

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 25 (1969)

**Artikel:** Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gestagenverabreichungen mit besonderer Berücksichtigung der Manifestation rhythmischer Effekte

**Autor:** Rauscher, H.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307801>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 03.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gestagenverabreichungen mit besonderer Berücksichtigung der Manifestation rhythmischer Effekte

H. RAUSCHER

Wir haben bei 298 Frauen mit Zyklusstörungen, deren Symptomatologie in Tabelle I erläutert wird, *einmalig* eines von sieben verschiedenen Gestagenen verabreicht. Gestagene Stoffe, Verabreichungsweg und Dosierung gehen aus Tabelle II hervor.

238 Frauen reagierten mit einer Entzugsblutung. Bei mehr als der Hälfte dieser Patientinnen trat ein weiterer Effekt auf, den man rein deskriptiv – wenn auch etwas umständlich – als Gestagenfolgeblutungsphänomen bezeichnen könnte. Er bestand darin, dass im Anschluss an die Entzugsblutung und in *konstanten* Intervallen, die sich in der Grössenordnung zwischen 10 und 17 Tagen bewegten, 1 bis maximal 8 weitere Blutungen auftraten. Der statistisch ermittelte Wert für die Länge des Intervalls zwischen 237 solcher Folgeblutungen betrug  $13,31 \pm 2,8$  Tage (Tab. III). Folgeblutungen waren, prozentual verschieden, nach *jedem* der verabreichten Gestagene und bei *jeder* Art von Zyklusstörungen zu registrieren.

Entzugsblutungen nach Verabreichung eines Gestagens dürfen nach allgemein angenommener Auffassung auf eine endogene Östrogenbildung schliessen lassen. Von den Frauen, bei denen es zur Entzugsblutung kam, reagierten mit Folgeblutungen nur 67%. Die Voraussetzungen für ihr Erscheinen können daher nicht allein in der ovariellen Östrogenbildung gesucht werden. Diese Auffassung wird durch den *gesetzmässigen* Rhythmus ihres *zeitlichen* Auftretens bestärkt. Nach den gegenwärtigen Vorstellungen spricht dieser Rhythmus dafür, dass Gestagenfolgeblutungen nicht ohne Mitbeteiligung hypothalamischer Zentren zustande kommen können.

Von den *oral* wirksamen Gestagenen wurden *einmalig* einer von 4 verschiedenen Stoffen in einer Gesamtdosis von 10 oder 20 mg, verteilt auf 5 Tage, bei 51 Frauen verabreicht. 38 reagierten mit einer Entzugsblutung. Bei 21 von ihnen traten im Anschluss an die Entzugsblutung Folgeblutungen auf. Tabelle IV orientiert über die Zahl der Frauen mit mindestens 2 Folgeblutungen in Relation zum verabreichten *Gestagen*, Tabelle V über die Relation zum Symptom der *Zyklusstörung*.

Tabelle I  
Symptomatologie bei 298 Frauen mit Zyklusstörungen

Art der Zyklusanomalie	Intervalldauer zwischen den Spontanblutungen
Primäre Amenorrhöe	
Sekundäre Amenorrhöe	länger als 1 Jahr
Intermittierende Amenorrhöe	8 Wochen bis 1 Jahr
Tempoanomalie	6-8 Wochen

Tabelle II  
Gestagene Stoffe, deren Verabreichungsart und Dosierung

Art der Verabreichung	Stoff	Dosis (mg)	Wirksamkeit	
			kurz	protrahiert
Parenteral (i.m.)	17-Hydroxy-19-norprogesteron-kapronat (SH 582)*	100		+
	17-Hydroxy-19-progesteron-kapronat (Proluton Depot)*	500		+
	Progesteron (Proluton Oleosum)*	100	+	
Peroral	17-Äthinyl-19-nortestosteron-azetat (SH 420)*	10	+	
	17-Äthinyl-19-nortestosteron (Primolut N)*	20	+	
	Cyproteronazetat (SH 714)*	10		+
	17-Methyl-19-nortestosteron (Orgasteron)**	20	--	

\* Schering AG.

\*\* Organon Oss.

Tabelle III  
Statistisch ermittelte Werte der Länge des Intervalls zwischen Folgeblutungen

Anzahl Blutungen	Mittelwert x	Mittlere quadrat. Abweichung
237	13,3196	2,8

Tabelle IV

Anzahl Patientinnen mit mindestens 2 Folgeblutungen in Relation zum oral verabreichten Gestagen

Stoff	Dosis (mg)	Anzahl Fälle	Keine Blutung	Nur Entzugsblutung	Entzugsblutung*
Äthinylnortestosteronazetat	10	15	4	3	8
Äthinylnortestosteron . . . . .	20	16	6	2	8
Cyproteronazetat . . . . .	10	12	1	3	8
Methylnortestosteron . . . . .	20	8	2	4	2
		51	13	12	26

\* und mindestens 2 Folgeblutungen

Tabelle V

Patientinnen mit mindestens 2 Folgeblutungen in Relation zum Symptom der Zyklusstörungen

Diagnose	Anzahl Fälle	Entzugsblutung	Mindestens 2 Folgeblutungen
Primäre Amenorrhöe . . . . .	2	1	1
Sekundäre Amenorrhöe . . . . .	20	12	7
Intermittierende Amenorrhöe	15	11	8
Tempoanomalien . . . . .	14	14	10
Total	51	38	26

Ro 4-8347 erhielten 72 Frauen, bei denen seit mindestens einem Jahr kein Anzeichen für eine spontane Ovulation festzustellen gewesen war. Das Symptom war bei 33 Patientinnen sekundäre Amenorrhöe von über einem Jahr, bei 38 Oligomenorrhöe mit Blutungsintervallen zwischen 2 und 12 Monaten, bei 4 Polymenorrhöe.

Die Verabreichungsdauer betrug generell 10 Tage, die Gesamtdosis 40 oder 80 mg.

Bei 56 von 72 Frauen trat eine Blutung auf. Die graphische Darstellung der Zeitpunkte ihres Einsetzens hält sich – mit einer Ausnahme – im Rahmen einer Gausschen Kurve (Abb. 1).

Als weitere Zeichen der Gestageneinwirkung waren festzustellen: a) bei 9 von 56 Frauen eine Erhöhung der Basaltemperatur, die frühestens 10, spätestens 5 Tage vor der Blutung auftrat; b) bei 19 Frauen, teils mit, teils ohne vorausgegangene Hyperthermie, Transformationszeichen am Endo-

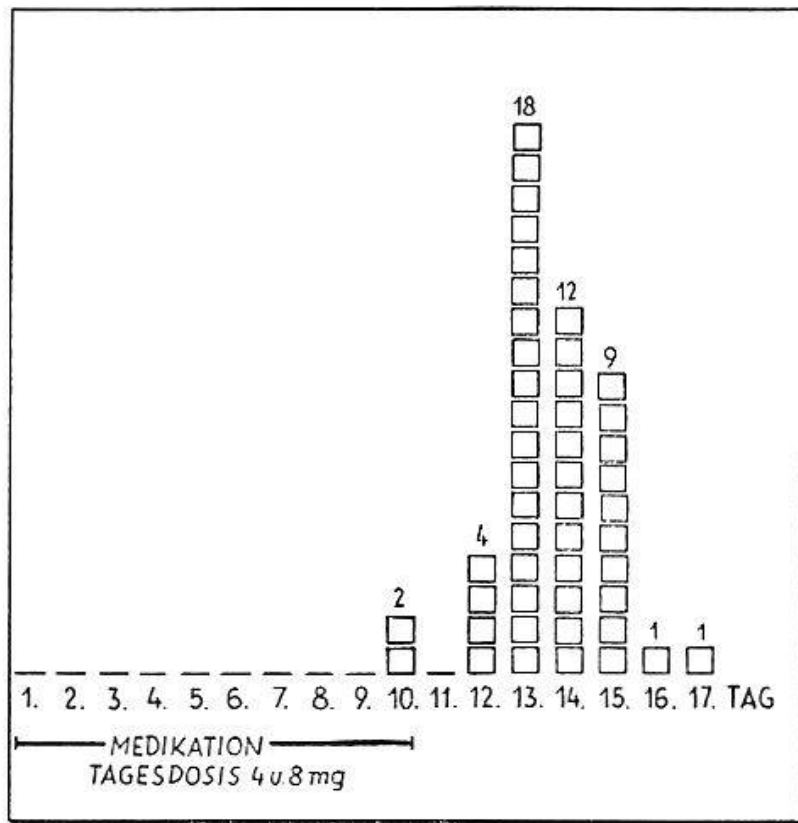


Abb. 1. Eintritt der Abbruchblutung in Relation zur Verabreichung von Ro 4-8347 (58 Behandlungen).

metrium, die gradmässig alle Übergänge von dürftiger bis zu ausgeprägter Sekretion zeigten.

Eine *normgerechte* biphasische Reaktion trat bei einer Frau auf, bei der die Basaltemperatur am 16. Tag nach Medikationsbeginn anstieg, 12 Tage hoch blieb und die Endometriumbiopsie am 1. Blutungstag das Bild der vollen Transformation im menstruellen Zerfall ergab.

*Folgeblutungen* im Anschluss an die Entzugsblutung wurden nach Retroprogesteron bei 5 von 56 Frauen beobachtet. Bei 4 Frauen trat je eine, bei 1 Frau traten vier Folgeblutungen auf.

10 von 56 Frauen, die mit einer Entzugsblutung reagierten, erhielten Retroprogesteron ein *zweites* Mal, weitere 10 ein *drittes* Mal, wobei der Abstand zwischen den einzelnen Verabreichungen mindestens 30 Tage betrug. Nach der zyklischen Applikation war bei den von uns behandelten Frauen kein anderer Effekt festzustellen als nach der einmaligen Verabreichung. *Schwangerschaften* traten bei 22 Frauen, die Retroprogesteron wegen Kinderwunsches erhielten, bis zum Ablauf von 3 Monaten nach Medikationsbeginn, *nicht* auf.

In einer dritten Untersuchungsreihe, die von SCHNEIDER aus unserer Klinik durchgeführt wurde, erhielten 52 seit mindestens einem Jahr anovulatorische Frauen mit Zyklusstörungen *kontinuierlich* 90 Tage lang peroral täglich 500  $\gamma$  16-Methyl-6-chlor-6-dehydro-17-hydroxyprogesteronazetat (im

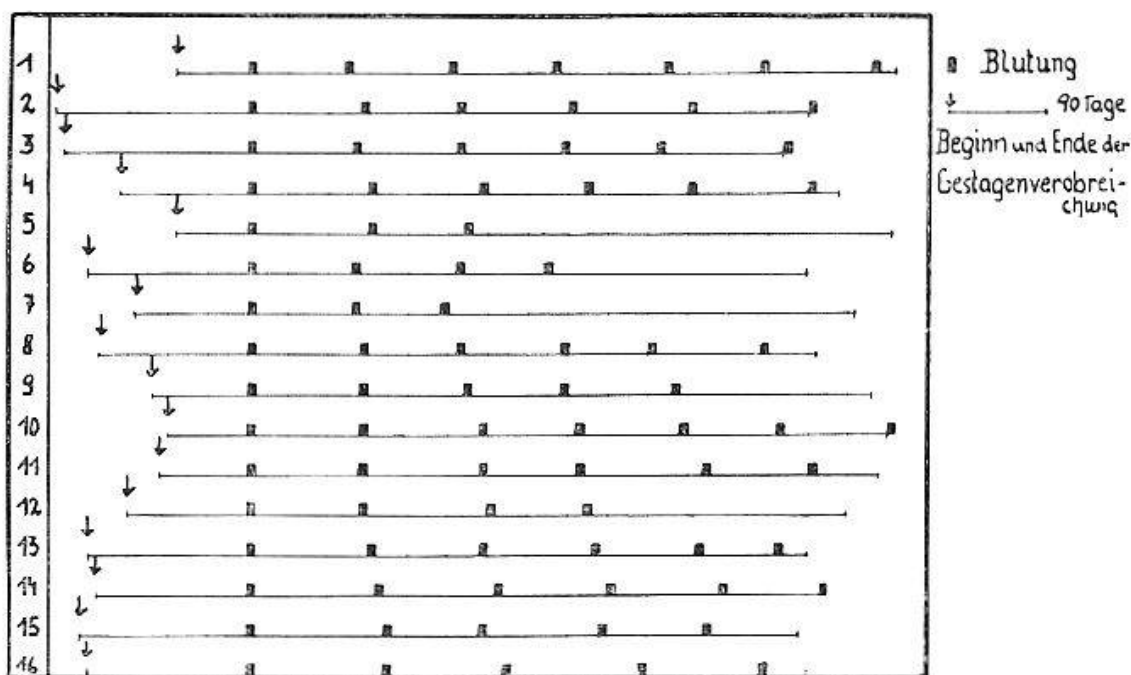


Abb. 2. Verhalten der Blutungen unter kontinuierlicher Gestagenverabreichung bei 16 Frauen mit sekundärer Amenorrhöe.

folgenden kurz als SH 741 bezeichnet). Bei dieser Dosierung und Verabreichung bewirkt SH 741 weder einen thermogenetischen Effekt noch Sekretionserscheinungen am Endometrium. Alle Frauen dieser Reihe hatten einige Zeit vorher einmalig 100 mg des Depotgestagens 17-Hydroxy-norprogesteron-kapronat (17-HNPK) erhalten. Für die heutige Mitteilung von Interesse sind in erster Linie die Beobachtungen bei jenen Frauen, die auf das Depotgestagen mit Folgeblutungen reagiert hatten. Diese Gruppe von 34 Frauen umfasste 18 Patientinnen mit sekundärer, 11 mit intermittierender Amenorrhöe und 5 mit Tempoanomalien.

Bei 16 von 18 sekundären Amenorrhöen traten unter der kontinuierlichen Gestagenverabreichung mindestens 3, maximal 7 Blutungen auf, die sich in Intervallen von 10–17 Tagen folgten. Der statistisch ermittelte Wert für die Länge des Intervalls zwischen diesen 85 Blutungen (Abb. 2) betrug  $13,44 \pm 2,32$  Tage. Das Auftreten der Blutungen unter der kontinuierlichen Verabreichung von SH 741 unterliegt demnach zeitlich dem *gleichen* Rhythmus wie die Folgeblutungen nach einmaliger Verabreichung anderer Gestagene.

Bei 14 von den 18 Frauen mit sekundärer Amenorrhöe traten während der kontinuierlichen Verabreichung *biphasische* Reaktionen auf. Ihr Nachweis stützt sich bei 9 Frauen auf eine hypertherme Phase von 12–14 Tagen (Abb. 3), bei 5 Patientinnen auf eine Ovulation, da die durch die schwarzen Punkte gekennzeichneten Kohabitationen zur Schwangerschaft führten (Abb. 4).

Die zeitlichen Relationen zwischen Auftreten der Blutungen, Anstieg der Basaltemperatur und den Ovulationen lassen sich etwas übersichtlicher bei

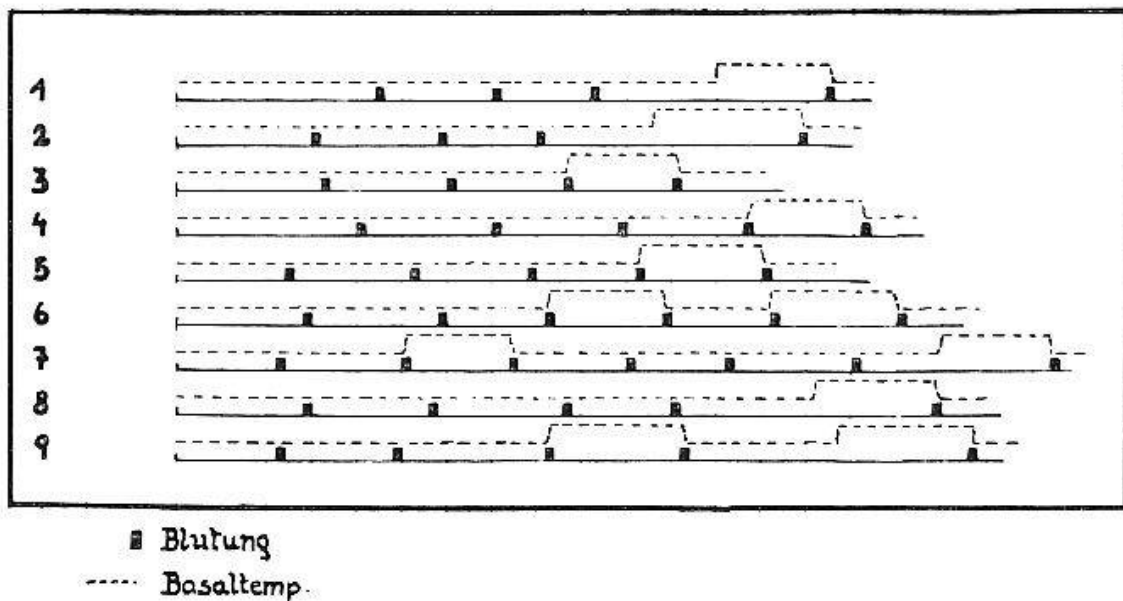


Abb. 3. Hypertherme Phasen von 12–14 Tagen bei 9 Patientinnen mit kontinuierlicher Verabreichung von Gestagen.

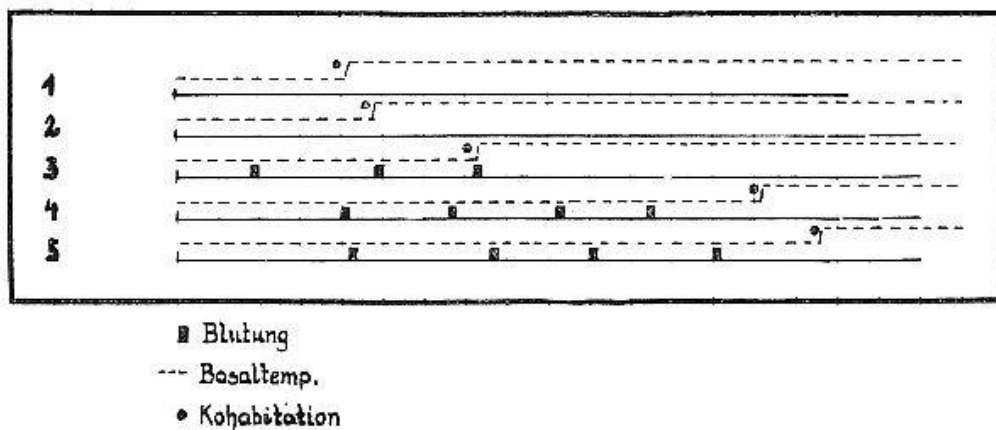


Abb. 4. Ovulation bei 5 Patientinnen mit kontinuierlicher Verabreichung von Gestagen.

den Frauen mit intermittierender Amenorrhöe demonstrieren, von denen 10 unter 11 mit Folgeblutungen reagierten und 8 eine biphasische Reaktion zeigten (Abb. 5).

Analog zum Verhalten bei sekundärer Amenorrhöe stieg auch bei diesen Frauen die Basaltemperatur entweder *während* einer Blutung oder 10–17 Tage nach ihr an. Dem gleichen Rhythmus unterlag das Auftreten der Ovulationen, da die zur Konzeption führenden Kohabitationen entweder während einer Folgeblutung oder 10–17 Tage nach ihr stattfanden.

Insgesamt zeigten von 34 anovulatorischen Frauen, die auf die einmalige Verabreichung von 100 mg 17-HNPK mit Folgeblutungen reagiert hatten, 25 unter der kontinuierlichen Behandlung mit 500  $\gamma$  SH 741 biphasische Reaktionen. In 12 Fällen lag der biphasischen Reaktion mit einer jeden Zweifel ausschliessenden Sicherheit eine Ovulation zugrunde. 5 dieser Ovu-

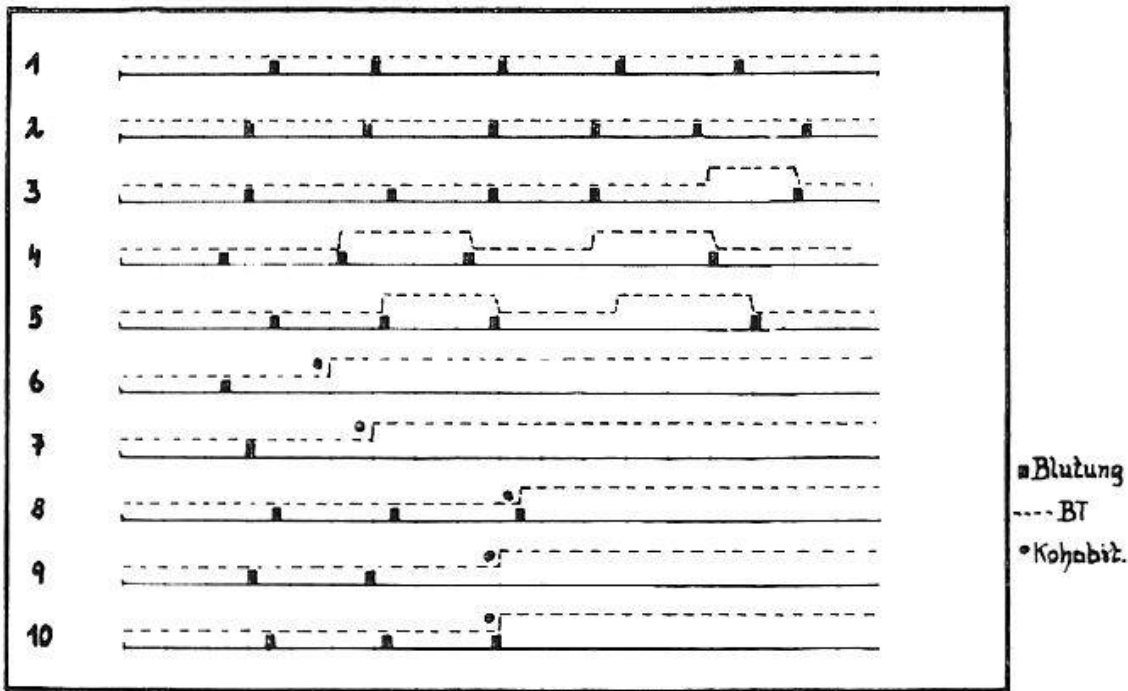


Abb. 5. Zeitliche Relation zwischen Auftreten der Blutung, Anstieg der Basaltemperatur und den Ovulationen bei 10 Patientinnen.

Tabelle VI

12 Fälle biphasischer Reaktion mit Ovulationen im 1., 2. oder 3. Monat nach Beginn der kontinuierlichen Verabreichung von Gestagen

Diagnose	Anzahl Fälle	1. Monat		2. Monat		3. Monat	
		bi-phas.	gravid	bi-phas.	gravid	bi-phas.	gravid
Sekundäre Amenorrhöe . . . . .	14	1	2	5	1	3	2
Intermittierende Amenorrhöe	8	1	2	1	3	1	-
Tempoanomalie . . . . .	3	-	1	-	1	1	-
Total		2	5	6	5	5	2

lationen erfolgten im ersten Monat, 5 im zweiten und 2 im dritten Monat nach Beginn der kontinuierlichen Verabreichung (Tab. VI).

### Zusammenfassung

Die einmalige Verabreichung von 100 mg des Depotgestagens 17-HNPK lässt anovulatorische Frauen mit Zyklusstörungen in 3 Gruppen teilen. In der ersten Gruppe erfolgt überhaupt keine Reaktion, in der zweiten nur eine Entzugsblutung, in der dritten treten im Anschluss an die Entzugsblutung Folgeblutungen auf. In dieser dritten Gruppe hat die kontinuier-

liche Verabreichung von täglich 500  $\gamma$  SH 741 bis zur Dauer von 90 Tagen bei einem relativ grossen Anteil der behandelten Frauen biphasische Reaktionen und Ovulationen ausgelöst. Das Auftreten der Blutungen, des Basaltemperaturanstiegs und der Ovulationen erfolgte nach dem gleichen gesetzmässigen Rhythmus wie die Folgeblutungen nach einmaliger Verabreichung anderer Gestagene. Wir glauben darum, dass die Manifestation dieses Rhythmus auch bei kontinuierlicher Einwirkung subklinischer Dosen von SH 741 nicht ohne Mitwirkung des Hypothalamus zustande kommen kann.

Adresse des Autors: Prof. Dr. Herbert Rauscher, I. Universitätsfrauenklinik, A-1097 Wien, Spitalgasse 23.

### Diskussion

B. LUNENFELD: I was a little bit surprised here, because I think that your comparison between the preparation SH 741 and the Ro 4-8347 preparation was not done on the same group of patients. You got your excellent success rate with the SH 741 in those patients in whom you already obtained what you called «Folgeblutung». Therefore, how can you compare this group with the group you tested with the Ro 4-8347 compound in which you had no treatment before and in which the patients were amenorrhoeic for more than one year?

H. RAUSCHER: Das war auch gar nicht beabsichtigt. Verglichen werden sollte – wie es im Titel der Mitteilung steht – der Effekt der Verabreichungsart. Primär ging es uns darum, zu zeigen, dass Blutungen vom Typ des Folgeblutungsphänomens sowohl nach einmaliger wie wiederholter und kontinuierlicher Verabreichung von Gestagenen auftreten können. Ich darf vielleicht hinzufügen, dass wir nicht nur nach 100 mg HNPK, sondern auch nach 200, 50 und 25 mg denselben Effekt beobachtet haben. Das hat uns auf den Gedanken gebracht, dass wir uns mit den verabreichten Mengen im oberen Teil einer Dosis-Wirkungs-Kurve befinden könnten. Darum sind wir bei der letztgenannten Gestagenverabreichung auf  $\gamma$ -Dosen heruntergegangen, die kontinuierlich gegeben wurden. Wir halten für möglich, dass der gleiche Effekt auch mit 100  $\gamma$  pro Tag zu erreichen ist. Eine der Voraussetzungen dafür ist, dass die Frau auf das Depotgestagen mit Folgeblutungen reagiert. – SH 741 wollten wir bei therapieresistenten Frauen untersuchen. Erst später ergab sich, dass ein Effekt nur bei solchen Frauen zu registrieren war, die bei der Prüfung des Effektes von Depotgestagenen – die Monate oder noch länger vorher gegeben worden waren – mit Folgeblutungen reagiert hatten. Heute wissen wir, dass Folgeblutungen nach 100 mg HNPK eine Art Test bedeuten. Er erleichtert unter anderem die Auswahl jener Frauen, von denen nach Verabreichung kleiner Gestagendosen am ehesten ein Effekt erwartet werden kann.

O. STAMM: Welches ist die Ovulationsfrequenz, berechnet auf die Zahl der behandelten Zyklen mit SH 741?

H. RAUSCHER: Die amenorrhoeischen Frauen hatten keine Zyklen und erhielten kontinuierlich 90 Tage lang SH 741. 5 sind im ersten, 5 im zweiten und 2 im dritten Monat zu einer Ovulation gekommen. Von den insgesamt 52 behandelten Frauen konnten wir bei 34 einen Effekt erzielen. Bei diesen 34 Frauen haben wir in 25 Fällen biphasische Reaktionen feststellen können. Ich scheue mich, von Prozenten zu sprechen.

J. HAMMERSTEIN: Mich haben Ihre Ausführungen insofern verwirrt, als wir ja seit den Untersuchungen von RUDEL und MARTINEZ MANAUTOU gewohnt sind anzunehmen, dass die Verabfolgung kleiner Dosen Gestagene kontrazeptiv und nicht in Ihrem Sinne ovulationsauslösend wirkt, wenn man sie ununterbrochen verabreicht. Nun haben Sie

genau das Gegenteil gezeigt. Haben Sie beispielsweise Untersuchungen über den Zervixfaktor während dieser Therapie vorgenommen?

H. RAUSCHER: Wir haben zehn Frauen mit normalen Zyklen, deren Verhältnisse wir hinsichtlich Basaltemperatur, Zervixfaktor, Smears und Endometrium genau kannten, den ganzen Zyklus lang täglich 500  $\gamma$  dieser Substanz gegeben. Es hat sich gegenüber dem unbehandelten Zyklus überhaupt nichts geändert. Ich persönlich glaube auch nicht an die Untersuchungen von MANAUTOU, was ich ja schon öfter öffentlich bekanntgegeben habe, dass mit diesen kleinen Dosen über den Zervixfaktor eine Kontrazeption mit Sicherheit hervorgerufen werden könne.

J. HAMMERSTEIN: Das tun wir auch nicht. Dr. LÜBKE hat in unserer Klinik sehr minutiöse Untersuchungen des Zervixfaktors bei Behandlung mit 0,5 mg Chlormadinonazetat nach dem Originalvorgehen von MARTINEZ MANAUTOU vorgenommen und gefunden, dass in der Mehrzahl der Fälle der Zervixfaktor nicht gestört ist – vor allem auch die Penetrationsteste, sofern sie zum richtigen Zeitpunkt vorgenommen werden.

H. RAUSCHER: Das ist mir bekannt.

J. HAMMERSTEIN: Dann möchte ich aber doch gerne Ihre Interpretation wissen, warum es bei Ihren Fällen zur Konzeption gekommen ist, wenn der Zervixfaktor nicht beeinflusst wird.

H. RAUSCHER: Wenn ich aus der Schule plaudern darf, dann haben wir im Laufe der Jahre erkannt, dass zur Zeit, in der eine Folgeblutung auftritt, neben der Blutung ein klares Sekret herauskommt und der Muttermund sich etwas öffnet. Die klare Sekretion erinnert an das Verhalten zur Zeit des Konzeptionsoptimums im Zyklus. Darum haben wir den Frauen, die ein Kind wollten, geraten, auch während der Blutung eine Kohabitation durchzuführen. Ein Teil ist, wie Sie gesehen haben, während einer Blutung und die anderen Frauen sind 10–17 Tage nachher gravid geworden.

H. RICHTER: Diese relativ häufigen Ovulationen während der Blutung finde ich besonders interessant. Wir haben selbst einen solchen Fall beobachtet: Bei einem unserer Versager unter ovulationshemmender Therapie musste die Konzeption laut unserer Befragung der Frau und auch entsprechend der Schwangerschaftsdauer während der zwischen zwei Kuren einsetzenden Entzugsblutung erfolgt sein. Auch haben mir amerikanische Kollegen gesagt, dass sie entsprechende Beobachtungen bei Versagern der oralen Kontrazeption relativ häufig gemacht haben.