below).

*Escape phenomenon.* Reactive increase in gonadotropin excretion despite continued inhibition of the hypothalamic–pituitary anterior lobe system with consistent dosed exogenous steroid administration as a result of desensitization of the interbrain system (Figure 15, top). The escape phenomenon can be prevented by increasing the supplied steroid dose. Rebound phenomenon and escape phenomenon represent adaptive reactions of the control system to a non-physiological exogenous hormone supply. The rebound phenomenon causes the restoration of the usual control level, initiated by an initial overcompensation. The escape phenomenon means adaptation of the control by switching to a higher sensitivity level of the sensor system.

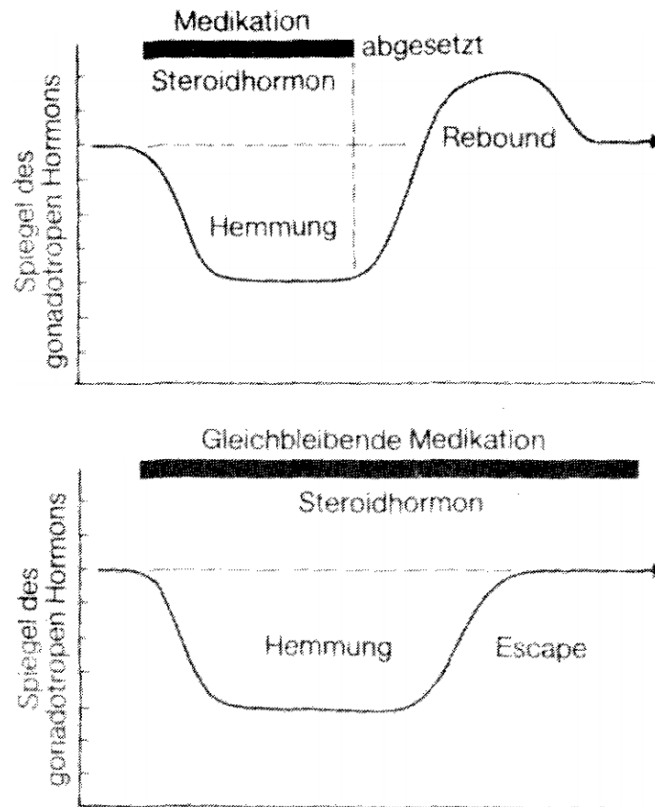


Fig. 15: Above: rebound phenomenon. Excessive recovery of gonadotropins after discontinuation of estrogen–progesterone medication. Below: Escape phenomenon. Adjustment of the gonadotropin level to the previous level with continued, equal-dose estrogen–progesterone medication.

The quality and quantity of the hormone-triggered reactions to target organs depend significantly:

- on the type, strength, and duration of hormone action and
- of the response by the target organs, which is largely determined by their starting position.

The endeavor of hormone therapy is to achieve an optimal concentration of the hormone in the target organ by adjusting the dosage and the application method. Blood and tissue levels are the result of delivered and excreted amount of drug, i.e. dose level, absorption rate, distribution, degradation, storage, metabolism, organ perfusion, and some other factors. For the course and realization or expression of the hormone effect a certain period of time is required. It must be neither under nor substantially exceeded. It is characteristic of the particular hormone and target organ (e.g. endometrium 6 days to the beginning, 14 days to full proliferation or secretion). The effect of a hormone preparation is also dependent on a number of other pharmacological and physiological conditions. The *intensity of action* on the target organ is determined by the amount of specific hormone free receptors on the target organ, the biological activity of the hormone, the absolute amount delivered, the distribution and protraction of the doses, and the duration of the treatment.

The *duration of action* is independent of the distribution, half-life of the hormone, reaction time, metabolism, solubility, storage, protein binding as well as conjugation and excretion of the substance. It is

also due to the absolute amount of the hormone acting and the release rate of the active substance from the drug or tissue depot, such as the use of depot hormones.

*Half-life* = Time in which the amount or less often the activity of a hormone (in the blood) decreases by half.

*Turnover time* = Conversion time. Time in which the entire amount of a hormone circulating in the organism is renewed by its original gland (or hormone depot).

Clearance = Clarification. Amount of blood that is "cleared" by a hormone per unit of time. The value is given in mL per minute. The problem of solubility and absorption of hormones is of great importance for their therapeutic effect. The solubility of steroid hormones in the solvent is achieved or improved by means of chemical solvents or by esterification of the hormones. Esterification (with benzoate, valerate, enanthate) often results in an effective protraction through slower absorption after depot injection in the organism. Most natural steroid hormones are less effective orally. Their absorption is therefore improved by substitution with hydroxyl, methyl, or halogen groups. At the same time the degradation in the liver is made difficult or prevented, so that this also results in a stronger and longer efficacy. Recently, the absorption has been improved by micronization of hormone tablets.

When administering hormones, there are the possibilities of *oral* and *parenteral* (usually intramuscular) application. Intravenous, rectal, vaginal, and percutaneous applications have recently become increasingly important (Table 7).

Table 7: Options for hormone administration

Administration type	Site of absorption	Comments
Oral	Oral cavity, e.g. sublingual, buccal	Advantage: Bypassing of the immediate liver passage.
Peroral	Gastrointestinal	Disadvantage: Possibly gastrointestinal discomfort. First pass effect. Liver Metabolization of the hormones in the intestinal wall, e.g. E2→E1. Strongly fluctuating drug levels.
Rectal	Rectum	Subjectively uncomfortable. Advantage: bypassing the liver.
Vaginal	Vagina	Rapid complete absorption. Bypassing of the liver. No metabolism of the hormones in the vagina.
Percutaneous (transdermal)	Epidermis	Good, protracted absorption. No metabolism in the skin. Bypassing of the liver, therefore less unwanted metabolic reactions.

Intramuscular	Gluteal	Bypassing of the gastrointestinal tract and liver. In the case of injection of depot hormones, it is not possible to withdraw at short notice. In some cases painful.
Intravenous	Cubital vein	Only to be used in acute indications. Protracted effect by infusion (steady state).

*Oral medication:* It has the *advantage* of a well-individualized dosage. The amount to be administered can be increased, decreased, or interrupted at any time. Oral medication is possible without the presence of the doctor. Above all, it is preferable to pain-sensitive patients who shun syringes.

*Disadvantages:* Oral administration may cause gastrointestinal side effects, especially nausea and gastric pressure. Regulatory compliance is not exactly controllable. Intake through the gastrointestinal tract contains numerous uncertainty factors. Unwanted self-treatment and misuse (especially by children) cannot be ruled out. The liver burden and direct stimulation of liver-dependent metabolic reactions (e.g., blood clotting, lipids) and thus high-risk side effects are often greater than in other applications ("first-pass effect" by the liver).

*Parenteral treatment:* It has the advantage of a safe, well-controlled application. In the case of depot hormones, there is therapeutic safety over a long period of time and usually approximately uniform level of activity with little nuisance for the patient. The revenue reliability (compliance) is secured. Parenteral use is indicated for dysphagia, nausea, gastric, intestinal and hepatic disorders, impaired consciousness, overdose of oral medications, gastrointestinal interactions, patient unreliability, and potential for abuse.

*Disadvantages:* The injection can be painful at times. Frequent injections are annoying. The therapy is tied to the doctor. A once given injection cannot be reversed, which is especially important in depot preparations. Absorption is uncertain when applied to adipose tissue, cardiovascular disorders, and edema. The injected amount is distributed throughout the organism, even if local action is intended. When two depot hormones are combined, it is sometimes difficult to synchronize the duration of action or the termination of action. Thus, for example, i.m. estrogen–progestogens often lead to prolonged and increased withdrawal bleeding.

*Criteria for the evaluation of a hormone preparation:* The following (ideal) requirements must be set for a hormone preparation:

1. Harmlessness (especially in case of possible use in pregnancy).
2. Missing or minor side effects. In any case, these must be significantly less important than the expected positive therapeutic effects. Reversibility of the side effects.
3. Wide therapeutic range (range between effective and harmful dose).
4. Reliable, reproducible effectiveness and duration of action.
5. Chemical purity (important for scientific investigations).
6. Exact dosage by weight units or internationally recognized biological units.
7. Economy.
8. Durability,

9. Best possible application form.

10. Avoid unwanted interference with other hormones or commonly used medications.

Using multiple hormones will result in either no interaction or *synergism* or *antagonism*. Synergism is the unilateral or mutual reinforcement of two hormonal effects. One differentiates between additive effect and potentiation. In addition, there is a summation of individual effects. In potentiation, the overall effect of the hormones would be stronger than the simple addition would match. It usually increases exponentially.

*Antagonism*: Attenuation or abrogation of the effect of one hormone by another. In true antagonism, both compounds have opposite effects at the same starting point. In *functional* antagonism, they have opposite effects on different approaches. If the mutual inhibition starts with the same active substance (e.g., the same enzyme or receptor), this is called *competitive inhibition*. Otherwise, there is a non-competitive inhibition. The mutual displacement on the substrate generally follows the law of mass action.

*Example*: Synergistic effects are found, for example, in a ratio of estradiol benzoate to progesterone i.m. in oil like 1:20. Increasing one of the subcomponents causes antagonistic effects. Progesterone inhibits the formation of estrogen receptors in the cell.

*Side effects*: In addition to the main effects, treatment with hormones has *side effects* that are part of the hormone's effect, but are more or less undesirable in terms of the treatment plan, especially if they are very severe (e.g., water retention in estrogens). To be distinguished from the side effects are the *adverse effects* (intolerance symptoms). They are hormonal-induced symptoms of intolerance such as nausea, vomiting, and allergic reactions. They are usually mediated via the gastrointestinal tract, hepatic circulation, and autonomic nervous system. Table 8 shows the most important intolerance symptoms when using the steroid hormone groups. Some of the side effects can be circumvented by changing the route of administration, changing the preparation or preparation (coating, micronization), changing the dose distribution (Fig. 16), or taking it after eating with plenty of fluid.

Table 8: Undesirable effects and side effects of treatment with steroid hormones

Estrogens	Progestogens	Androgens	Corticosteroids
<i>Side effects</i> Water retention Pigmentation Mastopathy Cervical fluorine  Fibroid growth Endometriosis growth  <i>Side effects high doses:</i> Nausea Tension complaints Leg cramps Headache Insomnia Cholestasis Hypertension	Diuresis (antialdosterone) Vaginal dryness Tendency to fungal infections  <i>Nortestosterone            derivatives:</i> Appetite / weight gain Acne, hirsutism  Fatigue Depression Migraine (progestogen withdrawal)  Libido reduction Hypo-/amenorrhea	Weight gain (N retention) <i>In women:</i> Hirsutism Hair loss  Deepening of the voice  Acne, seborrhea Hypersexuality  Hypercalcemia Cholestasis Hypercholesterolemia  Decrease of HDL	Hyperglycemia Hypertension Edema Osteoporosis Catabolic effect (protein degradation)  <i>High dose:</i> Acne Euphoria, restlessness  Insomnia Psychosis Gastrointestinal ulcers Thromboembolic inclination



Hyperglycemia Increase of phospholipids, triglycerides, and HDL Thromboembolic inclination	Decrease of HDL		
--	-----------------	--	--

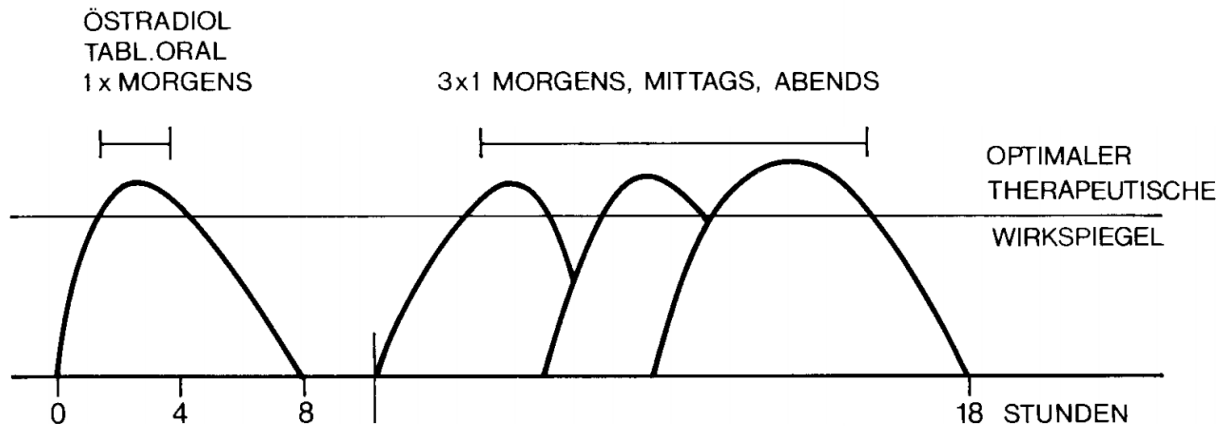


Fig. 16: Fluctuations and duration of effect levels when taken orally.

*Dosage guidelines:* For most hormones, the dosage is not based on weight (mg per body weight), but on clinically tangible effects on the target organs; impact criterion for estrogens is the full proliferation of the endometrium (Table 9) and for progestogens the secretory transformation of the endometrium (Table 10) or their menstruation-shifting effect (Table 6). For gonadotropins, such relationship values are not yet available. FSH, LH, and HCG must be dosed individually according to their effect on the ovary (ultrasound), cervix, uterus, and hormone excretion or blood level.

Table 9a: Endometrial proliferation doses – oral estrogens

Generic name	Proliferation dose in 14 days (mg)
Ethinylestradiol	1.5
Mestranol	2.0
Quinestrol	2–4
Estradiol valerate	60
Conjugated estrogens	60

Table 9b: Endometrial proliferation doses – parenteral estrogens

	Proliferation dose in 14 days i.m. (mg)	Single doses per injection	Duration of action (days)
Estradiol benzoate	25–30	5 mg	5

Estradiol dipropionate	25–30	5 mg	5–8
Estradiol valerate	20	10 mg	14
Estradiol cypionate	25–30	5 mg	14
Polyestradiol phosphate	40–60	40 mg	28

Table 10a: Transformation doses of orally administered progestogens on the endometrium

Generic name	Transformation dose in 14 days (mg)
Norethisterone	120
Norethisterone acetate	40
Norethynodrel	150
Ethynodiol diacetate	15
Lynestrenol	70
Allylestrenol	150
Norgestrel	12
Retroprogesterone	150
Megestrol acetate	40
Medroxyprogesterone acetate	80

Table 10b: Transformation doses of parenterally administered progestogens on the endometrium

Generic name	Transformation dose in 14 days (mg)	Duration of action (days)
Progesterone Oil Crystal suspension	200 50–100	(25 mg) 2–3 (50 mg) 14
17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone caproate	250	(250 mg) 10
Medroxyprogesterone acetate	50–100	(50 mg) 14

*Differentiated use of hormone preparations:* The available hormone preparations have a different spectrum of activity, which can be used for targeted treatment. Thus, among the estrogens (unlike estradiol and estrone), estriol, at the usual therapeutic dose and once daily, has little endometrial proliferative activity and weak endometrial withdrawal activity, so that this hormone is virtually non-bleeding. The central effects (inhibition of the inter-brain pituitary system and ovulation) as well as the psychotropic and metabolic effects of estriol (lipids) are also low or even absent (osteoporosis). Among the progestogens, there are preparations that exert no influence on basal body temperature and

practically do not affect the pituitary intracranial system and ovulation because of very weak central effect, such as retroprogesterone (Duphaston®) or allylestrenol (Gestanon®). In contrast to the pure progestogens, which are derived from progesterone or 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, the nortestosterone derivatives (e.g., norethisterone, norgestrel) have a low virilizing effect. This may be manifested in the development of acne, hirsutism, and weight gain as a result of mild anabolic activity. If one is prone to weight gain, acne, and hirsutism, they should not use nortestosterone preparations if possible. Of the progestogens, chlormadinone acetate has a weak antiandrogenic effect, and cyproterone acetate a strong antiandrogenic effect. Pure progestogens (progesterone derivatives) do not negatively affect lipid metabolism in contrast to most nortestosterone derivatives. A list of commercially available hormone preparations can be found in the appendix.

## Main hormonal treatment methods

### Ovarian steroid hormones

*Kaufmann scheme*: It is the classic method of estrogen–progestogen substitution in the castrated woman. The estrogen is administered in the first cycle phase, and the progestogen with the estrogen in the second cycle phase (sequence therapy). Scale for the dosage is the proliferation or secretion dose of the respective preparation (Tables 9a,b and 10a,b), since it is just under 1.5 mg orally in ethinylestradiol, one would have from this preparation, the 0.02 mg per tablet, give at least 3 × 1 tablets daily for 25 days. However, experience shows that 0.05 mg daily for 14–21 days is usually sufficient. It is, of course, simpler to administer one of the commercial sequence preparations (see Appendix). If you want to inject, then inject in 3-day intervals 5 mg estradiol benzoate per 1 ampoule, then 15–20 mg progesterone i.m. every 2 days. It is easier to give depot preparations. For example, an estrogen depot is administered on the first day of treatment and on the tenth day a protracted estrogen–progestogen combination (Figure 17).

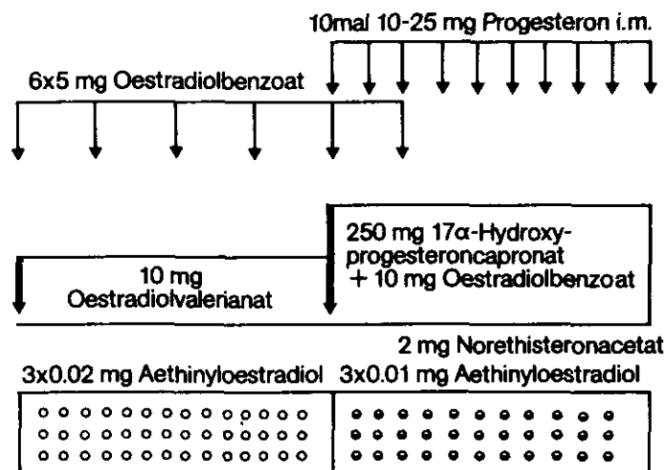


Fig. 17: Kaufmann scheme for the cyclic structure of the endometrium. Injection with short-acting estrogens and progestogens, with depot hormones, and with oral estrogen–progestogens (sequence method) possible.

*Menstrual shift*: If the menstruation falls to a point in time when it would be undesirable, it can be postponed by taking sexual hormones. Oral estrogen–progestogen preparations are best, but

estrogen–progestogen depot injections can also be used. Menstruation may either be postponed or induced sooner, so that the patient already has the bleeding at the time in question (Table 6). In the first-mentioned method (menstruation postponement), at least 3 days before the expected onset of the regimen, starting with 1 tablet, at low dose, administer  $3 \times 1$  tablet of the commercially available estrogen–progestogen combination. These are taken until the withdrawal bleeding is desired. It occurs about 3 days after taking the last tablet. The method has the disadvantage that the patient must take the tablets often longer and also during the event in question (e.g., athletic competition, holidays). It is not uncommon for it to be in a tablet-related state of artificially prolonged premenstrual tension with diminished performance and secondary effects. However, this method must be used if the patient approaches the doctor relatively late with her desire for a menstrual shift.

Cheaper is the method of advancing bleeding (Fig. 18). You start the tablet intake about days 7–10 of the previous cycle and continue with sufficient dose for 7–10 days. After that, the bleeding will come about on the 20th day. The following bleeding is expected a little later than usual after about 6 weeks. By the time the patient is due, the patient is already bleeding, needing nothing, and is in the post-menstrual phase of increased efficiency. The treatment has no adverse consequences.

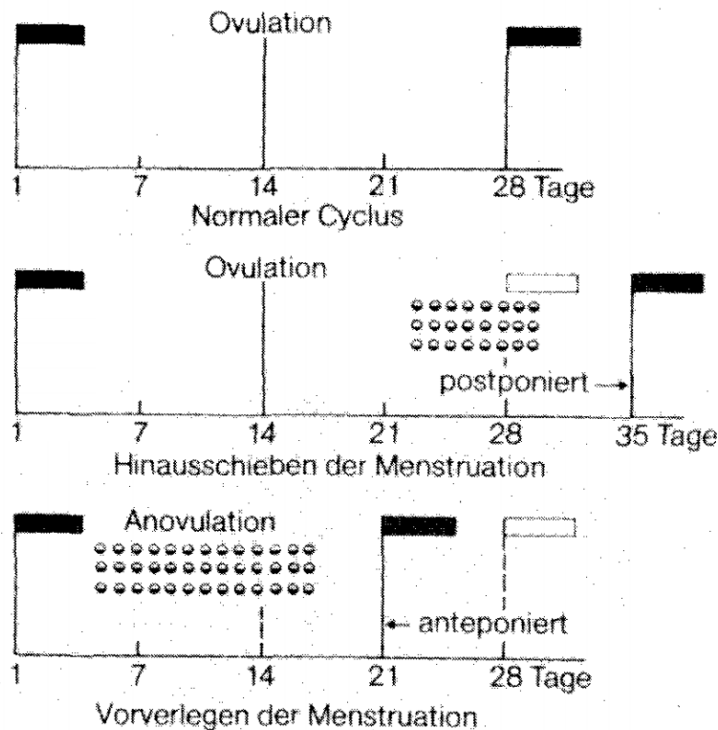


Fig. 18: Postponing or advancing menstruation by oral estrogen–progestogen combinations.

*Pseudopregnancy:* Indications for pseudopregnancy are hypoplasia of the uterus and breasts, as well as Sheehan's disease, which can be subjectively and objectively improved after a pseudopregnancy. One administers either orally one of the usual estrogen–progestogen combinations in increasing dosage or better: one injects 10–40 mg estrogen depot together with 250 mg of progestogen depot once a week i.m. over 10–15 weeks (Fig. 19). The compliance is very good. The increase in uterine size is usually about 2 cm probe length. The increase in breast volume is generally low (up to 30%) and may largely regress after treatment if success is not maintained by appropriate means (e.g., pill).

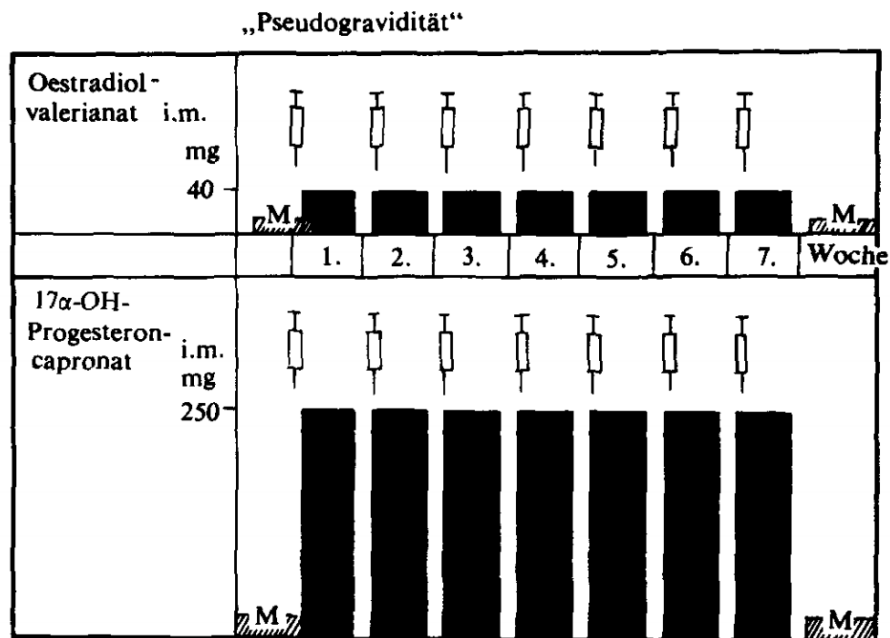


Fig. 19: Achieving pseudopregnancy by estrogen–progestogen combinations; i.m. injection of 40 mg estradiol valerate and 250 mg 17α-hydroxyprogesterone caproate, once a week, for 7–15 weeks.

**Oral ovulation stimulation:** It is in principle synthetic hormone-like substances with weak estrogenic or progestogenic effect. This type of treatment should generally be performed by the specialist. The best known preparation is the clomiphene. It has weak estrogenic and antiestrogenic effects. The starting dose is 1–2 tablets of 50 mg daily from cycle day 5 to 9 after the beginning of control. The preconditions for successful administration of clomiphene are summarized in Table 11. The patient must be cautioned that cystic enlargement of the ovaries may occur with abdominal pain. They must contact the clinician in this case immediately. In general, it is advisable to investigate bimanually during and shortly after treatment in order to detect the reaction of the ovaries at an early stage. The size of the ovaries and follicles can better be detected by ultrasound. The patient measures basal body temperature. About 5–6 days after taking the last tablet will be ordered again. The size and the reaction of the ovaries is examined while the quality of the cervix and cervical mucus is controlled. The more favorable the criteria of the estrogen effect are, the better the treatment effect. Then no further action is required. However, if the estrogen effect is weak, in the ovulation stimulation of 5–14 cycle days an estrogen can additionally be given, for example 0.04–0.06 mg ethinylestradiol, 1.2 mg conjugated estrogens, or 1–2 mg estriol daily. To promote follicle maturation and cervical mucus, it is also possible to add 2 ampoules of HMG daily from 10–14 days. Since a corpus luteum insufficiency is not uncommon after treatment with clomiphene (thecalutization without ovulation), it is recommended that in selected cases pre- or postovulatory injections of 1–3 chorionic gonadotropin (5000–10000 IU each) be intramuscular or not too high estrogen plus progestogen doses to substitute. The basal temperature measurement or progesterone and pregnanediol determinations provide information about the success of the treatment (biphasic or monophasic reaction). The result of clomiphene treatment may be considered as a kind of test for the responsiveness of the intracranial pituitary system, as well as on the severity and susceptibility of the underlying disorder. The mechanism of action of clomiphene is likely to be via the pituitary hypothalamic control centers, where

releasing hormone releases FSH and LH. Other, slightly weaker ovulation stimulants are cyclofenil, epimestrol, and retroprogesterone (Table 11).

Table 11: Ovulation and pregnancy rates with ovulation-inducing treatment

Treatment type	Ovulation rate %	Pregnancy rate %
Clomiphene	60–80	25–45
Epimestrol	40	15
Cyclofenil	45	23
Gonadotropins (normo–hypogonadotropic)	95	28–95
Bromocriptine		
Hyperprolactinemia	90	70–80
Normoprolactinemia	25	8

## Gonadotropins

For gonadotropin treatment preparations with FSH and LH effect are available (see appendix).

As FSH preparations, extracts from the urine of postmenopausal women are used (HMG = Human Menopausal Gonadotrophin). Gonadotropin preparations from mares (PMS = Pregnant Mare Serum) are rarely used today, because they lead as a kind of foreign protein after a few injections to antibody formation with effect attenuation. Chorionic gonadotropin from pregnant women's urine (HCG = Human Chorionic Gonadotrophin) is now used as an LH-effective preparation.

Indications for the use of FSH and LH preparations are anovulatory cycle disorder or amenorrhea with normal or decreased gonadotropin levels, in particular anovulatory sterility.

For follicle ripening and ovulation release, 2 vials of FSH and LH of 75 IU each of 10–14 days are used daily in mild cases. One closes on 14/15. The day of treatment with the injection of 1–3 vials of HCG to 5000 IU, as soon as a sufficient ovarian estrogen production is reached or the follicle on ultrasound shows more than 2 cm in diameter. The dosage may be varied in individual cases (from 5th or 8th day, higher doses). An inadequate or shortened corpus luteum phase can be strengthened or prolonged by HCG administration (from about day 23). Full gonadotropic therapy is used for long amenorrhea or severe anovulatory sterility after failure of ovulation stimulants.

The average dose for full treatment with human pituitary gonadotropins from menopause urine (HMG) is 2 ampoules per day (150 IU in one injection). In case of insufficient response, the dose must be increased after 3–5 days, generally doubled. In severe cases, 5 ampoules per day and more may be required. The patient should be checked for enlargement of the ovary daily by bimanual examination from the 4th injection. In addition, the cervix, cervical secretions and vaginal swab should be examined regularly (e.g. Insler Index, Table 4). With a spinnability of more than 8 cm, a strong positive fern phenomenon, a pycnose index above 50%, and estrogen levels above 50 µg/24-hour urine or 100 µg/mL estradiol in plasma, the stimulation has come to the point where HCG can be used to induce ovulation (1–3 ×

5000–10000 IU HCG). The safest control of gonadotropin action today is in the control of the ovaries by ultrasound. The diameter of the leaky follicle is about 2 cm. The size and number of stimulated follicles are exactly detectable. If multiple follicles are present, treatment may be discontinued if the patient does not wish to have multiple pregnancies. As soon as the values exceed 100 µg/24 hours urine, the treatment should be stopped or stopped to avoid overstimulation, as well as basal body temperature rises. In several 40–50% of cases, several follicles mature and jump simultaneously or in succession so that there is an increased percentage (20%) of multiple pregnancies.

In 85% of all treatments ovulation can be achieved, in 50% a pregnancy. In about 90% it comes to a bleeding, in nearly 20% to a cure of amenorrhea.

In 5–10%, there is a marked to severe painful overstimulation, which causes the ovaries to swell in size from that of a chicken egg to a maximum of that of a child's head. Ascites and pleural effusion may occur in extreme cases (Table 12). The treatment is conservative with analgesic spasmolytics and infusions of amino acids and electrolytes according to laboratory findings. The magnification returns automatically within 1–2 weeks. Only in the very rare cases of ovarian rupture with bleeding or rotation of the head or in very strong ascites must be operated on.

Table 12: Symptoms of overstimulation of ovaries by gonadotropins

Grade	Findings	Treatment
I	Significant enlargement of the ovaries. Estrogen excretion above 150 µg/24 h	Cancel stimulation: ultrasound, close monitoring. Physical rest and spasmolytics.
II	Ovaries significantly enlarged. Abdominal pain, bloating, nausea, vomiting, diarrhea	Stationary recording, ultrasound. Bed rest. Symptomatic treatment
III	Large ovarian cysts up to and beyond the size of a child's head, ascites, hydrothorax, hemoconcentration. Thrombophilia. Electrolyte water balance disorders	Inpatient treatment Infusions to correct the electrolyte-protein-water balance. Control of coagulation. Heparinization. Analgesics, possibly ascites or pleural puncture under ultrasound. Prevent pregnancy early. Surgery only in acute abdomen with cyst rupture or shaft rotation. In laparotomy only possible puncture of the cysts, no resection of ovarian tissue, especially as supply difficult.

Because of the possible side effects, it is advisable to have the gonadotropic treatments only at endocrinologically experienced clinics, where the possibility of hormone determination and ultrasound measurement exists.

## Bleeding

### Withdrawal bleeding

Bleeding of the endometrium can occur as estrogen or progestogen withdrawal bleeding. Cause of the withdrawal bleeding may be oophorectomy, an ovarian wedging excision, excision of the corpus luteum,

or a rapid follicular regression. The normal menstrual bleeding from a secretory transformed endometrium is a progestogen withdrawal bleeding. It is mediated by vasomotor reactions in the pre-capillaries and capillaries with contractions, dilatation, stasis, and increased permeability of the vessels. The administration of a short-acting oral progestogen for 2–3 days is suitable if the endometrium is sufficiently developed to induce withdrawal bleeding. The required total daily dose gives an approximate indication of the biological activity of the progestogen. The injection of 2 × 20 mg progesterone or a progestogen depot effective for at least 5–(14) days also leads to withdrawal bleeding. In the progestogen test for amenorrhea, 2 × 1 tablets of medroxyprogesterone acetate is administered for 10 days. With a progestogen of this duration, there is withdrawal bleeding of a secretory transformed endometrium. The administration of parasympathomimetics also leads to bleeding of the type of withdrawal bleeding via vascular reactions (e.g., prostigmine).

### Dysfunctional bleeding

The cause of dysfunctional bleeding is almost always the absence or lack of endogenous ovarian progesterone. Therefore, the exogenous delivery of a progestogen is the logical treatment of such a bleeding disorder. 5 mg per day of the usual oral progestogens are usually sufficient to induce hemostasis, rarely you have to dose higher (Fig. 20). Hemostasis usually occurs within 48–72 hours after the onset of ingestion. Treating a persistent follicle in the phase of regression and rapidly decreasing estrogen levels, then, since the hemostasis is then not complete, one must sublayer with a small dose of estrogen. The duration of treatment should be at least 10 days in order to achieve a complete secretory transformation of the proliferated or even hyperplastic endometrium.

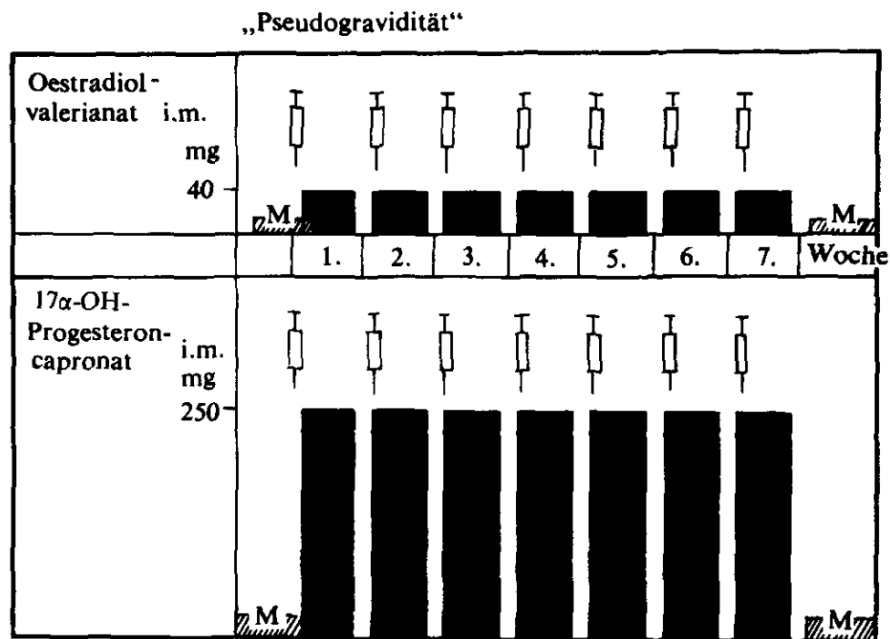


Fig. 20: Hormonal treatment of permanent bleeding ("hormonal curettage") with estrogen-progestogen combination orally or as depot injection. Hemostasis after 48 h; termination bleeding after 10–12 days, with injection therapy usually stronger and more protracted.



With shorter administration, the withdrawal bleeding is increased and/or prolonged and the bleeding or cycle disorder may persist. The hemostasis test gives some indication of the uterotrophic effects of a progestogen (Greenblatt test) (Table 6).

Hemostasis is also possible by injecting progesterone or a depot progestogen. The usual preparations are combined with an estrogen depot. Hemostasis is not always as safe as with oral medication. The duration of action is somewhat variable, the resulting withdrawal bleeding often protracted somewhat.

## **Dysmenorrhea**

Painful menstruation has multiple causes that cannot be addressed here. Daily oral administration of a progestogen in a dose of more than 5 mg generally leads to the elimination of dysmenorrhea by ovulation inhibition. However, the progestogen also exerts a sedative effect on the  $\beta$ -receptors of the uterine muscle and inhibits prostaglandin synthesis and metabolism. In endometriosis dysmenorrhea, atrophy of the endometrium also plays a role. If progestogen treatment is carried out continuously, i.e. in the form of a therapeutic amenorrhea, then of course the absence of endometrial bleeding naturally prevents the pain syndrome.

## **Endometriosis**

High progestogen doses, administered continuously, inhibit ovarian function and thus the production of estrogen via hypothalamic anterior pituitary lobes. Therefore, there is an atrophy of the ectopic endometrium. In addition, the progestogen locally has an atrophic effect on the endometrium via an inhibition of the estrogen receptors,  $17\beta$ -oxidoreductase and, consequently, synthesis of endometrial proteins and mitotic rate. The currently recommended therapies with danazol or derivatives of LHRH correspond to the same inhibitory principle with respect to the central component of action. The progestogen treatment is carried out at high doses continuously in the form of therapeutic amenorrhea. Pseudopregnancy (combination of a progestogen with estrogen, increasing doses) is hardly recommended. The cyclic therapy with a progestogen from the 5th to the 25th day is less effective.

## **Endometrial cancer**

High doses of progestogens orally or parenterally inhibit the growth of endometrial cancer. This is especially true for soft tissue metastases. The treatment was inaugurated by Kistner (1959) and later further developed by Varga & Hendriksen (1960) and others. The effect is based on atrophy of the endometrium, reduction of mitotic rate, and inhibition of anterior pituitary ovarian function with a change in the whole endocrine environment. Doses of several 100 mg up to more than 1 g lead to a temporary regression of metastases and a decrease in the clinical symptoms (remission), which can last for several months to years. The efficacy is only ensured if sufficient estrogen receptors are present and if it is a histologically well-differentiated case of carcinoid tumor. High-dose progestogen therapy can also be given adjuvant or in combination with cytostatics.

## **Breast cancer**

Progestogen therapy of breast cancer was introduced by Gordon & Segaloff (1952) and Kennedy (1953). The effect is based on mitosis inhibition in the breast tissue, reduction of estrogen receptors, an inhibition of the anterior pituitary–ovarian–adrenocortical axis, and thus a change in the internal environment. The

application is based on the detection of progesterone and estrogen receptors. In advanced cases, remissions can be achieved. However, progestogen therapy has currently taken a back seat to antiestrogen therapy. Also in ovarian cancer, especially endometrial form, and in the detection of progesterone receptors, progestogen therapy can be successful.

### Preservation of pregnancy

The administration of progestogens in threatened or habitual abortion is based on the following ideas: some miscarriages are caused by a progesterone deficiency due to luteal weakness or trophoblast insufficiency. Taking progestogens can substitute for this deficiency and thus preserve the decidua and immobilize the uterine muscle (via the  $\beta$ -receptors), and perhaps also improve the cervical occlusion. It has also been suggested that certain progestogens stimulate placental metabolism and thus increase the production of HCG, estrogens, and progesterone. These findings or assumptions are partially controversial. In any case, an improvement in abortion statistics by progestogen treatment has not yet been clearly demonstrated. On the other hand, fear that progestogens could cause malformations of the fetus when administered in early pregnancy has not been convincingly demonstrated. A teratogenic effect is at least very unlikely for pure progesterone derivatives and ethylestrenol.

### Contraception in the man

Orally or parenterally administered progestogens (or antiandrogens) inhibit gonadotropin secretion and thus spermatogenesis as well as testicular androgen production and secretion. For this purpose, dosages which exceed the doses necessary for ovulation inhibition by 10–20 times are required, so that 10–30 mg megestrol acetate, 25–50 mg norethisterone, or 15 mg of norgestrel per day must be given. In 80% of men treated in this way, spermatogenesis is reduced to less than 10 million sperm per mL, although often only after several months of treatment. The side effects of suppression of testicular testosterone production can be eliminated by injecting testosterone depot preparations. The hormone load of the liver (transaminase increase) is naturally high; there is a risk of vascular complications and other side effects. Overall, the process is too uncertain and stressful. So far, it has not gained any practical significance.

## Appendix

### Gonadotropin releasing hormones (gonadorelin)

For the differential diagnosis and treatment of disorders of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis

Trade name	Manufacturer	Single amount	Packaging
GnRH	Serono	25 $\mu$ g	1 and 5 dry ampoules
LHRH	Ferring	100 $\mu$ g	1 ampoule 50 ampoules
Relefact LHRH	Hoechst	25 $\mu$ g 100 $\mu$ g	1 ampoule 10, 50, and 100 ampoules

### Thyrotropin releasing hormones (protirelin)

For the differential diagnosis of thyroid dysfunction and prolactin regulation

Trade name	Manufacturer	Single amount	Packaging
Antepan	Henning	200 µg 400 µg 40 µg	1 and 5 ampoules 50 ampoules 1 and 5 tablets
Relefact TRH	Hoechst	200 µg 400 µg	1 ampoule 10, 50, and 100 ampoules
Thyreoliberin TRF	Merck	200 µg	1 and 5 ampoules 1 and 5 tablets 50 tablets
TRF	Roche	200 µg 40 µg	1 ampoule 1 tablet
TRH	Ferring	200 µg	1 and 5 ampoules 100 ampoules

### Gonadotropins

#### *FSH and LH effect*

From the urine of postmenopausal women

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Humegon	Organon	FSH 75 IE LH 75 IE	10 ampoules
Pergonal	Serono	FSH 75 IE LH 75 IE	10 vials
Fertinorm	Serono	FSH 75 IE	10 ampoules of dry substance 10 ampoules of solvent

#### *HCG (LH) effect*

From pregnant urine

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Choragon	Ferring	500 IE 1500 5000	5 ampoules
Predalon	Organon	500 IE 1000 5000	10 ampoules 3 and 10 ampoules 3 ampoules

Pregnesin	Serono	250 IE 500 1000 2500 5000	10 ampoules  3 ampoules 3 ampoules
Primogonyl	Schering	250 IE 500 1000 5000	10 ampoules  3 ampoules

## Estrogens

*For injection (with depot effect)*

Trade name	Manufacturer	Composition	Duration of effect	Packaging
Progynon B oleosum	Schering	Estradiol benzoate 5 mg	3–5 days	3 ampoules
Progynon-Depot	Schering	Estradiol valerate 10 mg 40 mg 100 mg	10–12 days 2–3 weeks 3–4 weeks	1 and 5 ampoules 5 ampoules 1 and 5 ampoules

**Estrogens** (free, substituted and esterified estradiol, partly with estrone and estriol)

*Oral, low dose (substitution range)*

Trade name	Manufacturer	Composition single quantity	Packaging
Estrifam	Novo	Estradiol 2 mg	28 tablets
Estrifam forte	Novo	Estriol 1 mg Estradiol 4 mg Estriol 2 mg	3 × 28 tablets
Progynon C	Schering	Ethinylestradiol 0.02 mg	20 and 60 tablets
Ovowop	Hor-Fer-Vit	Ethinylestradiol 10 µg Estrone 3 µg Estradiol 1 µg	24 lozenge tablets
Östrogynal sine	Asche	Estradiol valerate 2 mg	20 and 60 tablets
Progynova Progynova 21 Progynova 21 mite Progynova-Tropfen	Schering Schering Schering Schering	Estradiol valerate 2 mg Estradiol valerate 2 mg Estradiol valerate 1 mg Estradiol valerate 10 drops = 1 mg	20 and 60 tablets 21 and 3 × 21 tablets 21 and 3 × 21 tablets Drops

Neo-Östrogynal	Asche	Estradiol valerate 1 mg Estriol 2 mg	21 and 3 × 21 tablets
----------------	-------	---	-----------------------

### Esterified estradiol

*Orally, high doses (pharmacological range)*

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Estrovis 4000	Gödecke	Quinestrol 4 mg	2 tablets

*Estrogen mixtures orally*

*Conjugated estrogens (main indication: climacteric)*

Trade name	Manufacturer	Composition single quantity	Packaging
Conjugen	Klinge	Estrone 3-hydrogen sulfate Na 0.8 mg Equilin 3-hydrogen sulfate Na 0.2 mg = 1.0 mg	20 and 60 tablets
Oestro-Feminal	Mack	Conjugated estrogens 1.25 mg	20 and 60 capsules
Presomen	Kali-Chemie	1.25 mg	20, 60, and 100 tablets
Presomen mite	Kali-Chemie	0.3 mg	20, 60, and 100 tablets
Presomen spezial	Kali-Chemie	7 orange 1,25 mg 7 yellow 0,9 mg 7 white 0,6 mg	21 tablets 3 × 21 tablets
Transannon	Heyden	Conjugated estrogens 1.25 mg	28 coated tablets (of which 7 are inactive) 3 × 28 tablets 100 tablets
Transannon mite	Heyden	0.625 mg	28 coated tablets (of which 7 are inactive) 100 tablets

**Conjugated estrogens and psychotropic drugs, oral**

Trade name	Manufacturer	Composition single quantity	Packaging
Ovaribran	Thomae	Conjugated estrogens 0.3 mg Oxazepam 10 mg	40 and 80 tablets

Menrium	Roche	Conjugated estrogens 0.3 mg Estriol 0.35 mg Chlordiazepoxide 5 mg	20 and 50 tablets
Seda-Presomen	Kali-Chemie	Conjugated estrogens 1.25 mg Diazepam 5 mg	20, 60, and 100 tablets
Transannon Compos.	Heyden	Conjugated estrogens 1.25 mg Fluphenazine dichloride 1 mg	Days 1–21 estrogen and psychotropic Days 22–28 psychotropic
Transannon plus	Heyden		Days 1–21 estrogen. Days 22–28 psychotropic

#### **Estradiol esters and psychotropic drugs, oral**

Trade name	Manufacturer	Composition single quantity	Packaging
Östrogynal	Asche	Estradiol valerate 2 mg Phenothiazine 2.346 mg	20 and 60 tablets
Neo-Gestalkiman	Asche	Ethinylestradiol 0.05 mg Norethisterone acetate 2 mg in interval of 7 days Phenothiazine 2.34 mg	28 and 3 × 28 tablets

#### **Estriol**

##### *Oral*

Trade name	Manufacturer	Composition single quantity	Packaging
Gynäsan 350	Bastian	Estriol 0.35 mg	30 and 120 tablets
Gynäsan 1000	Bastian	Estriol 1 mg	
Hormomed	Merckle	Estriol 1 mg	60 tablets
Ovestin	Organon	Estriol 1 mg	30 and 60 tablets
Synapause	Nourypharma	Estriol succinate 2 mg	60 and 120 film tablets
Ovo-Vinces 2000	Wolf	Estriol 2 mg	30 and 60 film tablets.

Oestritiv	Ardeypharm	Estriol 1 mg Dimethylaminoethanol 30 mg	30 and 60 tablets
-----------	------------	---	-------------------

*Depot injection (4–6 weeks)*

Trade name	Manufacturer	Composition single quantity	Packaging
Triodurin	UCB	Polyestriol phosphate 80 mg	5 ampoules

**Estrogens**

*For local use*

Vaginal tablets, vaginal suppositories, pessaries\*

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Oekolp	Kade	Estriol 1 mg	20 and 50 vaginal tablets
Oekolp	Kade	Estriol 0.03 mg	10 vaginal suppositories Combination pack 10 suppositories 15 g cream
Ovestin	Organon	Estriol 1 mg	15 pessaries
Ortho-Gynest	Cilag	Estriol 0.5 mg	15 pessaries

\* Fluoride preparations with added estrogen were not included.

**Estrogens**

*For topical use (vulva, vagina, breast, skin)*

Ointments

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Farmacyrol	Farmaryn	Estradiol 0,05 mg/g	18, 100, and 250 g
Linoladiol	Wolff	Estradiol 0,1 mg/g water in oil emulsion	25 g 100 g (with vaginal applicator)
Oekolp	Kade	Estriol 1 mg/g	25 and 50 g
Ortho-Gynest	Cilag	Estriol 0.5 mg/5 mL	80 g 5 × 80 g
Ovestin-Creme	Organon	Estriol 1 mg/g	50 g

			10 × 50 g
--	--	--	-----------

### Estrogen–progestogen combinations

#### Oral (natural estrogens) sequence

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Cyclo-Progynova	Schering	Estradiol valerate 2 mg Estradiol valerate 2 mg + Norgestrel 0.5 mg	11 white tablets 10 orange tablets 21 and 3 × 21 tablets
Cyclo-Menorette	Wyeth	Estradiol valerate 1 mg Estriol 2 mg Estradiol valerate 1 mg Estriol 2 mg Levonorgestrel 0.25 mg	11 white tablets 10 pink tablets
Cyclo-Östrogynal	Asche	Estradiol valerate 1 mg Estriol 2 mg Estradiol valerate 1 mg Estriol 2 mg Levonorgestrel 0.25 mg	11 white tablets 10 pink tablets
Presomen Compos.	Kali-Chemie	Conjugated estrogens 1.25 mg Conjugated estrogens 1.25 mg + Medrogestone	10 orange tablets 10 red tablets 20 and 3 × 20 tablets
Trisequens	Novo	Estradiol 2 mg Estriol 1 mg Estradiol 2 mg Estriol 1 mg + Norethisterone acetate 1 mg Estradiol 1 mg Estriol 0,5 mg	12 blue coated tablets 10 white coated tablets 6 red coated tablets 28 and 3 × 28 tablets
Trisequens forte	Novo	Estradiol 4 mg Estriol 2 mg Estradiol 4 mg Estriol 2 mg + Norethisterone acetate 1 mg Estradiol 1 mg Estriol 0.5 mg	12 yellow coated tablets 10 white coated tablets 6 red coated tablets 28 and 3 × 28 tablets



## Sequential preparations

Main indication: Cycle regulation (not for contraception, caution in older women)

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Nuriphasic	Nourypharma	Ethinylestradiol Ethinylestradiol 0.05 mg Lynestrenol 2.5 mg	10 white tablets 12 pink tablets  22 and 3 × 22 tablets
Cyclosa	Nourypharma	Ethinylestradiol 0.05 mg Ethinylestradiol 0.05 mg Desogestrel 0.125 mg	7 blue tablets  15 white tablets
Progylut	Schering	Ethinylestradiol 0.05 mg Ethinylestradiol 0.05 mg + Norethisterone acetat 2 mg	11 yellow tablets  10 orange tablets  21 and 3 × 21 tablets

## Estrogen–progestogen combinations

Oral (main indication: bleeding induction, uterine hemostasis)

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Menova	Merck	Ethinylestradiol 0.02 mg Chlormadinone acetate 2 mg	30 tablets
Östro-Primolut	Schering	Ethinylestradiol 0.05 mg Norethisterone acetate 4 mg	12 tablets
Orgaluton	Organon	Ethinylestradiol 0.085 mg Lynestrenol 5 mg	20 and 2 × 20 tablets
Primosiston	Schering	Ethinylestradiol 0.01 mg Norethisterone acetate 2 mg	30 tablets
Prosiston	Schering	Ethinylestradiol 0.03 mg	20 tablets

		Norethisterone acetate 6 mg	
Duoluton	Schering	Ethinylestradiol 0.05 mg Norgestrel 0.5 mg	20 tablets

### Estrogen–progestogen combinations

#### *Depot injection*

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Gravibinon* 1 ml	Schering	Estradiol valerate 5 mg Hydroxyprogesterone caproate 250 mg	1 and 5 vials 5 ampoules 1 mL
Gravibinon 2 ml	Schering	Estradiol valerate 10 mg Hydroxyprogesterone caproate 500 mg	1 and 5 vials 5 ampoules 2 mL
Primosiston**	Schering	Estradiol benzoate 10 mg Hydroxyprogesterone caproate 250 mg	1 vial 5 ampoules

\* Indication: impending miscarriage

\*\* Indication: bleeding, uterine hemostasis

### Estrogen–androgen combinations

#### *Depot ampoules (3–4 weeks)*

Main indication: climacteric

Trade name	Manufacturer	Composition single quantity	Packaging
Femovirin	Albert Roussel	Estradiol cypionate 3.5 mg Testosterone cypionate 90 mg	1 and 3 pre-filled syringes
Lynandron	Nourypharma	Estradiol benzoate 1 mg Estradiol phenylpropionate 4 mg Testosterone propionate 20 mg Testosterone phenylpropionate 40 mg Testosterone	1 and 3 vials

		isocaproate 40 mg	
Primodian-Depot	Schering	Estradiol valerate 4 mg Testosterone enanthate 90.3 mg	1 and 3 vials 5 ampoules
Gynodian-Depot	Schering	Estradiol valerate 4 mg Prasterone enantate 200 mg	1 and 3 vials 3 ampoules
Ablacton*	Schering	Estradiol benzoate 5 mg Estradiol valerate 8 mg Norethisterone acetate 20 mg Testosterone enanthate 180 mg	1 and 20 vials

\* Indication: lactation inhibition

### Estrogen–androgen combinations

*Oral* (main indication: climacteric)

Trade name	Manufacturer	Composition single quantity	Packaging
Reginol	Merz	Estriol 1 mg Methyltestosterone 3 mg Phenobarbital 40 mg Dimethylaminoethanol 40 mg	50 depot tablets

### Progestogens

*Oral* main indication in low dose: bleeding, hemostasis, high dose cycle regulation: endometriosis, endometrial and breast cancer

Trade name	Manufacturer	Composition single quantity	Packaging
Clinovir 5 mg	Upjohn	Medroxyprogesterone acetate 5 mg	24 tablets
Clinovir 100 mg		100 mg	100 tablets
Farlutal	Farmitalia	Medroxyprogesterone acetate 5 mg	20 tablets
Duphaston	Thomae-Duphar	Dydrogesterone 10 mg	20 and 40 tablets

Gestafortin	Merck	Chlormadinone acetate 2 mg	20 tablets
Gestanon	Organon	Allylestrenol 5 mg	20 and 40 tablets
Niagestin 15	Novo	Megestrol acetate 15 mg	120 tablets
Orgametril	Organon	Lynestrenol 5 mg	30 and 60 tablets
Primolut-Nor 5	Schering	Norethisterone acetate 5 mg	12, 20, and 50 tablets
Primolut-Nor 10		10 mg	30 and 150 tablets
Prothil 5 Prothil 25	Kali-Chemie	Medrogestone 5 mg	20 and 100 tablets
		Medrogestone 25 mg	20 and 100 tablets

## Progestogens

### Depot ampoules\*

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Clinovir 500 Clinovir 1000	Upjohn	Medroxyprogesterone acetate	1 vial 500 mg 1 vial 1000 mL
Depostat	Schering	Gestonorone caproate 200 mg	1 and 5 injection ampoules 5 ampoules
Farlutal 500 Farlutal 1000	Farmitalia	Medroxyprogesterone acetate	1 vial 500 mg 1 vial 1000 mg
Proluton-Depot 250 Proluton-Depot 500	Schering	Hydroxyprogesterone caproate	1 injection ampoule 1 mL = 250 mg 1 injection ampoule 2 mL = 500 mg

\* Depo-Clinovir and Noristerat are contraceptives

## Antiandrogens\*

### Oral

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Androcur	Schering	Cyproterone acetate 50 mg	20 and 50 tablets

### Depot injections

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
------------	--------------	-------------	-----------

Androcur	Schering	Cyproterone acetate 300 mg	3 ampoules of 3 mL
----------	----------	-------------------------------	--------------------

\* c.f.: Progestogens, chlormadinone acetate

### Androgens (testosterone derivatives)

#### Oral

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Andriol	Organon	Testosterone undecanoate 40 mg	60 and 90 capsules 5 × 90 capsules
Proviron	Schering	Mesterolone 10 mg 25 mg	30 and 150 tablets 20 and 50 tablets

#### Rectal

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Testosteron	Ferring	Testosterone 40 mg	5 suppositories

### Androgens

#### Depot ampoules

Trade name	Manufacturer	Composition	Packaging
Testosteron-Depot	Thilo	Testosterone cyclohexanecarboxylate 100 mg	1, 5, and 10 ampoules
Testosteronpropionat	Eifelfango	Testosterone propionate 10, 25, and 50 mg	5, 10, and 50 ampoules
Testoviron	Schering	Testosterone propionate 10, 25, and 50 mg	3 ampoules 1 and 3 injection ampoules
Testoviron Depot	Schering	Testosterone enanthate 100 and 200 mg	3 ampoules 1 and 3 injection ampoules

### Ovulation stimulants

#### Antiestrogens

Trade name	Manufacturer	Composition	Single-dose treatment with	Packaging
------------	--------------	-------------	-------------------------------	-----------

Dyneric	Merrell	Clomifene citrate	50 mg 1–2 tablets Cycle days 5–9	10 tablets
Fertodur	Schering	Cyclofenil	200 mg 3 × 1 tablets Cycle days 5–9	30 tablets
Stimovul	Organon	Epimestrol	5 mg 1 tablet Cycle days 5–14	10 and 30 tablets

## Further reading

- Bomskov, Ch.: Methodik der Hormonforschung, Bd. 1 u. 2. G. Thieme, Leipzig 1939.
- Burrows, H.: Biological Actions of Sex Hormones. Cambridge University Press, Cambridge 1949.
- Diczfalusy, E., Ch. Lauritzen: Östrogene beim Menschen. Springer, Heidelberg 1961.
- Dorfmann, R. I. (Hrsg.): Methods in Hormone Research, Bd. I–III. Academic Press, New York–London 1962.
- Dorfman, R. J., K. Yamasaki, M. Dorfman (Hrsg.): Biogenesis and Action of Steroid Hormones. Geron X, Los Altos, Ca., 1968.
- Fieser, L. F., M. Fieser: Steroids. Reinhold Publ. Corp., New York 1959.
- Garattini, S., H. W. Berendes (Hrsg.): Pharmacology of Steroid Contraceptive Drugs. Raven Press, New York 1977.
- Hohlweg, W.: Die Hormone der Keimdrüsen. Corpus luteum-Hormon, S. 585–600. In: Biologie und Pathologie des Weibes (Seitz-Amreich, Hrsg.), Bd. I, 1. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien 1953.
- Hubinont, P. O., F. Leroy, P. Galand (Hrsg.): Basic Actions of Sex Steroids on Target Organs. S. Karger, Basel 1971.
- Hoffmann, E., E. Mosettig: Biochemistry of Steroids. Reinhold Publ. Corp., New York 1960.
- Junkmann, K. (Hrsg.): Die Gestagene, Teil 1 u. 2. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie (Heffter-Heubner, Hrsg.), Bd. XXII. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968.
- Inhoffen, H. H., W. Hohlweg: Neue per os wirksame weibliche Keimdrüsenhormon-Derivate: 17-Äthinylöstradiol und Pregnenin-on-3-o-17. Naturwissenschaften 26 (1938) 96.
- Kehrer, E.: Endokrinologie für den Frauenarzt. Enke, Stuttgart 1937.
- Kracht, J. (Hrsg.): Oestrogene, Hypophysentumoren. Springer Verlag, Heidelberg 1969.
- Kracht, J. (Hrsg.): Haut als endokrines Erfogsorgan. Gestagene. Geriatriische Endokrinologie des Mannes. 17. Sympos. Deutsche Ges. Endokrinologie. Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1971.
- Labhardt, A.: Clinical Endocrinology. Springer, New York-Heidelberg-Berlin 1974.
- Lauritzen, C.: Geschichte der Östrogenforschung. Festband-Kali-Chemie, Hannover 1968.
- Lauritzen, C.: Die Östrogene. Klinge, München 1970.
- Lauritzen, C.: Endokrine Steuerung der Funktionsabläufe im weiblichen Organismus. In: Lehrbuch der Geburtshilfe und Gynäkologie (Knörr, Knörr, Gärtner, Beller, Lauritzen, Hrsg.), S. 33–60. Springer, Heidelberg 1982.
- Martini, L., A. Pecile: Hormonal Steroids, Vol. 1 u. 2. Academic Press, New York-London 1965.

- Neumann, F., G. Döring, C. Hossfeld: Endokrinologie II (Sexualhormone) und Fortpflanzung. In: Physiologie des Menschen (Gauer, Kramer, Jung, Hrsg.). Urban und Schwarzenberg, München–Berlin 1972.
- Nowakowski, H. (Hrsg.): Moderne Entwicklung auf dem Gestagengebiet. Springer, Heidelberg 1960.
- Rakoff, A. (Hrsg.): New Steroid Compounds with Progestational Activity Ann. NY Acad. Sei. 71 (1958) 479–806.
- Rickenberg, H. V.: Biochemistry of Hormone. Butterworths Univ. Park Press, London-Baltimore 1974.
- Tausk, M.: Pharmakologie der Hormone. 4. Auflage. G. Thieme, Stuttgart 1983.

## **German Original**

### *Kapitel 6*

## **Natürliche und synthetische Sexualhormone – Biologische Grundlagen und Behandlungsprinzipien**

*C. Lauritzen*

### **Östrogene**

#### **Historischer Überblick**

Am Anfang der Bemühungen um die Aufklärung der inneren Sekretion der Ovarien stehen die Untersuchungen von Knauer und Halban an der Wiener Frauenklinik um 1900 mit Eierstockstransplantationen bei Kaninchen und Meerschweinchen. Da die Transplantation der Ovarien auf kastrierte Tiere eine normale sexuelle Entwicklung und Funktion bewirkte, kamen die beiden Untersucher zu dem Schluß, daß die Ovarien auf dem Wege der inneren Sekretion wirken mußten. Ähnliche Untersuchungen wurden im Jahre 1906 von Marshall und Jolly mit Ovarialextrakten in den USA durchgeführt. Diese Forscher nahmen an, daß die Follikelzellen oder die interstitiellen Zellen des Ovars der Bildungsort der Östrus-induzierenden Substanz sein dürften. Im Jahre 1903 entdeckte Fränkel in seinem klassischen Experiment die gestagene Wirksamkeit des Ovars, indem er zeigen konnte, daß die Zerstörung oder Entfernung der Corpora lutea bei trächtigen Ratten eine Fehlgeburt verursacht. Morris zeigte dann bei Menschen, nämlich an einer Frau mit Amenorrhoe, daß die Implantation eines Ovars die genitalen Zielorgane stimulieren kann. Durch die Entwicklung verbesserter Extraktionsmethoden gelang es 1910 Adler, später auch Marshall, Schickele, Iscovesco und Fellner, östrogenwirksame Auszüge aus Ovarien herzustellen. Diese Ergebnisse wurden von zahlreichen anderen Autoren bestätigt und erweitert. Es seien vor allem die Untersuchungen von Aschner, Frank und Roosenblom, Hermann und Zondek genannt. Im Jahre 1914 berichteten Seitz, Wintz und Fingerhut über 10 Fälle von juvenilen Blutungen, die mit Extrakten aus Corpora lutea von Kühen erfolgreich behandelt wurden. Östrogenhaltige Extrakte aus Plazenten wurden seit 1912 von Halban, Fellner, Aschner, Hermann und Stein gewonnen.

Einen entscheidenden Fortschritt in der Erforschung der Östrogenen Wirkstoffe des Ovars bedeuteten die Untersuchungen von Stockard und Papanicolaou (1917) sowie diejenigen von Long und Evans (1922), die im Vaginalsekret von Nagern zyklische Zellveränderungen und regelmäßig wiederkehrende Verhornungserscheinungen zur Zeit der Brunst fanden. Eine weitere Verbesserung brachte der

Allen-Doisy-Test (1923). Diese Verfasser konnten zeigen, daß sich Verhornungserscheinungen des Vaginalepithels an kastrierten Ratten oder Mäusen durch Injektion von Follikelflüssigkeit hervorrufen lassen („Follikelhormon“). Damit war die Möglichkeit geschaffen worden, brunsterzeugende Stoffe (Östrogene) in verschiedenen Ausgangsstoffen zu suchen und in einem empfindlichen biologischen Test qualitativ und quantitativ nachzuweisen. Der in den Pionieruntersuchungen (Adler 1910, Aschner 1911, Seitz 1914) verwendete Uterusgewichtstest wurde aber noch weiterhin verwendet und fortentwickelt (Bülbring u. Burn 1935, Dorfman u. Mitarb. 1935). Allen und Doisy waren in der Lage, sekretorische Veränderungen des Endometriums bei kastrierten, östrogen-vorbehandelten Kaninchen zu erzeugen und konnten Schwangerschaften bei oophorektomierten trächtigen Kaninchen durch Verabfolgung von Corpora-lutea-Extrakten intakt erhalten. Diese Untersuchungen zeigten erneut, daß das Ovar zwei verschiedene Stoffe herstellt, nämlich einen, der verantwortlich ist für Wachstum und Erhaltung der Sexualorgane und einen anderen, der die Entwicklung sekretorischer Veränderungen am Endometrium und die Erhaltung der Schwangerschaft bewirkt. Mit den oben genannten Verfahren fanden Aschheim und Zondek im Jahre 1927, daß im Harn schwangerer Frauen große Mengen von Östrogen ausgeschieden werden. Diese Östrogenquelle konnte danach als reichliches und ergiebiges Ausgangsmittel für weitere Untersuchungen dienen. Tatsächlich sind seither die meisten Östrogene beim Menschen aus Schwangerenurin isoliert worden. Im Harn und Blut schwangerer Frauen und im Blut von Frauen während des Zyklus haben Loewe, Frank und Siebke 1925–1926 als erste Östrogene Aktivität nachgewiesen und bestimmt. Dohrn und Faure (1928) sowie Siebke und Schuschania (1930) wiesen Östrogenausscheidung im Stuhl nach. Gsell-Busse (1918, 1929) fand Östrogene in der Galle. Schröder und Görbig (1921) zeigten das Vorkommen von Östrogenen in der Leber. Dingemans, Mühlbock und Laqueur (1938) entdeckten Östrogene Aktivität im Harn von Männern, Philipp und Brühl (1929) im Harn von Neugeborenen.

Die Identifizierung der östrogenbildenden Strukturen im Ovar verdanken wir den geistreichen und wohlgedachten Experimenten von Doisy, Allen und Pratt (1929) sowie Parkes und Westman (1926). Diese Autoren konnten die Follikelzellen der Theka interna als Östrogenbilder festlegen. Die Östrogenproduktion der interstitiellen Zellen wurde von Steinach und Holzknacht (1916), Zondek und Aschheim 1927 sowie Moricard (1933–1934) untersucht. Allen und Mitarbeiter (1926) fanden auch in den Granulosazellen Östrogenbildung.

Der Nachweis von Östrogen im Corpus luteum graviditatis wurde 1927 von Aschheim und Zondek geführt. In einem Granulosa-Zelltumor wies Nowak (1933) Östrogene Aktivität nach. Aus Plazentagewebe haben nach Vorversuchen von Fellner (1912), Aschner (1913), Hermann (1915) sowie Allen und Mitarbeiter (1925) dann schließlich Browne und Collip (1930) Östriol, danach Westerfeld und Mitarbeiter (1938) Östron und schließlich Hufmann und Mitarbeiter (1940) 17 $\beta$ -Östradiol nachgewiesen. Von Diczfalussy wurde 2-Methoxyöstron (1959) isoliert. Östrogene Aktivität aus der Nebennierenrinde haben Engelhardt (1930), Robson und Mitarbeiter (1934) sowie Callow und Parkes 1936 extrahiert. Beall isolierte Östron. Frank wies Östrogenproduktion in einem Nebennierenrindencarcinom nach (1934).

Östrogene kommen auch sonst in der Natur weit verbreitet vor. Aus Palmkernöl konnte Östron (Butenandt und Jacobi 1933), aus Weidenkätzchen Östriol (Skarzynski 1933) isoliert werden. Viele Nahrungsmittel enthalten Östrogene, beispielsweise Kartoffeln und Rhabarber, schließlich der im Bier enthaltene Hopfen. Auch in Bakterien und Protozoen konnte man Östrogene Aktivität nachweisen (Schwerdtfeger 1932, Silberstein u. Mitarb. 1932), ebenso in Kohle, Erdöl, Schiefer, Moor und Asphalt (Aschheim u. Hohlweg 1933).



## Reindarstellung

Aus der Follikelflüssigkeit von Schwein- und Kuhovarien haben Allen und Doisy bereits weitgehend gereinigte Östrogen wirksame Substanzen im Jahre 1923 hergestellt. Die kleinste, östrogenwirksame Menge in ihrem vaginalen Verhornungstest nannten sie eine „Ratteneinheit“. Ein wirklich hochgereinigtes Präparat konnte Doisy erst im Jahre 1927 gewinnen. Die Isolierung einer kristallinen Substanz gelang, nach Vorarbeiten von Frank und in fruchtbarer Zusammenarbeit mit der Industrie, fast gleichzeitig und unabhängig voneinander Butenandt in Göttingen sowie Doisy u. Mitarb. in den USA (1929). D'Amour und Gustavson in Denver (1930) sowie Dingemans und Mitarbeiter in Amsterdam konnten wenig später ebenfalls über die erfolgreiche Reindarstellung der Substanzen berichten. Dieses Hormon erhielt, nachdem seine Struktur durch Butenandt, die Gruppe um Doisy sowie Marrian aufgeklärt worden war, auf Vorschlag der englischen Gruppe den Trivialnamen „Östron“. Als zweiter östrogenen Wirkstoff wurde im Jahre 1930 von Marrian und kurz danach von Doisy und Mitarbeitern Östriol ebenfalls aus Schwangerenurin isoliert. Die Struktur dieses Hormons wurde von Butenandt, sowie von Doisy und Marrian aufgeklärt. Browne isolierte im Labor von Collip das Östriol aus Plazentagewebe (1930). Im Harn schwangerer Stuten fand bereits 1930 Zondek große Mengen von Östrogenen. Im Jahre 1932 stellen Girard und Mitarbeiter  $17\alpha$ -Östradiol, 1938 Schächter und Marrian Östron-Sulfat aus Stutenurin dar. Auch alle anderen Hormone des Stutenurins erwiesen sich als sulfokonjugiert.

Das Östriol-Glukuronosid, das hauptsächliche Konjugat aus Schwangeren- und Nichtschwangerenurin bei Menschen hatte Marrian bereits 1930 isoliert. Erst im Jahre 1933 gelang es Smith und Mitarbeitern, etwas später Huffman und Mitarbeitern  $17\beta$ -Östradiol aus dem Harn schwangerer Frauen zu identifizieren und rein darzustellen. Nachdem McCorquodale Östradiol (1935) und Westerfeld Östron (1938) aus Schwangeren-Ovarien isoliert hatten, gelang erst 1959 durch Diczfalusy, Zander und Mitarbeiter die Reindarstellung dieser beiden Östrogene aus menschlichen Ovarien.

## Synthese

Östradiol wurde bereits im Jahre 1933 von Schwenk und Hildebrand durch katalytische Reduktion des Östron hergestellt. Ein Meilenstein auf dem Wege, Östrogene für den klinischen Gebrauch zu synthetisieren, waren die Partialsynthese von Östradiol und Östron aus Dehydröpiandrosteron durch Inhoffen 1940 und aus Cholesterin durch Inhoffen und Zühlsdorf (1941) sowie die Teilsynthese von Equilin durch Bachmann und Mitarbeiter (1940). Butenandt und Schäffler (1946) konnten Östriol aus Östron darstellen. Östron-Sulfat wurde 1939 von Butenandt synthetisiert. Neue Wege der Östrogensynthese wurden später von Marker, Inhoffen, Djerassi und Huffman (Cabazawurzel, s. u.) entwickelt. Die im Jahre 1956 erschienene Übersicht „Synthetische Östrogene“ von Hogg und Korman umfaßt bereits Veröffentlichungen über weit mehr als 1000 Östrogene Stoffe.

## Östrogen-Therapie

Die Behandlung mit Ovarialhormonen begann bereits mit den experimentellen Ovarialtransplantationen von Morris (1896), Romanoff, Steinach und Voronoff. Ende der zwanziger Jahre versuchte man mit Ovarialextrakten therapeutische Wirkungen zu erzielen (Herrmann, Seitz, Nowak, Graves et al.) Die Erfolge waren aber sehr unsicher. Erst nach der Reindarstellung und Synthese der Östrogene wurde auch eine Behandlung mit wohldefinierten und dosierten Substanzen möglich. „Östrin, Theelin und Follikelhormon“ wurden zunächst oral und parenteral nach Ratten- und Mäuseeinheiten dosiert. Erst im Jahre 1933 wurde durch die Kommission für biologische Standardisierung des Völkerbundes die

internationale Einheit eingeführt, die 0,1 mg Östron entsprach. Einen großen Fortschritt für die parenterale Therapie bedeutete die Schaffung von Östrogen-Estern, die eine leicht protrahierte und damit eine gleichmäßigere und intensivere Wirkung ausübten. Das von Butenandt und Schäffler 1933 synthetisierte Östron-Benzoat war das erste dieser Präparate. Im Jahre 1933 wurde von Schwenk und Hildebrandt sowie von Schöller, Dohrn und Hohlweg das Östradiol-3-monobenzoat synthetisiert und in die Therapie eingeführt. Mit diesem Präparat wurden einige wichtige und grundlegende Untersuchungen vorgenommen. Laqueur sowie Miescher, Wettstein und Tschopp stellten weitere Ester von Östron und Östradiol, z. B. die Dipropionate, dar.

Wirkungen und Bedingungen der Veresterung wurden experimentell vor allem von Emmens (1939), Robson und Mitarbeitern (1939) sowie Segaloff und Nelson 1942 untersucht. Der therapeutische Ersatz mit Hilfe von Kristallen und Kristallimplantaten wurde von Deanesly und Parkes (1937) entwickelt. Grundlegende Untersuchungen über Wirkungsdauer und klinische Anwendung haben Miescher und Mitarbeiter, Folley, Bishop, Anselmino, Schildbach und Giessen durchgeführt. Auf der Suche nach besseren Möglichkeiten der Protraktion fand man (Lloyd u. Fredericks 1951, Junkmann 1952), daß Fettsäure-Ester größerer Kettenlänge die Wirkungsdauer eines Östrogens erheblich verlängern. Önanthrat und Valerianat, Capronat, [Cyclopentylpropionat], Palmitat und Undecylat erwiesen sich als besonders geeignet. Mit der Verlängerung der Wirkungsdauer war eine Verstärkung der Wirksamkeit gekoppelt. Eine weitere interessante Form der Protraktion wurde durch Schaffung von Polymerisationsprodukten von Östrogen mit Phosphat geschaffen, z. B. Polyöstriolphosphat (Fernö u. Mitarb. 1958).

Wegen der geringen oralen Wirksamkeit der meisten Östrogene hat man nach neuen Möglichkeiten der Wirkungssteigerung gesucht. Im Jahre 1938 wurde auf Grund der Untersuchung von Inhoffen und Hohlweg das 17 $\alpha$ -Äthinylostradiol in die orale Therapie eingeführt. Dieses Östrogen war dadurch so wirksam, daß es in der C-17-Position durch die inaktivierenden Leberenzyme nicht angegriffen werden kann. Während die Proliferationsdosis von Östradiol bei 400 mg liegt, beträgt sie für Äthinylostradiol nur 1–1,5 mg. Bereits 1938 synthetisierten Dodds und Mitarbeiter eine Reihe von nicht-steroiden Östrogenen, die sogenannten Stilbene, deren wichtigste das Stilböstrol, das Hexöstrol sowie das Dienöstrol waren. All diese Präparate waren oral hochwirksam und ließen sich zudem viel billiger herstellen als die natürlichen Hormone. Ihre Verwendung war jedoch zum Teil durch Nebenwirkungen belastet und hat sich letzten Endes als ein Irrweg erwiesen. Die Präparate sind heute aus dem Handel gezogen. Seit 1940 hatte man zwecks Umgehung der direkten Inaktivierung oraler Präparate durch die Leber auch die buccale Anwendung von Östrogen-Tabletten (Giessen, Salmon u. Geist) sowie die linguale Verabfolgung von alkoholischen Östrogenlösungen (Hohlweg, Herrnberger, Reiferscheid) erprobt. Die erforderlichen Dosen waren erheblich niedriger als bei oraler Gabe, doch konnte sich diese Art der Behandlung wegen Umständlichkeit, Unzuverlässigkeit und mangelnder Exaktheit nie recht durchsetzen. Die perkutane Anwendung von Östrogenen in Form von Salben oder öligen und alkoholischen Lösungen beruht auf den Forschungen von De Fremery (1936), Loeser (1937), Zondek (1938), Voss (1938), Moore und Mitarbeitern sowie Salmon (1933) und anderen. Die Resorption der Steroide durch die Haut ist so gut, daß bei längerer Anwendung mit Allgemeinwirkungen zu rechnen ist, z. B. Blutungen.

## **Therapeutische Indikationen**

Nach ersten Vorversuchen von Hisaw, Meyer und Fevold, Smith, Parkes, Engle und Allen an Affen über Abbruchblutungen, Proliferations- und Umwandlungsdosen wurden durch den klassisch gewordenen Versuch von Kaufmann (1932) an 2 Kastratinnen erstmals wohlbegründete Vorstellungen über die quantitativen Wirkungsverhältnisse der Sexualsteroiden am menschlichen Endometrium gewonnen. Diese

Befunde wurden von Clauberg, Werner, Loeser, Strassmann, Buschbeck, Damm, Hübscher, Neumann, Steinkamm, Giessen, Herrnberger und anderen bestätigt und erweitert. Foss berichtete 1937 erstmals über eine Menstruationsverschiebung durch Östrogene. Diese Befunde wurden durch Tietze und v. Arvey vor allem zur Behandlung der Polymenorrhoe ausgebaut. Hall und Lewis (1937) sowie Schokaert, Rauson und Zuckerman (1937) analysierten den Einfluß von Östrogenen auf die Biologie und den Säuregehalt der Vagina. Hamilton (1939) beschrieb die Wirkung der Östrogene auf den Pigmentstoffwechsel. Laqueur (1938), Steinach (1928), Turner, Astwood, Geschickter (1931), Folley, Wiegand (1933), Gardner (1935) und andere haben gezeigt, daß Östrogene das Wachstum der Drüsengänge der Mamma fördern. Die hemmende Wirkung der Östrogene auf die Laktation wurde von Parkes und Bellerby (1927), Folley (1936), Fauvet (1941) sowie Jeffcoate und vielen anderen beschrieben. Die ersten Östrogenbehandlungen bei Uterushypoplasie, Amenorrhoe und Ovarialinsuffizienz mit den neuen Östrogenpräparaten führten Zondek (1926), Joseph (1929), Fellner (1930), Clauberg (1933), Mazer sowie Siebert (1934) durch. Die Wirkungsbeziehung der Östrogene zum Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappensystem und die Gesetze des Rückkopplungsmechanismus mit dem Ovar wurden von Mahner (1928), Lippschütz (1929), Hohlweg (1932), Moore und Price (1932), Loeser (1933), Engle und Smith (1935), Westman (1938) und vielen anderen aufgeklärt. Die Östrogentherapie bei Schwangerschaftsstörungen wie Abort, Toxikose und Diabetes wurde auf Grund der Untersuchungen von Smith (1946), White (1947) sowie Karnaky (1949) empfohlen. Robinson und Mitarbeiter (1935) beschrieben die Ausstoßung der Frucht bei missed abortion durch Östrogenzufuhr. Die wehenauslösende und verstärkende Wirkung der Östrogene (Parkes 1930) wurde von Effkemann (1941), Tapfer (1944) und anderen für die Geburtseinleitung klinisch nutzbar gemacht. In der Therapie klimakterischer Beschwerden verdanken wir Fellner (1934), Hamblen (1937) und Dodds (1938), der die Stilbene entwickelte, die ersten exakten Angaben. Zunächst wurden ausschließlich die Östrogene verwendet, später haben Desmarest und Capitain (1938) die kombinierte Östrogen-Androgentherapie vorgeschlagen, nachdem Herrmann und Stein (1916), Laqueur und Steinach (1930), Zondek (1935), Gley und Delor (1937) sowie Mühlbock (1938) die androgenhemmende Wirkung der Östrogene (und umgekehrt) in grundlegenden Untersuchungen herausgestellt hatten.

In der Chirurgie schuf Huggins im Jahre 1941 die Therapie des Prostatakarzinoms mit Östrogenen. Er erzielte eine symptomatische Besserung der Beschwerden und eine Lebensverlängerung. Die Therapie der Weichteilmetastasen beim Mammakarzinom wurde von Haddow und Mitarbeitern (1946) vorgeschlagen und von Herrmann und Mitarbeitern (1947) sowie Nathanson (1948) weiter ausgebaut. Albright benützte Östrogene, um die Dysmenorrhoe zu behandeln, nachdem bekannt geworden war, daß dieses Steroid über der Hemmung der Ovulation wirkte.

## **Biogenese und Stoffwechsel der endogenen Östrogene**

### **Harnproduktionsraten**

Durch Injektion eines Östrogens und Messung der prozentualen Ausscheidung wurde unter Verwendung von nicht markiertem Hormon die Produktionsrate für Östron-Östradiol während des Zyklus und während der Schwangerschaft bestimmt. Sie beträgt nach Brown (1957) zum Zeitpunkt der Ovulation etwa 350 µg pro 24 Stunden. Für schwangere Frauen wurden Produktionsraten von etwa 25 mg Östron und Östradiol-17β sowie etwa 65 mg Östriol am Ende der Gravidität berechnet (Tab. 1).

Tabelle 1: Harnproduktionsraten der Östrogene

Bedingungen	Produktionsraten µg/24 h			Autoren
	Östron	Östradiol-17β	Östriol	
Frauen im Zyklus				
5.–9. Tag	208	171	23	Barlow u. Logan (1966)
8.–12. Tag	392	400		
20.–23. Tag	242	246	51	
Schwangerschaft				Gurpide u. Mitarb. (1962)
4. Monat	7	7	83	
5. Monat	9,5	8,5	86	
9. Monat	31	26	230	
Postmenopause	40–120*			Horton u. Tait (1966), Longcope (1971), Mac Donald u. Mitarb. (1969, 1971), Hausknecht u. Gusberg (1973)
Männer	23 ± 7	32 ± 13		Gabrilove u. Mitarb. (1970)

\* Umwandlung aus Androstendion: 1,3–2,0% (Produktionsrate 1,65–2,16 mg pro Tag).

Nachdem die Möglichkeit besteht, radioaktiv markierte Steroide für solche Untersuchungen einzusetzen, wird heute etwa wie folgt vorgegangen: Bei der Ermittlung der Urinproduktionsrate ( $PR_{\text{urin}}$ ) wird ein radioaktiv markiertes Östrogen einmalig intravenös injiziert. Danach wird die kumulative Ausscheidung der radioaktiv markierten Metabolite sowie der endogen produzierten Östrogene im Harn gemessen. Aus den so gewonnenen Werten wird die spezifische Aktivität des jeweiligen Metaboliten, also z. B. von Östradiol-17β oder von Östron, nach folgender Formel errechnet:

$$PR_{\text{urin}} = (\text{injiziertes radioaktiv markiertes Steroid}) / (\text{spezifische Aktivität des Metaboliten}) \cdot T$$

\* T = Zeit

Die Aussagekraft solcher errechneten Urinproduktionsraten ist allerdings durch methodische Unsicherheiten belastet (Gurpide u. Mitarb. 1962), vor allem durch die unübersehbaren Verhältnisse im enterohepatischen Kreislauf, durch Interkonversion von Östron und Östradiol-17β, schließlich wegen der Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen. In der Schwangerschaft sind durch die besonderen Verhältnisse der Kompartimentalisierung (Stoffwechselräume Fetus, Plazenta, Mutter) besondere Schwierigkeiten vorhanden, so daß die Berechnung von Produktionsraten hier praktisch nicht möglich ist. Es kommt hinzu, daß Leber- und Nierenfunktion, Konjugatbildung sowie die unterschiedliche Clearance der verschiedenen Östrogenkonjugate weitere Unsicherheitsfaktoren mit sich bringen. Schließlich ist die Annahme, exogen zugeführte Östrogene verhielten sich genauso wie endogen sezernierte, bis heute noch nicht schlüssig bewiesen.

In der Tabelle 1 werden die Harnproduktionsraten von Östrogenen bei nicht schwangeren und schwangeren Frauen zu verschiedenen Zeitpunkten des Zyklus und der Gravidität zusammengestellt. Sie

sind im Zyklus während der Proliferationsphase (Follikelphase) niedriger als während der Sekretionsphase (Lutealphase). Östron und Östradiol-17 $\beta$  wie auch Östriol werden offensichtlich während des gesamten Zyklus produziert. Die Harnproduktionsraten für Östradiol-17 $\beta$  und Östron sind bei Männern deutlich niedriger als bei Frauen im Fortpflanzungsalter. Bei den Harnproduktionsraten in der Schwangerschaft kann nur auf die Sekretion der Östrogene in das mütterliche Kompartiment, nicht aber auf die endogene Produktionsrate geschlossen werden. Die in der Tabelle 1 aufgeführten Produktionsraten repräsentieren demnach nur die von der Mutter und der Plazenta gebildeten Östrogene. Die Östrogen-Produktionsraten von Frauen in der Prämenopause und bei Männern vor der Kastration sind deutlich größer als die nach Kastration. Bei Frauen in der Postmenopause zeigt sich nach Ovariectomie eine Tendenz zum Anstieg der Produktionsraten für Östradiol-17 $\beta$ - (Barlow u. Mitarb. 1968). Dieser Anstieg wird mit Alterszunahme noch deutlicher und ist offenbar Ausdruck der zunehmenden Fähigkeit der Nebennierenrinde, zur Produktion der Östrogene mit beizutragen. Dieser Befund erscheint für die Therapie des Mammakarzinoms wesentlich (Umwandlung adrenaler Androgene zu Östrogenen im Fettgewebe).

Durch Gabe von FSH kann bei Frauen mit polyzystischen Ovarien die Produktionsrate von Östradiol-17 $\beta$  auf das 7–8fache gesteigert werden. Produktionsraten und metabolische Clearance sinken im Stehen gegenüber liegenden Versuchspersonen ab (Flood u. Mitarb. 1973).

## **Blutproduktionsraten**

Mit der Entwicklung empfindlicher Methoden zur Messung der Konzentration von Östron und Östradiol-17 $\beta$  im Blut wurde es möglich, Blutproduktionsraten zu bestimmen und diese mit den zyklischen ovariellen Vorgängen zu korrelieren.

Aus der metabolischen Clearancerate (MCR) und der endogenen Konzentration des Östrogens im Plasma (C) kann die Blutproduktionsrate (PR Blut) von Östrogenen nach der folgenden Formel errechnet werden:

$$PR_{\text{Blut}} = MCR \times C$$

Sciarra und Mitarbeiter (1968) ermittelten bei 3 Männern Blutproduktionsraten für Östradiol-17 $\beta$  von 57,8 bzw. 66,8 und 61,1  $\mu\text{g}$  pro 24 Stunden. Diese Werte liegen etwa doppelt so hoch wie die von anderen Autoren gemessenen Urinproduktionsraten für Östradiol-17 $\beta$ .

In der frühen Follikelphase liegen vor der Reifung des Follikels die Östradiolkonzentrationen im Plasma bei 6,5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  (Baird u. Guevara 1969, Korenman u. Mitarb. 1969). Bei einer metabolischen Clearancerate von etwa 1600 l pro 24 Stunden (Longcope u. Mitarb. 1968) würde die Blutproduktionsrate etwa 100  $\mu\text{g}/\text{pro 24 Stunden}$  betragen. Mit zunehmender Reifung des Follikels steigt die Konzentration von Östradiol-17 $\beta$  auf etwa 15–30 ng/100 ml Plasma an. Die Blutproduktionsrate nimmt entsprechend von 100 auf über 250  $\mu\text{g}$  pro 24 Stunden zu. In der Corpus-luteum-Phase beträgt die Östradiolproduktion etwa 200–230  $\mu\text{g}/24\text{ Stunden}$ . Der Wert liegt demnach etwas niedriger als die maximale Östradiolproduktion kurz vor der Östrogenspitze in Zyklusmitte.

Eine metabolische Umwandlung in der Peripherie von beispielsweise Testosteron in Östrogene scheint nur in sehr geringem Umfang abzulaufen. Diese Aromatisierungsrate dürfte bei 0,3% liegen. Da die Blut-Testosteronproduktionsrate bei Frauen etwa 300  $\mu\text{g}$  pro 24 Stunden beträgt (Bardin u. Lipsett 1967),

kann Testosteron nur ein relativ unbedeutender Vorläufer von Östradiol sein. Androstendion spielt in dieser Hinsicht eine noch geringere Rolle (Longcope u. Mitarb. 1969). Man muß daher annehmen, daß Östradiol-17 $\beta$  fast ausschließlich ein primäres Produkt der Ovarien ist. Das Plasmaöstron zeigt dieselben Verlaufskurven wie das Plasmaöstradiol-17 $\beta$  (Baird u. Guevara 1969, Tulchinsky u. Koreman 1970), obwohl die Plasmakonzentrationen von Östron während der Phase der Follikelreifung und der Lutealphase etwas niedriger liegen als die von Östradiol-17 $\beta$ . Da das Plasma-Androstendion ein Vorläufer des Plasmaöstron sein kann, dürften etwa 25  $\mu$ g der täglichen Produktionsrate aus Androstendion entstehen. Etwa 15% des Plasmaöstron werden zu Plasmaöstradiol-17 $\beta$  interkonvertiert, so daß etwa 25  $\mu$ g der täglichen Östradiolproduktionsrate aus Plasmaöstron entstehen dürften. Bei Frauen mit Hirsutismus oder polyzystischen Ovarien ist Androstendion ein wichtiger Vorläufer der Östrogene (Kirschner u. Bardin 1971). Dagegen ist die direkte ovarielle Sekretion von Testosteron in solchen Fällen meist nur niedrig.

Die Sekretion von Östrogen durch das Corpus luteum und zwar hauptsächlich durch die Granulosa – aber auch durch die Thekazellen, ist ebenfalls von praktischer Bedeutung. Obwohl die Plasmaöstrogenwerte nicht ganz so hoch sind wie kurz vor der Zyklusmitte, macht die Östradiol-17 $\beta$ - und Östronproduktion doch etwa 100 bis 200  $\mu$ g pro 24 Stunden aus. Auch hier spielt die Sekretion von Androstendion und dessen Umwandlung in Östron eine gewisse Rolle. Sulfate von Dehydroepiandrosteron und Androstendion haben offenbar keine wesentliche Bedeutung als Östrogenprecursoren.

### Metabolische Clearance

Die Verwendung radioaktiver Steroide hat es möglich gemacht, zuverlässige Bestimmungen von metabolischen Clearanceraten durchzuführen (Tab. 2). Die metabolische Clearancerate (MCR) wird folgendermaßen definiert:

$$MRC = R / X \cdot T$$

R = eingesetzte Radioaktivität,

X = Radioaktivität im Plasma,

T = Zeit.

Tabelle 2: Formeln zur Berechnung wichtiger Daten von Steroidgenese und -Stoffwechsel

$PR_B (\mu\text{g}/\text{min}) = MCR_B (\text{L}/\text{min}) \times (\text{Konz. endogenes Steroid})_B (\text{ng}/\text{mL})$ $C_B \% = (*) \text{Hormonmetabolit}_B (\mu\text{Ci}/\text{mL}) / (*) \text{Primärhormon}_B (\mu\text{Ci}/\text{mL}) \times 100$ $MCR_B = (\text{L}/\text{min}) = \text{Infusionsrate} (\mu\text{Ci}/\text{min}) / (*) - \text{Steroid}_B (\mu\text{Ci}/\text{mL}) \times 1 / 100$
--

PR = Produktionsrate; MCR = Metabolische Clearance Rate; C = Conversionsrate; B = Blut (Gesamtblut); (\*) = Isotop (z. B.  $^3\text{H}$  oder  $^{14}\text{C}$ );  $\mu\text{Ci}$  = Mikro-Curie.

Die Verabfolgung des Östrogens kann als einmalige intravenöse Injektion des markierten Steroids erfolgen. Dabei nimmt die Konzentration im Plasma exponentiell ab. Meist wird das radioaktiv markierte Steroid nach Verabfolgung einer Initialdosis (priming dose) kontinuierlich infundiert, bis ein Gleichgewicht (steady state) erreicht ist. Die wesentlichen Befunde der metabolischen Clearancerate von Östrogenen sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Aus den Untersuchungen von Longcope und Mitarbeitern (1966) hat sich ergeben, daß nach Verabreichung einer Initialdosis von Östron und einer Infusion von Tritium-markiertem Östron (oder Östradiol-17 $\beta$ ) über 120 Minuten die metabolische Clearancerate von

Östron bei Männern und Frauen etwa gleich groß ist. Dagegen ist die MCR für Östradiol-17 $\beta$  bei Männern signifikant höher. Dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt, daß die metabolische Clearance bei geringerer Bindung an spezifische Plasmaproteine, wie dies bei Männern der Fall ist, niedriger ausfällt. Ein Unterschied in der MCR während der Follikelpphase und der Lutealphase wurde weder für Östron noch für Östradiol-17 $\beta$  gefunden. Die Tatsache, daß die MCR im Blut höher liegt als im Plasma, ist durch die Bindung der Steroide an Erythrozyten zu erklären. Auch Lipsett und Mitarbeiter (1971) fanden für Östradiol-17 $\beta$  bei Männern höhere MCR-Werte als bei Frauen. Ein veränderter hormoneller Status scheint die MCR von Östron und Östradiol-17 $\beta$  zu beeinflussen. So liegen die MCR-Werte in der frühen Menopause höher als in der späten Menopause. Bei Vorliegen eines Glukokortikosteroidüberschusses (Behandlung von Mammakarzinom- oder Cushing-Patienten mit Glukokortikosteroiden) ist die MCR erhöht. Die gleiche Beobachtung wurde bei einer Patientin nach Behandlung mit Fluoxymesteron, einem Androgen, gemacht. Möglicherweise interferieren die Kortikosteroide mit der Bindung zwischen Östradiol-17 $\beta$  und dem Plasmaeiweiß (Hembree u. Mitarb. 1969).

Tabelle 3: Metabolische Clearanceraten (MCR) von Östrogenen (Longcope u. Mitarb. 1966; Lipsett u. Mitarb. 1971)

Östrogene	Bedingungen	MCR
Östron	Frauen: Follikelpphase Lutealphase Postmenopause	2000 $\pm$ 130 2350 $\pm$ 150 1610 $\pm$ 110
	Männer:	2570 $\pm$ 160
Östradiol-17 $\beta$	Frauen: Follikelpphase Lutealphase Postmenopause	1360 $\pm$ 60 1280 $\pm$ 70 910 $\pm$ 70
	Männer:	1890 $\pm$ 100

\* Die klassische Clearance im „steady state“

Clearance (renal): (Harnkonz.  $\times$  Harnvol. pro Zeit) / Plasmakonz.

Clearance (total): (Infundierte Menge pro Zeit) / Plasmakonz.

## Transport

Ein Teil der Östrogene ist im Blut an Proteine gebunden und wird auf diese Weise zu den Zielorganen transportiert. Es wurde angenommen, daß die Steroide hierdurch im Blut in Lösung gehalten werden, da sie durchweg schlecht wasserlöslich sind. Allerdings sind die Konzentrationen im Plasma, besonders bei den Östrogenen, so niedrig, daß sie die Grenze ihrer Wasserlöslichkeit nicht übersteigen. Steroidträger im menschlichen Blut sind vorwiegend die  $\beta$ -Lipoproteine, Euglobuline mit einem Molekulargewicht von etwa 1 300 000 und 74% Lipidgehalt (Antoniades u. Mitarb. 1957). Sie sind vorwiegend in den Fraktionen III<sub>0</sub> sowie III<sub>1,4,5</sub> und 6 nach Cohn enthalten. Exogen verabfolgte Östrogene finden sich vorwiegend in der Albumin- und der  $\alpha$ -Globulinfraktion (Szego u. Roberts 1946). Ein Teil der proteingebundenen Steroide liegt in konjugierter Form vor. Der Anteil von freien Östrogenen ist wahrscheinlich relativ niedrig. Die Bildung der Östroproteine geht vermutlich in der Leber vor sich (Szego, 1953). Wahrscheinlich handelt es sich bei der Bindung der Östrogene an Proteine nicht um eine wirklich

chemische Bindung, sondern nur um eine lockere physikalische Assoziation, die auf dem Phänomen der Absorption und der Löslichkeit von Steroiden und Proteinen beruht. Es soll hier angemerkt werden, daß bei der Bestimmung der Menge proteingebundener Östrogene die Extraktionstechnik für das Ergebnis von größter Bedeutung ist. Man hat angenommen, daß die Bildung von Östrogenproteinen nur dem Transport dienlich sei, andere Autoren fassen die östrogengebundenen Proteine als ein inaktives, aber leicht verfügbares Hormonreservoir auf. Die Proteinbindung soll auch eine Rolle für die Permeabilität an den Grenzflächen der Zellmembranen und damit für die Hormonwirkung in der Zelle spielen. Man hat berechnet, daß beispielsweise 1 mg Östriol an 100 g  $\beta$ -Lipoprotein gebunden ist. Ein Molekül Östradiol würde demnach mit 50 Molekülen Lipoprotein assoziiert sein.

## **Verteilung**

Die Verteilung der Hormone im Organismus ist unter anderem vom Sitz der endokrinen Drüse in Beziehung zu dem allgemeinen Kreislauf und den Zielorganen abhängig, ferner der Löslichkeit, dem Transportmechanismus, der metabolischen und renalen Clearance, der Gefäßversorgung der Zielorgane, der Affinität des Hormons oder seiner Metabolite zu den Rezeptoren und deren Rezeptivität.

Östrogene werden bevorzugt von Uterus-, Vagina- oder Tubengewebe gebunden, doch finden sich Östrogenrezeptoren auch in Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen (Crocker u. Thoma 1973, Presl u. Mitarb. 1973). Manche Zielorgane zeichnen sich durch spezifische Metabolisierungsmuster aus, die zu einer Zunahme oder Abnahme der Hormonaktivität führen können.

## **Stoffwechsel, Konjugierung und Ausscheidung**

Östron und Östradiol-17 $\beta$  werden im peripheren Intermediärstoffwechsel durch die 17 $\beta$ -Steroidoxydoreduktase ineinander umgewandelt (Interconversion). Der Hauptstoffwechselweg „des Östron“ verläuft über eine Hydroxylierung an C16-Hydroxyöstron zu Östriol. Nach Injektion von Östriol beträgt die wiedergefundene Menge der drei Östrogene Östron, Östradiol-17 $\beta$  und Östriol im Urin etwa 25% der verabfolgten Dosis. Der Quotient Östron-Östradiol-17 $\beta$  zu Östriol beträgt dabei etwa 1. Über 16-Oxo-Östron, 16 $\beta$ -Hydroxyöstron und 16-Oxo-Östradiol-17 $\beta$  entstehen 16-Epi-Östriol, 17-Epiöstriol und 16, 17-Epi-Östriol. Ein kleiner Teil der Östrogene wird an C 2, C 4, C 6 und C 15 hydroxyliert und methoxyliert (an C2) (Abb. 1). Die restlichen 75% werden im Harn oder im Stuhl als solche Metaboliten oder zum Teil auch noch in unbekannter Form ausgeschieden. Wahrscheinlich wird ein kleiner Teil zu Bruchstücken abgebaut, die keine Östrogene mehr sind. Nach Injektion von Östriol werden 50% als Östriol wieder im Urin abgesondert (Abb. 2). Der Östrogenstoffwechsel wird durch Schilddrüsenhormon beeinflusst. Bei Hyperthyreose oder Zufuhr von Thyroxin nimmt die Ausscheidung von Östriol ab, die Ausscheidung von 2-Methoxy-Östron zu (Gallagher 1964). Stoffwechsel und Abbau der Östrogene erfolgen vorwiegend in der Leber. Hier werden die Steroide durch Hydroxylierung, Oxydoreduktion, Methylierung und Konjugierung an Schwefelsäure oder Glukuronsäure inaktiviert und wasserlöslich, d. h., nierengängig gemacht. Dabei durchlaufen sie mehrfach das System Leber-Galle-Darm-Leber (enterohepatischer Kreislauf). Die Östrogene erscheinen im Harn als wasserlösliche Konjugate (Abb. 3). Östriol wird hauptsächlich an Glukuronsäure gebunden und als Östriol-16-glukuronid ausgeschieden. Östradiol-17 $\beta$  erscheint als C 3-Glukuronid, Östron überwiegend als Östron-3-Sulfat. Nur ein kleiner Anteil des Östriol wird als Östriol-3-Sulfat eliminiert. Die Ausscheidung der Glukuronid-Konjugate erfolgt hauptsächlich über die Niere durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion. Sulfonkonjugate werden zum Teil tubulär rückresorbiert. Die Nierenclearance beträgt für Östradiol-17 $\beta$  8,80ml/min., für Östron 11,95, für Östriol 205,5, für Kreatinin 131,3).



### 3 Steuerung der Funktionsabläufe im weiblichen Organismus

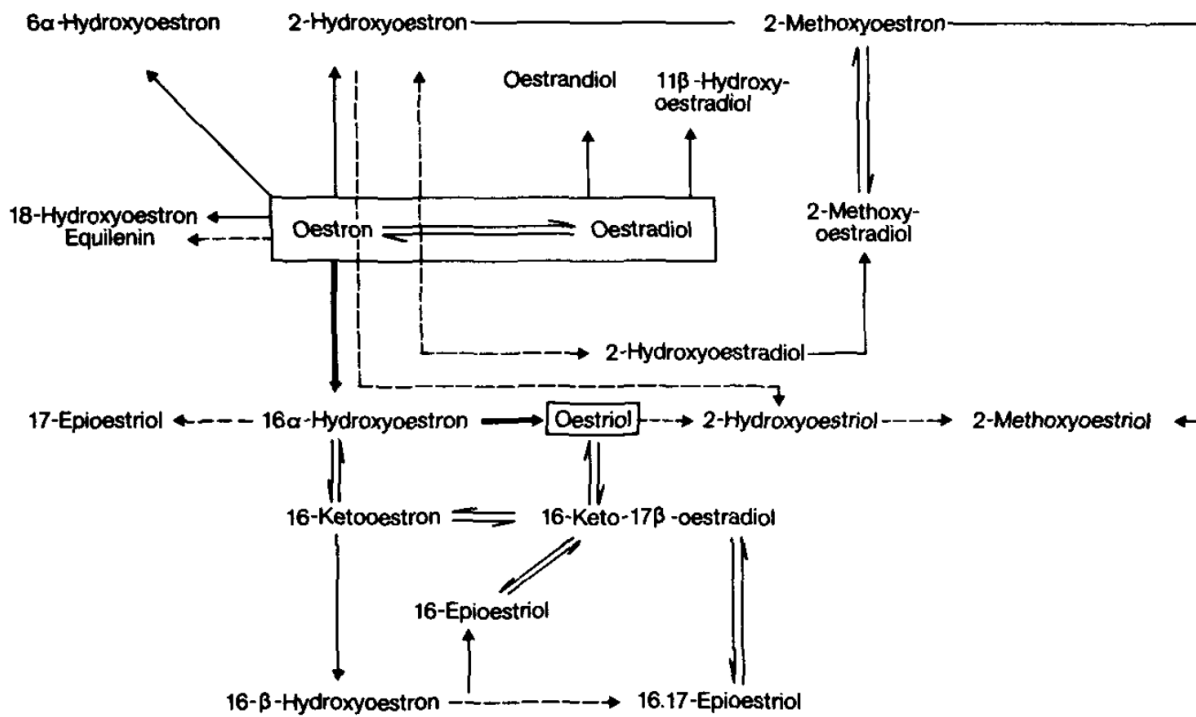


Abb. 1: Östrogenstoffwechsel.

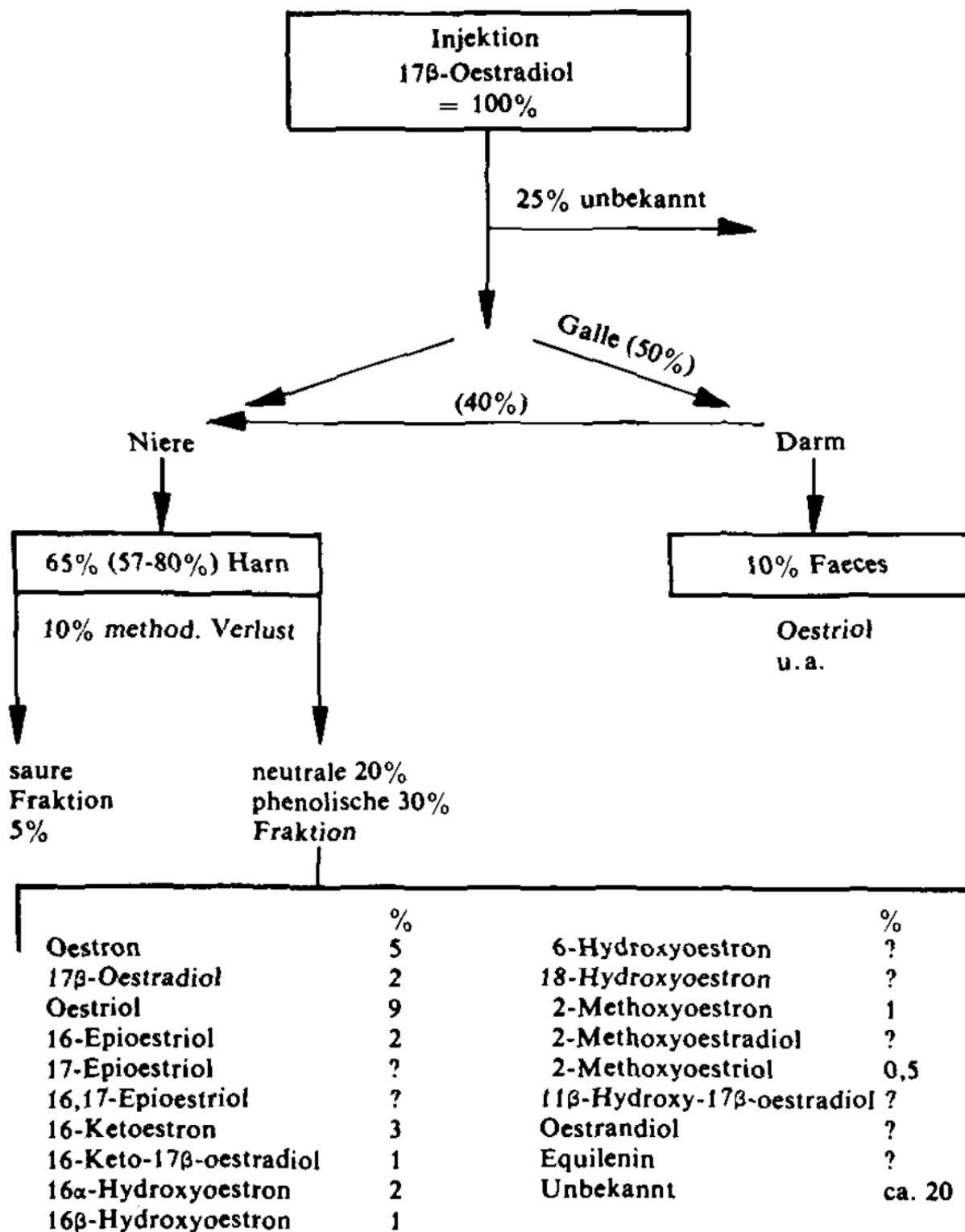
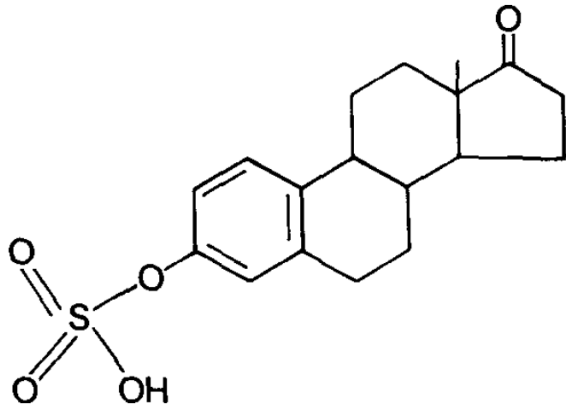
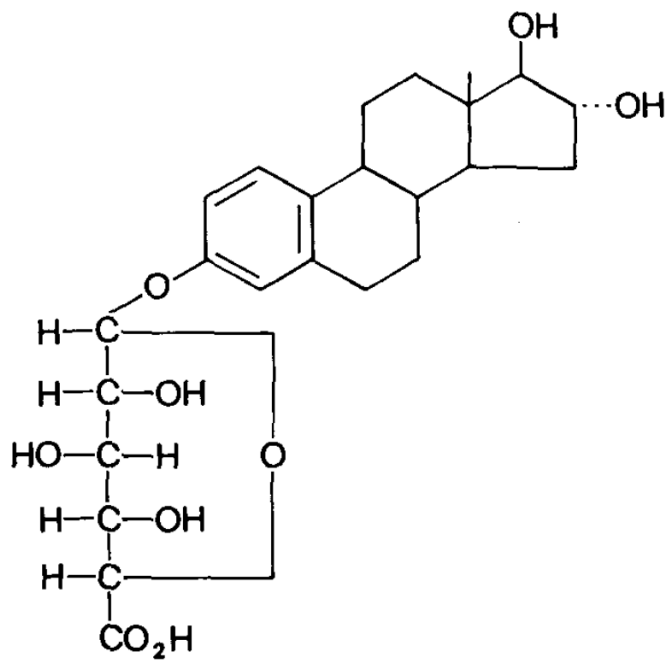


Abb. 2: Verteilung und Ausscheidung von Östradiol.



a



b

Abb. 3: Östrogenkonjugate. a = Östronsulfat Na-Salz; b = Östriolglucuronid NaSalz.

## Definition der Östrogene

Der Name Östrogene besagt, daß es sich um Substanzen handelt, die beim kleinen Nager Östrus (Brunst) erzeugen. Es handelt sich um Steroide verschiedener Struktur oder um nicht Steroide Substanzen, die das Wachstum der Genitalorgane stimulieren und die weibliche Sexualcharakteristika hervorrufen. Die genitalen Wirkungen der Östrogene umfassen das Wachstum und die Funktion des Uterusmuskels und der Gebärmutter-Schleimhaut, die Entwicklung und Proliferation des Vaginalepithels, die Stimulation des Zervixepithels und dessen Schleimsekretion sowie die Proliferation und Sekretionsleistung der Tuben. Östrogene fördern auch das Wachstum der Ovarien und die Ausbildung der sekundären und teritären Geschlechtsorgane wie Brust, Fettgewebe, körperliches Aussehen, Knochenstruktur und Verteilung der Körperbehaarung. Außerdem fördern Östrogene die Proteinbildung

und damit die Synthese zahlreicher Enzyme, Bluteiweiße und Gerinnungsfaktoren in der Leber, die Bildung von Reninsubstrat, Coeruleoplasmin, des steroidbindenden Globulins und zahlreicher anderer Substanzen. Östrogene bewirken eine Retention von Natrium und Wasser extrazellulär, wie auch von Phosphor, ferner eine vermehrte Ausscheidung von Kalium und eine Retention von Kalzium.

Nach ihrer chemischen Struktur unterscheiden wir steroidale und nichtsteroidale Östrogene. Natürliche Östrogene sind alle diejenigen Östrogene, die in der Natur Vorkommen. Hier unterscheiden wir Human-Östrogene, wie Östron, Östradiol, Östriol, und Equiden-Östrogene, wie Equilin und Equilin-Sulfat. Schließlich gibt es auch pflanzliche = Phytöstrogene. Artefizielle Östrogene sind alle Östrogene, die in der Natur nicht natürlich Vorkommen, wie z. B. Dienöstrol, Hexöstrol oder Diäthylstilböstrol, Substanzen wie Äthinylöstradiol und Mestranol nennen wir substituierte, Östradiolvalerianat und -Propionat oder Östriolsuccinat veresterte, Östronsulfat, Equilin-Sulfat oder Östriolglukuronid konjugierte Östrogene.

Unter synthetischen Östrogenen verstehen wir alle synthetisch hergestellten Östrogene. Dabei kann es sich sowohl um natürliche (Östron, Östradiol, Östriol), wie auch um artifizielle Östrogene handeln, also Äthinylöstradiol oder Diäthylstilböstrol.

## Struktur

Alle Steroidöstrogene stammen von der Grundverbindung Östran, die aus 18 Kohlenstoffatomen zusammengesetzt ist. Die C-18-Methylgruppe liegt oberhalb der Steroidebene des Moleküls. Dies wird als Beta-Stellung ( $\beta$ ) bezeichnet und gilt als Anhaltspunkt für die räumliche Orientierung aller anderen Substituenten. Die Alpha-Stellung ( $\alpha$ ) erstreckt sich unterhalb der Projektionsebene des Moleküls. Die Steroidöstrogene haben gemeinsame Strukturen, nämlich

1. den aromatischen Ring A;
2. Sauerstoffsubstituenten an C 3 und C 17;
3. die Beta-Orientierung des Sauerstoffmoleküls an C 17 in Form einer Hydroxylgruppe (Abb. 4).

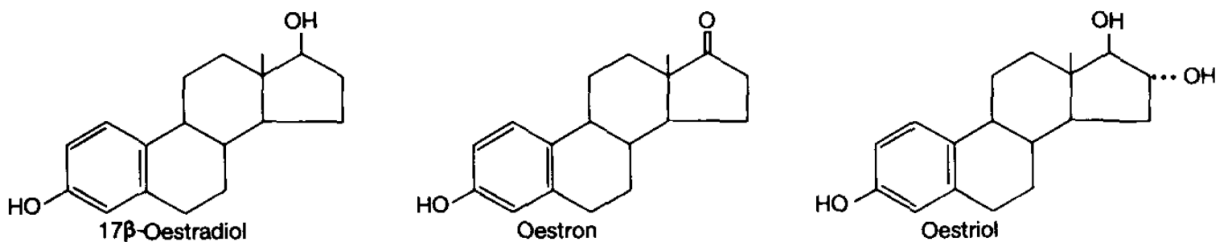
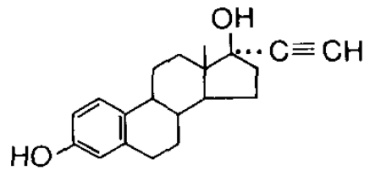


Abb. 4: Formelbilder der 3 klassischen Östrogene.

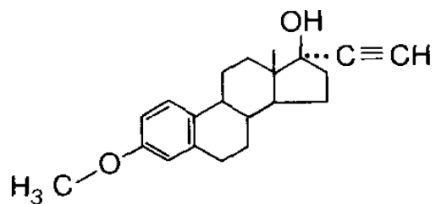
Schon kleine Veränderungen in der Struktur des Moleküls können die biologische Aktivität erheblich verändern, insbesondere Modifikationen am C 3 und C 17. Die Änderung der Beta-Position in die Alpha-Position an C 17 mindert die Östrogene Wirkung erheblich ( $17\alpha$ -Östradiol). Substitution mit einer Äthinylgruppe verstärkt die orale Aktivität. Durch zusätzliche Veränderungen des Äthinylöstradiolmoleküls, z. B. durch Anfügung einer Methylgruppe an der OH-Gruppe von C 3 (Mestranol) oder durch Anfügung eines Ringes an C 3, kann die Aktivität der Substanz vermindert (Mestranol) oder verstärkt werden (Quinestrol Abb. 5). Veresterungen mit Fettsäuren (z. B. Propionat) an

C 3 oder C 17 verbessert die Öl-Löslichkeit der Substanz und bewirkt eine Wirkungsverlängerung bei parenteraler Gabe (Abb. 6).

### Die in hormonalen Kontrazeptiva verwendeten oralen Östrogene

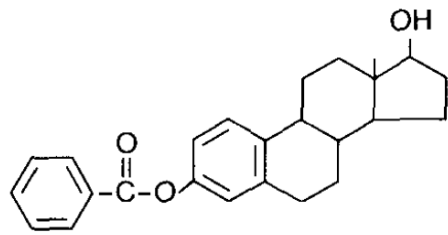


Äthinylöstradiol

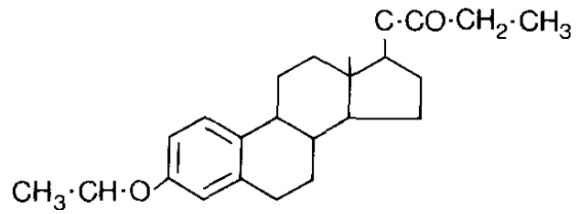


Mestranol  
(3-Methyläther des Äthinylöstradiol)

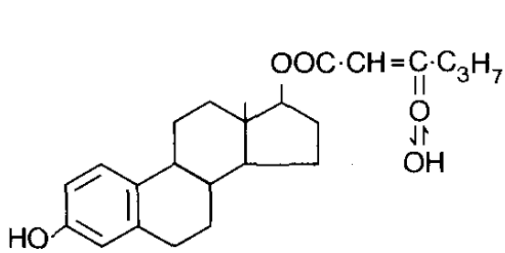
Abb. 5: Oral wirksame substituierte Östrogene.



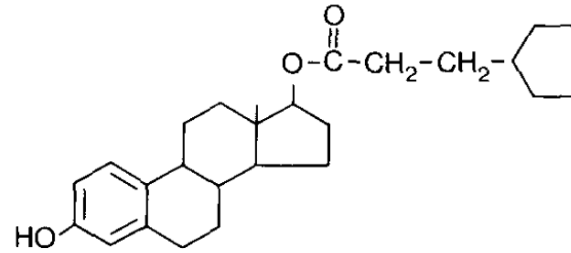
Östradiol-3-monobenzoat



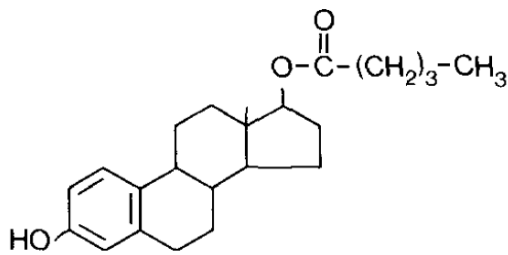
Östradiol-3,17-dipropionat



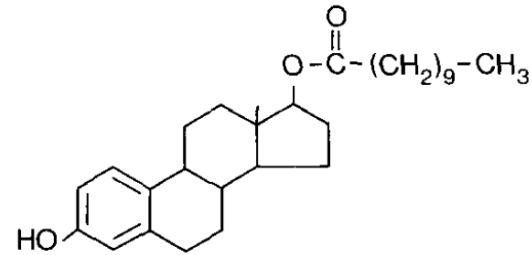
Östradiol-17-butyrylacetat



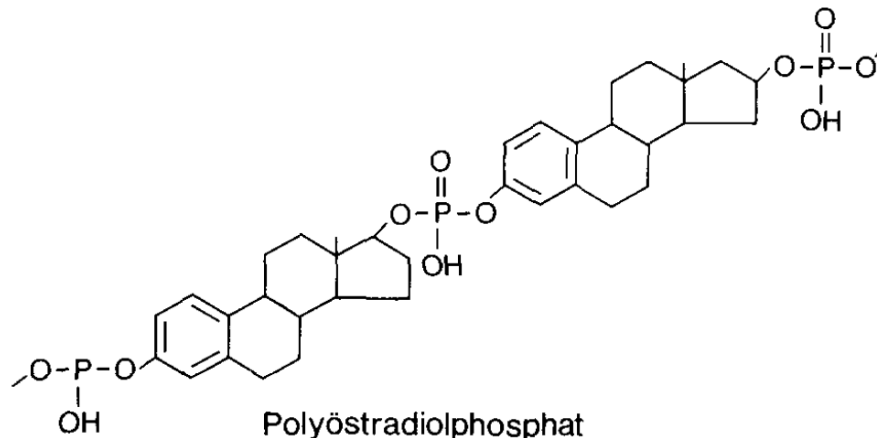
Östradiol-17-cyclopentylpropionat



Östradiol-17-valerat



Östradiol-17-undecylat



Polyöstradiolphosphat

Abb. 6: Die wichtigsten Östrogenester, die in der Therapie verwendet werden. Sie besitzen prothrahierte Wirksamkeit (außer Östradiolvalerat oral). Polyöstradiolphosphat ist ein Polymerisationsprodukt von Östradiol und Phosphat, das injiziert prothrahiert wirksam ist.

Die Diäthylstilböstrol wurde aus Östron synthetisiert und zwar durch Öffnung von Ring B und C und Aromatisierung sowie Hinzufügung einer Kohlenstoffgruppe an Ring D. Weitere Modifikation des Stilben-Moleküls führt zu Verbindungen, die antiöstrogene Eigenschaften haben (Clomiphen, Cyclofenil).

## Tests der Östrogenwirkung beim Menschen

Als Bezugsmaß für die Östrogenwirkung beim Menschen wird die Proliferationsdosis am Endometrium bei der kastrierten Frau oder bei der Frau in der Postmenopause (mit atrophischem Endometrium) benutzt, ferner die Proliferation am atrophischen Vaginalepithel bei Auswertung mit dem Karyopyknoseindex oder dem Grad-Schema nach Schmitt und schließlich die Weite des Muttermunds, die Menge, Spinnbarkeit und Ausprägung des Farnhänomens im Zervixschleim (z. B. Insler Score; Tab. 4). Ferner mißt man Östrogenwirkung an der Fähigkeit, die Gonadotropinspiegel von FSH und LH zu hemmen oder die Ovulation zu unterdrücken. Ein guter Test auf Östrogene Aktivität ist auch die Fähigkeit der verschiedenen Östrogene, die Leberproduktion und damit den Blutspiegel des Kortikosteroid-bindenden Globulins (CBG) oder des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) im Plasma zu messen. Von den zur Therapie benutzten und im Handel befindlichen Östrogenen werden häufig Äthinylöstradiol und seltener Mestranol verwendet, insbesondere bei oralen hormonalen Kontrazeptiva und in der Behandlung von Zyklusstörungen mit Östrogen- und Gestagenpräparaten. In der Behandlung klimakterischer Beschwerden hat man lange Jahre vor allem konjugierte Östrogene verwendet, die neben Östron-Sulfat das Equilinsulfat sowie 17 $\alpha$ -Östradiol und Equileninsulfat enthalten. Östriol wird als freies Hormon oder als Succinat (Bernsteinester) benutzt. Schließlich sind seit kurzer Zeit Präparate mit Östron-Sulfat und von mikronisiertem Östradiol und Östriol im Handel. Insbesondere durch die Mikronisierung der Östradiol- und Östriolkristalle ist die orale Wirksamkeit und Resorption der Hormone beträchtlich verstärkt worden. Die Proliferationsdosis der Östradiol-Östron-Präparate beträgt 30–40 mg in 14 Tagen, die tägliche Dosis bei klimakterischen Beschwerden 1–2 mg. Östradiol wird in der Darmwand zu Östron umgewandelt, so daß nach oraler Östradiolgabe der Hauptteil des im Blut zirkulierenden Östrogens Östron ist. Östradiol wird auch durch die Haut, durch das Scheidenepithel und rektal sehr rasch resorbiert und zwar ohne Umwandlung in Östron. Ein Injizierbares Präparat, 3–5 Tage lang wirksam, ist das Östradiol-Benzoeat, das in Dosen von 1 und 5 mg verwendet wird, ferner das Östradiol-Dipropionat und das Östradiol-Valerianat mit einer Wirkungsdauer über 12–14 Tage. Schließlich ist das Östradiol- und das Östriol-Polyphosphat, ein Polymerisationsprodukt von Östrogen und Phosphat, stark protrahiert (6–8 Wochen) wirksam, wobei das Phosphat durch die Phosphatase der Leber langsam abgespalten wird, so daß das freie Hormon dann zur Wirkung kommen kann (Abb. 6). Stilböstrol wird nicht mehr verwendet.

Tabelle 4: Zervixscore (nach Insler)

Parameter	Bemessung			
	0	1	2	3
Schleim	kein	wenig	mäßig viel	reichlich
Spinnbarkeit	keine	1–3	4–6	8 cm
Farnbildung	fehlt	gering	stark verzweigt	kräftig
Muttermundsweite	geschlossen	fraglich geöffnet	leicht geöffnet	weit gestellt

Beurteilung	Östrogenwirkung
0–3 =	fehlend
4–6 =	gering
7–9 =	mittelstark
10–12 =	voll ausgeprägt

Glukuronid-Konjugate werden um den Faktor 100 rascher geklärt als Sulfate (Levitz, 1965).

Ein wesentlicher Teil der Steroide geht über den Darm ab. Über die dort erfolgende Metabolisierung, z. B. durch die Bakterienflora des Darms, ist wenig bekannt. Auch die Haut ist ein aktives östrogenmetabolisierendes Organ.

### Pharmakokinetik der oralen Östrogene

Äthinylöstradiol wird im Organismus kaum verstoffwechselt, da die Leber nicht in der Lage ist, die an C 17 in  $\alpha$ -Position befindliche Äthinylgruppe abzuspalten. Dadurch sind die wichtigen Positionen C 16 und C 17 für die Metabolisierung nicht zugänglich. Der 3-Methyläther des Äthinylöstradiol (Mestranol) kommt im Organismus erst nach Abspaltung der Methylgruppe als Äthinylöstradiol zur Wirkung. Beide Substanzen haben im Gegensatz zu den natürlichen Östrogenen eine vier- bis fünfmal längere Halbwertszeit im Organismus (35 Stunden) und binden sich sehr fest an die Rezeptoren der Zielorgane.

Nach oraler Verabfolgung von Äthinylöstradiol zeigt der Verlauf der Plasmaspiegel 2 Phasen. Die erste, von etwa 8 Stunden Dauer, ist charakterisiert durch einen raschen Anstieg und einen ebenso schnellen Abfall der Plasmakonzentration von Äthinylöstradiol (Abb. 7). Die Spitze ist 1 Stunde nach oraler Verabfolgung erreicht, die Plasma-Halbwertszeit in dieser ersten Phase beträgt 7 Stunden. In der 2. Phase gehen Verstoffwechslung und Ausscheidung des Äthinylöstradiol langsamer vor sich mit einer Halbwertszeit von etwa 48 Stunden. Die Gesamtmenge von Äthinylöstradiol im Plasma innerhalb 24 Stunden beträgt 3,2% der verabfolgten Dosis.



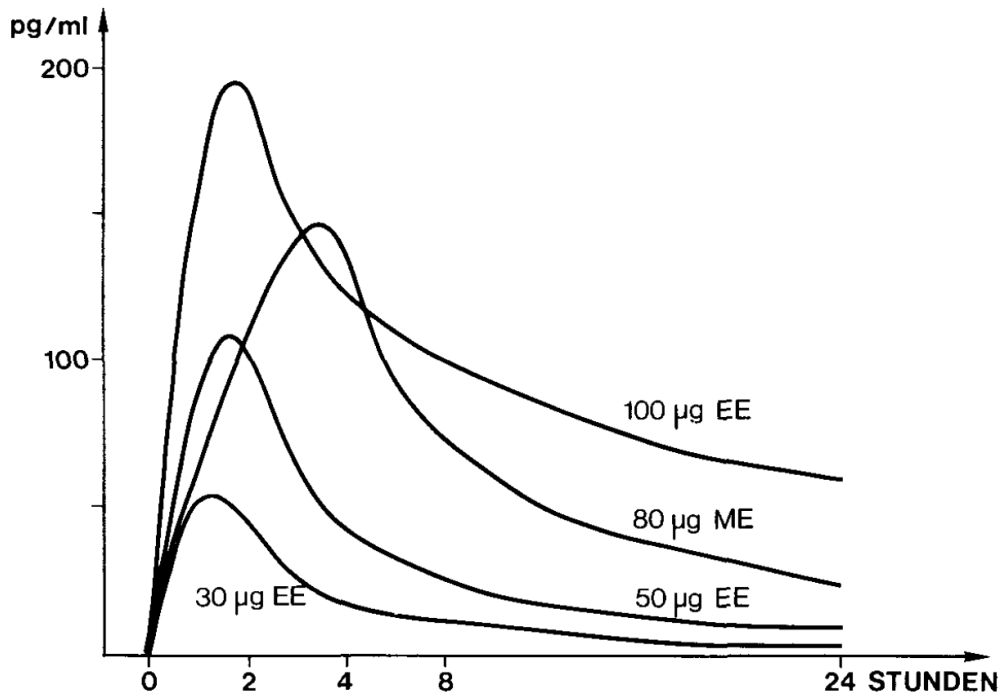


Abb. 7: Dosisabhängigkeit der Blutspiegel von Äthinylöstradiol (EE); Mestranol (Me) wird zu Äthinylöstradiol demethyliert.

Nach Verabfolgung von Mestranol sind die Spitzen dieses Östrogens niedriger als nach Äthinylöstradiol. Die Plasmakonzentrationen sind variabler, die Spitze wird nicht nach einer, sondern erst nach zwei Stunden erreicht. Mehr als 93% des Äthinylöstradiol im Plasma finden sich in konjugierter Form. Der Stoffwechsel läuft im wesentlichen über Hydroxylierung an verschiedenen C-Atomen. Die 17-Äthinyl- oder -Methylgruppen werden nicht angegriffen. Die verzögerte Konzentrationsspitze im Plasma nach Mestranolgabe wird darauf zurückgeführt, daß das Mestranol in der Leber an C 3 demethyliert und danach zu Äthinylöstradiol umgewandelt wird. Dieser Vorgang ist offenbar für die biologische Aktivität der Verbindung von Bedeutung, da Mestranol selbst mit den Östrogenrezeptoren in den Zielgeweben nicht bindet. Etwa 50% der verabfolgten Dosis von Mestranol wird zu Äthinylöstradiol umgewandelt. Die relative Potenz von Äthinylöstradiol zu Mestranol beträgt entsprechend 1,7:1.

Studien über die metabolische Clearance von Äthinylöstradiol haben gezeigt, daß nach oraler oder intravenöser Verabfolgung 23–43% (M = 34%) der Radioaktivität im Urin innerhalb 24 Stunden ausgeschieden werden. Die biologische Halbwertszeit der Radioaktivität von Äthinylöstradiol oder seinen Metaboliten lag zwischen 19 und 40 Stunden (M = 27 Stunden). 36% der Radioaktivität finden sich in unkonjugierter Form, 46% sind nach Enzymhydrolyse extrahierbar und wahrscheinlich konjugiert. Es handelt sich überwiegend um Glukuronide, nur zu 11% um Sulfate. Die Ausscheidung im Stuhl beläuft sich auf etwa 30% der verabfolgten Dosis in unkonjugierter Form.

Die Clearance von Mestranol aus dem Blut ist biphasisch mit einer anfänglichen raschen Phase und einer zweiten, längerdauernden, metabolischen Phase. Die Halbwertszeiten beider Phasen sind sehr unterschiedlich, die erste Phase beträgt zwischen 2,4–24 Minuten, die zweite zwischen 97–2420 Minuten.

Im Scheidenepithel und am Endometrium ist Mestranol etwas weniger wirksam als Äthinylöstradiol (1,7:1). Auch die Unterdrückung des FSH zeigt das gleiche Wirkungsverhältnis zugunsten des Äthinylöstradiol. Äthinylöstradiol ist auch bezüglich der Stimulierung der Serum-Proteine wirksamer als Mestranol.

Viele dieser metabolischen Studien sind tierexperimenteller Natur. Es hat sich für die Frau die Auffassung durchgesetzt, daß die Konversion von Mestranol zu Äthinylöstradiol die biologische Potenz dieser Östrogene nicht wesentlich beeinflußt. Goldzieher et al. (1975) konnten bei Frauen keine biologischen Unterschiede der beiden Östrogene finden in bezug auf Endometriumhistologie sowie Ovulations- und Gonadotropinhemmung.

## **Progesteron, Gestagene**

### **Historischer Überblick**

Fellner und Herrmann (1915) stellten aus Ovarialgewebe, tierischen Corpora lutea und aus Plazenta Extrakte her, die einen Stoff enthielten, der die Transformation der Uterusschleimhaut bewirkte. Andere Funktionen waren bereits länger bekannt, wie die Hemmung der Follikelreifung in den Ovarien während der Schwangerschaft durch den Gelbkörper (Beard u. Prenant 1897), oder wurden später ausführlicher untersucht, wie die Herabsetzung des Uterustonius beim Kaninchen und der Verlust der Uterusreaktion auf Hypophysin (Oxytocin) durch Knaus und andere.

Für die Suche nach dem Hormon des Gelbkörper waren vor allem die Untersuchungen von Fränkel an Kaninchen richtungsweisend (1907 u. 1910). Dieser Untersucher extirpierte zu verschiedenen Zeiten der Schwangerschaft die Corpora lutea der Kaninchen und fand danach regelmäßig Aborte oder Resorption der Fruchtanlagen. Auf diesen Untersuchungen aufbauend extrahierten Corner und Allen (1929) das Hormon aus Schweineovarien. Sie konnten damit den Eintritt einer Fehlgeburt bei luteoektomierten Kaninchen verhindern und sogar frisch befruchtete Eier zur Implantation bringen und die Schwangerschaft in ihrer normalen weiteren Entwicklung erhalten und fördern. Clauberg konnte zeigen, daß das Progesteron nach Östrogenvorbehandlung typische Wirkungen auf das Endometrium des Kaninchenuterus im Sinne einer Transformation ausübt. Auf dieser Grundlage entwickelte er einen qualitativen und halbquantitativen Test auf Progesteronwirkung. Dieser Test wurde später durch McPhail und McGinty (1933, 1934) mit intrauteriner Verabfolgung der Substanz und halbquantitativer Graduierung sowie schließlich durch Elooker und Forbes (1947) weiter verbessert. Dadurch wurde die Suche nach progesteronwirksamen Substanzen und die Bestimmung in Körperflüssigkeiten erleichtert. Die Wirkung des Progesteron auf die Brust wurde von Turner 1937 untersucht.

1929 postulierte Knaus aufgrund der vorliegenden Befunde folgende Funktionen des Corpus luteum:

1. Umwandlung der Uterusschleimhaut;
2. Ruhigstellung der Uterusmuskulatur;
3. Schwangerschaftserhaltung;
4. Wachsen der Brustdrüsenacini mit nachfolgender Milchsekretion;
5. Unterdrückung der Follikelreifung und Ovulation.

### **Reindarstellung**

Progesteron wurde nach Vorarbeiten von Herrmann und Fellner aus Corpora lutea von Fels, Clauberg, Slotta, Ruschig, Corner, dargestellt und schließlich von Allen, Hartmann und Wettstein sowie Butenandt (1934) isoliert und in seiner Konstitution aufgeklärt.

In Schwangerenblut wurde es von Phillip, in der Plazenta von Adler, de Fremery und Tausk sowie von Mazer und in Nebennierenrinden von Engelhart nachgewiesen. Loewe und Voss fanden es im Harn einer Frau in der prämenstruellen Phase und in der Schwangerschaft.

Die Isolierung von Progesteron war technisch schwierig. Corpora lutea von Schweinen wurden für diese Untersuchungen verwendet, da sie in großer Menge zur Verfügung standen. Im Jahre 1934 beschrieb Butenandt die erste Isolierung von Progesteron-aktiven Substanzen aus 1 Tonne Ovarien von etwa 80000 Säuen. Hieraus wurden etwa 20 Gramm gereinigten Extrakts hergestellt.

## **Synthese**

Erst 1934 konnte Slotta die richtige Struktur des Progesteron bestimmen. Fast gleichzeitig berichtete Butenandt über die Vollsynthese dieses Hormons. Butenandt und seine Gruppe erhielten im Jahre 1935 für die Leistung den Nobelpreis.

Inhoffen und Hohlweg stellten durch Anlagerung von Azetylen an Dehydroandrosteron, das Äthinylandrostendiol her, aus welchem durch Oxydation der sekundären Alkoholgruppe an C 3 zur Ketogruppe das Äthinylnortestosteron (Pregneninolon) entsteht. Dieses ist oral wirksam, besitzt keine androgene Wirksamkeit mehr und hat 1/3 der Aktivität des Progesteron. Mit diesem Präparat war erstmals eine orale Gestagenbehandlung möglich.

## **Gestagentherapie**

Die ersten Versuche zur Progesterontherapie zeigten, daß Progesteron oral praktisch unwirksam ist. Parenterale Gaben sind gut wirksam. Kaufmann (1933) gelang es bei einer kastrierten Frau nach Östrogenvorbehandlung eine sekretorische Transformation des proliferierten Endometriums durch i. m. Injektion im Progesteron zu erreichen. Ober (1950) und Zander (1960) stellten fest, daß zur vollen sekretorischen Umwandlung etwa 200 mg in 14 Tagen erforderlich sind.

Eine Weiterentwicklung der parenteralen Depot-Therapie wurde durch Entwicklung von Progesteronpreßlingen und Kristallsuspensionen versucht (Miescher u. Mitarb. 1944; Schildbach, 1948; Plotz, 1949). Diese Möglichkeit wurde durch die Schaffung von Kombinationen aus 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron mit Fettsäureestern (z. B. Capronat) weiter verbessert (Junkmann, 1954). In jüngerer Zeit wird auch die rektale, vaginale und perkutane Progesteronanwendung angewendet (die aufgrund einer fast vollständigen Resorption voll wirksam ist).

Große Fortschritte in der oralen Anwendung der Gestagene werden durch Untersuchungen von Ehrenberg eingeleitet, der die C-19-Methylgruppe des biologisch inaktiven Isoprogesteron abspalten konnte und dadurch eine gestagenwirksame Verbindung herstellte. 1950 synthetisierte Birch das 19-Nortestosteron, dem die Methylgruppe bei C 19 fehlt. Seither sind die 19-Norsteroiden eine wichtige Gruppe in der oralen Gestagenbehandlung geworden. 1951 synthetisierten Djerassi und Rosenkranz das 19-Norprogesteron. Djerassi stellte eine Anzahl von 19-Norsteroiden, unter ihnen das 17 $\alpha$ -Äthynyl-Nortestosteron (Norethindron, Norethistosteron) her, die oral stark wirksam waren. Colton

und Mitarbeiter synthetisierten das Norethynodrel. Diese Substanzen wurden von Pincus und anderen zuerst für die orale Kontrazeption verwendet.

Einen weiteren Fortschritt bedeutete die Entdeckung von Rüssel Marker, der in dem Dschungel von Vera Cruz im südlichen Mexico entdeckte, daß die Wurzeln der Cabaza de Negra Diosgenin enthält, ein natürlich vorkommendes Steroid, das nach seiner Struktur sehr geeignet war als Ausgangspunkt für die Synthese von Steroidhormonen. Hieraus wurden rasch größere Mengen von Progesteron synthetisiert. Die Synthesen wurden von Rosenkranz auch auf Testosteron und Östrogen ausgedehnt. Insbesondere Djerassi hat Methoden entwickelt, große Mengen von Norethisteron aus Methoxyöstradiol herzustellen, das sehr leicht als Diosgenin herstellbar ist. 1963 haben Smith und Mitarbeiter die erste Totalsynthese von 19-Norsteroiden durchgeführt. Norgestrel wurde eines der wichtigsten oralen Gestagene. Weitere Syntheseschritte führten zum Levo-Norgestrel, Gestoden, Desogestrel und Gestimat.

## **Therapeutische Indikationen**

Nach Schaffung des ersten Progesteron-Präparates durch die Schering-Kahlbaum in Berlin wiesen Kaufmann (1932), später Buschbeck, Clauberg, Loeser, Damm und H. O. Neumann nach, daß eine Behandlung der Amenorrhoe (nach Follikelhormonvorbehandlung) durch Progesteroninjektionen möglich ist. Allerdings behandelten sie nur über 5–7 Tage, also zu kurz. Die Östrogen-Gestagentherapie in Sequenz zum Aufbau und zur Transformation des Endometriums wurde als Kaufmann-Schema bezeichnet. Das Schema wurde von Buschbeck auch zur Behandlung der Genitalhypoplasie verwandt. Clauberg und Erhardt empfahlen die Progesteronsubstitution bei Anovulation (1938) und konnten bei Sterilität sogar Schwangerschaften erzielen. Die Behandlung von Oligo- und Hypomenorrhoe mit Progesteron wurde von Kehrer vorgeschlagen (1937). Die blutstillende Wirkung des Progesteron wurde von Kaufmann (1953) beschrieben. Die Progesteronentzugsblutung wurde eingehend von Zondek (1942) und Masters (1950) studiert.

Die Behandlung der Endometriose wurde von Kistner (1960) inauguriert. Von ihm stammen auch die Vorschläge einer Behandlung mittels einer Östrogen-Gestagen-Pseudogravidität mit ansteigenden Dosen und mittels einer Gestagen-Dauertherapie.

## **Gravidität**

Die Behandlung drohender Fehlgeburten mit Progesteron beruht auf den Untersuchungen von Fränkel, Fels, Corner und Allen sowie von Knaus, Courier und Czapó.

Progesteron ermöglicht die Einpflanzung des Eies und seine Weiterentwicklung (Fränkel 1903). Progesteron erhält die Schwangerschaft (Fels, Corner u. Allen, Courier 1929) nach Entfernung des Corpus luteum. Es verhindert die Oxytocinwirkung am Uterus (Knaus 1929). Progesteron stellt durch direkte örtliche Wirkung den Uterusmuskel ruhig (Czapó 1956) und zwar durch Absenken des Aktionspotentials. Förderung der Aktomyosinbildung und durch Hemmung der  $\beta$ -Rezeptoren des Myometriums.

Über das Absinken der Progesteron-Pregnanololwerte arbeitete Guterman (1944). Als erster berichtete Clauberg (1936) über die Erhaltung einer Schwangerschaft nach zwei Fehlgeburten durch Progesteron in freilich niedrigen Dosen. Später verwendete man Progesteronkristalle (Plotz 1949) oder das oral wirksame Pregneninolon (Henry u. Mitarb. 1950). Die frühesten Versuche einer zeitweiligen

Ovulationshemmung durch Hormone gehen auf Haberlandt (1921) zurück, der zeigen konnte, daß die Transplantation von Ovarien schwangerer Versuchstiere auf geschlechtsreife Nager zu einer zeitlich begrenzten Sterilität der Tiere mit transplantierten Eierstöcken führte. Diese Wirkung war dem hohen Gehalt der transplantierten Ovarien an Corpus-luteum-Hormon zuzuschreiben. Die Verschiebung und Unterdrückung der Ovulation durch Östrogene geht auf die Untersuchung von Hauptstein (1932) und Tietze (1936) zurück. In den Jahren 1940 und 1941 haben Makepeace und Mitarbeiter Progesteron an Kaninchen verabfolgt und berichteten, daß Progesteron die durch Koitus hervorgerufene Ovulation hemmt.

Von Massenbach (1941) sowie Bickenbach und Paulikovics (1941) berichteten über die Hemmung der Follikelreifung mit Progesteron bei der Frau durch eine Hemmung der Ausschüttung von Gonadotropinen. Dieses Verfahren fand seine glänzende Fortsetzung in der von Pincus und anderen (1956) geschaffenen Ovulationshemmung mit Östrogen-Gestagenkombinationen zur Empfängnisverhütung.

## Biogenese und Stoffwechsel der Gestagene

Progesteron entsteht im Ovar aus Azetat, Cholesterin und  $\Delta^5$ -Pregnenolon im Granulosa-Zellgewebe. Die Progesteronmenge im Corpus luteum menstruationis oder graviditatis liegt zwischen 10 und 90  $\mu\text{g}$  pro Gelbkörper oder bei 0,6–4,9 mg/100 g Naßgewebe.

Die Progesteronproduktionsrate liegt in der Lutealphase bei 30 mg pro Tag. In der Follikelphase beträgt sie etwa 4 mg/24 h. Nach Oophorektomie liegt sie bei 1,2, nach Oophorektomie + Adrenalektomie ist sie mit  $< 0,3$  sehr niedrig (Tab. 5).

Tabelle 5: Progesteronproduktionsraten\* beim Menschen

			mg/Tag
Frauen	Follikelphase		3–5
	Sekretionsphase		20–30
	Schwangerschaft	I. Trimenon	55
		II. Trimenon	100
III. Trimenon		190–300	
Männer			3
MCR	Zyklus u. Schwangere	2200 L/Tag	

\* Methoden:

- Progesteron-Pregnanolol-Wiederfindensrate
- Isotopen-Verdünnung
- Dauerinfusion-Gleichgewichts-Verfahren (steady state)

Progesteron wird über Pregnanolon in Pregnanolol umgewandelt und als Glukuronid-Konjugat ausgeschieden (Abb. 8 u. 9).

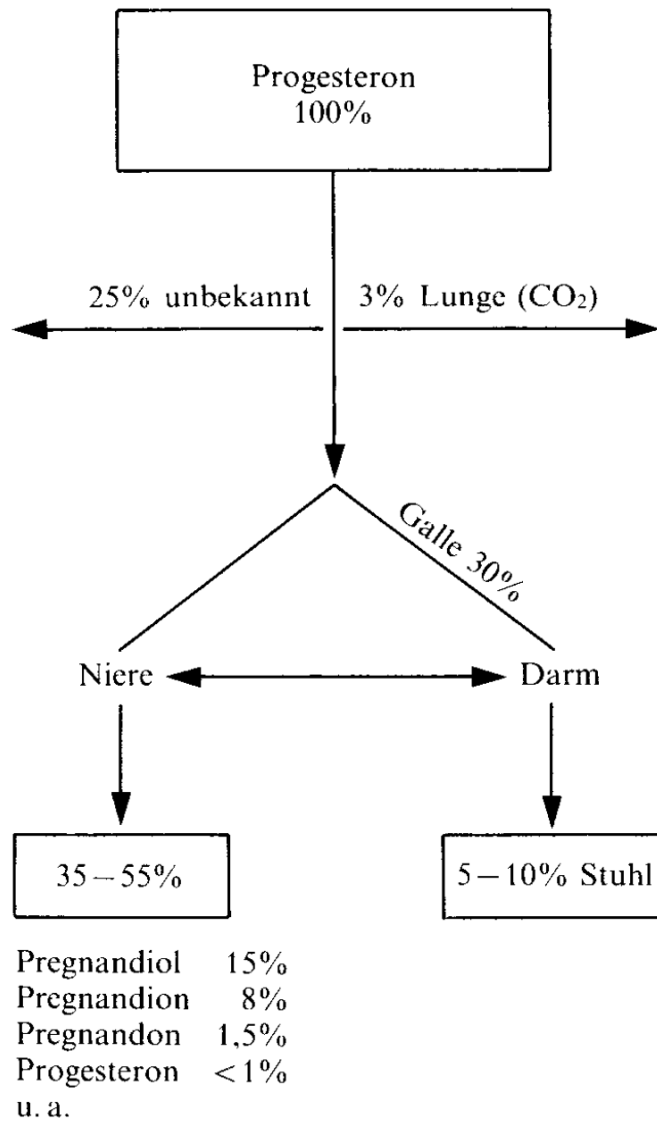


Abb. 8: Verteilung von Progesteron im Organismus und Ausscheidung.

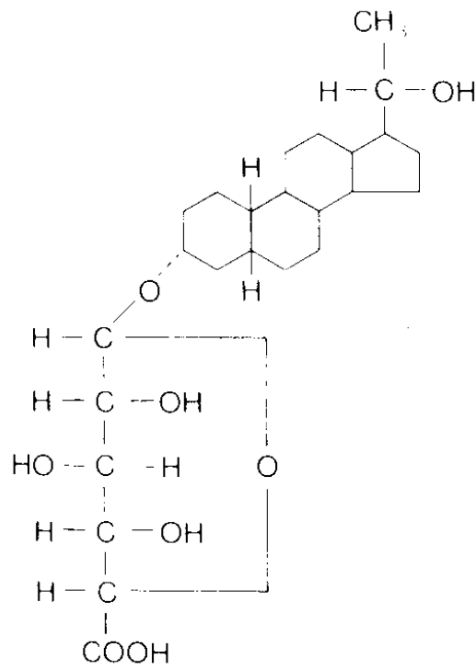


Abb. 9: Pregnanediolglucuronid.

## Definition der Gestagene

Als Synonyme werden die Bezeichnungen Progestogene, Progestagene, Progestine verwendet. Wie der Name sagt, handelt es sich um Hormone mit der Hauptwirkung, die ungestörte Entwicklung der Schwangerschaft zu sichern. Gestagene sind mithin Substanzen, die sekretorische Veränderungen im proliferierten Endometrium bewirken und die bei bestimmten Spezies die Schwangerschaft nach Oophorektomie erhalten. Nahe dem Wurftermin können Gestagene weitgehend spezifisch den Beginn der Wehentätigkeit verzögern.

## Struktur

Man unterscheidet natürliche und synthetische Gestagene. Zu den natürlichen Gestagenen gehören das Progesteron sowie das 20 $\alpha$ - und das 20 $\beta$ -Dihydroprogesteron (Abb. 10). Auch die 6-hydroxylierten Metabolite sind biologisch wirksam. Progesteron hat nicht so zahlreiche systemische Wirkungen wie die Östrogene. Seine Wirkung betrifft im wesentlichen die Organe der Reproduktion, doch hat es offenbar eine gewisse Antialdosteronwirkung und soll auch an der Immunsuppression in der Schwangerschaft beteiligt sein, wobei es die Abstoßung des Alлотransplantats Schwangerschaft verhindert. Am besten bekannt ist der thermogene Effekt des Progesterons auf die Basaltemperatur, der über eine Beeinflussung des Wärmezentrums im Hypothalamus und über die Engstellung der kleinen Gefäße (Arteriolen) läuft, wodurch Wärmeleitung und Wärmestrahlung herabgesetzt werden.

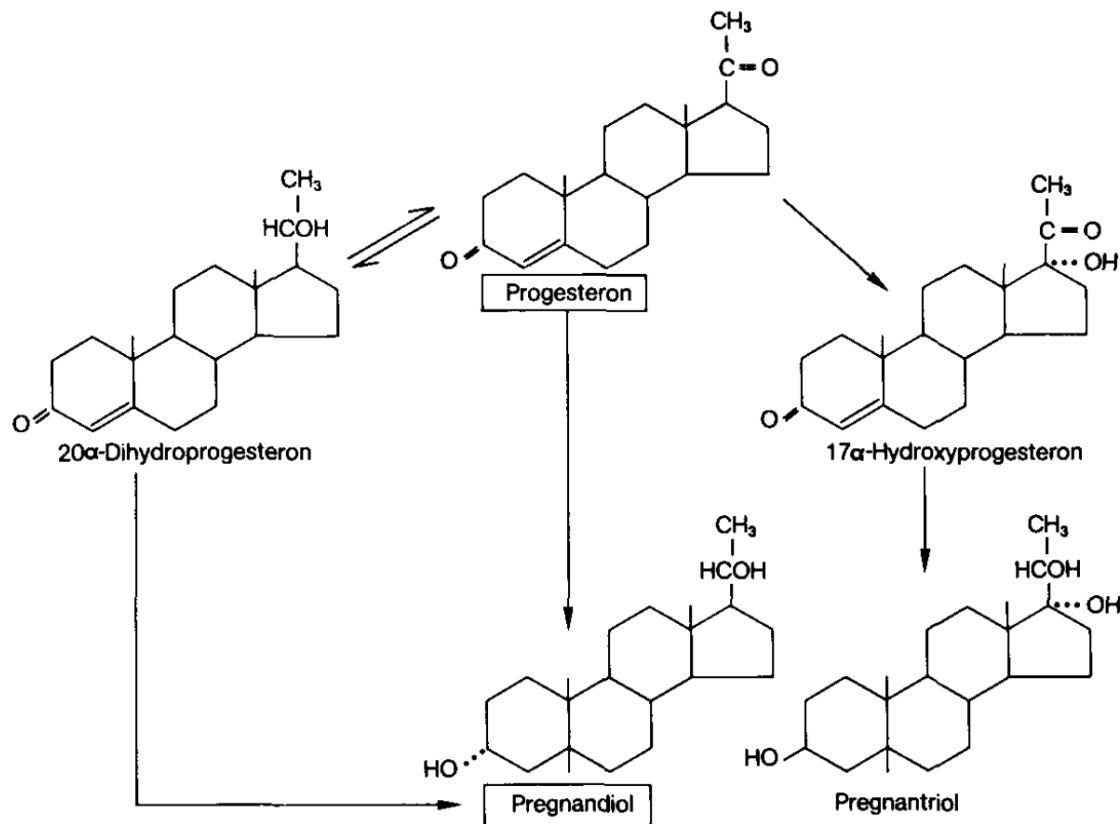


Abb. 10: Progesteronstoffwechsel.

Die synthetischen Gestagene leiten sich nach ihrer Struktur entweder vom 17α-Hydroxyprogesteron oder vom Nortestosteron (Östrenol) ab. Die Einführung einer Äthynylgruppe an C 17 bewirkt bereits einen deutlichen Verlust der Androgenaktivität und eine erhöhte orale Wirksamkeit. Zusätzlich verstärkt die Entfernung der C-19-Methylgruppe am C-Atom 10 die orale Aktivität des Moleküls und reduziert die Androgenaktivität weiter.

### 17α-Hydroxyprogesteronderivate

Die Einführung einer 17-Hydroxygruppe in das Progesteronmolekül bewirkt Inaktivierung der Gestagenwirkung. Bei Einführung eines Esters an dieser Stelle, z. B. beim 17-Azetoxyprogesteron werden mäßig starke gestagenaktive Substanzen gebildet. Verlängerung der Alkylkette führt zur Herstellung langwirksamer Gestagene für die parenterale Anwendung, wie 17α-Hydroxyprogesteronvalerianat und -capronat. Die 6-Methylanaloge wie Medroxyprogesteronazetat oder die Chlorsubstitution an C 6 und die Einführung einer Doppelbindung zwischen C 6 und C 7 führt zur Entwicklung von Megestrolazetat und Chlormadinonazetat, die sehr potente Gestagene sind. Beide Modifikationen wurden durch Einführung eines Cyclopentylenoläthers an C 3 (Quingesteron) erweitert. Eine weitere Klasse sind die Retroprogesterone. Sie unterscheiden sich von den Progesteronen dadurch, daß die C-19-Methylgruppe in der Alpha-, statt in der Beta-Stellung steht (Dydrogesterone). Diese Verbindungen haben nur eine sehr schwache ovulationshemmende Wirkung und erhöhen auch nicht die Basaltemperatur, obwohl sie eine volle sekretorische Umwandlung der Schleimhaut bewirken. Die



Änderung der räumlichen Orientierung an C 19 führt demnach zu einer Dissoziation der peripheren und zentralen Wirkungen eines Gestagens.

### **Nortestosteron(-Östrenol)-Derivate**

Schließlich wurden Nortestosteronpräparate entwickelt. Sie besitzen meist eine leichte androgene und eine kräftige antiöstrogene Wirkung. Zu ihnen gehören das Norethisteron und sein Azetat sowie Norgestrel. Manche Gestagene haben antiandrogene Wirkung. Insbesondere Veränderungen an C 1 und C 2 sind entscheidend für diesen Teil des biologischen Spektrums.

Antiandrogene Wirkung: Das  $17\alpha$ -OH-Progesteronderivat Chlormadinonazetat ist ein relativ schwaches Antiandrogen. Sein  $1,2\alpha$ -Methylenanalogon, das Cyproteronazetat, ist das bisher stärkste bekannte Antiandrogen und ist daneben auch ein stark wirksames Gestagen. Das freie Cyproteron ist interessanterweise ohne gestagene Wirkung.

### **Gestagentestung im Tierversuch**

Gestagene Aktivität wird biologisch im Tierversuch mit dem Clauberg-Test untersucht. Immature weibliche Kaninchen werden mit Östrogen vorbehandelt und erhalten danach oral oder durch Injektion die Testverbindung. Die Transformation kann nach dem Standard von McPhail (0 = keine Drüsenentwicklung, bis + 4 maximale Drüsenentwicklung) beurteilt werden. Aktive Verbindungen werden verglichen in Dosisbereichen, die einen + 2- bis + 4-Test hervorrufen. In einer Variante des Clauberg-Tests werden die Hormone direkt in das Uteruslumen von östrogen-vorbehandelten kastrierten Kaninchen verabfolgt (McGinty-Test). Dieser Test ist besonders empfindlich. Beim Schwangerschaftserhaltungstest wird die zu untersuchende Substanz kastrierten schwangeren Ratten verabfolgt. Ist die untersuchte Verbindung ein Gestagen, so verhindert es die Ausstoßung oder die Resorption der Feten als Folge einer Oophorektomie. Bei schwangeren Ratten vor dem Termin verzögert ein Gestagen den Beginn der Wehen um mehrere Tage, doch sind solche Effekte auch durch Prostaglandinhemmer zu erreichen. Die Hemmung der hypophysären Gonadotropine durch ein Gestagen wird im Parabiosetest an Mäusen oder Ratten studiert. Die meisten Gestagene hemmen die koitusinduzierte Ovulation bei weiblichen Ratten durch eine Hemmung des hypothalamisch-hypophysären Systems, blockieren jedoch nicht die direkte Ovulation noch HCG-Verabfolgung. Für Gestagene wird heute auch eine Langzeituntersuchung am Brustgewebe im Tierversuch gefordert. Die Erfahrungen der Vergangenheit haben jedoch gezeigt, daß Beaglehunde ungeeignete Tiere für die Beurteilung der Gestagenwirkung sind, da sie eine sehr hohe spontane Karzinomrate haben und prinzipiell anders reagieren als der Mensch. Diese Untersuchungen sollten daher, wenn möglich, an Primaten durchgeführt werden.

### **Tests der Gestagenwirkung am Menschen**

Das wichtigste Kriterium ist die Umwandlung des proliferierten Endometriums in eine sekretorische Schleimhaut entweder bei kastrierten oder bei postklimakterischen Frauen, die mit Östrogenen vorbehandelt wurden. Das Östrogen wird zunächst 14 Tage lang alleine in der vollen Proliferationsdosis, danach das Östrogen in gleicher Dosis mit dem Gestagen über mindestens 12 Tage in der 2. Phase gegeben. Die Auswertung erfolgt durch mikroskopische Untersuchung des Endometriums, insbesondere durch Beobachtung der sekretorischen Veränderungen in den Drüsen und die Erzielung einer pseudo-dezidualen Reaktion im Stroma des Endometriums. Die halbquantitative Auswertung erfolgt nach den Angaben von Pincus: Die gestagene Aktivität kann auch durch vaginalzytologie, nämlich durch die

Abnahme des vorbestehenden Karyopyknose- und Azidophilenindex und das Auftreten gefalteter basophiler Vaginalzellen in Haufen bestimmt werden. Ebenso kann das Verschwinden der Farnstrukturen im Zervixschleim und die Verringerung der Menge und der Struktur des Zervixschleims zur Beurteilung herangezogen werden. Ferner ist zu kontrollieren das Verhalten (Anstieg) der Basaltemperatur. Größere Bedeutung hat in den letzten Jahren der Regelverzögerungstest (nach Greenblatt, Tab. 6) erlangt. Die Grundlage dieser Tests ist die Tatsache, daß die Entfernung des Corpus luteum zu jeder Zeit nach der Ovulation eine uterine Blutung innerhalb 48 Stunden erzielt und daß die normale Menstruation auf dem Entzug der Gestagenwirkung am Endometrium beruht. Die Verabfolgung der zu testenden Gegensubstanz beginnt am 20. Tag eines regulären 28tägigen Zyklus oder 6–7 Tage nach der Ovulation unter Auswertung der Basaltemperatur. Die Verabfolgung wird dann über 3 oder 4 Wochen fortgesetzt. Ist die verabfolgte Substanz ein wirksames Gestagen, so wird die erwartete Blutung während dieser Zeit unterdrückt und tritt erst 2 oder 3 Tage nach Absetzen des Gestagens auf.

Tabelle 6: Relative Wirkungsstärke verschiedener Gestagene im Menstruationsverschiebungstest (Greenblatt 1958, Swyer 1962)

Substanz	Wirkungsstärke in Prozent
Medroxyprogesteronazetat	100
Norethisteron	130
Chormadinonazetat	200
Lynestrenol	270
Norethisteronazetat	270
Ethynodioldiazetat	2000
d-Norgestrel	4000

Hierdurch und durch die verschiedenen Dosisrelationen bei konstanter Östrogendosis kann die relative Wirksamkeit der Gestagensubstanzen recht gut bestimmt werden.

### **Pharmakokinetik der oralen Gestagene beim Menschen**

Da Progesteron oral kaum wirksam ist, wurde eine große Anzahl von oralen und parenteral wirksamen Gestagenen entwickelt. Da diese in Struktur und Metabolisierung ganz unterschiedlich sind, können hier nur ganz allgemeine Angaben gemacht werden. Nach oraler Gabe, bei der 30–70% resorbiert werden, liegt der Gipfel der Radioaktivität im Plasma nach etwa 2–4 Stunden. Die Verweildauer ist durchweg sehr lang. Es wurden Halbwertszeiten von 36–40 Stunden festgestellt (Abb. 11).

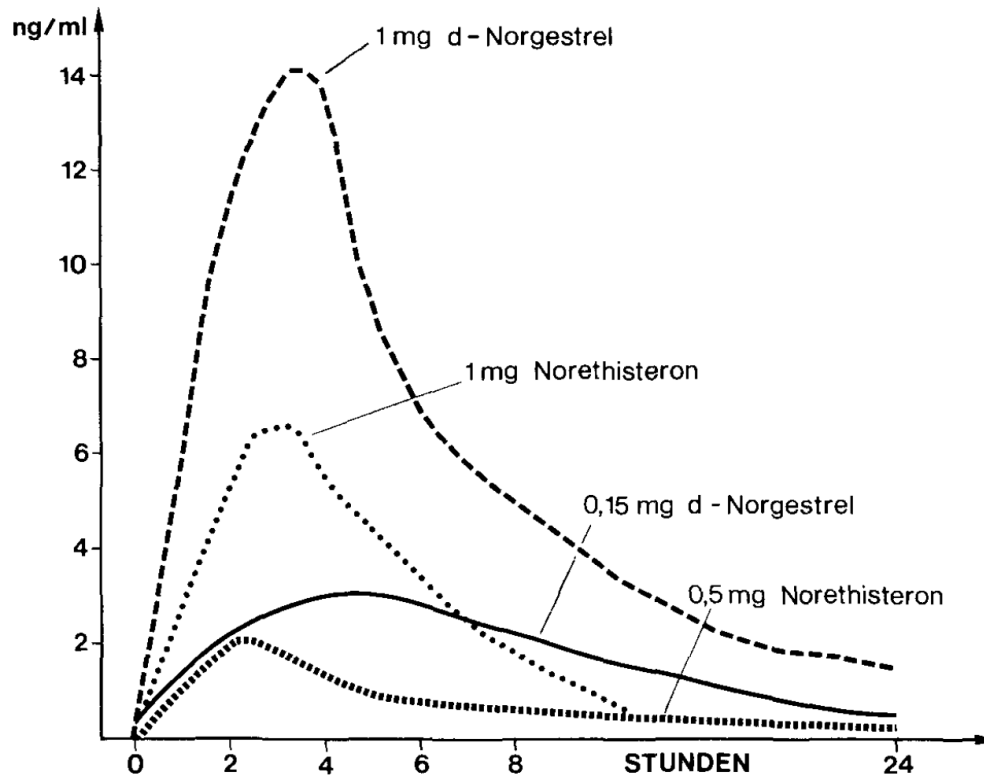


Abb. 11: Blutspiegelkurve nach oraler Einnahme von Norgestrel (in 2 Dosen) und Norethisteron.

Die Substanzen werden vorwiegend durch Hydroxylierung verändert. Die  $17\alpha$ -Äthynylgruppe wird nicht abgespalten. Lynestrenol wird größtenteils zu Norethisteron umgewandelt. Entgegen früheren Untersuchungen wird der Ring A offenbar nicht in wesentlichem Umfang metabolisiert. Die Azetatgruppe wird partiell abgespalten. Die oralen Gestagene zeigen eine hohe Eiweißbindung im Plasma. Teilweise findet eine Speicherung im Fettgewebe statt. 30–45% der meisten oralen Gestagene werden als Glukuronid und 20–30% als Sulfat ausgeschieden (Abb. 10). Nur ein sehr kleiner Anteil erscheint als freies Steroid im Harn (1–4%). 20–30% werden im Stuhl ausgeschieden, sind jedoch größtenteils durch Darmbakterien stark verändert (Abb. 8).

Die Kapronsäureester des  $17\alpha$ -Hydroxyprogesteron und des  $17\alpha$ -OH-19-Norprogesteron werden im Körper nicht hydrolysiert. Ring A und B werden ausgiebig aufgespalten. Der Metabolismus unterscheidet sich sonst offenbar nicht wesentlich von dem der strukturell ähnlichen oralen Gestagene (Fotherby 1975, Breuer 1977). Vom Medroxyprogesteronazetat wird im Organismus das Azetat abgespalten und dieses überwiegend als freies Steroid wirksam.

## Wirkungsmechanismus der Steroidhormone

Hormone wirken nicht auf alle Zellen des Organismus, sondern nur auf die Zellen bestimmter Zielorgane. Diese besitzen weitgehend spezifische Hormonrezeptoren und damit die Fähigkeit, die ihnen zugehörigen Hormone zu binden, anzureichern und intrazellulär zu transportieren. Dies sei am Beispiel der Östrogenwirkung erklärt (Abb. 12a,b). Östrogenrezeptoren an Zellmembran und in der Zellflüssigkeit (Zytosol) schleusen die Östrogene in die Zellen des Zielorgans ein und bringen das Östrogen zum

Zellkern. Das Steroidhormon wirkt im Zellkern und zwar am genetischen Material. Die genetische Information ist in der chromosomalen Desoxyribonukleinsäure (DNA) gespeichert. Die Repressoren, kleine Proteinmoleküle, blockieren im Ruhezustand die Freilegung und damit die Ablesbarkeit dieser Information. Das in den Zellkern eintretende Hormon bindet jedoch diesen Repressor und legt so die chromosomale DNA frei. Damit wird über eine Stimulierung des Enzyms RNS-Polymerase die Bindung von Messenger-Ribonukleinsäure (mRNS) induziert (Transkription). Neugebildete mRNS wandert in den extranuklearen Raum und lagert sich als Matrice dem Ribosom des endoplasmatischen Retikulum an (Translation). Auf diese Weise wird dort die Synthese spezifischer Proteine bewirkt. Die Rezeptormoleküle werden abgebaut oder resynthetisiert. Bei der Synthese der Proteine, die z. B. das Uteruswachstum stimulieren, wirken Östrogene stimulierend, Progesteron dagegen wirkt hemmend. Progesteron vermindert auch die Anzahl der Östrogenrezeptoren und regt das Enzym 17 $\beta$ -Oxydoreduktase an, das die Umwandlung von Östradiol in Östron, also in ein weniger wirksames Östrogen, stimuliert. Dies ist einer der Mechanismen, mit dem Progesteron die Östrogenwirkung zeitlich und mengenmäßig begrenzt.

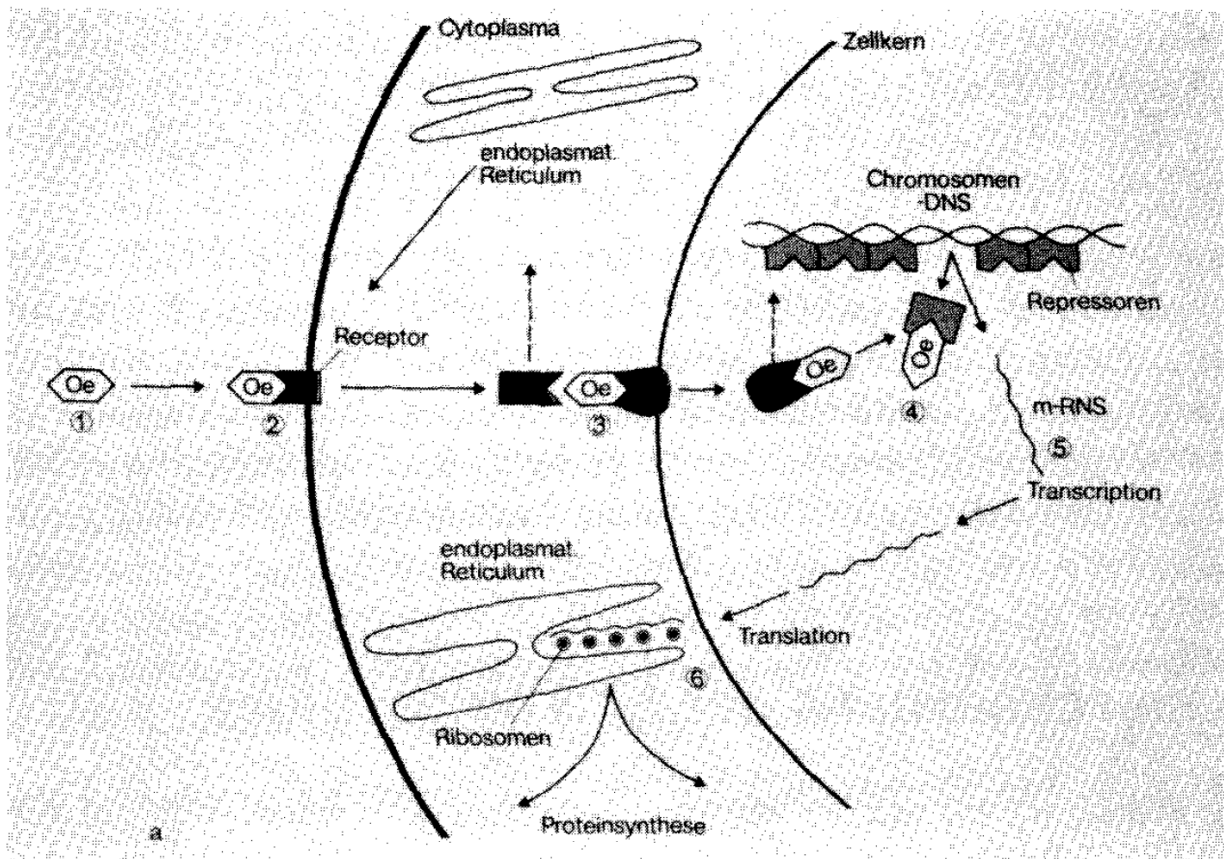


Abb. 12a: Gegenwärtige (teilweise hypothetische) Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus der Steroidhormone in der Zelle, erläutert am Beispiel der Östrogene. 1 = Östrogenmolekül tritt an die Zelle heran; 2 = Östrogen wird vom Rezeptor der Zellwandmembran gebunden, durch das Zytoplasma transportiert; 3 = Östrogen wird vom Rezeptor der Kernmembran gebunden, durch den Zellkern transportiert; 4 = der Östrogen-Rezeptorkomplex löst Repressoren der Chromosomen-DNS ab; 5 = Bildung von Messenger-RNS und Transkription; 6 = Anlagerung an die Ribosomen des endoplasmatischen Retikulum und Proteinsynthese.

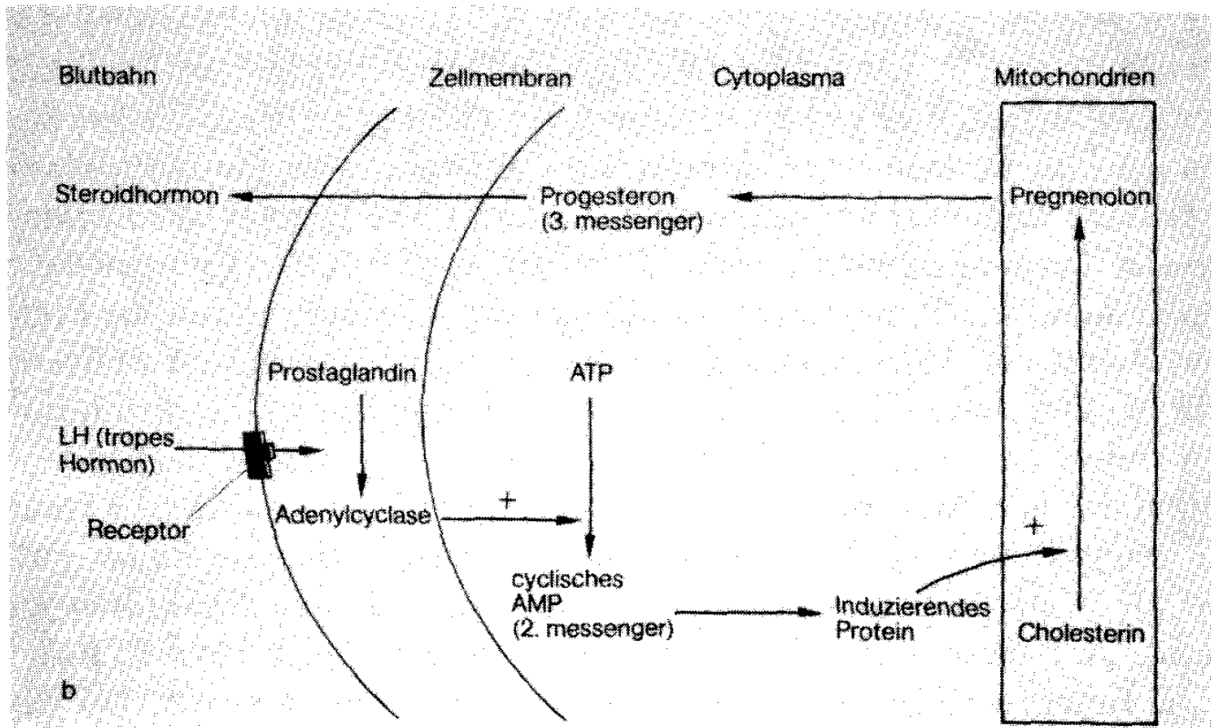


Abb. 12b: Wirkungsmechanismus der tropen Hormone, z. B. des LH an der Zelle.

Daneben gibt es offenbar noch einige weitere Wirkungsmechanismen der Östrogene, die nicht am Genom angreifen und ferner eine Reihe von intra- und extrazellulärer ablaufenden Sekundärvorgängen. Zu ihnen gehören das Ansteigen von Phospholipiden und die Stimulierung von Enzymen wie Isozitat-Dehydrogenase und Serinaldolase. Die östrogeninduzierte Histaminfreisetzung aus Mastzellen ist offenbar die Ursache der vermehrten extrazellulären Wasser- und Natriumaufnahme. Die Freisetzung von Acetylcholin durch Östrogene scheint die Ursache für die Hyperämisierung der Zielorgane unter Östrogenwirkung zu sein. Diese und die begleitenden Permeabilitätsveränderungen bedingen eine Anreicherung von Glukose- und Aminosäuren in der Zelle.

## Antiöstrogene

Antiöstrogene sind Verbindungen, die mit Östrogenen um die Bindung an den Östrogenrezeptoren konkurrieren, speziell auch im Hypothalamus; sie sind zum Teil selbst schwache Östrogene oder sie haben keine Östrogene Wirkung. Dadurch bewirken sie eine reaktive Erhöhung der FSH- und LH Freisetzung. Substanzen, die an anderen Stellen der Östrogenwirkung ansetzen wie z. B. Gestagene oder Stoffe, die die RNA-Proteinsynthese blocken, können nicht als Antiöstrogene im engeren Sinne angesehen werden.

Die Antiöstrogene können Steroid- oder Nichtsteroidcharakter haben. Zur Gruppe der Steroide gehören die gehemmten Östrogene (impeded estrogens) wie 16- oder 17-Epiöstriol. Wichtiger und meist auch wirksamer sind die nichtsteroiden Antiöstrogene, die sich vom Stilböstrol oder Chlorotrianisen ableiten, wie das Clomiphen, das Clomiphenzitrat, das Cyclofenil, das Tamoxifen und das Nafoxidin, Derivate des

Diphenyläthylens (Abb. 13). Die antiöstrogene Wirkung wird im wesentlichen zur Induktion der Ovulation bei anovulatorischen Zyklusstörungen (Stein-Leventhal-Syndrom, post-pill-Amenorrhoe) oder der anovulatorischen, nicht durch Hyperprolaktinämie oder Hypophyseninsuffizienz bedingten Sterilität verwendet. Antiöstrogene sind auch bei Zuständen echter Überproduktion von Östrogenen oder einseitiger Östrogenproduktion einmal angebracht, z. B. gelegentlich beim prämenstruellen Syndrom oder der Mastodynie, wenn ein Gestagenmangel nicht vorliegt. Schließlich werden Antiöstrogene wie das Tamoxifen in der Behandlung des Mamma- und des Korpuskarzinoms sowie des Ovariakarzinoms gegeben. Es kommt offenbar bei etwa 30% der Patienten zur Remission. Erfahrungen an einem größeren Krankengut, insbesondere auch Studien, die eine Korrelation der Wirksamkeit der Antiöstrogene zum Vorhandensein von Östrogenrezeptoren bei diesen Karzinomen beschrieben, liegen inzwischen vor. Neuerdings wurden Antiöstrogene auch beim Prostata-, Nieren-, Kolonkarzinom und beim Hypernephrom sowie bei der männlichen Sterilität verabreicht. Die Dosierung ist im allgemeinen  $2 \times 10$  mg pro Tag. Ist Tamoxifen unwirksam, so ist durchweg auch mit Nafoxidin kein Erfolg zu erzielen.

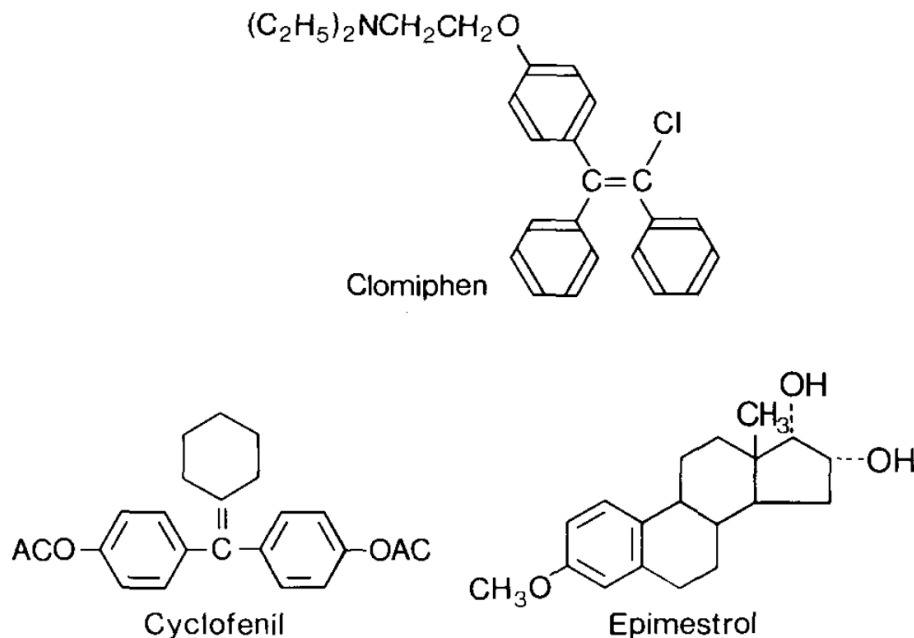


Abb. 13: Antiöstrogene Ovulationsauslöser.

## Allgemeine Grundlagen der Pharmakokinetik der Sexualhormone

### Aufnahme

Dem Organismus zugeführte Hormone oder Arzneien werden von diesem verstoffwechselt und ausgeschieden. Der Begriff der Halbwertszeit bezeichnet diejenige Zeitdauer, in der 50% der im Körper vorhandenen Menge einer Substanz ausgeschieden werden bzw. die im Blut oder Plasma gemessene Konzentration auf die Hälfte absinkt. Während der zweiten Halbwertszeit wird von den noch vorhandenen 50% wiederum die Hälfte, also jetzt 25% ausgeschieden. Dieser Konzentrationsabfall ergibt im linearen Maßstab eine Ausscheidungsfunktion. Zur besseren Auswertung bringt man daher diese mathematischen Zusammenhänge in eine lineare Form dadurch, daß der Konzentrationsverlauf auf halblogarithmischem Papier gezeichnet wird. Aus dem Neigungswinkel dieser Geraden und einem logarithmischen

Umrechnungsfaktor kann dann die Halbwertszeit auf einfache Weise berechnet werden. Aus dem dargelegten ist klar, daß etwa 4–5 Halbwertszeiten vergehen, ehe eine zugeführte Substanz einigermaßen vollständig den Körper wieder verlassen hat.

Der Idealfall einer Dauertherapie ist die Infusion. Während der Infusion wird proportional zum verabfolgten bzw. vorhandenen Arzneimittel ein bestimmter Anteil ständig ausgeschieden. Es dauert wiederum etwa 5 Halbwertszeiten, bis sich das Gleichgewicht zwischen Einfuhr und Ausfuhr eingestellt hat, also der sogenannte „Steady-state-Spiegel“ erreicht ist. Dieser bleibt konstant, vorausgesetzt, daß die Dosis gleich bleibt. Wird die Dosis erhöht oder reduziert, so dauert es wiederum etwa 5 Halbwertszeiten, bis sich die neue, nun höhere oder niedrigere Gleichgewichtskonzentration eingestellt hat (Abb. 14).

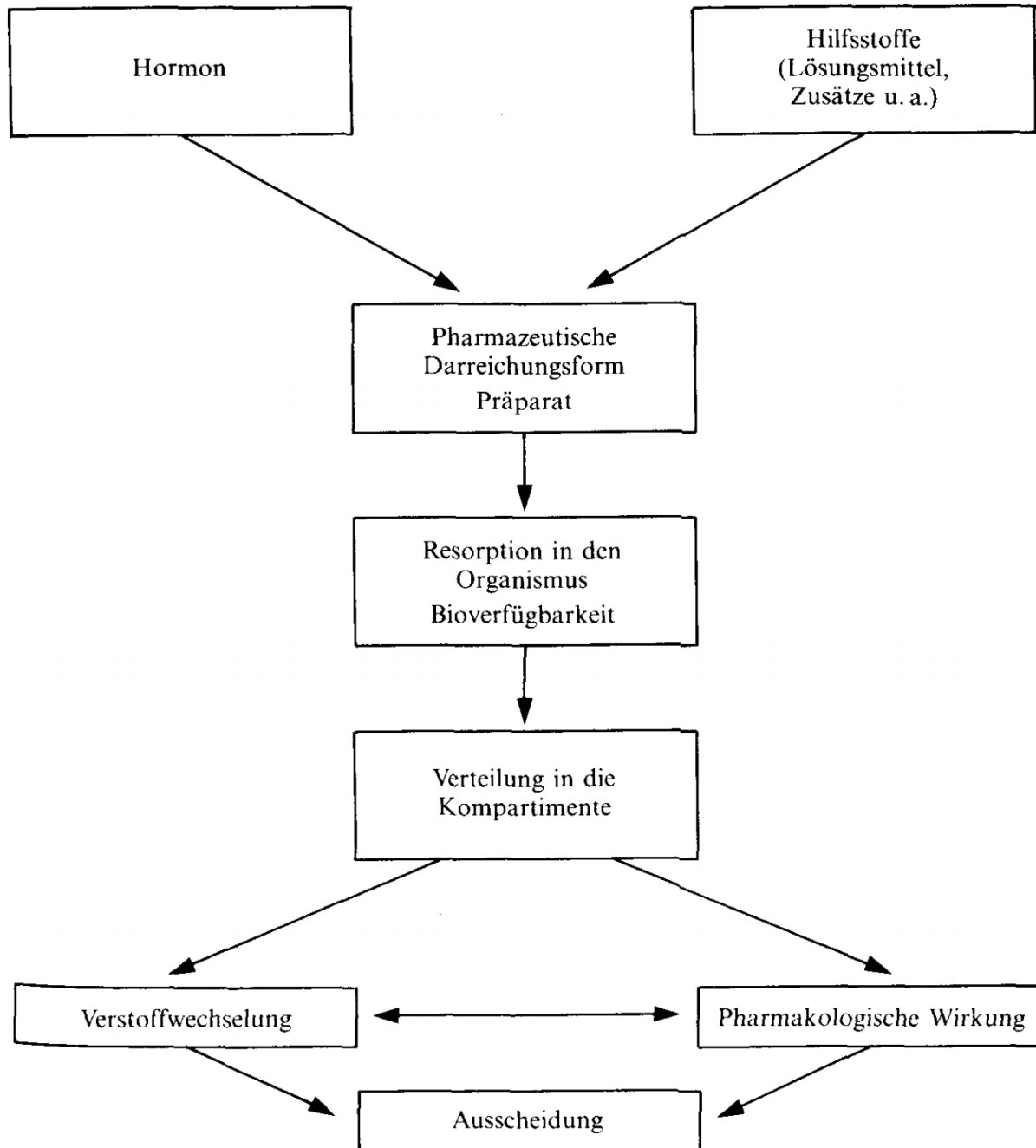


Abb. 14: Aufnahme, Resorption, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung eines Hormonpräparates.

Die meisten Medikamente werden in der Praxis oral als Tabletten oder Dragees verabreicht und zwar ein- bis dreimal täglich. Dadurch ergeben sich Fluktationen während eines Dosisintervalls.

## Verteilung



Schon nach Resorption im Magen-Darm werden mehr oder weniger hohe Prozentsätze des Arzneimittels in den Körper aufgenommen. Bei rascher Resorption kommt es häufig zu hohen Spitzen, danach zu einem steilen Abfall der Konzentration im Blutplasma. Es dauert wiederum 5 Halbwertszeiten bis zum Erreichen des „steady-state“. Der oft zu lange Zeitraum bis zum Erreichen des steady-state kann durch die Gabe einer höheren Anfangsdosis abgekürzt werden. Die Fluktationen des Medikamenten- oder Hormonspiegels können dadurch verringert werden, daß die gleiche Tagesdosis in kürzeren Zeitabständen in Teilmengen verabfolgt wird. Geschieht die Ausscheidung langsam, beispielsweise über länger als 24 Stunden, so kann es zur Kumulation kommen. Dies ist beispielsweise der Fall bei täglicher Verabfolgung von Hormon-Präparaten wie dem Äthinylöstradiol oder den oralen Gestagenen, die eine Halbwertszeit zwischen 38 und 40 Stunden haben. Das Eintreten einer Kumulation hängt also allein von der Halbwertszeit und dem Dosierungsintervall ab. Ist die Halbwertszeit ( $T_{1/2}$ ) entsprechend lang, so ergibt sich nur ein geringer Anstieg, während es bei einem kürzeren Dosisintervall zu einer beträchtlichen Kumulation kommt. Die sogenannte Eliminationshalbwertszeit, ein häufig benützter Begriff, ist nicht nur von Ausscheidungsvorgängen, sondern auch von Verteilungsvorgängen abhängig. Das heißt: Der Abfall der Plasmakonzentration kann entweder durch eine echte Ausscheidung oder auch durch ein Abfließen des Arzneimittels in die verschiedensten Gewebe Zustandekommen, was man als Verteilung bezeichnet.

## Enzymkontrolle

Die Umwandlung dieser körpereigenen Substanzen unterliegt mit wenigen Ausnahmen der Kontrolle bestimmter Enzyme, die die Aktivität und die Geschwindigkeit der metabolischen Reaktionen bestimmen. Für die Mehrzahl der zu metabolisierenden Substanzen ist mehr als ein Stoffwechselweg möglich. Die meisten Medikamente und auch die Hormone haben noch biologisch aktive Metabolite, die in der Regel langsamer als ihre Ausgangsprodukte ausgeschieden werden. Art und Menge der gebildeten Metabolite, das Stoffwechsellmuster, ist entscheidend von den einzelnen Enzymaktivitäten abhängig. Diese sind aber keine konstanten Größen, sondern können durch zahlreiche genetische, physiologische und umweltbedingte Faktoren sowie durch andere Arzneimittel oder Hormone beeinflusst werden. Unterschiede in der genetischen Anlage von Enzymen sind oft der Grund für eine unterschiedliche Verstoffwechslung der gleichen Substanzen bei den verschiedenen Tierarten (Speziesunterschiede) oder bei verschiedenen Individuen der gleichen Art (Pharmakokinetik).

Als physiologische Faktoren können Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, Krankheit gelten und als umweltbedingte Faktoren andere Medikamente oder Fremdstoffe, die Enzyme stimulieren oder hemmen. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist die Beschleunigung der Verstoffwechslung der Sexualhormone (z. B. Pille), durch Barbiturate, Analgetika und andere Medikamente, die metabolisierende Leberenzyme (Hydroxylase) induzieren. Die an einer Verstoffwechslung von Hormonen unmittelbar beteiligten Enzyme greifen an bestimmten Stellen des Hormons an. Sie haben häufig eine Konfiguration, auf die das Hormon wie ein Schlüssel in das Schloß paßt. Je nach Art des Enzyms werden verschiedene Produkte aus dem Intermediärstoffwechsel verbraucht, z. B. NADPH, aktivierte Schwefelsäure, Glukuronsäure und andere. Die meisten Enzyme in der Leber sind dort an die Strukturen des endoplasmatischen Retikulum gebunden. Dieses ist ein verzweigtes Röhrensystem im Zytoplasma, das stellenweise mit der Membran des Zellkerns zusammenhängt. Besonders in Kernnähe zeigte es sich im elektronenmikroskopischen Bild als stapelförmig angeordnete Struktur feiner Membranen, die mit Chromosomen besetzt ist und als „rauhes“ endoplasmatisches Retikulum bezeichnet wird. Hier findet vor allem die Biosynthese von Proteinen statt. Im nicht-chromosomenhaltigen „glatten“ endoplasmatischen Retikulum sind die Röhrensysteme oft weniger streng angeordnet und erscheinen im Schnitt durch die Zellen als System von

Gängen und Bläschen in tubulärer oder verstärkter Form. Es sind heute schon mehr als 50 Enzymaktivitäten in der Leber bekannt.

Wegen der Verteilung der Enzyme auf unterschiedliche subzelluläre Bereiche lassen sich Enzymaktivitäten trennen. Beim Homogenisieren von Lebergewebe unter geeigneten Bedingungen werden die Hepatozyten aufgebrochen und der Zellinhalt freigesetzt. Das Netzwerk des endoplasmatischen Retikulum wird dabei zerrissen und die Bruchstücke können zusammen mit freien Ribosomen als Mikrosomen aus dem Homogenat durch stufenweises zentrifugieren gewonnen werden. Bei niedriger Umdrehungszahl (etwa  $200 \times g$ ) werden zuerst die Zellkerne zusammen mit unzerstört gebliebenen Zellen abzentrifugiert. Aus dem Überstand (bei ca.  $9000 \times g$ ) werden die Mitochondrien sedimentiert. Aus dem  $9000 \times g$  Überstand wird bei  $100000 \times g$  die Mikrosomenfraktion als Sediment erhalten. Der  $100000 \times g$  Überstand enthält die im Zytoplasma gelösten Enzyme. Oxidierende Enzyme oxidieren die Substrate durch Entzug von Wasserstoff bzw. Elektronen. Die Oxigenasen bewirken die Inkorporation von Sauerstoff in das zu oxidierende Substrat. Durch die Oxigenasen werden beide Atome eines Sauerstoffmoleküls eingebaut, durch Monooxygenasen nur eines, während das andere zu Wasser reduziert wird. Intrazellulär ist das Monooxygenasesystem in den Membranen des endoplasmatischen Retikulum lokalisiert. Dieses Enzymsystem wird wegen seines Gehaltes an bestimmten Cytochromen als Cytochrom P 450 haltige Monooxygenase bezeichnet. Die Substratspezifität des Cytochrom-P 450-Monooxygenasesystems ist gering und wird unter anderem durch die Existenz mehrerer Enzymformen erklärt. Die Leistungen dieser spezifischen Monooxygenase kann in vivo, wie in vitro durch zahlreiche Fremdstoffe erhöht oder erniedrigt werden. Dies wird als Induktion bzw. als Hemmung bezeichnet. Diese Vorgänge haben Bedeutung für Arzneimittel-Hormon-Interaktionen.

Als reduzierendes Enzym ist insbesondere die Aldehyd-Keton-Reduktase von größter Bedeutung, insbesondere für aromatische Ketone. Sie kommt in der Leber und Nebennierenrinde vor und benötigt NADPH für ihre Wirkung. Die wichtigsten hydrolysierenden Enzyme sind die Esterasen sowie die Epoxidhydratase. Epoxide werden in zunehmendem Maße als Stoffwechselprodukte von aromatischen Substanzen gefunden und zeigen oft zytotoxische, mutagene oder kanzerogene Eigenschaften. Der Aktivität und Substratspezifität der Epoxidhydratase kommt daher besondere Bedeutung für die „Entgiftung“ solcher reaktiven Metabolite zu.

## **Konjugierung**

Das wichtigste konjugierte Enzym ist die mikrosomale UDP-Glukuronyltransferase. Sie überträgt den Glukuronsäurerest von der im Intermediärstoffwechsel gebildeten Uridindiphosphoglukuronsäure (UDPGA) auf zahlreiche exogene und endogene Substanzen unter Bildung von Glukuroniden.

Die Glukuronidierung ist die verbreitetste Konjugatreaktion. Sie kann mit zahlreichen funktionellen Gruppen (alkoholischen, phenolische Hydroxyl-, Carboxyl-, Sulfhydryl- und Aminogruppen) erfolgen. Glukuronyltransferase-Aktivität und UDPGA sind außer in der Leber in zahlreichen anderen Geweben vorhanden.

Die UDPG-Glukuronyltransferase besteht in mehreren Formen, die sich in Substratspezifität, in prä- und postnataler Aktivitätsentwicklung, in kinetischen Verhalten, im pH-Optimum und in der submikrosomalen Verteilung auf rauhes und glattes endoplasmatisches Retikulum unterscheiden.

Die Induzierbarkeit dieses Enzyms, z. B. durch Phenobarbital, kann therapeutisch genutzt werden, etwa bei Säuglingen mit Hyperbilirubinämie zur Überwindung der perinatalen Glukuronidierungsschwäche für bestimmte Hormone wie auch für Bilirubin und damit zur Verminderung der Gefahr eines Kernikterus. Viele Fremdstoffe, insbesondere die Steroidhormone mit alkoholischen oder phenolischen Hydroxylgruppen, ferner auch manche Amine werden von einer Sulfotransferase zu Schwefelsäurehalbestern konjugiert. Der Sulfatrest wird dabei in aktivierter Form als 3'-Phospho-adenosin-5'-phosphosulfat (PAPS) aus dem Intermediärstoffwechsel bezogen. Wegen des beschränkten Sulfatpools kann die Sulfatierung von Fremdstoffen leicht zu Störungen bei der Sulfatbildung endogener Substanzen (z. B. bei Hormonen) führen.

Die im Zytoplasma gelöste Sulfotransferase ist bisher nicht in reiner Form erhalten worden. Bei der Anreicherung konnten aber verschiedene Enzymspezifitäten voneinander getrennt werden, so daß man heute das Vorkommen von Phenol-, Alkohol-, Steroid- und weiteren Sulfotransferasen annimmt. An einer Verstoffwechslung von aromatischen Aminen ist häufig die lösliche N-Azetyltransferase (NAT) der Leber und anderer Gewebe, vor allem der Niere beteiligt. Sie benötigt Azetylcoenzym A, dessen Azetylgruppe intermediär auf das Enzym und anschließend auf das Substrat übergeht. Manche aromatischen Stoffe werden auch als Azetylcysteinderivate ausgeschieden. Das Cystein stammt aus Glutathion, dessen Bindung an das Substrat mit Hilfe einer Glutathion-S-Transferase erfolgt. Ein Teil der Hormone wird mit der Galle ausgeschieden und mit dem Stuhl eliminiert.

Der überwiegende Anteil wird aus dem Dünndarm erneut resorbiert und durchläuft unter weiterer Verstoffwechslung auf diese Weise mehrfach den enterohepatischen Kreislauf. Die Ausscheidung wasserlöslich gemachter Konjugate geschieht über die Nieren durch glomeruläre Filtration und/oder tubuläre Sekretion. Ein Teil der Konjugate kann auch wieder tubulär rückresorbiert werden.

## **Prinzipien der Hormonbehandlung**

Hormone sind körpereigene organische Stoffe, die in kleinsten Mengen als Effektoren von Regelkreisen die Morphologie, den Stoffwechsel und die Funktion ihrer Zielorgane sowie teilweise den allgemeinen Stoffwechsel beeinflussen.

In der endokrinen Therapie werden heute vielfach nicht die natürlichen Hormone, sondern deren Derivate oder überhaupt synthetisierte hormonwirksame Substanzen benutzt, da diese manchmal billiger herzustellen sind, oft eine größere orale Aktivität besitzen oder protrahierter wirken.

Die Hormontherapie gestattet kausales Denken in den Kategorien von Ursache und Wirkung. Voraussetzung für die erfolgreiche Behandlung mit Hormonen ist daher eine klare Vorstellung über die Art der vorliegenden Störung, über den Wirkungsmodus des Hormons und die zu erwartenden Reaktionen des Organismus.

Bei der Behandlung mit Hormonen können grundsätzlich drei Wege beschrrieben werden. Die Indikationsstellung zu jedem dieser Verfahren ergibt sich aus der Diagnose und dem Behandlungsziel.

### **1. Substitution**

Ersatz der fehlenden Hormone durch Zufuhr von außen. Dieses Vorgehen kommt bei Fehlen, Unterfunktion, Funktionsruhe oder Fehlfunktion der betreffenden endokrinen Drüse in Frage. Eine

Behebung der grundlegenden Störung ist durch Substitution im allgemeinen nicht zu erwarten, doch werden durchweg alle Symptome während der Zeit der Substitution beseitigt.

*Beispiel:* Zyklische Behandlung mit Sexualsteroiden bei der Gonadendysgenese (Turner-Syndrom). Substitution mit Gelbkörperpräparaten bei der Corpusluteum-Insuffizienz. Nicht selten muß die Substitution über längere Zeit, bei schweren Gonadendefekten oder früher Oophorektomie lebenslang erfolgen.

Eine Sonderform der Substitutionsbehandlung ist die konditionierende oder „Terrain“-Therapie.

*Beispiel:* Vorherige Östrogengabe ermöglicht erst das Ansprechen der Zielorgane auf Gestagene.

## **2. Stimulation**

Anregung der körpereigenen Hormonproduktion oder -ausschüttung. Das Verfahren wird nicht nur zur Behandlung, sondern auch bei manchen diagnostischen Tests verwendet.

*Beispiel:* Verabfolgung von Gonadotropinen (HMG oder HCG) zur diagnostischen oder therapeutischen Stimulierung des Ovars. Gabe von hypothalamischen Freisetzungshormonen zur Analyse der gonadotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens.

Es ist auch eine Stimulierung durch Zuhilfenahme natürlicher Regulationsmechanismen möglich. Vorbedingung ist, daß das Reglersystem ansprechbar ist und normal reagiert.

*Beispiel:* Vermehrte Gonadotropinausscheidung nach vorübergehender Hemmung des Hypophysenzwischenhirnsystems durch hohe Steroiddosen (Rebound-Phänomen). Ovulationsinduktion durch Antiöstrogene.

Die Stimulationstherapie ist, wenn durchführbar, gegenüber der Substitutionsgruppe im allgemeinen zu bevorzugen. Sie ist physiologischer und ergibt an vergleichbarem Krankengut die besseren Dauerresultate, ist jedoch meist aufwendiger, schwieriger und beinhaltet in einigen Fällen (z. B. Gonadotropine) die Gefahr der Überstimulierung.

## **3. Hemmung**

Sie ist bei Überfunktion oder unerwünschter Wirkung einer endokrinen Drüse angezeigt.

*Beispiel:* Ovulationshemmung durch Östrogen-Gestagen-Präparate. Hemmung der Hypophysenvorderlappens und der von ihm abhängigen Erfolgsdrüsen (Ovar, Nebennierenrinde) durch hochdosierte Östrogen- oder Gestagentherapie beim Mamma- und Corpuskarzinom. Endometriosebehandlung mit Gestagenen Danazol oder LH RH-Analogen.

Eine weitere Möglichkeit hormonaler Behandlung besteht in der Beeinflussung des Zwischenstoffwechsels, der Inaktivierung, der Speicherung oder der Ausscheidung körpereigener Hormone durch exogen verabfolgte Präparate.

*Beispiel:* Östrogene verlängern durch Beeinflussung der Proteinbindung die Verweildauer, die Verteilung, den Stoffwechsel und damit die biologische Wirkung von Kortikosteroiden und Thyroxin. Einfluß von

Östrogenen auf Osteoporose und Kalziumstoffwechsel durch Beeinflussung der Spiegel von Wachstums- und Parathormon. Die angeführten Prinzipien der Substitution, der Stimulation und der Hemmung können sich teilweise überschneiden. Hemmung kann in Stimulation übergehen:

*Rebound-Phänomen* (Rebound = engl. Rückprall). Reaktiv überschießende Gonadotropinausscheidung des vorher durch hohe Steroiddosen gehemmten Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems als Folgen eines raschen Steroidentzuges (Abb. 15 unten).

*Escape-Phänomen* (escape = engl. entweichen, entkommen). Reaktives Ansteigen der Gonadotropinausscheidung trotz fortgesetzter Hemmung des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Systems unter gleichbleibend dosierter exogener Steroidgabe als Folge einer Desensibilisierung des Zwischenhirnsystems (Abb. 15 oben). Das Escape-Phänomen kann durch Erhöhung der zugeführten Steroid-Dosis verhindert werden. Rebound-Phänomen und Escape-Phänomen stellen Anpassungsreaktionen des Regelsystems auf eine unphysiologische exogene Hormonzufuhr dar. Das Rebound-Phänomen bewirkt die Wiederherstellung der gewohnten Regelstufe, eingeleitet durch eine anfängliche Überkompensation. Das Escape-Phänomen bedeutet Anpassung der Regelung durch Umschaltung auf eine höhere Empfindlichkeitsstufe des Fühler-Systems.

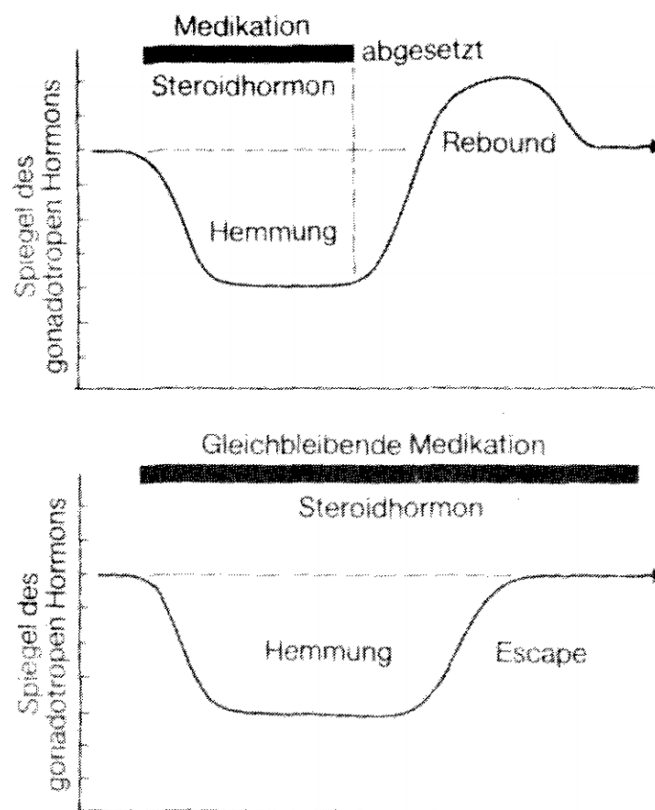


Abb. 15: Oben: Rebound-Phänomen. Überschießender Wiederanstieg der Gonadotropine nach Absetzen der Östrogen-Gestagen-Medikation. Unten: Escape-Phänomen. Einstellung des Gonadotropinspiegels auf die vorherige Höhe unter fortgesetzter, gleichdosierter Östrogen-Gestagen-Medikation.

Die Qualität und Quantität der hormonal ausgelösten Reaktionen an Zielorganen hängen wesentlich ab:

- von der Art, Stärke und Dauer der Hormonwirkung und
- von der Reizbeantwortung durch die Zielorgane, die weitgehend durch deren Ausgangslage bestimmt wird.

Das Bestreben der Hormontherapie ist es, durch Anpassung von Dosierung und Applikationstechnik eine optimale Konzentration des Hormons am Zielorgan zu erreichen. Blut- und Gewebsspiegel sind das Resultat aus zugeführter und ausgeschiedener Wirkstoffmenge, also von Dosishöhe, Resorptionsgeschwindigkeit, Verteilung, Abbau, Speicherung, Metabolisierung, Organdurchblutung und einigen anderen Faktoren. Für den Ablauf und die Realisierung oder Expression der Hormonwirkung ist eine bestimmte Zeitspanne erforderlich. Sie darf weder unter- noch wesentlich überschritten werden. Sie ist für das jeweilige Hormon und Zielorgan charakteristisch (z. B. Endometrium 6 Tage bis zur beginnenden, 14 Tage bis zur vollen Proliferation oder Sekretion). Die Wirkung eines Hormonpräparates ist ferner von einer Reihe weiterer pharmakologischer und physiologischer Bedingungen abhängig. Die *Wirkungsintensität* am Zielorgan wird durch die Menge der spezifischen freien Rezeptoren für das Hormon am Zielorgan, die biologische Aktivität des Hormons, die absolut zugeführte Menge, die Verteilung und Protraktion der Dosen sowie die Dauer der Behandlung bestimmt.

Die *Wirkungsdauer* ist unabhängig von der Verteilung, der Halbwertszeit des Hormons, der Umsetzungszeit, dem Stoffwechsel, der Löslichkeit, der Speicherung, der Proteinbindung sowie der Konjugierung und Ausscheidung der Substanz. Sie wird ferner bedingt durch die absolute Menge des zur Wirkung gelangenden Hormons und die Freisetzungsrates der wirksamen Substanz aus dem Arzneimittel oder dem Gewebedepot, etwa bei der Anwendung von Depo-hormonen.

*Halbwertszeit* = Zeit in der die Menge oder seltener die Aktivität eines Hormons (im Blut) um die Hälfte abnimmt.

*Turnover time* = Umsetzungszeit. Zeit, in welcher die gesamte, im Organismus zirkulierende Menge eines Hormons durch seine Ursprungsdrüse (oder durch ein Hormondepot) erneuert wird.

*Clearance* = Klärwert. Menge Blut, die pro Zeiteinheit von einem Hormon „geklärt“ wird. Der Wert wird in ml pro Minute angegeben. Das Problem der Löslichkeit und der Resorption der Hormone ist von großer Bedeutung für ihre therapeutische Wirkung. Die Löslichkeit der Steroidhormone im Lösungsmittel wird entweder durch chemische Lösungsmittel oder durch Veresterung der Hormone erreicht bzw. verbessert. Durch eine Veresterung (mit Benzoat, Valerianat, Önanthat) wird oft auch eine Wirkungsprotraktion durch verlangsamte Resorption nach Aufspaltung im Organismus erzielt. Die meisten natürlichen Steroidhormone sind oral minder wirksam. Ihre Resorption wird daher durch Substitution mit Hydroxyl-, Methyl- oder Halogengruppen verbessert. Gleichzeitig wird dadurch der Abbau in der Leber erschwert oder verhindert, so daß sich auch hierdurch eine stärkere und längere Wirksamkeit ergibt. Neuerdings ist die Resorption durch Mikronisierung der Hormontabletten verbessert worden.

Bei der Verabfolgung von Hormonen gibt es die Möglichkeiten *oral*er und *parenteral*er (meist intramuskulärer) Anwendung. Intravenöse, rektale, vaginale und perkutane Anwendungen spielen neuerdings wieder eine zunehmende Rolle (Tab. 7).

Tabelle 7: Möglichkeiten der Hormonverabfolgung

Anwendungsart	Ort der Resorption	Bemerkungen
oral	Mundhöhle z. B. sublingual buccal	Vorteil: Umgehung des unmittelbaren Leberdurchganges
peroral	Magen-Darm	Nachteil: ggf. Magen-Darm-Beschwerden First-pass-Effekt Leber Metabolisierung der Hormone in der Darmwand z. B. E <sub>2</sub> →E <sub>1</sub> . Stark schwankende Wirkstoffspiegel
rektal	Rektum	subjektiv z. T. unangenehm Vorteil: Umgehung der Leber
vaginal	Vagina	Rasche vollständige Resorption. Umgehung der Leber. Keine Verstoffwechslung der Hormone in der Vagina
perkutan (transdermal)	Epidermis	gute, protrahierte Resorption. Keine Verstoffwechslung in der Haut. Umgehung der Leber, daher weniger unerwünschte metabolische Reaktionen
intramuskulär	gluteal	Umgehung Magen-Darm-Leber. Bei Injektion von Depothormonen nicht kurzfristig absetzbar, z. T. schmerzhaft
intravenös	Kubitalvene	nur bei akut gegebenen Indikationen anzuwenden. Protrahierte Wirkung durch Infusion (steady state)

*Die orale Medikation:* Sie hat den *Vorteil* einer gut individualisierenden Dosierung. Die zu verabfolgende Menge kann jederzeit leicht erhöht, erniedrigt oder unterbrochen werden. Die orale Medikation ist ohne Anwesenheit des Arztes möglich. Sie ist vor allen Dingen bei schmerzempfindlichen Patienten, die Spritzen scheuen, vorzuziehen.

*Nachteile:* Die orale Zufuhr kann gastrointestinale Nebenerscheinungen, besonders Übelkeit und Magendruck verursachen. Die vorschriftsmäßige Einnahme (Compliance) ist nicht exakt kontrollierbar. Die Aufnahme durch den Magen-Darm-Trakt enthält zahlreiche Unsicherheitsfaktoren. Unerwünschte Selbstbehandlung und mißbräuchliche Benutzung (insbesondere durch Kinder) sind nicht auszuschließen. Die Leberbelastung und die direkte Stimulierung leberabhängiger Stoffwechselreaktionen (z. B. Blutgerinnung, Lipide) und damit risikoreiche Nebenerscheinungen sind oft größer als bei anderen Anwendungswegen („first pass effect“ durch die Leber).

*Parenterale Behandlung:* Sie hat den Vorteil, einer sicheren, gut kontrollierten Applikation. Bei Depothormonen besteht therapeutische Sicherheit über längere Zeit und ein meist annähernd gleichmäßiger Wirkungsspiegel bei geringer Belästigung des Patienten. Die Einnahmeverlässlichkeit (Compliance) ist gesichert. Eine parenterale Anwendung ist indiziert bei Schluckstörungen, Nausea, Magen-, Darm-, Leberleiden, Bewußtseinsstörungen, Überbelastung durch orale Einnahme mehrerer Medikamente, Interaktionen im Magen-Darm, Unzuverlässigkeit des Patienten und Gefahr des Mißbrauchs.

*Nachteile:* Die Injektion kann bisweilen schmerzhaft sein. Häufige Injektionen sind lästig. Die Therapie ist an den Arzt gebunden. Eine einmal verabfolgte Injektion läßt sich nicht rückgängig machen, was vor allem bei Depotpräparaten von Bedeutung ist. Die Resorption ist unsicher bei Applikation ins Fettgewebe, bei Herz-Kreislauf-Störungen und Ödemen. Die injizierte Menge wird über den ganzen Organismus verteilt, auch wenn lokale Wirkung beabsichtigt ist. Bei Kombination zweier Depothormone ist die Synchronisation der Wirkungsdauer, bzw. des Wirkungsabbruches bisweilen schwierig. Es kommt daher beispielsweise bei i.m. Östrogen-Gestagenpräparaten nicht selten zu verlängerten und verstärkten Abbruchblutungen.

*Kriterien für die Beurteilung eines Hormonpräparates:* An ein Hormonpräparat müssen folgende (idealen) Anforderungen gestellt werden:

1. Unschädlichkeit (besonders bei möglicher Anwendung in der Schwangerschaft).
2. Fehlende oder geringe Nebenwirkungen und Nebenerscheinungen. Diese müssen jedenfalls wesentlich unbedeutender sein, als die zu erwartenden positiven therapeutischen Wirkungen. Reversibilität der Nebenwirkungen.
3. Große therapeutische Breite (Bereich zwischen wirksamer und schädlicher Dosis).
4. Zuverlässige, reproduzierbare Wirksamkeit und Wirkungsdauer.
5. Chemische Reinheit (für wissenschaftliche Untersuchungen wichtig).
6. Exakte Dosierung nach Gewichtseinheiten oder international anerkannten biologischen Einheiten.
7. Wirtschaftlichkeit.
8. Haltbarkeit,
9. Bestmögliche Applikationsform.
10. Möglichst keine unerwünschten Interferenzen mit anderen Hormonen oder häufig verwendeten Medikamenten.

Bei Anwendung mehrerer Hormone ergibt sich entweder keine Interaktion oder ein *Synergismus* oder ein *Antagonismus*. Unter Synergismus versteht man die einseitige oder gegenseitige Verstärkung zweier Hormonwirkungen. Man unterscheidet additive Wirkung und Potenzierung. Bei der Addition liegt eine Summierung von Einzelwirkungen vor. Bei der Potenzierung ist die Gesamtwirkung der Hormone stärker als der einfachen Addition entsprechen würde. Sie nimmt dann meist exponentiell zu.

*Antagonismus:* Abschwächung oder Aufhebung der Wirkung eines Hormons durch ein anderes. Bei *echtem* Antagonismus haben beide Verbindungen am gleichen Ansatzpunkt entgegengesetzte Wirkungen. Beim *funktionellen* Antagonismus haben sie an verschiedenen Ansatzpunkten entgegengesetzte Wirkungen. Setzt die gegenseitige Hemmung am gleichen Wirkungssubstrat (z. B. dem gleichen Enzym oder Rezeptor) an, so spricht man von *kompetitiver Hemmung*. Andernfalls liegt eine nicht kompetitive Hemmung vor. Die gegenseitige Verdrängung am Substrat folgt im allgemeinen dem Massenwirkungsgesetz.



*Beispiel:* Synergistische Wirkungen findet man z. B. bei einem Mengenverhältnis von Östradiolbenzoat zu Progesteron i. m. in Öl wie 1:20. Bei Erhöhung eines der Teilkomponenten treten antagonistische Effekte auf. Progesteron hemmt die Bildung von Östrogenrezeptoren in der Zelle.

*Nebenwirkungen:* Bei der Behandlung mit Hormonen treten neben den Hauptwirkungen *Nebenwirkungen* auf, die zum Wirkungsbild des Hormons gehören, aber im Hinblick auf den Behandlungsplan mehr oder weniger unerwünscht sind, besonders wenn sie sehr stark ausfallen (z. B. Wasser-Retention bei Östrogenen). Von den Nebenwirkungen zu unterscheiden sind die *Nebenerscheinungen* (Unverträglichkeitserscheinungen). Bei ihnen handelt es sich um durch das Hormon ausgelöste Symptome der Unverträglichkeit wie Übelkeit, Erbrechen, allergische Reaktionen. Sie werden meist über Magen-Darm, Leberkreislauf, Vegetativum vermittelt. Die Tabelle 8 gibt die wichtigsten Unverträglichkeitserscheinungen bei Anwendung der Steroid-Hormongruppen wieder. Ein Teil der Nebenerscheinungen kann durch Änderung der Applikationsart, Wechsel des Präparates oder der Zubereitungsform (Dragierung, Mikronisierung), durch Änderung der Dosisverteilung (Abb. 16) oder Einnahme nach dem Essen mit reichlich Flüssigkeit umgangen werden.

Tabelle 8: Nebenwirkungen und Nebenerscheinungen bei Behandlung mit Steroidhormonen

Östrogene	Gestagene	Androgene	Kortikosteroide
<i>Nebenwirkungen</i> Wasserretention Pigmentierung Mastopathie Zervikaler Fluor  Myomwachstum Endometriosewachstum  <i>Nebenerscheinungen</i> <i>Hohe Dosen:</i> Übelkeit Spannungsbeschwerden Wadenkrämpfe Kopfschmerzen Schlaflosigkeit Cholestase Hypertonie  Hyperglykämie Anstieg von Phospholipoiden und Triglyzeriden in HDL Thromboembolieneigung	Diurese (Antialdosteron) Trockene Scheide Neigung zu Pilzinfektionen  <i>Nortestosteronderivate:</i> Appetit-/Gewichtszunahme Akne, Hirsutismus  Müdigkeit Depressionen Migräne (Gestagenentzug)  Libidominderung Hypo-/Amenorrhoe  Absinken HDL	Gewichtszunahme (N-Retention) <i>Bei Frauen:</i> Hirsutismus Haarausfall  Vertiefung der Stimme  Akne, Seborrhoe Hypersexualität  Hyperkalziämie Cholestase Hypercholesterinämie  Absinken HDL	Hyperglykämie Hypertonie Ödeme Osteoporose Katabole Wirkung (Eiweißabbau)  <i>Hohe Dosen:</i> Akne Euphorie, Unruhe  Schlaflosigkeit Psychosen Magen-Darm-Ulcera Thromboembolieneigung

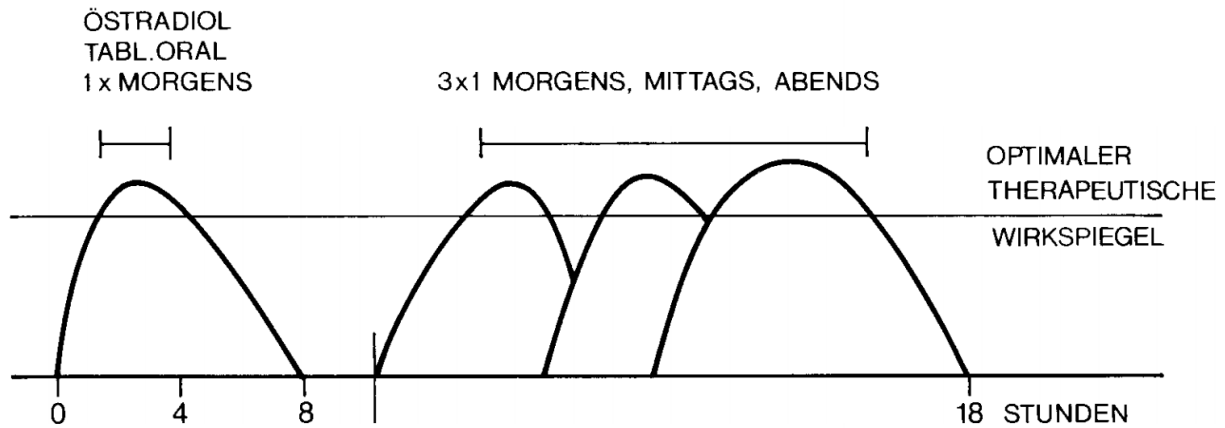


Abb. 16: Fluktationen und Dauer der Wirkspiegel bei oraler Einnahme.

*Dosierungsrichtlinien:* Bei den meisten Hormonen erfolgt die Dosierung nicht nach Gewichtsbasis (mg pro Körpergewicht), sondern nach klinisch faßbaren Wirkungen an den Zielorganen, Wirkungskriterium für die Östrogene ist die volle Proliferation des Endometriums (Tab. 9), für die Gestagene die sekretorische Transformation des Endometriums (Tab. 10) oder ihre menstruationsverschiebende Wirkung (Tab. 6). Für die Gonadotropine gibt es solche Beziehungswerte noch nicht. FSH, LH und HCG müssen individuell nach ihrer Wirkung am Ovar (Ultraschall), an der Cervix uteri und auf die Hormonausscheidung oder -blutspiegel dosiert werden.

Tabelle 9a: Proliferationsdosen am Endometrium – Orale Östrogene

Generischer Name	Proliferationsdosis in 14 Tagen (mg)
Äthinylöstradiol	1,5
Mestranol	2,0
Quinestrol	2–4
Östradiolvalerianat	60
Konjugierte Östrogene	60

Tabelle 9b: Proliferationsdosen am Endometrium – Parenterale Östrogene

	Proliferationsdosis in 14 Tagen i. m. (mg)	Einzeldosen pro Injektion	Wirkungsdauer (Tage)
Östradiolbenzoat	25–30	5 mg	5
Östradioldipropionat	25–30	5 mg	5–8
Östradiolvalerianat	20	10 mg	14
Östradiolcyclopentylpropionat	25–30	5 mg	14

Polyöstradiolphosphat	40–60	40 mg	28
-----------------------	-------	-------	----

Tabelle 10a: Transformationsdosen oral verabfolgter Gestagene am Endometrium

Generischer Name	Transformationsdosis in 14 Tagen (mg)
Norethisteron	120
Norethisteronazetat	40
Norethinodrel	150
Ethinodioldiazetat	15
Lynöstrenol	70
Allyloestrenol	150
Norgestrel	12
Retroprogesteron	150
Megestrolazetat	40
Medroxyprogesteronazetat	80

Tabelle 10b: Transformationsdosen parenteral verabfolgter Gestagene am Endometrium

Generischer Name	Transformationsdosis in 14 Tagen (mg)	Wirkungsdauer (Tage)
Progesteron Ölig Kristallsuspension	200 50–100	(25 mg) 2–3 (50 mg) 14
17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteroncapronat	250	(250 mg) 10
Medroxyprogesteronazetat	50–100	(50 mg) 14

*Differenzierter Einsatz von Hormonpräparaten:* Die zur Verfügung stehenden Hormonpräparate besitzen ein unterschiedliches Wirkungsspektrum, dessen man sich für eine gezielte Behandlung bedienen kann. So zeigt unter den Östrogenen (abweichend vom Östradiol und Östron) das Östriol in der üblichen therapeutischen Dosis und bei einmaliger Gabe pro Tag eine nur geringe proliferative Wirkung am Endometrium und eine schwache Endometriums-Entzugswirkung, so daß dieses Hormon praktisch nicht zu Blutungen führt. Die zentralen Wirkungen (Hemmung des Zwischenhirn-Hypophysensystems und der Ovulation) sowie die psychotropen und Stoffwechselwirkungen des Östriol (Lipide) sind ebenfalls gering oder fehlen sogar (Osteoporose). Bei den Gestagenen gibt es Präparate, die keinen Einfluß auf die Basaltemperatur ausüben und wegen sehr schwacher zentraler Wirkung das Hypophysenzwischenhirnsystem und die Ovulation praktisch nicht beeinflussen, wie z. B. das Retroprogesteron (Duphaston®) oder das Allylöstrenol (Gestanon®). Im Unterschied zu den reinen Gestagenen, die sich vom Progesteron oder 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron ableiten, können die

Nortestosteronderivate (z. B. Norethisteron, Norgestrel) eine gering virilisierende Wirkung ausüben. Dies äußert sich unter Umständen in der Entstehung von Akne, Hirsutismus und einer Gewichtszunahme als Folge einer leichten anabolen Wirksamkeit. Bei Neigung zu Gewichtszunahme, Akne und Hirsutismus wird man daher Nortestosteronpräparate nach Möglichkeit nicht anwenden. Von den Gestagenen besitzt das Chlormadinonazetat eine schwache, das Cyproteronazetat eine stark antiandrogene Wirkung. Reine Gestagene (Progesteronderivate) beeinflussen den Lipidstoffwechsel im Gegensatz zu den meisten Nortestosteronderivaten nicht negativ. Ein Verzeichnis der im Handel befindlichen Hormonpräparate findet sich im Anhang.

## Die wichtigsten hormonalen Behandlungsmethoden

### Ovarielle Steroidhormone

*Das Kaufmann-Schema:* Es ist das klassische Verfahren der Östrogen-Gestagen-Substitution bei der kastrierten Frau. Das Östrogen wird in der ersten Zyklusphase, das Gestagen mit dem Östrogen in der zweiten Zyklusphase verabfolgt (Sequenztherapie). Maßstab für die Dosierung ist die Proliferations- bzw. Sekretionsdosis des jeweiligen Präparates (Tab. 9a, b u. 10a,b), da sie bei Äthinyloestradiol oral knapp 1,5 mg beträgt, müßte man von diesem Präparat, das 0,02 mg pro Tablette enthält, mindestens  $3 \times 1$  Tablette täglich über 25 Tage geben. Die Erfahrung zeigt aber, daß 0,05 mg täglich über 14–21 Tage meist ausreichen. Einfacher ist es natürlich, eine der handelsüblichen Sequenzpräparate zu verabfolgen (s. Anhang). Will man injizieren, so spritzt man in 3tägigen Abständen je 1 Ampulle zu 5 mg Östradiolbenzoat, danach 15–20 mg Progesteron i.m. im Abstand von je 2 Tagen. Es ist einfacher, Depotpräparate zu geben. Man verabfolgt beispielsweise am 1. Behandlungstag ein Östrogen Depot und am 10. Tag eine protrahiert wirksame Östrogen-Gestagen-Kombination (Abb. 17).

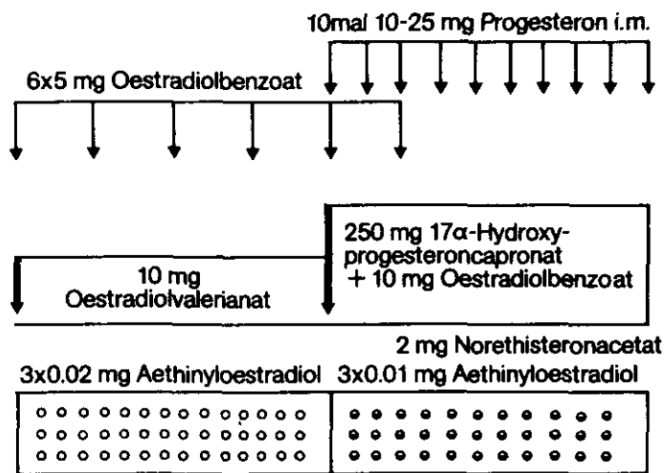


Abb. 17: Kaufmann-Schema zum zyklusgerechten Aufbau des Endometriums. Injektion mit kurz wirksamen Östrogenen und Gestagenen, mit Depothormonen und mit oralen Östrogenen-Gestagenen (Sequenzmethode) möglich.

*Die Menstruationsverschiebung:* Fällt die Menstruation auf einen Zeitpunkt, zu dem ihr Eintreten unerwünscht wäre, so kann man sie durch Sexualhormongaben verschieben. Am besten geeignet sind orale Östrogen-Gestagenpräparate, doch können auch Östrogen-Gestagen-Depotinjektionen

angewendet werden. Die Menstruation kann entweder zeitlich hinausgeschoben oder aber früher herbeigeführt werden, so daß die Patientin die Blutung zu dem fraglichen Zeitpunkt bereits hinter sich hat (Tab. 6). Bei der erstgenannten Methode (Verschiebung der Regel) muß man mindestens 3 Tage vor dem erwarteten Eintreten der Regel beginnend, 1 Tablette, bei niedriger Präparatdosierung 3 × 1 Tablette der im Handel befindlichen Östrogen-Gestagen-Kombination verabreichen. Diese werden solange eingenommen, bis das Eintreten der Entzugsblutung erwünscht ist. Sie tritt etwa 3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette ein. Die Methode hat den Nachteil, daß die Patientin die Tabletten oft länger und auch während des betreffenden Ereignisses (z. B. sportlicher Wettkampf, Urlaub) einnehmen muß. Sie befindet sich dadurch nicht selten in einem tablettenbedingten Zustand einer künstlich verlängerten prämenstruellen Spannung mit verminderter Leistungsfähigkeit und Beeinträchtigung durch Nebenerscheinungen. Diese Methode muß jedoch angewendet werden, wenn die Patientin relativ spät mit ihrem Wunsch nach Menstruationsverschiebung an den Arzt herantritt.

Günstiger ist das Verfahren der Vorverlegung der Blutung (Abb. 18). Man beginnt die Tabletteneinnahme etwa am 7.–10. Tag des vorhergehenden Zyklus und setzt sie mit ausreichender Dosis über 7–10 Tage hin fort. Danach tritt etwa am 20. Tag die Regel ein. Die folgende Blutung ist etwas später als sonst nach etwa 6 Wochen zu erwarten. Zu dem betreffenden Termin hat die Patientin die Blutung bereits hinter sich, braucht nichts mehr einzunehmen und befindet sich in der postmenstruellen Phase vermehrter Leistungsfähigkeit. Die Behandlung hat keine nachteiligen Folgen.

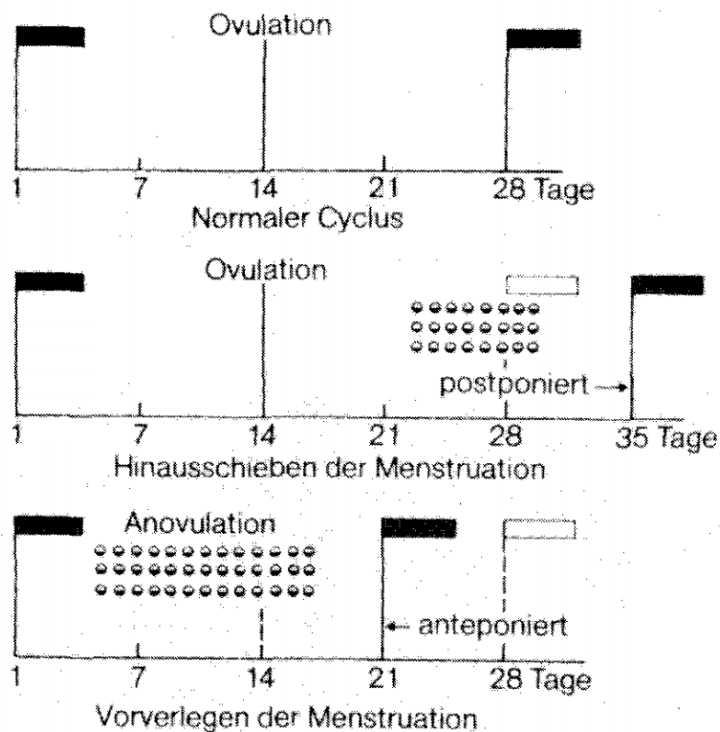


Abb. 18: Hinausschieben oder Vorverlegen der Menstruation durch orale Östrogen-Gestagen-Kombinationen.

**Scheinschwangerschaft:** Indikation für die Durchführung einer Pseudogravidität ist die Hypoplasie des Uterus und der Brüste, ferner der Morbus Sheehan, der sich nach einer Pseudo-Gravidität subjektiv und objektiv bessern kann. Man verabfolgt entweder oral eine der üblichen

Östrogen-Gestagen-Kombinationen in steigender Dosierung oder besser: man injiziert 10–40 mg Östrogendepot zusammen mit 250 mg Gestagendepot einmal wöchentlich i. m. über 10–15 Wochen (Abb. 19). Die Verträglichkeit ist sehr gut. Die Zunahme der Uterusgröße beträgt meist etwa 2 cm Sondenlänge. Die Zunahme des Brustvolumens ist im allgemeinen gering (bis zu 30%) und kann sich nach Behandlung weitgehend zurückbilden, wenn der Erfolg nicht durch geeignete Maßnahmen (z. B. Pille) erhalten wird.

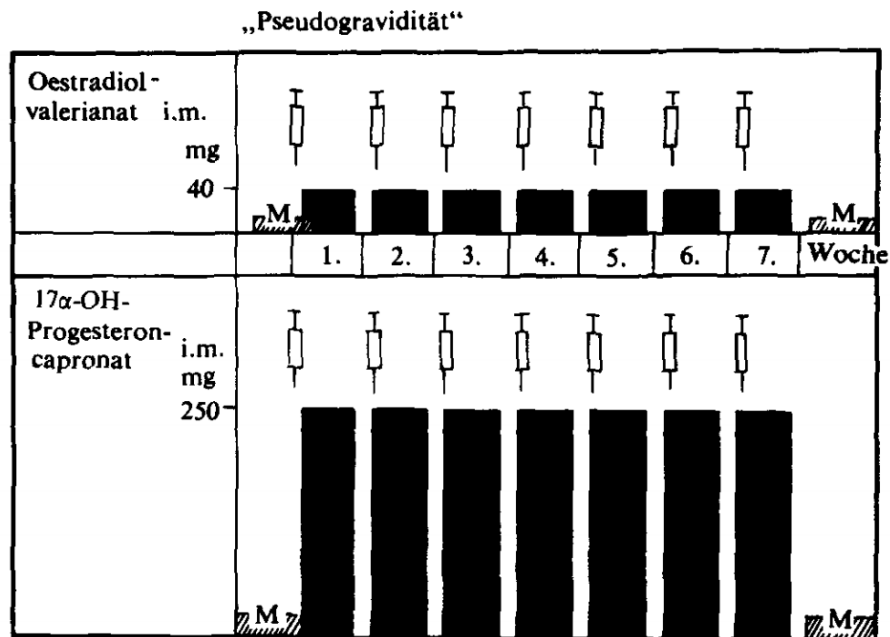


Abb. 19: Erzielung einer Pseudogravidität durch Östrogen-Gestagen-Kombinationen; i. m.-Injektion von 40 mg Östradiolvalerat und 250 mg 17α-Hydroxyprogesteroncapronat, 1 × wöchentlich, 7–15 Wochen lang.

**Orale Ovulationsauslöser:** Es handelt sich im Prinzip um artefizielle hormonähnliche Substanzen mit schwacher Östrogen- oder Gestagenwirkung. Diese Art der Behandlung soll im allgemeinen vom Spezialisten durchgeführt werden. Das bekannteste Präparat ist das Clomiphen. Es besitzt schwache Östrogene und zugleich antiöstrogene Wirkungen. Man verabfolgt als Anfangsdosis 1–2 Tabletten zu 50 mg täglich vom 5.–9. Zyklustag nach Regelbeginn. Die Vorbedingungen für eine erfolgreiche Verabreichung von Clomiphen sind in der Tabelle 11 zusammengestellt. Die Patientin muß darauf hingewiesen werden, daß eine zystische Vergrößerung der Ovarien mit Unterleibsschmerzen auftreten kann. Sie muß sich in diesem Fall sofort melden. Überhaupt empfiehlt es sich, während und kurz nach Behandlung bimanuell zu untersuchen, um die Reaktion der Ovarien frühzeitig zu erfassen. Besser kann die Größe der Ovarien und der Follikel durch Ultraschall erfaßt werden. Die Patientin mißt die Basaltemperatur. Etwa 5–6 Tage nach Einnahme der letzten Tablette wird nochmals einbestellt. Die Größe und die Reaktion der Ovarien wird untersucht, gleichzeitig die Beschaffenheit des Muttermundes und des Zervixschleims kontrolliert. Je günstiger die Kriterien der Östrogenwirkung ausgefallen sind, desto besser ist der Behandlungseffekt. Dann sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Ist die Östrogenwirkung jedoch schwach, so gibt man mit dem Ovulationsauslöser von 5.–14. Zyklustag zusätzlich ein Östrogen, z. B. 0,04–0,06 mg Äthinylostradiol, 1,2 mg konjugierte Östrogene oder 1–2 mg Östriol täglich. Zur Förderung der Follikelreifung und des Zervixschleims kann man ferner vom 10.–14.

Tag täglich je 2 Ampullen HMG zusätzlich geben. Da nach einer Behandlung mit Clomiphen nicht selten eine Corpus-luteum-Insuffizienz besteht (Thekaluteinisierung ohne Ovulation) empfiehlt es sich, in ausgewählten Fällen prä- oder postovulatorisch 1–3mal Choriongonadotropin (je 5000–10000 IE) i. m. zu injizieren oder mit nicht zu hohen Östrogen-Gestagensdosen zu substituieren. Die Basaltemperaturmessung oder Progesteron-Pregnanolbestimmungen geben über den Behandlungserfolg Auskunft (biphasische oder monophasische Reaktion). Das Ergebnis der Clomiphenbehandlung kann gleichzeitig als eine Art Test auf die Ansprechbarkeit des Zwischenhirn-Hypophysensystems, sowie auf die Schwere und Beeinflussbarkeit der zugrunde liegenden Störung angesehen werden. Der Wirkungsmechanismus des Clomiphen verläuft sehr wahrscheinlich über die hypophysiotropen hypothalamischen Regelzentren, wo über Releasing-Hormon die Freisetzung von FSH und LH veranlaßt wird. Weitere, etwas schwächer wirksame Ovulationsauslöser sind das Cyclofenil, das Epimestrol und das Retroprogesteron (Tab. 11).

Tabelle 11: Ovulations- und Schwangerschaftsraten unter ovulationsauslösender Behandlung

Behandlungsart	Ovulationsrate %	Schwangerschaftsrate %
Clomiphen	60–80	25–45
Epimestrol	40	15
Cyclofenil	45	23
Gonadotropine (Normo-hypogonadotrop)	95	28–95
Bromocriptin bei Hyperprolaktinämie	90	70–80
Normoprolaktinämie	25	8

## Gonadotropine

Zur Gonadotropinbehandlung stehen Präparate mit FSH und LH-Wirkung zur Verfügung (s. Anhang).

Als FSH-Präparate werden Extrakte aus dem Harn von Frauen nach der Menopause verwendet (HMG = *Human Menopausal Gonadotrophin*). Präparate aus Stutengonadotropin (PMS = *Pregnant Mare Serum*) werden heute kaum noch benutzt, da sie als artfremdes Eiweiß nach wenigen Injektionen zur Antikörperbildung mit Wirkungsabschwächung führen. Als LH-wirksames Präparat wird Choriongonadotropin aus Schwangerenarn verwendet (HCG = *Human Chorionic Gonadotrophin* (s. Anhang). Neuerdings stehen reine FSH-Präparate zur Verfügung.

Indikation für die Anwendung von FSH- und LH-Präparaten ist die anovulatorische Zyklusstörung oder die Amenorrhoe bei normalen oder erniedrigten Gonadotropinwerten, insbesondere die anovulatorische Sterilität.

Zur Follikelreifung und Ovulationsauslösung verwendet man in leichten Fällen täglich 2 Ampullen FSH-LH zu je 75 IE vom 10.–14. Tag. Man schließt am 14./15. Tag die Behandlung mit der Injektion von 1–3 Ampullen HCG zu 5000 IE ab, sobald eine ausreichend ovarielle Östrogenproduktion erreicht ist oder der Follikel im Ultraschall mehr als 2 cm Durchmesser zeigt. Die Dosierung kann im Einzelfall variiert werden

(ab 5. oder 8. Tag, höhere Dosen). Eine insuffiziente oder verkürzte Corpus-luteum-Phase kann man durch HCG-Gaben (etwa ab 23. Tag) kräftigen oder verlängern. Die volle Gonadotropinkur wird bei langdauernder Amenorrhoe oder schwer beeinflussbar anovulatorischer Sterilität nach Versagen von Ovulationsauslösern angewendet.

Die durchschnittliche Dosis für die volle Kur mit menschlichen hypophysären Gonadotropinen aus Menopausenharn (HMG) beträgt 2 Ampullen pro Tag (150 IE in einer Injektion). Bei nicht genügendem Ansprechen muß nach 3–5 Tagen die Dosis erhöht, im allgemeinen verdoppelt werden. In schweren Fällen können 5 Ampullen pro Tag und mehr erforderlich werden. Die Patientin ist von der 4. Injektion ab täglich durch bimanuelle Untersuchung auf Vergrößerung des Ovars zu kontrollieren. Ferner sind Muttermundweite, Zervixsekret und Vaginalabstrich regelmäßig zu untersuchen (z. B. Insler-Index, Tab. 4). Bei einer Spinnbarkeit von mehr als 8 cm, stark positivem Farnphänomen, einem Pyknoseindex über 50% und Östrogenwerten über 50 µg/24-Stunden-Urin oder 100 pg/ml Östradiol im Plasma ist die Stimulierung so weit gediehen, daß man HCG zur Ovulationsauslösung geben kann (1–3 × 5000–10000 IE HCG i.m.). Die sicherste Kontrolle der Gonadotropinwirkung besteht heute in der Kontrolle der Ovarien durch Ultraschall. Der Durchmesser des sprungreifen Follikels beträgt etwa 2 cm. Größe und Zahl stimulierter Follikel sind exakt nachweisbar. Bei Vorhandensein mehrerer Follikel kann die Behandlung abgebrochen werden, wenn die Patientin eine Mehrlingsschwangerschaft nicht wünscht. Sobald die Werte über 100 µg/24 Stunden-Harn hinausgehen, soll die Kur beendet oder abgebrochen werden, um eine Überstimulierung zu vermeiden, ebenso falls die Basaltemperatur steigt. In 40–50% der Fälle reifen mehrere Follikel heran und springen gleichzeitig oder nacheinander, so daß es in einem erhöhten Prozentsatz (20%) zu Mehrlingsgraviditäten kommt.

In 85% aller Behandlungen läßt sich eine Ovulation, in 50% eine Gravidität erzielen. In etwa 90% kommt es zu einer Blutung, in knapp 20% zu einer Heilung der Amenorrhoe.

In 5–10% tritt eine deutliche bis starke schmerzhaft Überstimulierung ein, welche die Ovarien auf Hühnerei- bis auf maximal Kindskopfgröße anschwellen läßt. Aszites und Pleuraerguß können in extremen Fällen hinzutreten (Tab. 12). Die Behandlung ist konservativ mit Analgetika-Spasmolytika und Infusionen von Aminosäuren und Elektrolyten entsprechend den Laborbefunden. Die Vergrößerung bildet sich in 1–2 Wochen von selbst zurück. Nur in den äußerst seltenen Fällen von Ovarialruptur mit Blutung oder Stieldrehung oder bei sehr starkem Aszites muß operiert werden.

Tabelle 12: Symptome der Überstimulierung der Ovarien durch Gonadotropine

Grad	Befund	Behandlung
I	Deutliche Vergrößerung der Ovarien. Östrogenausscheidung über 150 pg/24 h	Stimulierung abbrechen: Ultraschall, engmaschige Kontrollen. Körperliche Ruhe u. Spasmo-Analgetika
II	Ovarien erheblich vergrößert. Unterleibsschmerzen, Blähungen, Breachreiz, Erbrechen, Durchfall	Stationäre Aufnahme, Ultraschall. Bettruhe. Symptomatische Behandlung
III	Große Ovarialzysten bis und über Kindskopfgröße Aszites, Hydrothorax, Hämokonzentration. Thromboseneigung. Elektrolyt-Wasserhaushaltsstörungen	Stationäre Behandlung Infusionen zur Korrektur des Elektrolyt-Ei weiß-Wasserhaushalts . Kontrolle der Gerinnung. Heparinisierung. Analgetika, ggf. Aszites- oder Pleurapunktion



		<p>unter Ultraschallkontrollen. Frühzeitig Schwangerschaft ausschließen. Operation nur bei akutem Abdomen mit Zystenruptur oder Stieldrehung. Bei Laparotomie möglichst nur Punktion der Zysten, keine Resektion von Ovarialgewebe, zumal Versorgung schwierig.</p>
--	--	---

Wegen der möglichen Nebenwirkungen empfiehlt es sich, die Gonadotropinkuren nur an endokrinologisch erfahrenen Kliniken vornehmen zu lassen, an denen die Möglichkeit der Hormonbestimmung und der Ultraschallmessung besteht.

## Blutung

### Entzugsblutung

Eine Entzugsblutung des Endometriums kann als Östrogen- oder Gestagen-Entzugsblutung eintreten. Ursache der Abbruchblutung kann die Oophorektomie, eine Keilexzision des Ovars, Exzision des Corpus luteum oder eine rasche Follikelregression sein. Die normale Regelblutung aus einem sekretorisch transformierten Endometrium ist eine Gestagen-Entzugsblutung. Sie wird über vasomotorische Reaktionen in den Präkapillaren und Kapillaren mit Kontraktionen, Dilatation, Stase und Permeabilitätserhöhung der Gefäße vermittelt. Die Gabe eines kurzwirksamen oralen Gestagens über 2–3 Tage hin ist geeignet bei ausreichend aufgebautem Endometrium, eine Entzugsblutung herbeizuführen. Die erforderliche tägliche Gesamtdosis gibt einen ungefähren Anhalt für die biologische Aktivität des Gestagens. Auch die Injektion von 2 × 20 mg Progesteron oder eines mindestens 5–(14)Tage wirksamen Gestagen-Depots führt zu einer Entzugsblutung. Im Gestagen-Test bei Amenorrhoe verabfolgt man 2 × 1 Tablette Medroxyprogesteronazetat 10 Tage lang. Bei einer Gestagengabe von dieser Dauer erfolgt die Entzugsblutung aus einem sekretorisch transformierten Endometrium. Die Gabe von Parasympathikomimetika führt ebenfalls zu einer Blutung vom Typ der Entzugs- oder Abbruchblutung über Gefäßreaktionen (z. B. Prostigmin).

### Dysfunktionelle Blutungen

Die Ursache der dysfunktionellen Blutung ist fast immer das Fehlen oder ein Mangel an endogenem ovariellen Progesteron. Daher ist die exogene Zufuhr eines Gestagens die logische Behandlung einer solchen Blutungsstörung. 5 mg pro Tag der üblichen oralen Gestagene sind meist ausreichend, eine Blutstillung herbeizuführen, selten muß man höher dosieren (Abb. 20). Die Blutstillung pflegt binnen 48–72 Stunden nach Einnahmebeginn einzutreten. Behandelt man bei persistierendem Follikel in der Phase der Regression und des rasch absinkenden Östrogenspiegels, so muß man, da die Blutstillung dann nicht vollständig ist, mit einer kleinen Östrogendosis Unterschichten. Die Behandlungsdauer soll mindestens 10 Tage betragen, um eine vollständige sekretorische Transformation des proliferierten oder gar hyperplastischen Endometriums zu erreichen.

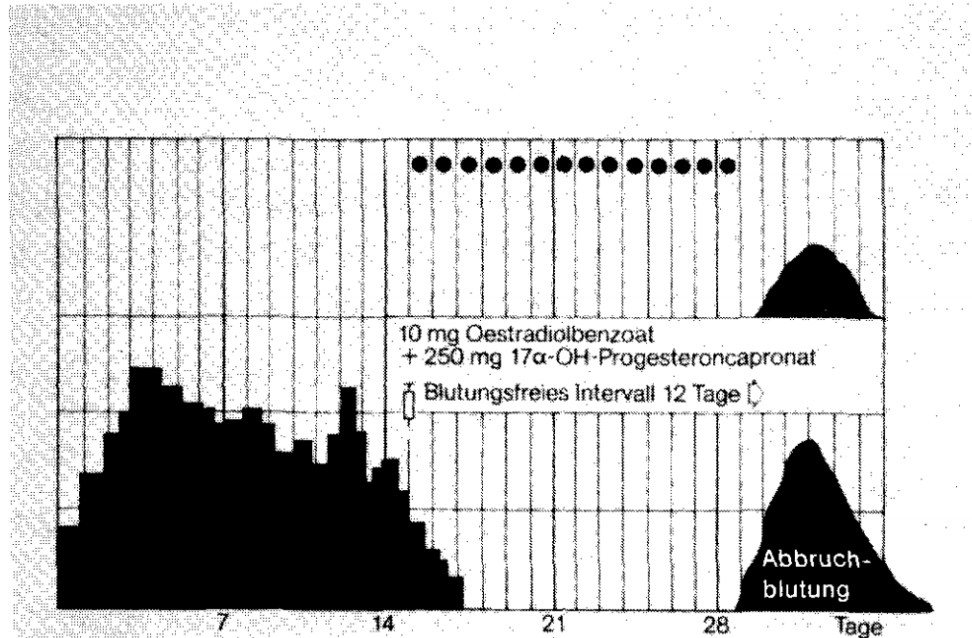


Abb. 20: Hormonale Behandlung einer Dauerblutung („hormonale Kürettage“) mit Östrogen-Gestagen-Kombination oral oder als Depotinjektion. Blutstillung nach 48 h; Abbruchblutung nach 10–12 Tagen, bei Injektionstherapie meist stärker und protrahierter.

Bei kürzerer Verabfolgung verläuft die Abbruchblutung verstärkt und/oder verlängert und die Blutungs- oder Zyklusstörung kann weiterbestehen. Der Blutstillungstest gibt einen gewissen Anhalt für die endometriotopen Effekte eines Gestagens (Greenblatt-Test) (Tab. 6).

Eine Blutstillung ist auch durch Injektion von Progesteron oder eines Depot-Gestagens möglich. Die gebräuchlichen Präparate sind mit einem Östrogen-Depot kombiniert. Die Blutstillung ist nicht immer so sicher wie bei der oralen Medikation. Die Wirkungsdauer ist etwas variabel, die resultierende Entzugsblutung öfter etwas protrahiert.

## Dysmenorrhoe

Die schmerzhafte Regel hat vielfache Ursachen, auf die hier nicht einzugehen ist. Die tägliche orale Gabe eines Gestagens in einer Dosis von über 5 mg führt durch Ovulationshemmung im allgemeinen zur Beseitigung der Dysmenorrhoe. Das Gestagen übt aber auch einen ruhigstellenden Einfluß auf die  $\beta$ -Rezeptoren des Uterusmuskels aus und hemmt Prostaglandinsynthese und -Stoffwechsel. Bei Dysmenorrhoe durch Endometriose spielt auch die Atrophisierung des Endometriums eine Rolle. Wird die Gestagen-Behandlung kontinuierlich durchgeführt, also in Form einer therapeutischen Amenorrhoe, so verhindert natürlich auch das Ausbleiben der Endometriumsblutung das Schmerzsyndrom.

## Endometriose

Hohe Gestagendosen, ununterbrochen verabfolgt, hemmen über Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen die Ovarialfunktion und damit die Östrogenproduktion. Daher kommt es zu einer Atrophie auch des ektopischen Endometriums. Zusätzlich hat das Gestagen lokal

einen atrophisierenden Einfluß auf das Endometrium über eine Hemmung der Östrogenrezeptoren, der 17 $\beta$ -Oxydoreduktase sowie, daraus folgend, der Synthese von Endometriumsproteinen und der Mitoserate. Die gegenwärtig auch empfohlenen Therapien mit Danazol oder Derivaten des LHRH entspricht bezüglich der zentralen Wirkungskomponente dem gleichen Hemmprinzip. Die Gestagenbehandlung wird mit hohen Dosen kontinuierlich in Form der therapeutischen Amenorrhoe durchgeführt. Die Pseudogravidität (Kombination eines Gestagen mit Östrogen, steigende Dosen) wird kaum noch empfohlen. Die zyklische Therapie mit einem Gestagen vom 5.-25. Tag ist weniger wirksam.

## **Endometriumkarzinom**

Hohe Dosen von Gestagenen oral oder parenteral führen zur Wachstumshemmung des Endometriumkarzinoms. Dies gilt insbesondere für Weichteilmetastasen. Die Behandlung wurde von Kistner (1959) inauguriert und später von Varga und Hendriksen (1960) und anderen weiterentwickelt. Die Wirkung beruht auf der Atrophisierung des Endometriums, Senkung der Mitoserate und der Hemmung der Hypophysenvorderlappen–Ovarialfunktion mit einer Veränderung des gesamten endokrinen Milieus. Dosen von mehreren 100 mg bis zu über 1 g führen zu einer zeitweiligen Rückbildung der Metastasen und einem Rückgang der klinischen Symptomatik (Remission), die mehrere Monate bis Jahre anhalten kann. Die Wirksamkeit ist nur gesichert, wenn ausreichend Östrogenrezeptoren vorhanden sind und wenn es sich um histologisch gut differenzierte Fälle von Korpuskarzinomen handelt. Die hochdosierte Gestagentherapie kann auch adjuvant oder in Kombination mit Zytostatika gegeben werden.

## **Mammakarzinom**

Die Gestagenbehandlung des Mammakarzinoms haben Gordon und Segaloff (1952) sowie Kennedy (1953) eingeführt. Die Wirkung beruht auf einer Mitosehemmung im Brustgewebe, der Verminderung von Östrogenrezeptoren, einer Hemmung der Hypophysenvorderlappen-Ovar-Nebennierenrinden-Achse und damit einer Änderung des inneren Milieus. Die Anwendung beruht auf dem Nachweis von Progesteron- und Östrogenrezeptoren. Bei fortgeschrittenen Fällen sind Remissionen zu erzielen. Die Gestagentherapie ist aber gegenwärtig gegenüber der Antiöstrogentherapie in den Hintergrund getreten. Auch beim Ovariakarzinom, insbesondere der endometrischen Form, und beim Nachweis von Progesteronrezeptoren kann die Gestagentherapie erfolgreich sein.

## **Erhaltung der Gravidität**

Die Verabfolgung von Gestagenen bei drohenden oder habituellem Abort beruht auf folgenden Vorstellungen: Manche Fehlgeburten sind durch einen Progesteronmangel infolge Gelbkörperschwäche oder Trophoblasteninsuffizienz bedingt. Gestageneinnahme kann diesen Mangelzustand substituieren und damit die Dezidua erhalten und den Uterusmuskel (über die  $\beta$ -Rezeptoren) ruhigstellen, vielleicht auch den Zervixschluß verbessern. Es wurde auch behauptet, daß bestimmte Gestagene den Stoffwechsel der Plazenta anregen und damit die Bildung von HCG, Östrogenen und Progesteron steigern. Diese Befunde oder Annahmen sind teilweise umstritten. Auf jeden Fall konnte eine Verbesserung der Abortstatistik durch Gestagenbehandlung bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Andererseits wurde die Befürchtung, daß Gestagene bei Verabfolgung in der frühen Schwangerschaft Mißbildungen der Frucht bewirken könnten, nicht überzeugend belegt. Eine teratogene Wirkung ist für reine Progesteronderivate und Äthylöstrenol zumindest sehr unwahrscheinlich.

## **Kontrazeption beim Manne**

Oral oder parenteral zugeführte Gestagene (oder Antiandrogene) hemmen die Gonadotropinsekretion und damit die Spermatogenese sowie die testikuläre Androgenproduktion und -Sekretion. Hierfür sind Dosierungen erforderlich, welche die bei Ovulationshemmung nötigen Dosen um das 10–20fache übersteigen, so daß 10–30 mg Megestrolazetat, 25–50 mg Norethisteron oder 15 mg Norgestrel pro Tag gegeben werden müssen. Bei 80% der so therapierten Männer kommt es zu einer Reduktion der Spermio-genese auf weniger als 10 Millionen Spermien pro ml, allerdings oft erst nach mehrmonatiger Behandlung. Die Nebenwirkungen durch die Unterdrückung der testikulären Testosteronproduktion können durch die Injektion von Testosteron-Depotpräparaten beseitigt werden. Die Hormonbelastung der Leber (Transaminasenanstieg) ist natürlich hoch; es besteht die Gefahr von Gefäßkomplika-tionen und anderen Nebenwirkungen. Das Verfahren ist insgesamt zu unsicher und belastend. Es hat daher bisher keine praktische Bedeutung erlangt.

## Anhang

### Gonadotropin-Releasing-Hormone (Gonadorelin)

Zur Differentialdiagnose und Therapie von Störungen der Hypothalamus-HVL-Gonadenachse

Handelsname	Hersteller	Einzelmenge	Packungen
GnRH	Serono	25 µg	1 und 5 Trockenamp.
LHRH	Ferring	100 µg	1 Amp. 50 Amp.
Relefact LHRH	Hoechst	25 µg 100 µg	1 Amp. 10, 50 und 100 Amp.

### Thyreotropin-Releasing-Hormone (Protirelin)

Zur Differentialdiagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen und der Prolaktinregulation

Handelsname	Hersteller	Einzelmenge	Packungen
Antepan	Henning	200 µg 400 µg 40 µg	1 und 5 Amp. 50 Amp. 1 und 5 Tabl.
Relefact TRH	Hoechst	200 µg 400 µg	1 Amp. 10, 50 und 100 Amp.
Thyreoliberin TRF	Merck	200 µg	1 und 5 Amp. 1 und 5 Tabl. 50 Tabl.
TRF	Roche	200 µg 40 µg	1 Amp. 1 Tabl.
TRH	Ferring	200 µg	1 und 5 Amp. 100 Amp.

## Gonadotropine

### FSH-LH-Wirkung

Aus dem Harn von Frauen in der Postmenopause

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Humegon	Organon	FSH 75 IE LH 75 IE	10 Amp.
Pergonal	Serono	FSH 75 IE LH 75 IE	10 Inj.-Flaschen
Fertinorm	Serono	FSH 75 IE	10 Amp. Trockensubstanz 10 Amp. Lösungsmittel

### HCG(LH)-Wirkung

Aus Schwangerenharn

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Choragon	Ferring	500 IE 1500 5000	5 Amp.
Predalon	Organon	500 IE 1000 5000	10 Amp. 3 u. 10 Amp. 3 Amp.
Pregnesin	Serono	250 IE 500 1000 2500 5000	10 Amp.  3 Amp. 3 Amp.
Primogonyl	Schering	250 IE 500 1000 5000	10 Amp.  3 Amp.

## Östrogene

Zur Injektion (mit Depotwirkung)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Wirkungsdauer	Packungen
Progynon B oleosum	Schering	Estradiolbenzoat 5 mg	3–5 Tage	3 Amp.
Progynon-Depot	Schering	Estradiol valerate		

		10 mg	10–12 Tage	1 Spritzamp. 5 Amp.
		40 mg	2–3 Wochen	5 Amp.
		100 mg	3–4 Wochen	1 Spritzamp. 5 Amp.

**Östrogene** (freies, substituiertes und verestertes Östradiol, z. T. mit Östron- und Östriolzusatz)

*Oral*, niedrig dosiert (Substitutionsbereich)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Estrifam	Novo	Estradiol 2 mg Estriol 1 mg	28 Tabl. 3 × 28 Tabl.
Estrifam forte	Novo	Estradiol 4 mg Estriol 2 mg	
Progynon C	Schering	Äthinylestradiol 0,02 mg	20 und 60 Dragees
Ovowop	Hor-Fer-Vit	Äthinylestradiol 10 µg Estron 3 µg Estradiol 1 µg	24 Lutsch-Tabletten
Östrogynal sine	Asche	Estradiolvalerat 2 mg	20 und 60 Dragees
Progynova Progynova 21 Progynova 21 mite Progynova-Tropfen	Schering Schering Schering Schering	Estradiolvalerat 2 mg Estradiolvalerat 2 mg Estradiolvalerat 1 mg Estradiolvalerat 10 Tropfen = 1 mg	20 und 60 Dragees 21 u. 3 × 21 Dragees 21 u. 3 × 21 Dragees Tropfen
Neo-Östrogynal	Asche	Estradiolvalerat 1 mg Estriol 2 mg	21 u. 3 × 21 Dragees

**Verestertes Östradiol**

*Oral*, hoch dosiert (pharmakodynamischer Bereich)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Estrovis 4000	Gödecke	Quinestrol 4 mg	2 Tabletten

**Östrogengemische oral**

*Konjugierte Östrogene* (Hauptindikation: Klimakterium)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Conjugen	Klinge	Estron-3-hydrogensulfa	20 und 60 Dragees

		t Na 0,8mg Equilin-3-hydrogensulfa t Na 0,2 mg = 1,0 mg	
Oestro-Feminal	Mack	Konjugierte Östrogene 1,25 mg	20 und 60 Kapseln
Presomen	Kali-Chemie	1,25 mg	20 und 60 100 Dragees
Presomen mite	Kali-Chemie	0,3 mg	20 und 60 100 Dragees
Presomen spezial	Kali-Chemie	7 orange 1,25 mg 7 gelb 0,9 mg 7 weiß 0,6 mg	21 Dragees 3 × 21 Drag.
Transannon	Heyden	Konjugierte Östrogene 1,25 mg	28 Dragees (davon 7 wirkstofffrei) 3 × 28 Drag. 100 Drag.
Transannon mite	Heyden	0,625 mg	28 Dragees (davon 7 wirkstofffrei) 100 Drag.

#### Konjugierte Östrogene und Psychopharmakon, oral

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Ovaribran	Thomae	Konjug. Östr. 0,3 mg Oxazepam 10 mg	40 und 80 Dragees
Menrium	Roche	Konjug. Östr. 0,3 mg Estriol 0,35 mg Chlordiazepoxyd 5 mg	20 und 50 Dragees
Seda-Presomen	Kali-Chemie	Konjug. Östr. 1,25 mg Diazepam 5 mg	20, 60, und 100 Dragees
Transannon Compos.	Heyden	Konjug. Östr. 1,25 mg Fluphenazin-dihydrochl or. 1 mg	1.–21. Tag Östrogen und Psychopharm. 22.–28. Tag Psychopharm.
Transannon plus	Heyden		1.–21. Tag nur Östrogen 22.–28. Tag nur Psychopharm.

#### Östradiolester und Psychopharmakon, oral

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
-------------	------------	--------------------------------	-----------

Östrogynal	Asche	Estradiolvalerat 2 mg Phenothiazin 2,346 mg	20 und 60 Dragees
Neo-Gestalkiman	Asche	Ethinylestradiol 0,05 mg Noresthisteronazetat 2 mg im Intervall 7 Tage Phenathiazin 2,34 mg	28 und 3 × 28 Dragees

## Östriol

### Oral

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Gynäsan 350	Bastian	Estriol 0,35 mg	30 und 120 Dragees
Gynäsan 1000	Bastian	Estriol 1 mg	
Hormomed	Merckle	Estriol 1 mg	60 Tabletten
Ovestin	Organon	Estriol 1 mg	30 und 60 Tabletten
Synapause	Nourypharma	Estriolsuccinat 2 mg	60 und 120 Filmtabl.
Ovo-Vinces 2000	Wolf	Estriol 2 mg	30 und 60 Filmtabl.
Oestritiv	Ardeypharm	Estriol 1 mg Dimethylaminoethanol 30 mg	30 und 60 Dragees

### Depotinjektion (4–6 Wochen)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Triodurin	UCB	Polyestriolphosphat 80 mg	5 Amp.

## Östrogene

### Zur örtlichen Anwendung

Vaginal-Tabletten, Vaginal-Suppositorium, Ovula\*

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Oekolp	Kade	Estriol 1 mg	20 und 50 Vag. Tabl.
Oekolp	Kade	Estriol 0,03 mg	10 Vag. Supp. Kombipackung 10 supp. 15 g Creme



Ovestin	Organon	Estriol 1 mg	15 Ovula
Ortho-Gynest	Cilag	Estriol 0,5 mg	15 Ovula

\* Fluorpräparate mit Östrogenzusatz wurden nicht berücksichtigt.

## Östrogene

Zur örtlichen Anwendung (Vulva, Vagina, Mamma, Haut)

Salben

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Farmacyrol	Farmaryn	Estradiol 0,05 mg/g	18, 100 und 250 g
Linoladiol	Wolff	Estradiol 0,1 mg/g Wasser in Öl-Emulsion	25 g 100 g (mit Vag.- Applikator)
Oekolp	Kade	Estriol 1 mg/g	25 und 50 g
Ortho-Gynest	Cilag	Estriol 0,5 mg / 5 ml	80 g 5 × 80 g
Ovestin-Creme	Organon	Estriol 1 mg/g	50 g 10 × 50 g

## Östrogen-Gestagenkombinationen

Oral (natürliche Östrogene) Sequenz

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Cyclo-Progynova	Schering	Estradiolvalerat 2 mg Estradiolvalerat 2 mg + Norgestrel 0,5 mg	11 Drag. weiß 10 Drag. orange 21 u. 3 × 21 Drag.
Cyclo-Menorette	Wyeth	Estradiolvalerat 1 mg Estriol 2 mg Estradiolvalerat 1 mg Estriol 2 mg Levonorgestrel 0,25 mg	11 Dragees weiß 10 Dragees rosa
Cyclo-Östrogynal	Asche	Estradiolvalerat 1 mg Estriol 2 mg Estradiolvalerat 1 mg Estriol 2 mg Levonorgestrel 0,25 mg	11 Dragees weiß 10 Dragees rosa
Presomen Compos.	Kali-Chemie	Konjug. Östrogene 1.25 mg Konjug. Östrogene 1.25	10 Drag. orange 10 Drag. rot

		mg + Medrogeston	20 u. 3 × 20 Drag.
Trisequens	Novo	Estradiol 2 mg Estriol 1 mg Estradiol 2 mg Estriol 1 mg + Norethisteronacetat 1 mg Estradiol 1 mg Estriol 0,5 mg	12 Lacktabl. blau 10 Lacktabl. weiß 6 Lacktabl. rot 28 u. 3 × 28 Tabl.
Trisequens forte	Novo	Estradiol 4 mg Estriol 2 mg Estradiol 4 mg Estriol 2 mg + Norethisteronacetat 1 mg Estradiol 1 mg Estriol 0,5 mg	12 Lacktabl. gelb 10 Lacktabl. weiß 6 Lacktabl. rot 28 u. 3 × 28 Tabl.

### Sequenzpräparate

Hauptindikation: Zyklusregulierung (nicht zur Kontrazeption bestimmt; Vorsicht bei älteren Frauen)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Nuriphasic	Nourypharma	Ethinylestradiol Ethinylestradiol 0,05 mg Lynestrenol 2,5 mg	10 Tabl. weiß 12 Tabl. rosa 22 u. 3 × 22 Tabl.
Cyclosa	Nourypharma	Ethinylestradiol 0,05 mg Ethinylestradiol 0,05 mg Desagestrel 0,125 mg	7 Tabl. blau 15 Tabl. weiß
Progylut	Schering	Ethinylestradiol 0,05 mg Ethinylestradiol 0,05 mg + Norethisteronacetat 2 mg	11 Drag, gelb 10 Drag, orange 21 u. 3 × 21 Drag.

### Östrogen-Gestagenkombinationen

*Oral* (Hauptindikation: Blutungsinduktion, uterine Blutstillung)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Menova	Merck	Ethinylestradiol 0,02 mg Chlormadinonazetat 2 mg	30 Tabl.
Östro-Primolut	Schering	Ethinylestradiol 0,05 mg Norethisteronazetat 4 mg	12 Dragees
Orgaluton	Organon	Ethinylestradiol 0,085 mg Lynestrenol 5 mg	20 und 2 × 20 Tabl.
Primosiston	Schering	Ethinylestradiol 0,01 mg Norethisteronazetat 2 mg	30 Tabl.
Prosiston	Schering	Ethinylestradiol 0,03 mg Norethisteronazetat 6 mg	20 Tabl.
Duoluton	Schering	Ethinylestradiol 0,05 mg Norgestrel 0,5 mg	20 Dragees

### Östrogen-Gestagenkombination

#### *Depotinjektion*

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Gravibinon* 1 ml	Schering	Estradiolvalerat 5 mg Hydroxyprogesteroncaproat 250 mg	1 und 5 Spritzamp. 5 Amp. 1 ml
Gravibinon 2 ml	Schering	Estradiolvalerat 10 mg Hydroxyprogesteroncaproat 500 mg	1 und 5 Spritzamp. 5 Amp. 2 ml
Primosiston**	Schering	Estradiolbenzoat 10 mg Hydroxyprogesteroncaproat 250 mg	1 Spritzamp. 5 Amp.

\* Indikation: drohende Fehlgeburt

\*\* Indikation: Blutungsauslösung, uterine Blutstillung

### Östrogen-Androgenkombinationen

### Depot-Ampullen (3–4 Wochen)

Hauptindikation: Klimakterium

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Femovirin	Albert Roussel	Estradiol-cipionat 3,5 mg Testosteroncipionat 90 mg	1 und 3 Fertigspritzen
Lynandron	Nourypharma	Estradiolbenzoat 1 mg Estradiolphenylpropioat 4 mg Testosteronpropionat 20 mg Testosteronphenylpropionat 40 mg Testosteronmethylpentanoat 40 mg	1 und 3 Spritzamp.
Primodian-Depot	Schering	Estradiol-valerat 4 mg Testosteronenantat 90,3 mg	1 und 3 Spritzamp. 5 Amp.
Gynodian-Depot	Schering	Estradiolvalerat 4 mg Prasteronenantat 200 mg	1 und 3 Spritzamp. 3 Amp.
Ablacton*	Schering	Estradiolbenzoat 5 mg Estradiolvalerat 8 mg Norethisteronazetat 20 mg Testosteronenantat 180 mg	1 und 20 Spritzamp.

\* Indikation: Laktationshemmung

### Östrogen-Androgenkombinationen

Oral (Hauptindikation: Klimakterium)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Reginol	Merz	Estriol 1 mg Methyltestosteron 3 mg Phenobarbital 40 mg Dimethylaminoäthanol 40 mg	50 Depot-Dragees

### Gestagene

Oral Hauptindikation in niedriger Dosis: Blutungsauslösung, Blutstillung, Zyklusregulierung in hoher Dosis: Endometriose, Korpus- u. Mammakarzinom

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Clinovir 5 mg Clinovir 100 mg	Upjohn	Medroxyprogesteronaz etat 5 mg 100 mg	24 Tabl. 100 Tabl.
Farlutal	Farmitalia	Medroxyprogesteronaz etat 5 mg	20 Tabl.
Duphaston	Thomae-Duphar	Dydrogesteron 10 mg	20 und 40 Tabl.
Gestafortin	Merck	Chlormadinonazetat 2 mg	20 Tabl.
Gestanon	Organon	Allylestrenol 5 mg	20 und 40 Tabl.
Niagestin 15	Novo	Megestrolazetat 15 mg	120 Tabl.
Orgametril	Organon	Lynestrenol 5 mg	30 und 60 Tabletten
Primolut-Nor 5 Primolut-Nor 10	Schering	Norethisteronazetat 5 mg 10 mg	12, 20 und 50 Tabletten 30 und 150 Tabletten
Prothil 5 Prothil 25	Kali-Chemie	Medrogeston 5 mg Medrogeston 25 mg	20 u. 100 Tabl. 20 u. 100 Tabl.

## Gestagene

### Depot-Ampullen\*

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Clinovir 500 Clinovir 1000	Upjohn	Medroxyprogesteronaz etat	1 Inj. Flasche 500 mg 1 Inj. Flasche 1000 ml
Depostat	Schering	Gestonoroncaproat 200 mg	1 und 5 Spritzamp. 5 Amp.
Farlutal 500 Farlutal 1000	Farmitalia	Medroxyprogesteronaz etat	1 Inj. Flasche 500 mg 1 Inj. Flasche 1000 mg
Proluton-Depot 250 Proluton-Depot 500	Schering	Hydroxyprogesteroncap roat	1 Spritzamp. 1 ml = 250 mg 1 Spritzamp. 2 ml = 500 mg

\* Depo-Clinovir und Noristerat, s. Kontrazeptiva

## Antiandrogen\*

### Oral

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Androcur	Schering	Cyproteronazetat 50 mg	20 und 50 Tabletten

### Depotinjektion

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Androcur	Schering	Cyproteronazetat 300 mg	3 Amp. zu 3 ml

\* s. a.: Gestagene, Chlormadinonazetat

## Androgene (Testosteronabkömmlinge)

### Oral

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Andriol	Organon	Testosteronundecanoat 40 mg	60 und 90 Kapseln 5 × 90 Kapseln
Proviron	Schering	Mesterolon 10 mg 25 mg	30 und 150 Tabletten 20 und 50 Tabl.

### Rektal

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Testosteron	Ferring	Testosteron 40 mg	5 Suppos.

## Androgene

### Depot-Ampullen

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Testosteron-Depot	Thilo	Testosteroncyclohexan carboxylat 100 mg	1, 5, und 10 Amp.
Testosteronpropionat	Eifelfango	Testosteronpropionat 10, 25, und 50 mg	5, 10, und 50 Amp.
Testoviron	Schering	Testosteronpropionat 10, 25, und 50 mg	3 Amp. 1 und 3 Spritzamp.
Testoviron Depot	Schering	Testosteronenanthat 100 u. 200 mg	3 Amp. 1 und 3 Spritzamp.

## Ovulationsauslöser

### Antiöstrogene

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Einzelmenge Behandlung mit	Packungen
Dyneric	Merrell	Clomifencitrat	50 mg 1–2 Tabl. 5.–9. Zyklustag	10 Tabl.
Fertodur	Schering	Cyclofenil	200 mg 3 × 1 Tabl. 5.–9. Zyklustag	30 Tabl.
Stimovul	Organon	Epimestrol	5 mg 1 Tabl. 5.–14. Zyklustag	10 und 30 Tabl.

## Weiterführende Literatur

- Bomskov, Ch.: Methodik der Hormonforschung, Bd. 1 u. 2. G. Thieme, Leipzig 1939.
- Burrows, H.: Biological Actions of Sex Hormones. Cambridge University Press, Cambridge 1949.
- Diczfalusy, E., Ch. Lauritzen: Östrogene beim Menschen. Springer, Heidelberg 1961.
- Dorfmann, R. I. (Hrsg.): Methods in Hormone Research, Bd. I–III. Academic Press, New York–London 1962.
- Dorfman, R. J., K. Yamasaki, M. Dorfman (Hrsg.): Biogenesis and Action of Steroid Hormones. Geron X, Los Altos, Ca., 1968.
- Fieser, L. F., M. Fieser: Steroids. Reinhold Publ. Corp., New York 1959.
- Garattini, S., H. W. Berendes (Hrsg.): Pharmacology of Steroid Contraceptive Drugs. Raven Press, New York 1977.
- Hohlweg, W.: Die Hormone der Keimdrüsen. Corpus luteum-Hormon, S. 585–600. In: Biologie und Pathologie des Weibes (Seitz-Amreich, Hrsg.), Bd. I, 1. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien 1953.
- Hubinont, P. O., F. Leroy, P. Galand (Hrsg.): Basic Actions of Sex Steroids on Target Organs. S. Karger, Basel 1971.
- Hoffmann, E., E. Mosettig: Biochemistry of Steroids. Reinhold Publ. Corp., New York 1960.
- Junkmann, K. (Hrsg.): Die Gestagene, Teil 1 u. 2. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie (Heffter-Heubner, Hrsg.), Bd. XXII. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968.
- Inhoffen, H. H., W. Hohlweg: Neue per os wirksame weibliche Keimdrüsenhormon-Derivate: 17-Äthinylöstradiol und Pregnenin-on-3-o-17. Naturwissenschaften 26 (1938) 96.
- Kehrer, E.: Endokrinologie für den Frauenarzt. Enke, Stuttgart 1937.
- Kracht, J. (Hrsg.): Oestrogene, Hypophysentumoren. Springer Verlag, Heidelberg 1969.
- Kracht, J. (Hrsg.): Haut als endokrines Erfogsorgan. Gestagene. Geriatriische Endokrinologie des Mannes. 17. Sympos. Deutsche Ges. Endokrinologie. Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1971.
- Labhardt, A.: Clinical Endocrinology. Springer, New York-Heidelberg-Berlin 1974.
- Lauritzen, C.: Geschichte der Östrogenforschung. Festband-Kali-Chemie, Hannover 1968.

- Lauritzen, C.: Die Östrogene. Klinge, München 1970.
- Lauritzen, C.: Endokrine Steuerung der Funktionsabläufe im weiblichen Organismus. In: Lehrbuch der Geburtshilfe und Gynäkologie (Knörr, Knörr, Gärtner, Beller, Lauritzen, Hrsg.), S. 33–60. Springer, Heidelberg 1982.
- Martini, L., A. Pecile: Hormonal Steroids, Vol. 1 u. 2. Academic Press, New York-London 1965.
- Neumann, F., G. Döring, C. Hossfeld: Endokrinologie II (Sexualhormone) und Fortpflanzung. In: Physiologie des Menschen (Gauer, Kramer, Jung, Hrsg.). Urban und Schwarzenberg, München–Berlin 1972.
- Nowakowski, H. (Hrsg.): Moderne Entwicklung auf dem Gestagengebiet. Springer, Heidelberg 1960.
- Rakoff, A. (Hrsg.): New Steroid Compounds with Progestational Activity Ann. NY Acad. Sei. 71 (1958) 479–806.
- Rickenberg, H. V.: Biochemistry of Hormone. Butterworths Univ. Park Press, London-B altim ore 1974.
- Tausk, M.: Pharmakologie der Hormone. 4. Auflage. G. Thieme, Stuttgart 1983.