

## 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 wohldurchdachten 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 Holzknicht (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 Diczfalusy 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 östrogenwirksame 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 östrogener Wirkstoff wurde im Jahre 1930 von Marrian und kurz danach von Doisy und Mitarbeitern Östriol ebenfalls aus Schwangerenharn 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 Schachter und Marrian Östron-Sulfat aus Stutenharn dar. Auch alle anderen Hormone des Stutenharns erwiesen sich als sulfokonjugiert.

Das Östriol-Glukuronosid, das hauptsächlich 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 Dehydroepiandrosteron 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, Djérassi 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 Vornoff. 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-Benzoesäure 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. Önanthat und Valerianat, Capronat, Cyclophenylpropionat, 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  $17\alpha$ -Äthinylöstradiol 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 Äthinylöstradiol 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, Herrberger 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 Mahnert (1928), Lippschütz (1929), Hohlweg (1932), Moore und Price (1932), Loeser (1933), Engle und Smith (1935), Westman (1938) und vielen anderen aufgeklärt. Die Östrogen-therapie 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).

Nachdem die Möglichkeit besteht, radioaktiv markierte Steroide für solche Untersuchungen einzusetzen, wird heute etwa wie folgt vorgegangen: Bei der Ermittlung der Urinproduktionsrate ( $PR_{Urin}$ ) 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:

$$PR_{Urin} = \frac{\text{injiziertes radioaktiv markiertes Steroid}}{\text{spezifische Aktivität des Metaboliten}} \cdot \frac{1}{T^*}$$

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 Aromati-

---

\* T = Zeit

Tabelle 1: Harnproduktionsraten der Östrogene

Bedingungen	Produktionsraten $\mu\text{g}/24 \text{ h}$			Autoren
	Östron	Östradiol-17 $\beta$	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				
4. Monat	7	7	83	Gurpide u. Mitarb. (1962)
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	$23 \pm 7$	$32 \pm 13$		Gabrilove u. Mitarb. (1970)

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

sierung 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:

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

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  $\text{ng}/100\text{ ml Plasma}$  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 µg 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-17β fast ausschließlich ein primäres Produkt der Ovarien ist. Das Plasmaöstron zeigt dieselben Verlaufskurven wie das Plasmaöstradiol-17β (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-17β. Da das Plasma-Androstendion ein Vorläufer des Plasmaöstron sein kann, dürften etwa 25 µg der täglichen Produktionsrate aus Androstendion entstehen. Etwa 15% des Plasmaöstron werden zu Plasmaöstradiol-17β interkonvertiert, so daß etwa 25 µg 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-17β- und Östronproduktion doch etwa 100 bis 200 µg 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:

$$\text{MRC} = \frac{R}{X} \cdot T$$

R = eingesetzte Radioaktivität,

X = Radioaktivität im Plasma,

T = Zeit.

Die Verabfolgung des Östrogens kann als einmalige intravenöse Injektion des markierten Steroids erfolgen. Dabei nimmt die Konzentration im Plasma

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

$$PR_B (\mu\text{g}/\text{min}) = MCR_B (\text{l}/\text{min}) \times (\text{Konz. endogenes Steroid})_B (\text{ng}/\text{ml})$$

$$C_B\% = \frac{(*) \text{ Hormonmetabolit}_B (\mu\text{Ci}/\text{ml})}{(*) \text{ Primärhormon}_B (\mu\text{Ci}/\text{ml})} \times 100$$

$$MCR_B (\text{l}/\text{min}) = \frac{\text{Infusionsrate } (\mu\text{Ci}/\text{min})}{(*) - \text{Steroid}_B (\mu\text{Ci}/\text{ml})} \times \frac{1}{1000}$$

PR = Produktionsrate; MCR = Metabolische Clearance Rate; C = Conversionsrate; B = Blut (Gesamtblut); (\*) = Isotop (z. B. <sup>3</sup>H oder <sup>14</sup>C); μCi = Mikro-Curie.

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

Östrogene	Bedingungen	MCR
Östron	Frauen:	
	Follikelphase	2000 ± 130
	Lutealphase	2350 ± 150
	Postmenopause	1610 ± 110
	Männer:	2570 ± 160
Östradiol-17β	Frauen:	
	Follikelphase	1360 ± 60
	Lutealphase	1280 ± 70
	Postmenopause	910 ± 70
	Männer:	1890 ± 100

\* Die klassische Clearance im „steady state“

$$\text{Clearance (renal): } \frac{\text{Harnkonz.} \times \text{Harnvol. pro Zeit}}{\text{Plasmakonz.}}$$

$$\text{Clearance (total): } \frac{\text{Infundierte Menge pro Zeit}}{\text{Plasmakonz.}}$$

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-17β) 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 Follikelphase 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).

## 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% Lipoidgehalt (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 Zellmembra-

nen 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 C-16-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 C<sub>2</sub>) (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 (enterohepa-

3 Steuerung der Funktionsabläufe im weiblichen Organismus

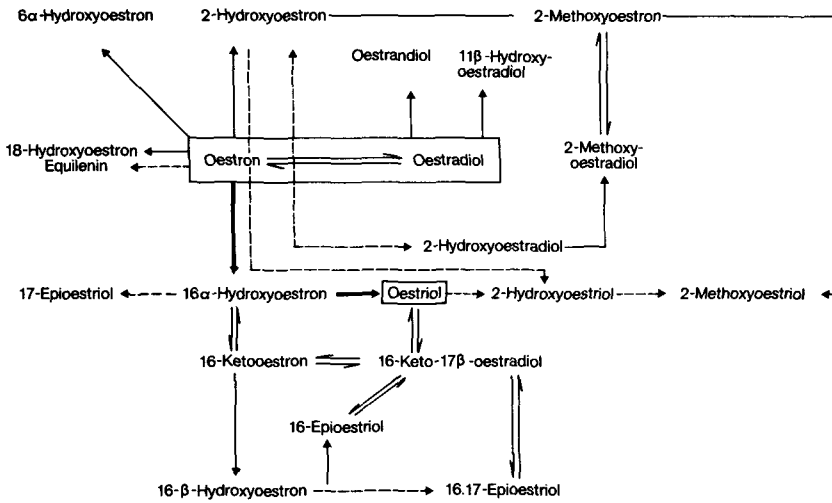


Abb. 1: Östrogenstoffwechsel.

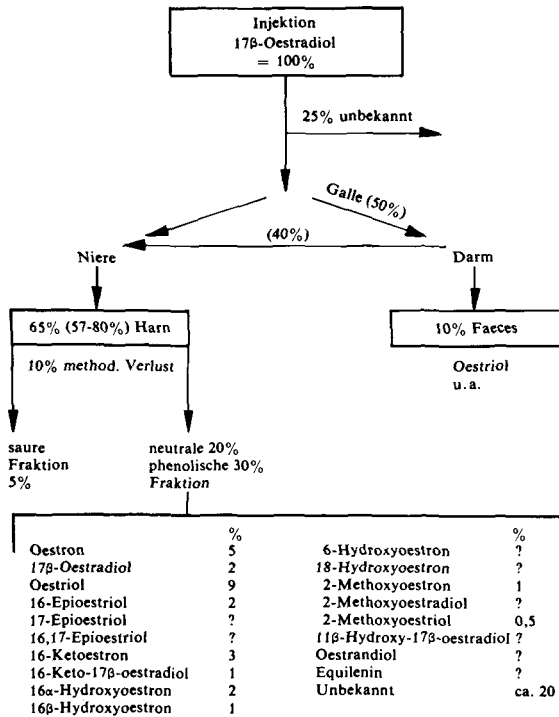


Abb. 2: Verteilung und Ausscheidung von Östradiol.

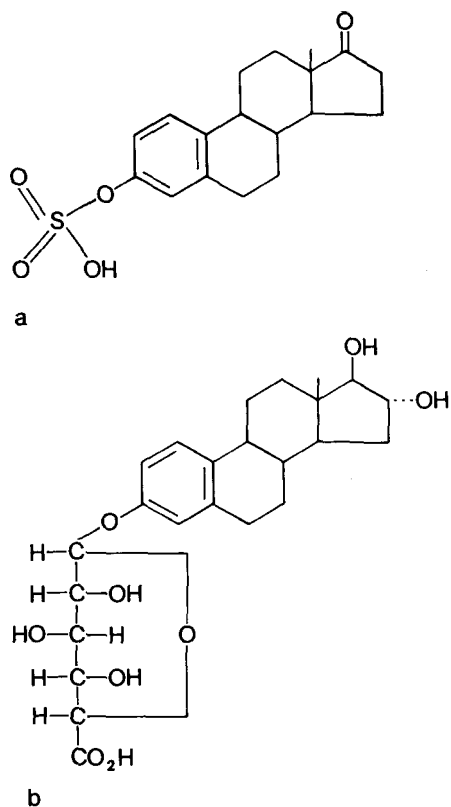


Abb. 3: Östragenkonjugate. a = Östronsulfat Na-Salz; b = Östriolglucuronid Na-Salz.

tischer Kreislauf). Die Östrogene erscheinen im Harn als wasserlösliche Konjugate (Abb. 3). Östriol wird hauptsächlich an Glukuronsäure gebunden und als Östriol-16-glucuronid 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 Glucuronid-Konjugate erfolgt hauptsächlich über die Niere durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion. Sulfonkonjugate werden zum Teil tubulär rückresorbiert. Die Nierenclearance beträgt für Östradiol-17 $\beta$  8,80 ml/min., für Östron 11,95, für Östriol 205,5, für Kreatinin 131,3).

## 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 verschie-

dener Struktur oder um nicht steroidale 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 tertiären 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. Dienöstron, Hexöstron 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 Östron, 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).

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

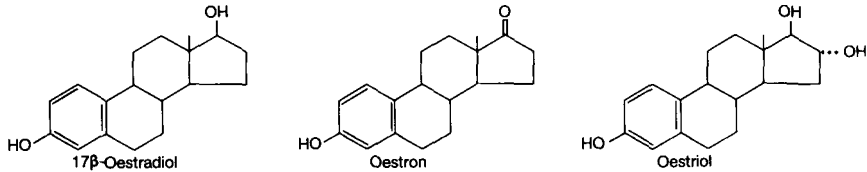


Abb. 4: Formelbilder der 3 klassischen Östrogene.

die östrogene Wirkung erheblich (17α-Östradiol). Substitution mit einer Äthynylgruppe verstärkt die orale Aktivität. Durch zusätzliche Veränderungen des Äthynylöstradiolmoleküls, 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

**Die in hormonalen Kontrazeptiva  
verwendeten oralen Östrogene**

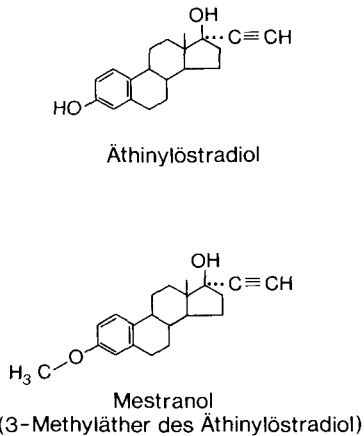


Abb. 5: Oral wirksame substituierte Östrogene.

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

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).

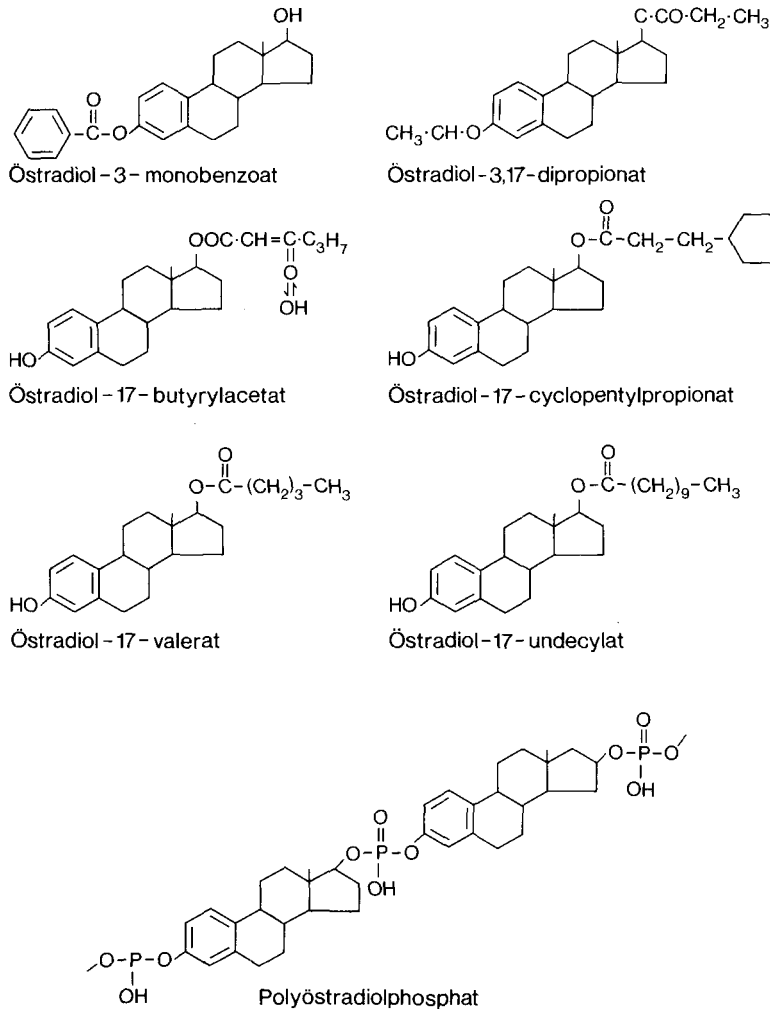


Abb. 6: Die wichtigsten Östrogenester, die in der Therapie verwendet werden. Sie besitzen prothrahierte Wirksamkeit (außer Östradiolvalerat oral). Polyöstradiolphosphat ist ein Polymerisationsprodukt von Östradiol und Phosphat, das injiziert prothrahiert wirksam ist.

## 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

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

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.

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 Äthinyl-

stradiol 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.

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

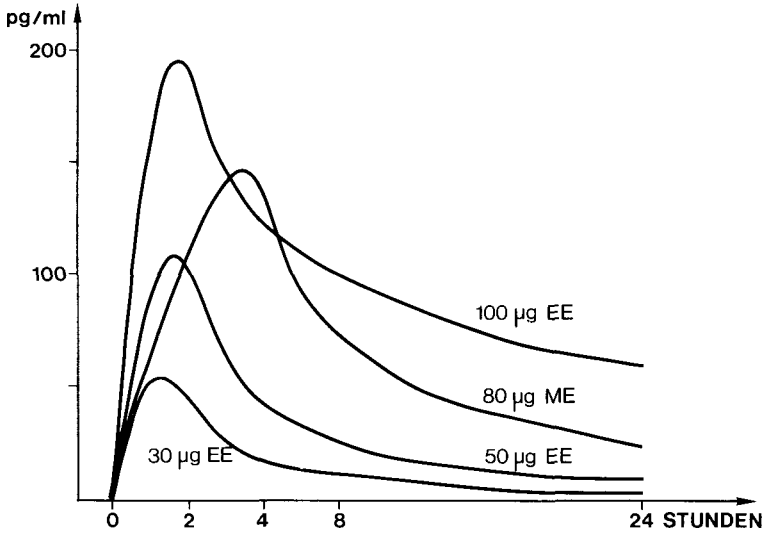


Abb. 7: Dosisabhängigkeit der Blutspiegel von Athinylöstradiol (EE); Mestranol (Me) wird zu Anthinylöstradiol demethyliert.

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 Meta-

boliten 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 Hooker 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 Phillipp, 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 80 000 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 Äthinylandrosteron her, aus welchem durch Oxydation der sekundären Alkoholgruppe an C 3 zur Ketogruppe das Äthinyltestosteron (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-Norsteroidoide eine wichtige Gruppe in der oralen Gestagenbehandlung geworden. 1951 synthetisierten Djérassi und Rosenkranz das 19-Norprogesteron. Djérassi stellte eine Anzahl von 19-Norsteroiden, unter ihnen das 17 $\alpha$ -Äthinyl-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 Russel 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 Djérassi 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 Czapo.

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 (Czapo 1956) und zwar durch Absenken des Aktionspotentials. Förderung der Aktomyosinbildung und durch Hemmung der  $\beta$ -Rezeptoren des Myometriums.

Über das Absinken der Progesteron-Pregnanndiolwerte 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 menstruat-

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-Pregnanndiol-Wiederfindensrate

Isotopen-Verdünnung

Dauerinfusion-Gleichgewichts-Verfahren (steady state)

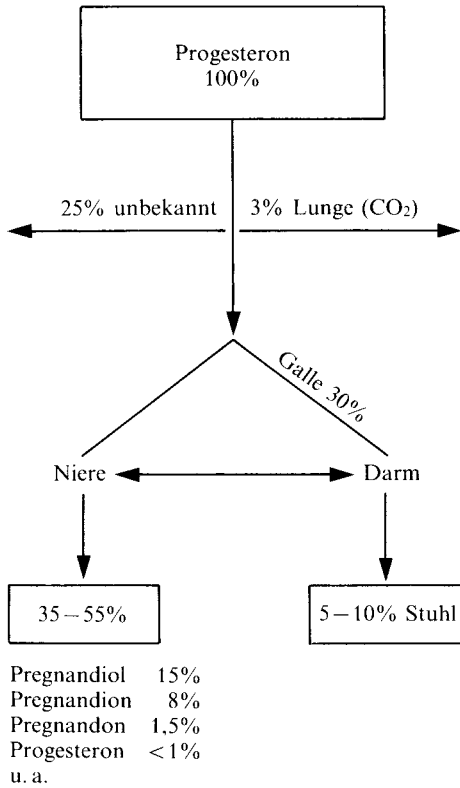


Abb. 8: Verteilung von Progesteron im Organismus und Ausscheidung.

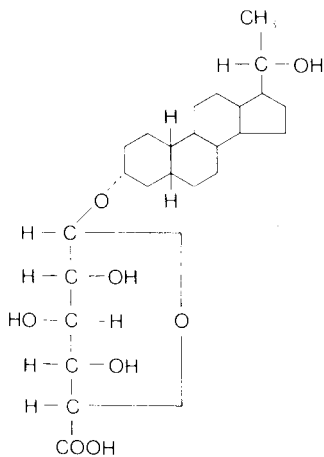


Abb. 9: Pregnan diolglucuronid.

nis 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).

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

## 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 Allotransplantats 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.

Die synthetischen Gestagene leiten sich nach ihrer Struktur entweder vom  $17\alpha$ -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

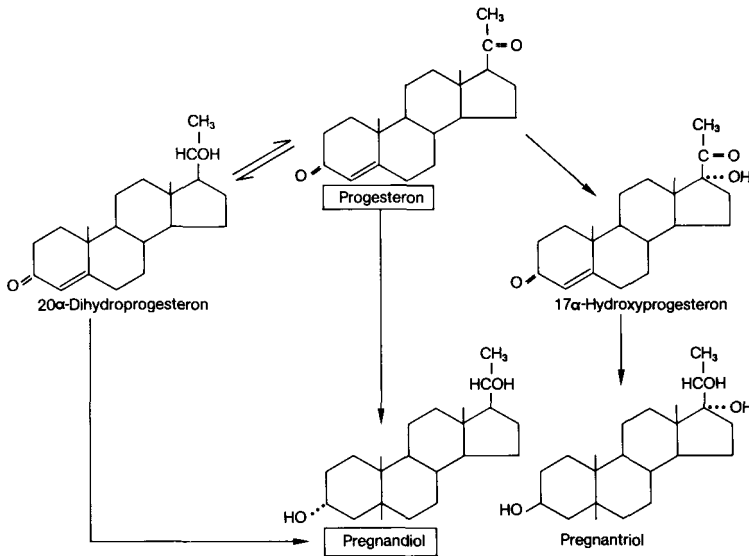


Abb. 10: Progesteronstoffwechsel.

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 Zyclopentylenoläthers 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  $1,7\alpha$ -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 kontrollie-

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

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

ren 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.

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).

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

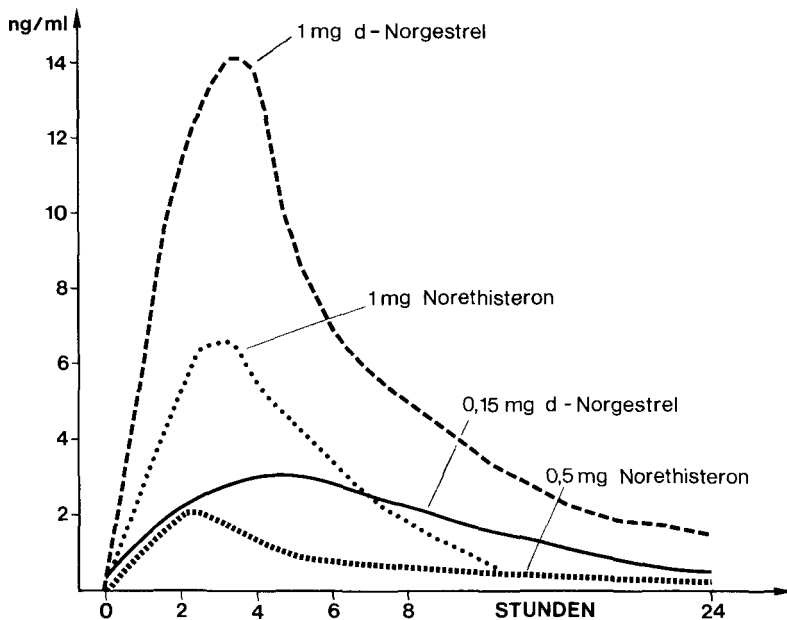


Abb. 11: Blutspiegelkurve nach oraler Einnahme von Norgestrel (in 2 Dosen) und Norethisteron.



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. 12 a, 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 Matrize 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.

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 Anstei-

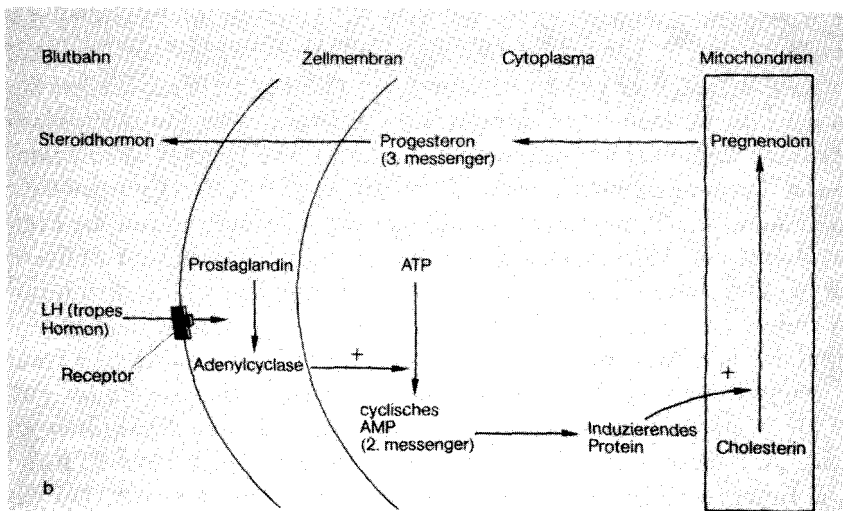
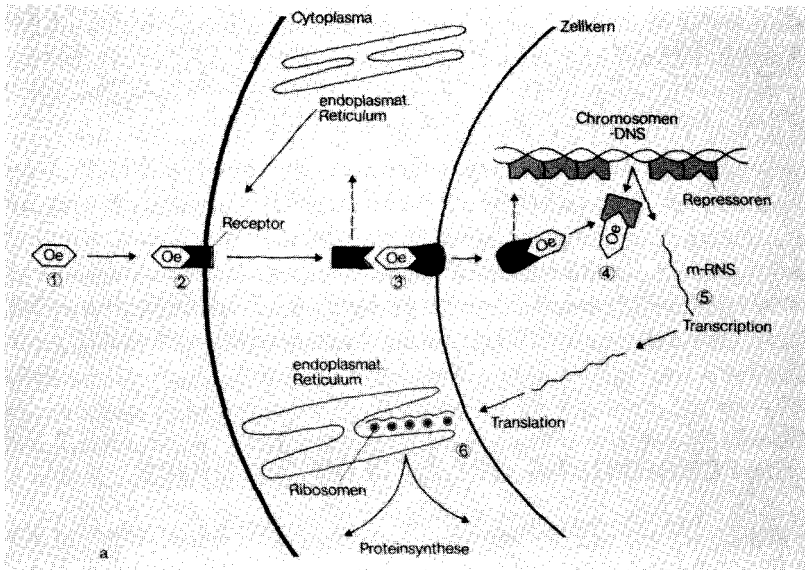


Abb. 12 a: Gegenwärtige (teilweise hypothetische) Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus der Steroidhormone in der Zelle, erläutert am Beispiel der Östrogene. 1 = Östrogenmolekül tritt an die Zelle heran; 2 = Östrogen wird vom Receptor der Zellwandmembran gebunden, durch das Zytoplasma transportiert; 3 = Östrogen wird vom Receptor 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. 12 b: Wirkungsmechanismus der tropen Hormone, z. B. des LH an der Zelle.

gen 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 Azetylcholin 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 anovulato-

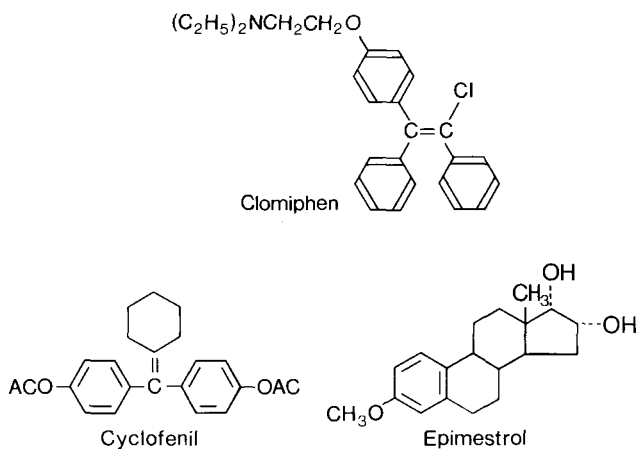


Abb. 13: Antiöstrogene Ovulationsauslöser.

rischen 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 Korpuserkarzinoms sowie des Ovarialkarzinoms 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 beschreiben, 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.

## **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).

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.

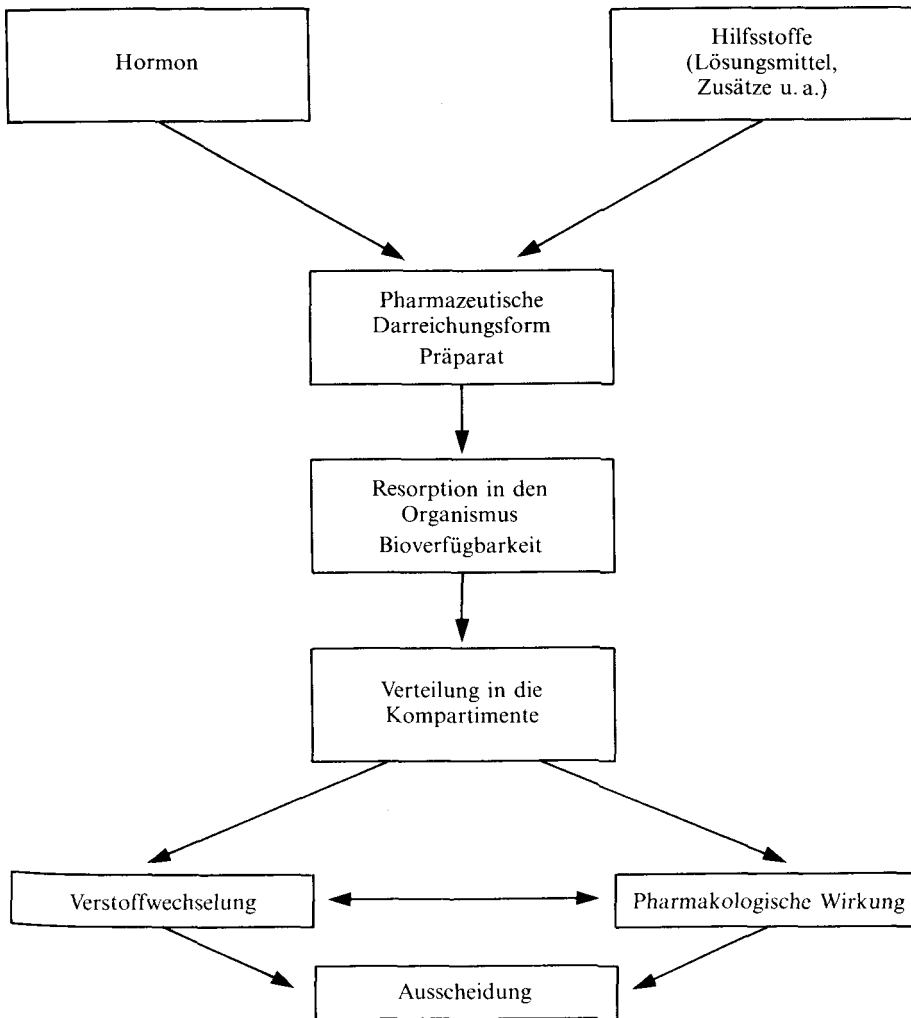


Abb. 14: Aufnahme, Resorption, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung eines Hormonpräparates.

## 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 Äthynylöstradiol 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 Verstoffwechselung 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 Zellkern 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  $100\,000 \times g$  die Mikrosomenfraktion als Sediment erhalten. Der  $100\,000 \times g$  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 Monooxigenasen nur eines, während das andere zu Wasser reduziert wird. Intrazellulär ist das Monooxigenasesystem 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-Monooxigenasesystems 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 beschritten 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 Corpus-luteum-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 Korpuskarzinom. Endometriosebehandlung mit Gestagenen Danazol oder LHRH-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.

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

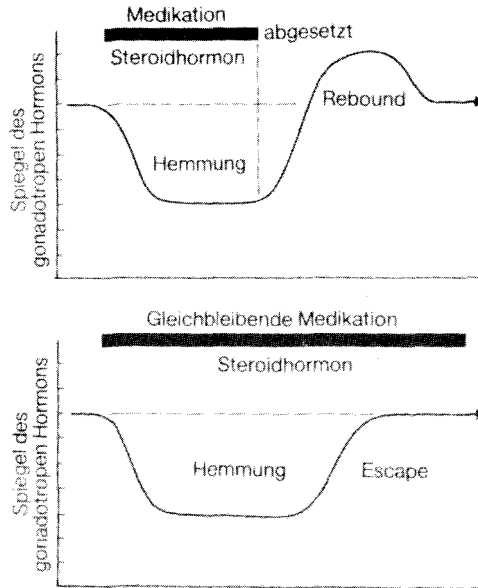


Abb. 15: Oben: Rebound-Phänomen. Überschießender Wiederanstieg der Gonadotropine nach Absetzen der Östrogen-Gestagen-Medikation. Unten: Escape-Phänomen. Einstellung des Gonadotropinspiegels auf die vorherige Höhe unter fortgesetzter, gleichdosierter Östrogen-Gestagen-Medikation.

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 Depot-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 *parenteraler* (meist intramuskulärer) Anwendung. Intravenöse, rektale, vaginale und perkutane Anwendungen spielen neuerdings wieder eine zunehmende Rolle (Tab. 7).

*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

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. $E_2 \rightarrow E_1$ . 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)

Belästigung des Patienten. Die Einnahmезuverlässigkeit (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 Wir-

kungsdauer, 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.

*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

Tabelle 8: Nebenwirkungen und Nebenerscheinungen bei Behandlung mit Steroidhormonen

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



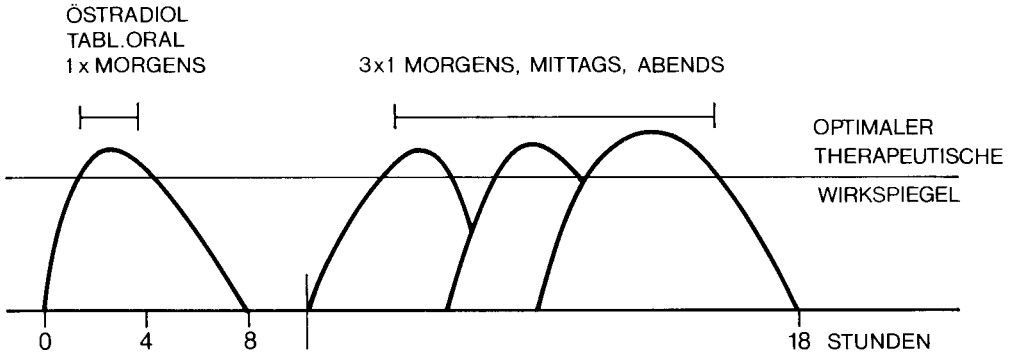


Abb. 16: Fluktationen und Dauer der Wirkspiegel bei oraler Einnahme.

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.

*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 antian-

drogene 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. 9 a, b u. 10 a, b), da sie bei Äthinylöstradiol 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

Tabelle 9 a: 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 9 b: Proliferationsdosen am Endometrium — Parenterale Oestrogene

	Proliferationsdosis in Einzeldosen pro 14 Tagen i. m. (mg)	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 10 a: 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 10 b: Transformationsdosen parenteral verabfolgter Gestagene am Endometrium

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

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 Östrogenepot und am 10. Tag eine protrahiert wirksame Östrogen-Gestagen-Kombination (Abb. 19).

*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  $3 \times 1$  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

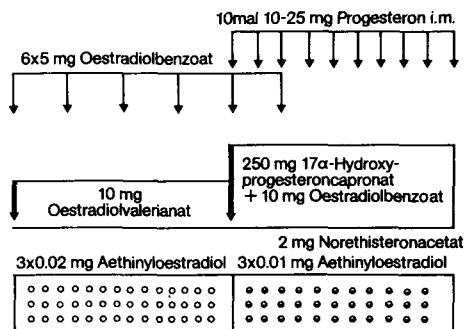


Abb. 17: Kaufmann-Schema zum zyklusgerechten Aufbau des Endometriums. Injektion mit kurz wirksamen Östrogenen und Gestagenen, mit Depo-hormonen und mit oralen Östrogenen-Gestagenen (Sequenzmethode) möglich.

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 Patienten die Blutung bereits hinter sich, braucht nichts mehr einzunehmen und befindet sich in der postmenstruellen Phase vermehrter Leistungsfähigkeit. Die Behandlung hat keine nachteiligen Folgen.

*Scheinschwangerschaft:* Indikation für die Durchführung einer Pseudogravidität ist die Hypoplasie des Uterus und der Brüste, ferner der Morbus Sheehan,

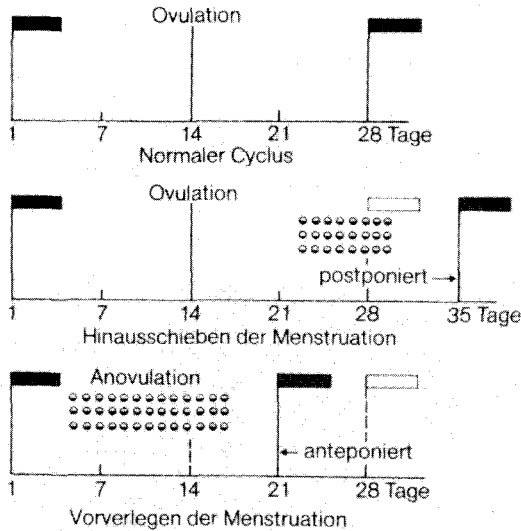


Abb. 18: Hinausschieben oder Vorverlegen der Menstruation durch orale Östrogen-Gestagen-Kombinationen.

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 Östrogen-depot 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.

*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

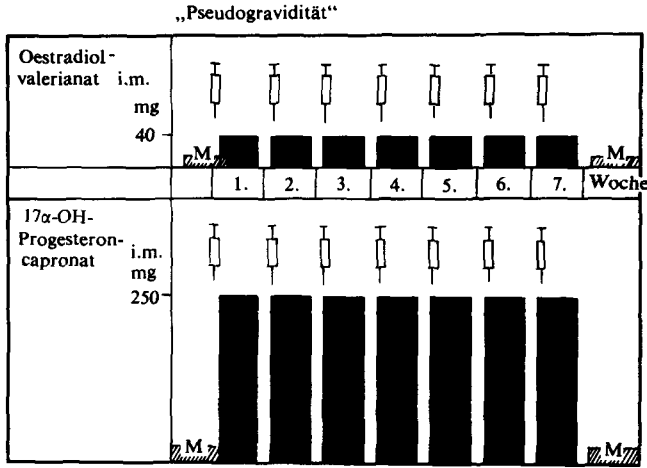


Abb. 19: Erzielung einer Pseudogravidität durch Östrogen-Gestagen-Kombinationen; i. m.-Injektion von 40 mg Östradiolvalerat und 250 mg 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesteroncapronat, 1  $\times$  wöchentlich, 7–15 Wochen lang.

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

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 Äthinylöstradiol, 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 Choriogonadotropin (je 5000 – 10000 IE) i. m. zu injizieren oder mit nicht zu hohen Östrogen-Gestagendosen zu substituieren. Die Basaltemperaturmessung oder Progesteron-Pregnandiolbestimmungen 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).

## 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 Choriogonadotropin aus Schwangerenurharn 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 × 5000–10 000 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

Tabelle 12: Symptome der Überstimulierung der Ovarien durch Gonadotropine

Grad	Befund	Behandlung
I	Deutliche Vergrößerung der Ovarien. Östrogenausscheidung über 150 µg/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-Eiweiß-Wasserhaushalts. Kontrolle der Gerinnung. Heparinisierung. Analgetika, ggf. Aszites- oder Pleurapunktion 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.



wünscht. Sobald die Werte über  $100 \mu\text{g}/24$  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.

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 Permeabilitätserrhöhung 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  $2 \times 20$  mg Progesteron oder eines mindestens 5–(14)Tage wirksamen Gestagen-Depots führt zu einer Entzugsblutung. Im Gestagen-Test bei Amenorrhoe verabfolgt man  $2 \times 1$  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

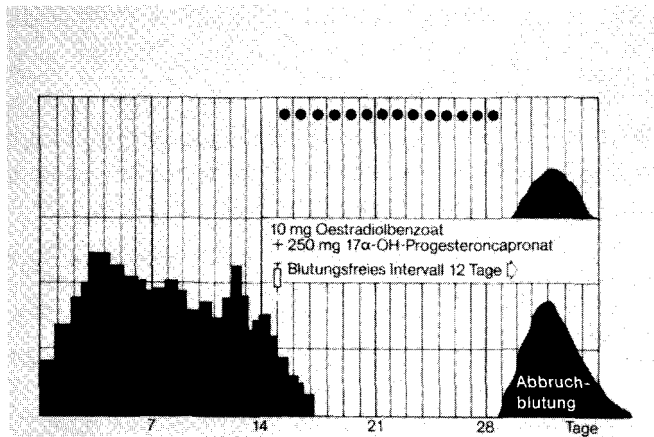


Abb. 20: Hormonale Behandlung einer Dauerblutung („hormonale Kürettage“) mit Östrogen-Gestagen-Kombination oral oder als Depotinjektion. Blutstillung nach 48 h; Abbruchblutung nach 10–12 Tagen, bei Injektionstherapie meist stärker und protrahierter.

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.

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 endometriotropen 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 Ovarialkarzinom, 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 Gefäßkomplikationen 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.

**Thyrotropin-Releasing-Hormone (Protirelin)**

Zur Differentialdiagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen und der Prolaktinregulation

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

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	Estradiol- benzoat 5 mg	3–5 Tage	3 Amp.
Progynon- Depot	Schering	Estradiol- valerat 10 mg  40 mg  100 mg	10–12 Tage 2–3 Wochen 3–4 Wochen	1 Spritzamp. 5 Amp. 5 Amp. 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	Äthinylestra- diol 0,02 mg	20 und 60 Dragees
Ovowop	Hor-Fer-Vit	Äthinylestra- diol 10 µg Estron 3 µg Estradiol 1 µg	24 Lutsch- Tabletten
Östrogynal sine	Asche	Estradiolvale- rat 2 mg	20 und 60 Dragees
Progynova	Schering	Estradiolvale- rat 2 mg	20 und 60 Dragees
Progynova 21	Schering	Estradiolvalerat 2 mg	21 u. 3 × 21 Dragees
Progynova 21 mite	Schering	Estradiolvale- rat 1 mg	21 u. 3 × 21 Dragees
Progynova- Tropfen	Schering	Estradiolvalerat 10 Tropfen = 1 mg	Tropfen
Neo-Östrogynal	Asche	Estradiolvale- rat 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)

Handelsnahme	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Conjugen	Klinge	Estron-3-hydrogen- sulfat Na 0,8mg Equilin-3-hydro- gensulfat Na 0,2 mg = 1,0 mg	20 und 60 Dragees
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 wirkstoff- frei) 3 × 28 Drag. 100 Drag.
Transannon mite	Heyden	0,625 mg	28 Dragees (davon 7 wirk- stofffrei) 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 und 60 100 Dragees
Transannon Compos.	Heyden	Konjug. Östr. 1,25 mg Fluphenazin-dihydrochlor. 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	Estradiol- valerat 2 mg Phenothiazin 2,346 mg	20 und 60 Dragees
Neo- Gestalkiman	Asche	Ethinylestradiol 0,05 mg Noresthisterazetat 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	Estriol- succinat 2 mg	60 und 120 Filmtabl.
Ovo-Vinces 2000	Wolf	Estriol 2 mg	30 und 60 Filmtabl.
Oestritiv	Ardeypharm	Estriol 1 mg Dimethylamino- ethanol 30 mg	30 und 60 Dragees

*Depotinjektion (4–6 Wochen)*

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Triodurin	UCB	Polyestriol- phosphat 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	11 Drag. weiß
		Estradiolvalerat 2 mg + Norgestrel 0,5 mg	10 Drag. orange  21 u. 3 × 21 Drag.
Cyclo-Menorette	Wyeth	Estradiolvalerat 1 mg Estriol 2 mg	11 Dragees weiß
		Estradiolvalerat 1 mg Estriol 2 mg Levonorgestrel 0,25 mg	10 Dragees rosa
Cyclo-Östrogynal	Asche	Estradiolvalerat 1 mg Estriol 2 mg	11 Dragees weiß
		Estradiolvalerat 1 mg Estriol 2 mg Levonorgestrel 0,25 mg	10 Dragees rosa
Presomen Compos.	Kali- Chemie	Konjug. Östrogene 1,25	10 Drag. orange
		Konjug. Östrogene 1,25 mg + Medrogeston	10 Drag. rot  20 u. 3 × 20 Drag.
Trisequens	Novo	Estradiol 2 mg Estriol 1 mg	12 Lacktabl. blau
		Estradiol 2 mg Estriol 1 mg + Norethisteron- acetat 1 mg	10 Lacktabl. weiß
		Estradiol 1 mg Estriol 0,5 mg	6 Lacktabl. rot  28 u. 3 × 28 Tabl.
Trisequens forte	Novo	Estradiol 4 mg Estriol 2 mg	12 Lacktabl. gelb
		Estradiol 4 mg Estriol 2 mg + Norethisteron- acetat 1 mg	10 Lacktabl. weiß
		Estradiol 1 mg Estriol 0,5 mg	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	10 Tabl. weiß
		Ethinylestradiol 0,05 mg Lynestrenol 2,5 mg	12 Tabl. rosa
			22 u. 3 × 22 Tabl.
Cyclosa	Nourypharma	Ethinylestradiol 0,05 mg	7 Tabl. blau
		Ethinylestradiol 0,05 mg Desagestrel 0,125 mg	15 Tabl. weiß
Progylut	Schering	Ethinylestradiol 0,05 mg	11 Drag. gelb
		Ethinylestradiol 0,05 mg + Norethisteron- azetat 2 mg	10 Drag. orange
			21 u. 3 × 21 Drag.

**Östrogen-Gestagenkombinationen**

*Oral* (Hauptindikation: Blutungsinduktion, uterine Blutstillung)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Menova	Merck	Ethinylestradiol 0,02 Chlormadinon 2 mg azetat	30 Tabl.
Östro- Primolut	Schering	Ethinylestradiol 0,05 mg Norethisteron- azetat 4 mg	12 Dragees
Orgaluton	Organon	Ethinylestradiol 0,085 mg Lynestrenol 5 mg	20 und 2 × 20 Tabl.
Primosiston	Schering	Ethinylestradiol 0,01 mg Norethisteron- azetat 2 mg	30 Tabl.
Prosiston	Schering	Ethinylestradiol 0,03 mg Norethisteron- azetat 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 Hydroxyprogesteron- caproat 250 mg	1 und 5 Spritzamp. 5 Amp. 1 ml
Gravibinon 2 ml	Schering	Estradiolvalerat 10 mg Hydroxyprogesteron- caproat 500 mg	1 und 5 Spritzamp. 5 Amp. 2 ml
Primosiston**	Schering	Estradiolbenzoat 10 mg Hydroxyprogesteron- caproat 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 Testosteron- cipionat 90 mg	1 und 3 Fertigspritzen
Lynandron	Nourypharma	Estradiolbenzoat 1 mg Estradiolphenyl- propionat 4 mg Testosteron- propionat 20 mg Testosteronphenyl- propionat 40 mg Testosteronmethyl- pentanoat 40 mg	1 und 3 Spritzamp.
Primodian- Depot	Schering	Estradiol-valerat 4 mg Testosteron- enantat 90,3 mg	1 und 3 Spritzamp. 5 Amp.
Gynodian- Depot	Schering	Estradiol- valerat 4 mg Prasteron- enantat 200 mg	1 und 3 Spritzamp. 3 Amp.
Ablacton*	Schering	Estradiol- benzoat 5 mg Estradiol- valerat 8 mg Norethisteron- azetat 20 mg Testosteron- enantat 180 mg	1 und 20 Spritzamp.

\* Indikation: Laktationshemmung

## Östrogen-Androgenkombinationen

*Oral* (Hauptindikation: Klimakterium)

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung Einzelmenge	Packungen
Reginol	Merz	Estriol 1 mg Methyl- testosteron 3 mg Phenobarbital 40 mg Dimethylamino- äthanol 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	Upjohn	Medroxyprogesteron- azetat 5 mg	24 Tabl.
Clinovir 100 mg		100 mg	100 Tabl.
Farlutal	Farmitalia	Medroxyprogesteron- azetat 5 mg	20 Tabl.
Duphaston	Thomae- Duphar	Dydrogesteron 10 mg	20 und 40 Tabl.
Gestafortin	Merck	Chlormadinon- azetat 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	Schering	Norethisteron- azetat 5 mg	12, 20 und 50 Tabletten
Primolut- Nor 10		10 mg	30 und 150 Tabletten
Prothil 5	Kali-Chemie	Medrogeston 5 mg	20 u. 100 Tabl.
Prothil 25		Medrogeston 25 mg	20 u. 100 Tabl.

**Gestagene**

*Depot-Ampullen\**

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung	Packungen
Clinovir 500	Upjohn	Medroxyprogesteron-azetat	1 Inj. Flasche 500 mg
Clinovir 1000			1 Inj. Flasche 1000 ml
Depostat	Schering	Gestonoron-caproat 200 mg	1 und 5 Spritzamp. 5 Amp.
Farlutal 500	Farmitalia	Medroxyprogesteron-azetat	1 Inj. Flasche 500 mg
Farlutal 1000			1 Inj. Flasche 1000 mg
Proluton-Depot 250	Schering	Hydroxyprogesteron-caproat	1 Spritzamp. 1 ml = 250 mg
Prolution- Depot 500			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	Testosteron- undecanoat 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	Testosteron- cyclohexan- carboxylat 100 mg	1 und 5 10 Amp.
Testosteron- propionat	Eifel- fango	Testosteron- propionat 10 und 25 50 mg	5 und 10 50 Amp.
Testoviron	Schering	Testosteron- propionat 10 und 25 50 mg	3 Amp. 1 und 3 Spritzamp.
Testoviron Depot	Schering	Testosteron- enantat 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 os 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. Sci. 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.