

# Stimulation der LH-Ausscheidung mittels Retroprogesteron Ro 4-8347

Autor(en): **Stamm, O. / Zarro, D. / Gerhard, I.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **25 (1969)**

PDF erstellt am: **25.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307782>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## **Stimulation der LH-Ausscheidung mittels Retroprogesteron Ro 4-8347**

O. STAMM, D. ZARRO und I. GERHARD

Das Retroprogesteron 6-Chlor-9 $\beta$ ,10 $\alpha$ -pregna-1,4,6-trien-3,20-dion (Ro 4-8347) hat sich in der klinischen Prüfung als eine wirksame Substanz zur Behandlung von Zyklusanomalien und Sterilitätsfällen infolge Anovulation oder Gelbkörperinsuffizienz erwiesen (STAMM, GERHARD, DAPUNT). Da das Retrosteroid nur äusserst selten Nebenerscheinungen hervorruft, kann es während Monaten ohne grosse Komplikationen verschrieben werden. Die Substanz unterscheidet sich darin vorteilhaft von anderen Ovulationsauslösern.

Auf Grund pharmakologischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Retrosteroid eine zweifache Wirkung entfaltet. Einerseits hat es einen direkten progestativen peripheren Effekt und führt, nach Östrogenvorbereitung, zur sekretorischen Umwandlung des Endometriums. Andererseits hat es zentrale Wirkungen und scheint eine Stimulation hypothalamisch-hypophysärer Bahnen zu bewirken. Orientierungsuntersuchungen über diese zentrale Wirkung führten uns zu der Arbeitshypothese, dass der zentrale Effekt von Ro 4-8347 auf einer Stimulation der LH-Ausscheidung beruht. In der vorliegenden Arbeit prüften wir diese Hypothese bei Frauen mit Zyklusanomalien und bei normal menstruierenden Frauen.

### *Methodik*

Die LH-Ausscheidung wurde immunochemisch im unkonzentrierten Morgenurin bestimmt. Die Hämagglutinations-Inhibitionsreaktion wurde entsprechend den Vorschriften von SCHUERS, welche im Leitfaden der Firma Organon zusammengefasst sind, durchgeführt. Die Empfindlichkeit des Tests wird in immunochemischen Äquivalenten (I.Äq. LH) ausgedrückt. Der untere Schwellenwert des noch fassbaren LH-Gehaltes im nicht-konzentrierten Urin liegt bei 25 I.Äq. LH-Einheiten. In den nachfolgenden Untersuchungen ist die LH-Ausscheidung im Morgenurin unter gleichzeitiger Kreatininbestimmung zu einem Tageswert pro 1,5 g Kreatinin umgerechnet worden.

### *Patientenauswahl*

Die Wirkung von Ro 4-8347 auf die LH-Ausscheidung ist an 24 Patientinnen geprüft worden. Es handelte sich um 14 Amenorrhöefälle, 8 Anovulationspatientinnen und 2 Frauen mit regelmässigem Zyklus. Soweit möglich wurde bei derselben Patientin der

P.P. 10.6.68

I.E. aeq. L H/1,5g Kreatinin

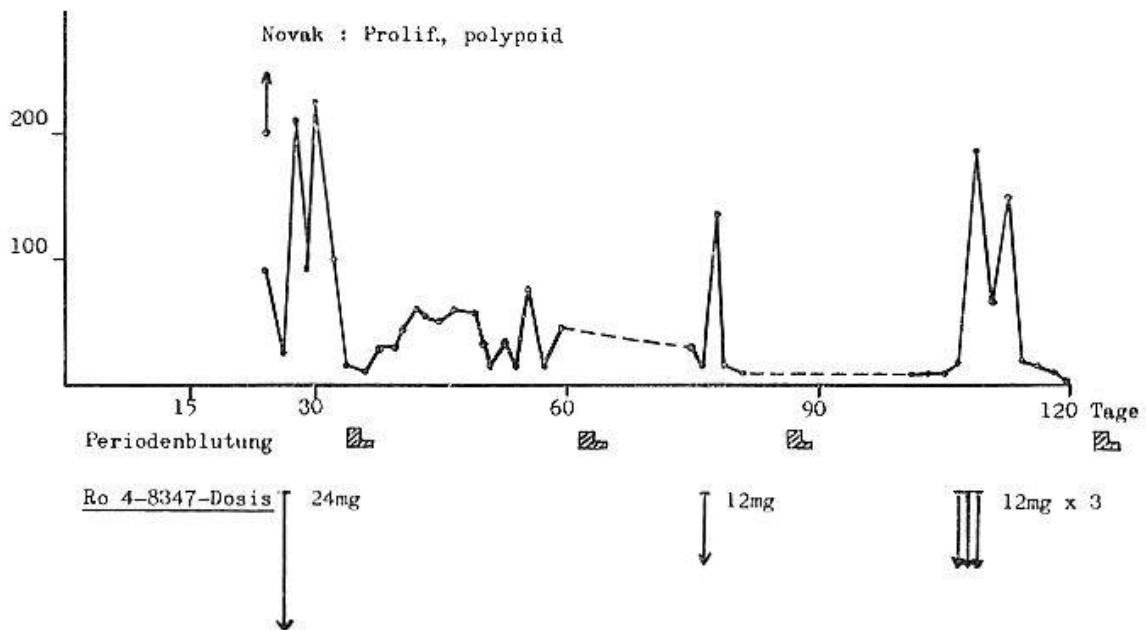


Abb. 1. Wirkung von Ro 4-8347 bei Anovulation.

Ro-Effekt während zwei und mehr Monaten kontrolliert. In der Auswahl der Versuchspersonen beschränkten wir uns auf Frauen, welche 4 Wochen vor der jetzigen Untersuchung keine Hormone eingenommen hatten.

### Resultate

#### 1. LH-Ausscheidung bei Anovulation vor und nach Behandlung mit Ro 4-8347

Bei dieser Gruppe von Versuchspersonen wurde vorgängig der Behandlung eine Endometriumbiopsie in der zweiten Zyklushälfte gemacht und aus der fehlenden sekretorischen Endometriumumwandlung auf Anovulation geschlossen. Ein typischer Fall ist in Abb. 1 aufgezeichnet.

Die am 21. Zyklustag ausgeführte Endometriumbiopsie ergibt proliferatives polypoides Endometrium. Während der klinischen Abklärung wird der Morgenurin täglich gesammelt und 4 Tage darauf mit einer Behandlung durch Ro 4-8347 begonnen. Nach Verabreichung einer einzigen Dosis von 24 mg Ro 4-8347 kommt es zu einem signifikanten Anstieg der LH-Ausscheidung mit Durchschnittswerten, welche im Bereiche der Ovulationszone liegen. Im folgenden Monat tägliche Bestimmung der LH-Ausscheidung ohne irgendwelche hormonale Therapie. Der Zyklus ist klinisch anovulatorisch, und es fehlt ebenfalls bei der LH-Ausscheidung eine Ovulationsspitze. Im dritten Zyklus Behandlung am 14. Zyklustag mit 12 mg Ro 4-8347, d. h. der halben Dosis. Es wird damit eine wesentlich kleinere LH-Spitze erzielt. Im 4. Zyklus erneute Behandlung vom 16.-18. Zyklustag mit täglich 12 mg Ro 4-8347. Im Anschluss an diese dreitägige Behandlung kommt es erneut zu einem signifikanten Anstieg der LH-Ausscheidung mit Spitzenwerten, wie sie im normalen Zyklus zur Ovulationszeit beobachtet werden.

Ein weiterer typischer Anovulationsfall ist in Abb. 2 dargestellt:

Bei dieser Patientin wurde vorerst die LH-Ausscheidung während eines Monats täglich bestimmt, ohne Hormontherapie. Im zweiten Monat LH-Bestimmung und an-

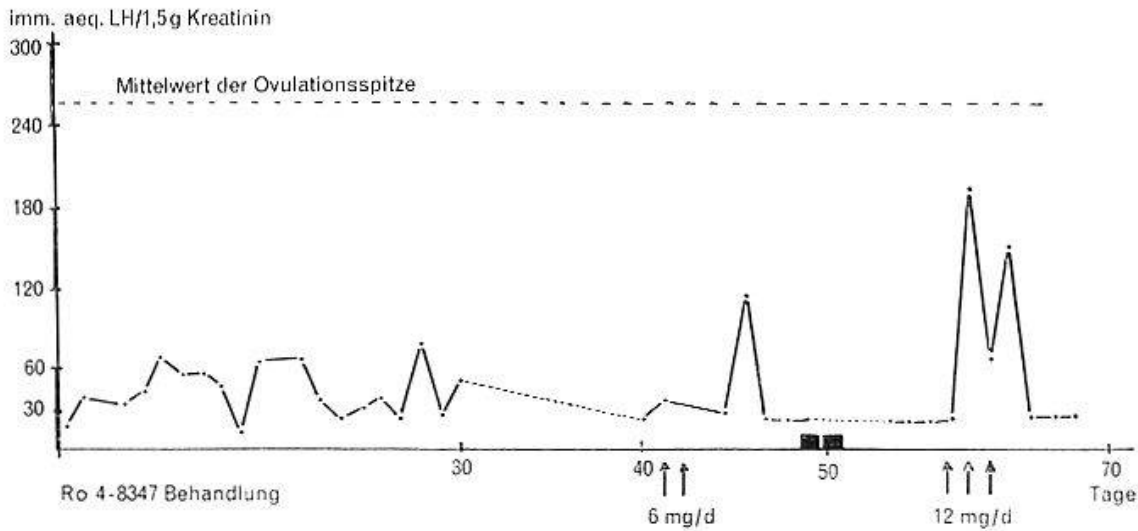


Abb. 2. Frau A. M., 33 J. Primäre Sterilität seit 2 Jahren: Ausscheidung im anovulatorischen Zyklus vor und während der Therapie mit Ro 4-8347.

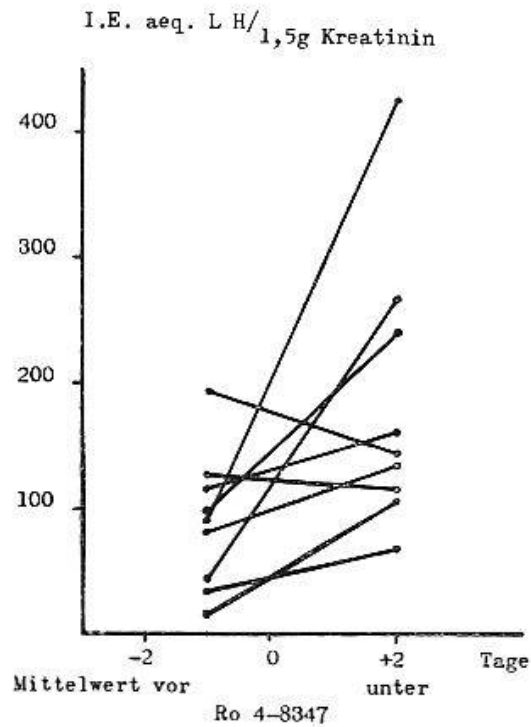


Abb. 3. Anovulatorische Zyklen: LH-Ausscheidung nach Ro 4-8347.

schliessend Verabreichung von Ro 4-8347 in Tagesdosen von 6 mg während 2 Tagen. Im Anschluss an diese Behandlung geringer Anstieg der LH-Ausscheidung, nicht signifikant. Im dritten Monat Behandlung mit der doppelten Tagesdosis, 12 mg pro die während 3 Tagen. Diesmal tritt eine signifikante LH-Spitze unter der Ro 4-8347-Behandlung ein. Dieser zweite Fall ist ein Hinweis für die Bedeutung unterschiedlicher Dosen von Ro 4-8347. Keine signifikante Reaktion auf 6 mg, signifikanter Anstieg der LH-Ausscheidung bei 12 mg pro die.

Eine Zusammenstellung aller 8 behandelten Anovulationsfälle (9 Behandlungen) findet sich in Tabelle I und Abb. 3. Um die Resultate über-

Tabelle I  
Ro 4-8347-Wirkung auf LH-Ausscheidung bei anovulatorischem Zyklus

Nr., Name	Zyklusdauer (Tage)	Untersucht am ... Zyklustag	Histologie	Tagesdosis Ro 4-8347 (mg)	Behand- lungsdauer (Tage)	LH-Ausscheidung I. Äq. pro 1,5 g Kreatinin*	
						vor	unter
1 A. A.	28-30	22.	proliferative Korpusmukosa	10	2	76	427
2 C. A.	28	24.	Polyposis	24	1	35	274
3 M. C.	28	22.	Polyposis	12	1	199	147
4 P. R.	24-31	24.	polypoide und zystische Mukosa	6	3	14	104
5 Pa. R.	24-30	26.	Polyposis und zystische Mukosa	6	2	81	140
6 Pe. R.	30-35	27.	—	24	1	91	249
7 R. G.	24-27	22.	wenig proliferative Korpusmukosa	32	2	119	161
8 S. E.	28-30	24.	mässig glandulär-zystische Korpus- mukosa	8	3	42	66
				6	10	125	112

\* Mittelwert von 2-3 LH-Bestimmungen 3 Tage vor und vom 1.-3. Behandlungstag mit Ro 4-8347

Tabelle II  
Wirkung von Ro 4-8347 auf LH-Ausscheidung bei normogonadotroper Amenorrhöe

Nr., Name	Amenorrhöedauer (Monate)	Endometrium	Klinische Diagnose	Tagedosis Ro 4-8347 (mg)	Therapiedauer (Tage)	LH-Ausscheidung* (I. Äq./1,5 g Kreatinin)
						vor unter Ro 4-8347 Ro 4-8347
1 N. M.	2-5	ruhende Korpusmukosa	primäre Sterilität Stein-Leventhal(?)	12	1	64 131
2 P. R.	3	ruhende Korpusmukosa	Endometriosezysten li. Ovar	8	10	41 157
3 Pey. R.	7	atroph. Endometrium	Sekundäre Amenorrhöe, psychogen(?)	6	3	50 116
4 Sch. A.	8	prolif. Endometrium	Sekundäre Amenorrhöe, Notstandsamenorrhöe	12	10	92 130

\* Mittelwerte von 2-3 LH-Bestimmungen 3 Tage vor und vom 1.-3. Behandlungstag mit Ro 4-8347

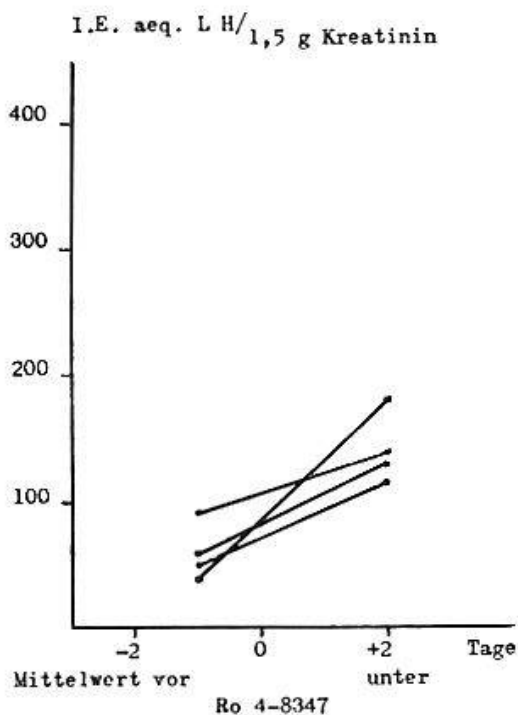


Abb. 4.

Abb. 4. Normogonadotrope Amenorrhöen: LH-Ausscheidung nach Ro 4-8347.

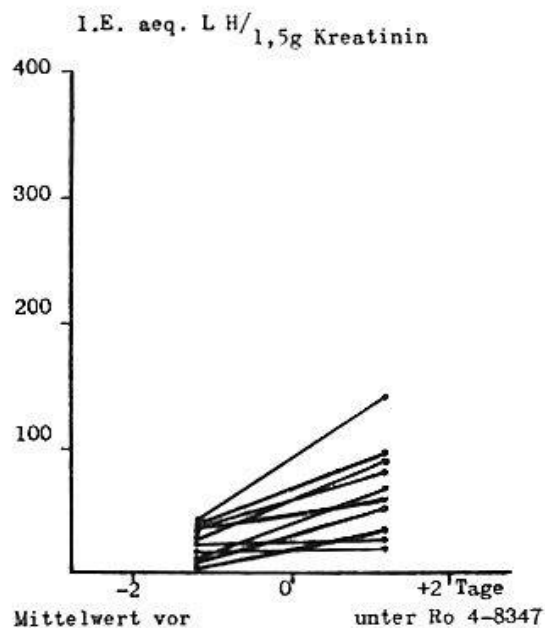


Abb. 5.

Abb. 5. Amenorrhöen länger als 1 Jahr: LH-Ausscheidung nach Ro 4-8347.

sichtlich zu gestalten, wurden nur die Mittelwerte von 3 Tagen vor und unter der Behandlung eingetragen, wodurch jeder Fall durch zwei Punkte dargestellt wird, welche mit einer Linie verbunden sind. Bei 7 der 9 Versuche kommt es unter der Behandlung mit Tagesdosen, welche zwischen 6 und 32 mg schwanken, zu einem Anstieg der LH-Ausscheidung.

## 2. LH-Ausscheidung bei normogonadotroper Amenorrhöe nach Ro 4-8347-Behandlung

Diese Untergruppe umfasst Fälle mit einer Amenorrhöe von weniger als einjähriger Dauer und LH-Ausscheidungswerten über 40 E pro 1,5 g Kreatinin vorgängig der Ro 4-8347-Behandlung. Wie aus Tabelle II und Abb. 4 hervorgeht, reagierten alle 4 Fälle im ersten Behandlungszyklus mit einem LH-Anstieg. Die Stimulation der LH-Ausscheidung ist in allen Fällen innert 24 Std. nach Behandlungsbeginn nachweisbar. Während die Mittelwerte nach Behandlung bei den Anovulationsfällen auf 187 I.Äq. LH angestiegen sind, ergibt die Berechnung des Mittelwertes bei den kurzdauernden Amenorrhöen einen Gipfel von 134 I.Äq. pro 1,5 g Kreatinin.

## 3. LH-Ausscheidung bei langdauernden Amenorrhöen nach Stimulation mit Ro 4-8347

Diese Gruppe umfasst Amenorrhöefälle von mindestens einjähriger Dauer und mit konstant erniedrigten LH-Werten vorgängig der Ro 4-8347-Behandlung.

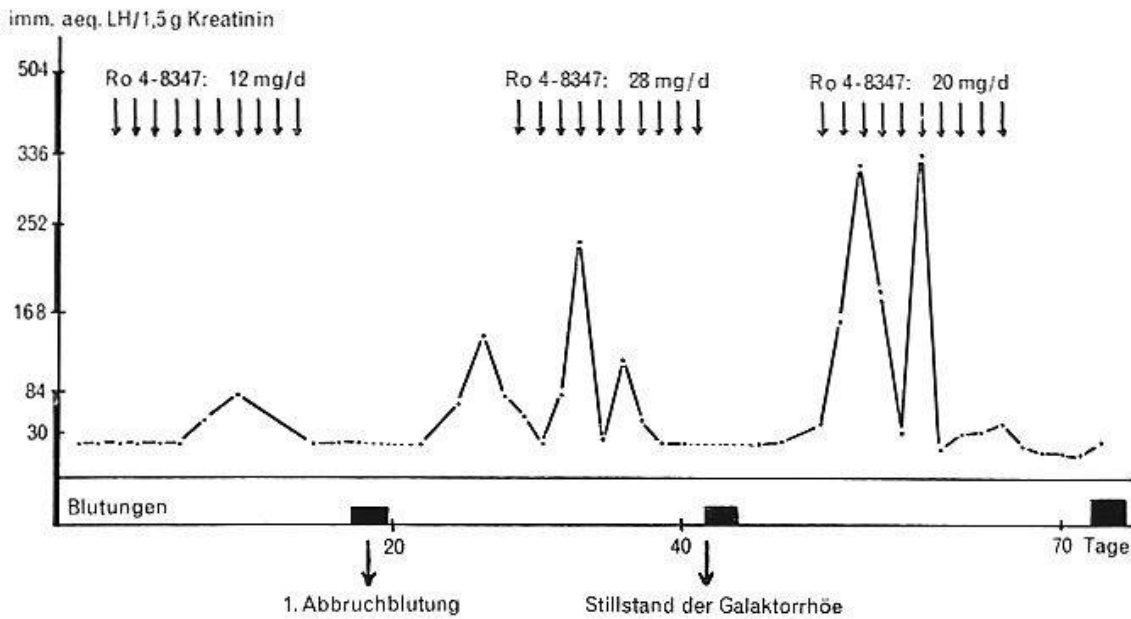


Abb. 6. Frau P. A., 33jähr. I-para. Infertilität; Chiari-Frommel-Syndrom (seit 73 Monaten); LH-Ausscheidung vor und nach Behandlung mit Ro 4-8347.

Von den 10 Amenorrhöefällen reagierten, wie in Tabelle III und Abb. 5 dargestellt, 7 im ersten Behandlungsmonat mit einer Erhöhung der LH-Ausscheidung. Zum Teil ist der Anstieg signifikant, zum Teil ist der Effekt gering oder fehlend. Nach den vorliegenden Resultaten kann bei langdauernder Amenorrhöe mittels Ro 4-8347-Behandlung keine gesetzmässige Stimulation der LH-Ausscheidung erzielt werden. Um diese unterschiedliche Reaktionsweise auf Ro 4-8347-Behandlung zu erklären, wurden zwei Amenorrhöefälle mit negativer Reaktion (Fälle 3 und 5 in Tab. III) weiterkontrolliert unter Erhöhung der Tagesdosis und Verlängerung der Behandlungsdauer. In Abb. 6 ist der Behandlungsverlauf von Fall 5, einer Amenorrhöe bei *Chiari-Frommel-Syndrom*, dargestellt.

Bei der Patientin P. A. kam es 1963, im Anschluss an einen Fruchttod sub partu, zu sekundärer Amenorrhöe mit Galaktorrhöe. Nach sechsjähriger Dauer der postpartalen Amenorrhöe und Galaktorrhöe wurde eine Behandlung mit Ro 4-8347 begonnen. Vorgängig lag die LH-Ausscheidung in sechs Kontrollbestimmungen regelmässig unter 25 I.Äq. LH pro 1,5 g Kreatinin. Während der 10tägigen Behandlung mit 12 mg Ro 4-8347 pro die kam es ab 5. Behandlungstag zu einer mässigen Stimulation der LH-Ausscheidung und am 12. Tag nach Behandlungsbeginn zu einer Abbruchblutung. Unter Verdoppelung der Dosis stieg die LH-Ausscheidung im zweiten und dritten Behandlungsmonat auf normale Zykluswerte an. Die Temperatur wurde atypisch biphasisch, und Galaktorrhöe und Mastodynie gingen zurück.

Der vorliegende Fall gibt zu zwei Bemerkungen Anlass:

1. Bei langdauernder und schwerer Amenorrhöe ist es möglich, dass der Wirkungseintritt verzögert nachweisbar ist, d. h. wie im vorliegenden Fall erst am 5. Behandlungstag.

2. Die Grösse des Stimulationseffektes von Ro 4-8347 auf die LH-Ausscheidung scheint dosisabhängig zu sein. Im ersten Monat konnte mit einer



Tabelle III

Wirkung von Ro 4-8347 auf LH-Ausscheidung bei hypogonadotroper Amenorrhöe

Nr., Name	Amenorrhöe- dauer** (Jahre)	Endometrium	Klinische Diagnose	Tagesdosis Therapie- R 4-8347 dauer (mg)	Tagesdosis Therapie- R 4-8347 dauer (Tage)	LH-Ausscheidung* (I. Äq./1,5 g Kreatinin)	
						vor	unter
						Ro 4-8347	Ro 4-8347
1 K. M.	6 (II)	proliferativ- zystisch	zystische Ovarien mit Thekahyper- plasie; psychogene Amenorrhöe(?)	12	2	-35	58
2 St. R.	3 (II)	ruhend	zystische Ovarien mit Thekazellzyste; Hyperplasie Theca externa	24	1	-35	99
3 M. A.	5 (II)	atrophisch	zystische Ovarien; Hyperplasie Theca interna	6	3	-35	-35
4 R. E.	10 (II)	atrophisch	chronische Niereninsuffizienz	16	2	-35	129
5 P. A.	6 (II)	ruhend	Chiari-Prommel	12	10	-35	-35
6 V. L.	3 (II)	proliferativ	Hyperkortizismus	8	2	38	81
7 S. M.	1½ (II)	ruhend	Hyperkortizismus	6	3	-35	98
8 S. A.	(I)	-	Rokitansky	12	5	-36	65
9 K. E.	(I)	-	Rokitansky + Ovarialhypoplasie	12	1	27	38
10 P. C.	(I)	-	Ovarialhypoplasie(?)	16	2	35	64

\* Mittelwert 3 Tage vor Behandlung bzw. 3 Tage unter Behandlung mit Ro 4-8347

\*\* I = primäre, II = sekundäre Amenorrhöe

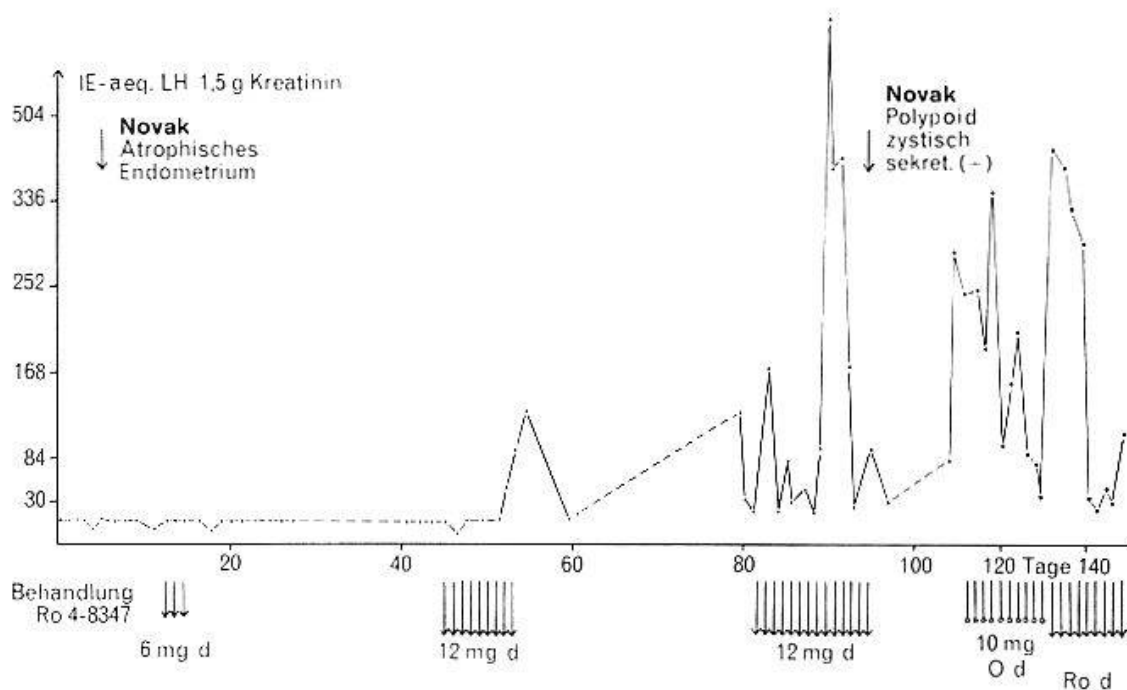


Abb. 7. Frau M. A., 35 J. Zystische Ovarien mit Hyperplasie der Theca interna; sekundäre Amenorrhöe (seit 60 Monaten): LH-Ausscheidung vor und während der Behandlung mit Ro 4-8347.

Tagesdosis von 12 mg eine mässige Stimulation, im zweiten Monat mit einer Tagesdosis von 28 mg ein signifikanter Anstieg der LH-Ausscheidung erzielt werden.

Eine Bestätigung dieser Beobachtungen hinsichtlich Bedeutung der Dosierung und Therapiedauer ergibt Fall 3, bei dem es sich ebenfalls um eine scheinbar Ro 4-8347-refraktäre Amenorrhöe handelt. In Abb. 7 ist das Verhalten der LH-Ausscheidung während einer viermonatigen Beobachtungszeit aufgezeichnet.

Es handelt sich um eine 35jährige Patientin mit seit 5 Jahren bestehender Amenorrhöe. Eine erste Behandlung mit 6 mg Ro 4-8347 pro die führte zu keinem Anstieg der LH-Ausscheidung. Im zweiten Monat wurde die Behandlungsdosis auf 12 mg pro die erhöht und die Behandlungsdauer auf 9 Tage verlängert. Erst am 8. Behandlungstag signifikanter Anstieg der LH-Ausscheidung. Im dritten und vierten Behandlungsmonat schliesslich hochsignifikante Steigerung der LH-Ausscheidung bei Verwendung von 12 bzw. 16 mg täglich und Verlängerung der Behandlungsdauer auf 10–12 Tage.

Nach den bisherigen Resultaten ist unseres Erachtens die Feststellung erlaubt, dass unter Berücksichtigung gewisser Faktoren nach Ro 4-8347-Verabreichung in der Mehrzahl von Amenorrhöe- und Anovulationsfällen eine Erhöhung der LH-Ausscheidung im Urin nachweisbar ist. Um diesen Stimulationseffekt auf die LH-Freisetzung gesetzmässig erfassen zu können, bedarf es weiterer Abklärungen. Nach unserer bisherigen Beobachtung müssen folgende besondere Faktoren in der Beurteilung der Resultate berücksichtigt werden:

1. Dosierung von Ro 4-8347.
2. Verabreichungsdauer.

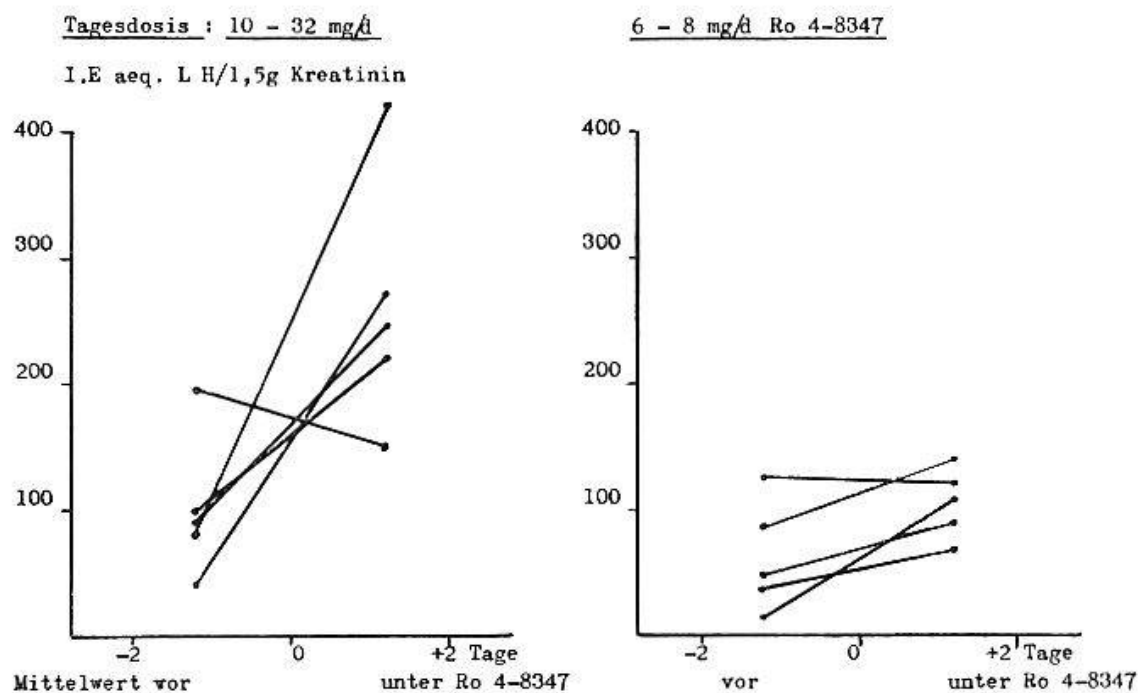


Abb. 8. Anovulationsfälle: Korrelation der Ro 4-8347-Dosis und der LH-Stimulation.

3. Berücksichtigung des Schweregrades der zentralen Regulationsstörung.
4. Abklärung der hormonalen Ausgangssituation der behandelten Fälle.

Die Bedeutung dieser vier Parameter für die Beurteilung der Gesetzmässigkeit des zentralen Effektes von Ro 4-8347 soll nachträglich anhand einiger Beispiele summarisch erörtert werden.

#### 4. LH-Stimulationseffekt von Ro 4-8347 bei unterschiedlicher Dosierung

Die Bedeutung unterschiedlicher *Dosierungen* von Ro 4-8347 ist bei 10 Anovulationsfällen geprüft worden. 5 Fälle wurden mit Tagesdosen von 6-8 mg, 5 weitere Fälle mit Tagesdosen von 10-32 mg behandelt.

In Abb. 8 ist die LH-Ausscheidung dieser 10 Fälle vor und unter Behandlung mit Ro 4-8347 dargestellt. Es ergibt sich daraus ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Grösse des Stimulationseffektes. Die mit kleinen Dosen behandelten Anovulationsfälle zeigen einen wenig signifikanten Anstieg der LH-Ausscheidung auf einen Mittelwert von 101 Einheiten. 5 Anovulationsfälle, welche mit hohen Tagesdosen behandelt wurden, ergeben einen signifikanten Anstieg der LH-Ausscheidung auf einen Mittelwert von 272 I.Äq. LH pro 1,5 g Kreatinin.

#### 5. Bedeutung der Verabreichungsdauer von Ro 4-8347 für die Grösse des zentralen Stimulationseffektes

Bei 3 Patientinnen wurde der Einfluss der *Verabreichungsdauer* auf die Grösse des Stimulationseffektes bei mehrmonatiger Behandlung geprüft. Die Resultate, welche bei diesen drei Patientinnen erhalten wurden, sind in Abb. 9 aufgezeichnet. Die Behandlungsdauer variierte in diesen 3 Fällen von 1 bis 12 Behandlungstagen. Die Tagesdosis ist in Zahlen neben den Be-

Me. A. sek. Amenorrhoe

I.E.aeq L H/1,5g Kreatinin

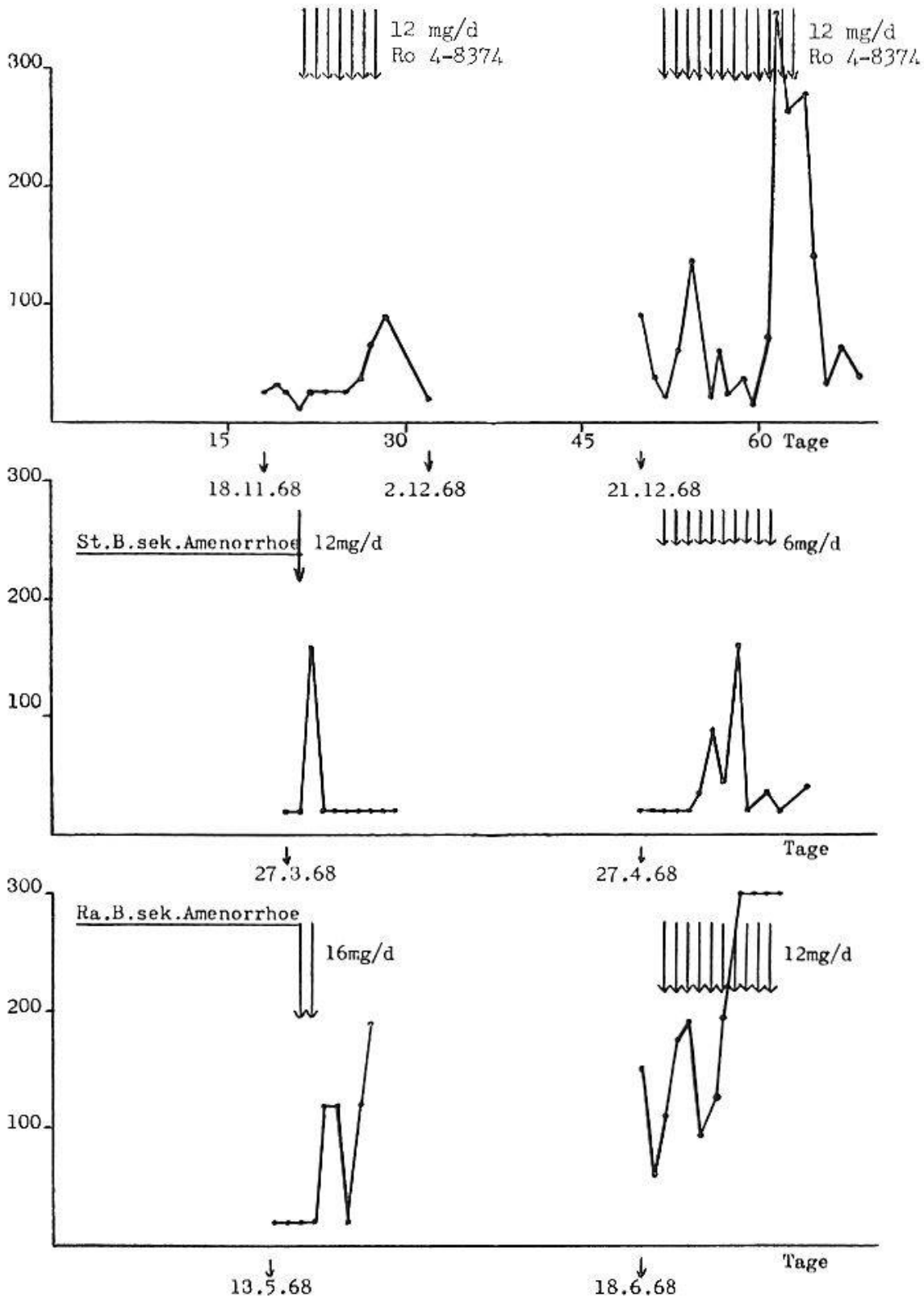


Abb. 9. Effekt von Ro 4-8347 bei unterschiedlicher Verabreichungsdauer.

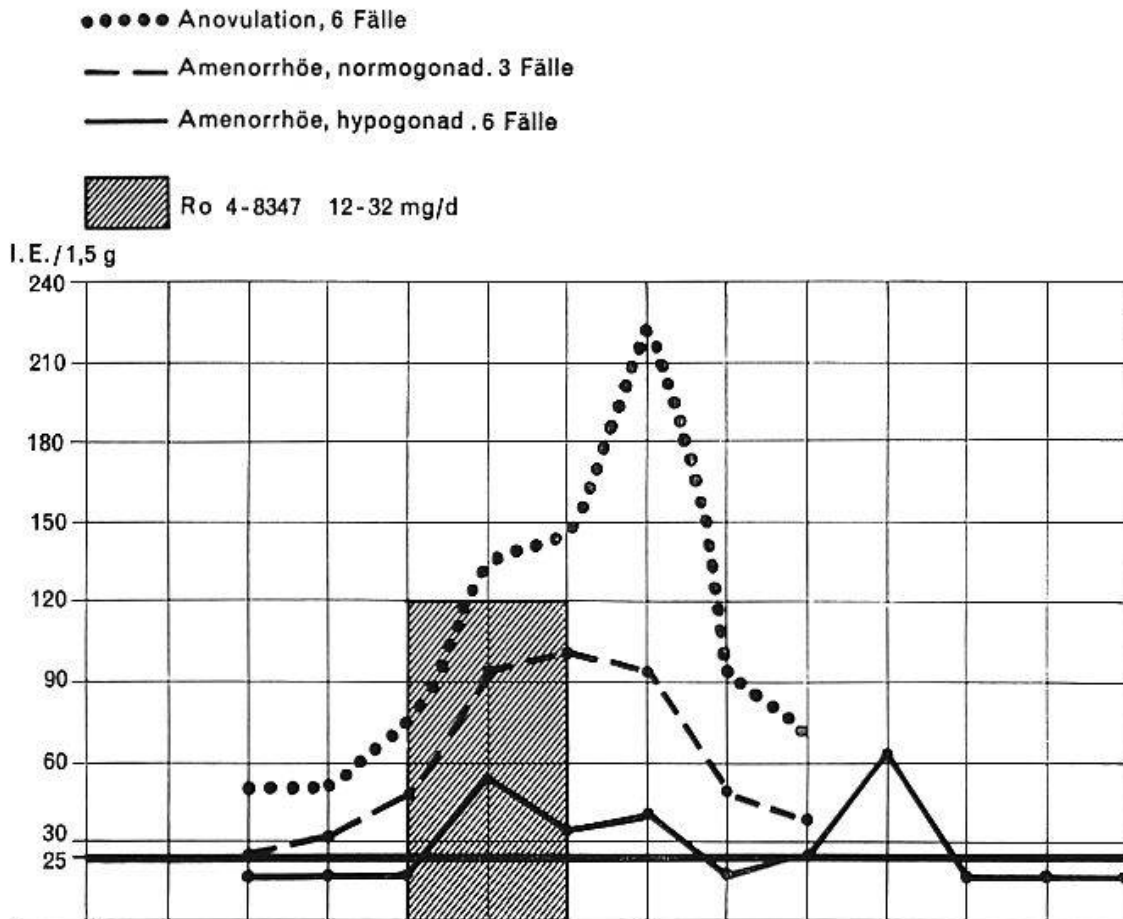


Abb. 10. Mittelwerte der LH-Ausscheidung im Urin vor und nach der Behandlung mit Ro 4-8347.

handlungspfeilen eingetragen. Soweit die beschränkte Fallzahl eine Folgerung zulässt, erscheint die Annahme berechtigt, dass durch Verlängerung der Therapiedauer eine Verbreiterung der LH-Spitze und eine Erhöhung der LH-Ausscheidung erzielt werden können.

#### 6. Beziehung zwischen Schweregrad der Endokrinopathie und des Ro 4-8347-Stimulationseffektes auf die LH-Ausscheidung

Als dritten, die Resultate beeinflussenden Parameter bezeichneten wir den Schweregrad der vorbestehenden endokrinen Regulationsstörung. Nach unseren bisherigen Beobachtungen ist die Grösse des Ro 4-8347-Stimulationseffektes bei leichten Endokrinopathien grösser als bei schweren endokrinen Regulationsstörungen. Abb. 10 fasst diese Beobachtung zahlenmässig zusammen. Aus drei verschiedenen schweren Krankheitsgruppen – langdauernden Amenorrhöen, kurzdauernden Amenorrhöen und anovulatorischen Eumenorrhöen – wurden die Mittelwerte berechnet, für jeden Tag vor und unter der Behandlung mit Ro 4-8347. Da in den einzelnen Fällen verschiedene Tagesdosen verabreicht wurden, sind die Resultate nur beschränkt vergleichbar. Immerhin scheint die Feststellung berechtigt, dass

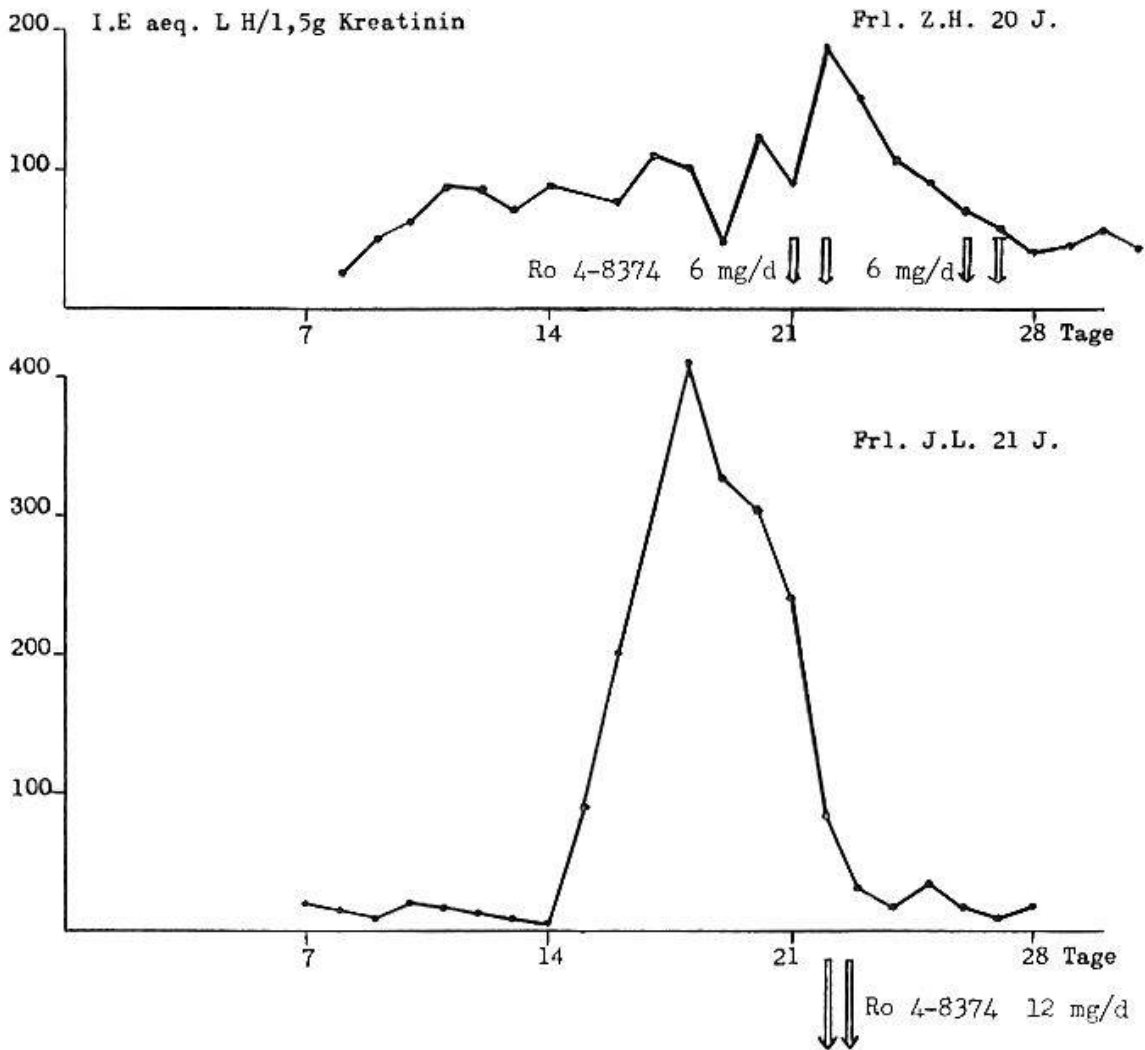


Abb. 11. Effekt von Ro 4-8347 nach vorausgegangener LH-Entleerung.

die Grösse des zentralen Stimulationseffektes von Ro 4-8347 im umgekehrten Verhältnis steht zum Schweregrad der vorbestehenden Endokrinopathie.

#### 7. Bedeutung der hormonalen Ausgangslage für die Auslösung eines zentralen Stimulationseffektes durch Ro 4-8347

Theoretisch ist der Anstieg der LH-Ausscheidung nach zentraler Stimulation mittels Ro 4-8347 von der Funktionstüchtigkeit der Hypophyse und von der hypophysären LH-Reserve abhängig. Es ist somit möglich, dass nach kurz vorausgegangener LH-Ausschüttung eine zusätzliche Stimulation mit Ro 4-8347 keinen erneuten Anstieg der LH-Ausscheidung auszulösen vermag.

In den zwei in Abb. 11 aufgezeichneten Fällen lässt sich eventuell der fehlende Ro 4-8347-Stimulationseffekt durch eine Depletion der hypophysären LH-Reserve erklären. Es handelt sich um zwei Frauen mit regelmässigem, wahrscheinlich ovulatorischem Zyklus (biphasischer Temperaturverlauf). Vier Tage nach der Ovulationsspitze wurde bei beiden Frauen der Versuch gemacht, durch zusätzliche Verabreichung von Ro 4-8347 eine er-



neute Stimulation der LH-Ausscheidung hervorzurufen. Es kam zu keinem erneuten Anstieg der LH-Ausscheidung, und wir vermuten, dass die ausbleibende Reaktion durch eine Erschöpfung der hypophysären LH-Reserve erklärt werden kann.

### Zusammenfassung

Es wurden bei 24 Patientinnen mit Zyklusanomalien Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Retrosteroid Ro 4-8347 durchgeführt. Anhand täglicher Bestimmungen der LH-Ausscheidung im Urin konnte nachgewiesen werden, dass das Retrosteroid zu einer vermehrten Freisetzung von LH infolge diencephal-hypophysärer Stimulation führt. Die *Grösse* dieses zentralen Stimulationseffektes des Retrosteroids ist von der *Dosierung* und der *Verabreichungsdauer* der Substanz abhängig. Bei gleicher Dosierung ist der Wirkungseffekt bei schweren Endokrinopathien geringer als bei leichten Zyklusanomalien.

- MCARTHUR J. W., WORCESTER J. und INGERSOLL F. M.: The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity during the normal menstrual cycle. *J. clin. Endocr.* 18, 1186 (1958).
- FUKUSHIMA M. u. Mitarb.: Urinary FSH and LH excretion during the normal menstrual cycle. *J. clin. Endocr.* 24, 205 (1964).
- GOLDZIEHER J. W. und MAAS J. M.: Clinical evaluation of a sequential oral contraceptive, presented at the VIth Pan-American Congress of Endocrinology, Mexico City 1965.
- GREEP R. O., VAN DYKE H. B. und INGERSOLL F. M.: Use of anterior lobe of prostate in assay of metakentrin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 46, 644 (1941).
- GUTIERREZ-NAJAR A. u. Mitarb.: Presence of corpus luteum as evidence of ovulation in women treated with low doses of chlormadinon acetate. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 102, No. 7 (1968).
- KARRER M. C. und SMITH E. R.: Two thousand women years' experience with a sequential contraceptive. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 102, No. 7 (1968).
- SCHUURS A. H.: LH-test, Organon 1969. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 141 (1970).
- STEVENS V. C., VORYS N. und GOLDZIEHER J. W.: The effect of steroid contraceptives on gonadotropin excretion, presented at the VIth Pan-American Congress of Endocrinology, Mexico City 1965.
- HERZER H., SIEBENMANN R. und STAMM O.: Endometriumsveränderungen nach Retrosteroid Ro 4-8347. *Gynaecologia (Basel)* 168, 1-24 (1969).
- STAMM O. und KELLER M.: Untersuchungen über ovulationsfördernde Eigenschaften des Retrosteroids Ro 4-8347. *Gynaecologia (Basel)* 165, 198 (1968).
- STAMM O. und BÉGUIN F.: Recherches cliniques concernant des caractéristiques pharmacologiques d'un rétrostéroïde à propriétés progestatives, le Ro 4-8347. *Rev. franç. Gynéc.* 63, 483-492 (1968).
- STAMM O. und GERHARD J.: Behandlung dysfunktioneller uteriner Blutungen mit dem Retrosteroid Ro 4-8347. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 28, 483-492 (1968).
- STAMM O., CAVENG B., GERHARD J. und KELLER M.: Ovulationsauslösung mittels Retrosteroid Ro 4-8347. *Geburtsh. u. Gynäk.* 15, 225-241 (1968).
- STAMM O. und ZARRO D.: Urinary excretion of luteinizing hormone during cycle disturbances and after hormonal cycle regulation. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 141, 145-160 (1970).

WIDE L. und GEMZELL C.: Immunological determination of pituitary luteinizing hormone in the urine of fertile and post-menopausal women and adult men. *Acta endocr. (Kbh.)* 39, 539 (1952).

Adresse der Verfasser: Dr. O. Stamm, Dr. D. Zarro, Dr. J. Gerhard, Frauenklinik des Kantonsspitals St. Gallen, CH-9006 St. Gallen

### Diskussion

W. HOHLWEG: Ich finde die Ausführungen und die Befunde von Dr. STAMM ganz ausgezeichnet. Sie müssen aber nicht im Gegensatz zu den Befunden von Dr. BLOBEL und mir sein, denn wenn Sie z. B. bei einer völlig hypogonadotropen Amenorrhöe bei einer Frau eine Ovulation auslösen wollen, müssen Sie vorher FSH geben und später HCG dazu geben. Nur die Kombination ist wirksam. Wenn Sie also in diesen Fällen durch die Behandlung mit Ro 4-8347 eine Stimulierung der FSH-Produktion hervorrufen, dann kann diese Stimulierung der FSH-Produktion auch zu einer erhöhten Östrogenproduktion und diese wiederum zu einer LH-Ausschüttung führen. Man kann also ohne weiteres sagen, dass das Ro 4-8347 die FSH- und die Östrogenproduktion stimuliert und als sekundäre Folge einen Effekt auf die LH-Ausschüttung ausübt.

L. MARTINI: I was very impressed to see that even during provoked cycles the secretion of LH shows the double peak that Professor FERIN has just referred to. I would like to ask whether one might accept that the first peak is due to the stimulation induced by estrogen, while the second is due to the stimulation induced by progesterone? Another interpretation might also be proposed for this double peak. The first small decrease might be due to LH exerting a "short" feedback effect on its own secretion, while the second and final decrease might be due to the "long" feedback effect of sex steroids. Could this proposal be acceptable?

J. FERIN: Je pense que cette interprétation est difficile à admettre parce que immédiatement après la décharge de LH il y a une chute importante des œstrogènes plasmatiques de sorte que l'on ne peut pas penser à un feedback négatif. De même pour la progestérone: tout de suite après l'ovulation, le taux de progestérone plasmatique a une tendance à baisser.

B. LUNENFELD: Before we speak of interpretation of results, it should be noted that in the data presented by the two investigators the peaks of LH are not comparable. In one, the second peak occurred after hours, while in the other after days. Moreover, the methodology used by these investigators differed.

P. KELLER: Bei diesen Befunden müssen wir uns im klaren sein, dass wir nicht ohne weiteres von einer Zweigipfligkeit sprechen dürfen, wenn wir den immunochemischen LH-Test verwenden. Wir haben keine genauen statistischen Daten zur Verfügung, aber die Reproduzierbarkeit des Tests ist so, dass nur grössere Unterschiede einigermaßen signifikant sind.

Die zweite Bemerkung zu Dr. STAMMS Daten: Es wäre in der Tat möglich, dass eine erhöhte Östrogenproduktion zum beobachteten LH-Anstieg führt, denn die einzigen Fälle in unserem Krankengut, die diesen Effekt erkennen liessen, waren solche, die eine ausgesprochene Östrogenwirkung im Mukus und auch in der Vaginalzytologie aufwiesen.

O. STAMM: Prof. HOHLWEG hat in seinem Diskussionsbeitrag die wichtige Frage des zentralen Wirkungsmechanismus des Retroprogesterons aufgeworfen. Anhand seiner eigenen Untersuchungen und der Resultate von BLOBEL vertritt er die Ansicht, dass durch das Retroprogesteron primär die FSH-Ausschüttung stimuliert werde. Sekundär



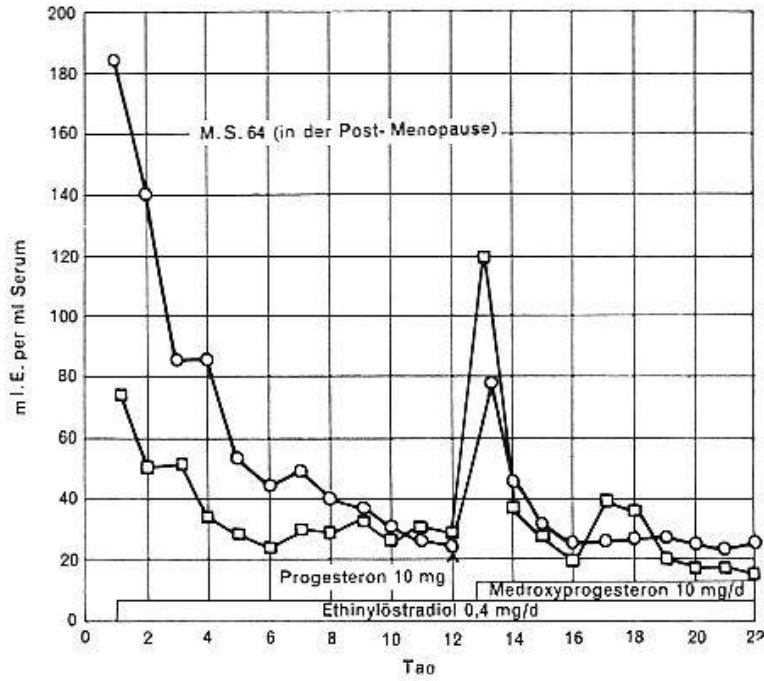


Abb. 1. Konzentration von FSH (o) und LH (□) bei einer 64jährigen Frau in der Postmenopause, welche mit Östrogen und Progesteron sequential behandelt worden ist. Verabreichung von 10 mg Progesteron i.m. am 12. Tag (aus W. ODELL und R. SWEDLÖFF: Proc. nat. Acad. Sci. [Wash.] 61, 529 [1968]).

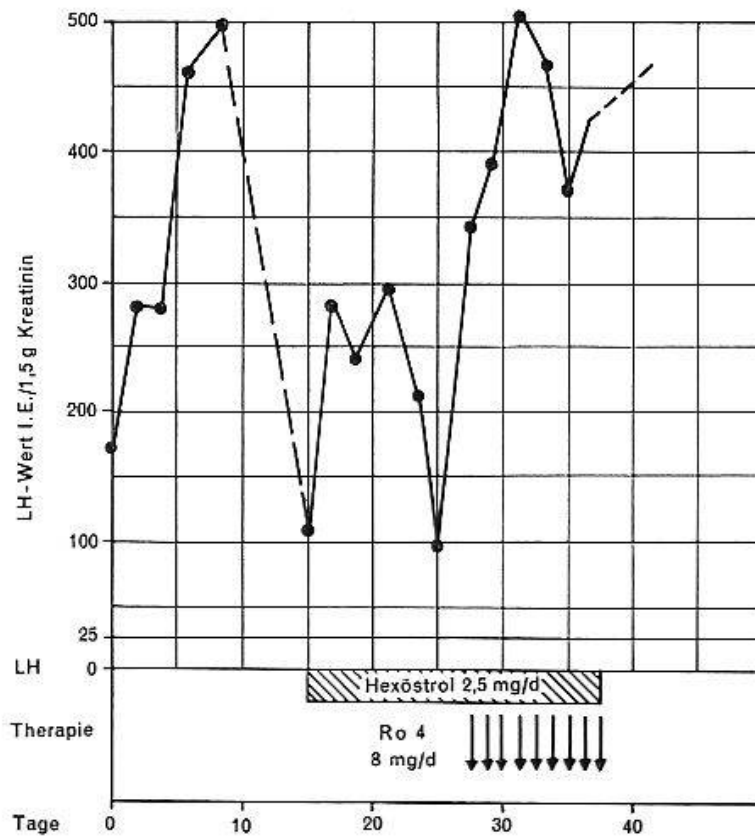


Abb. 2. Frau Sch. G. R., 29 J. Amenorrhöe bei Ovarialdysgenese.

käme es infolge vermehrter Östrogenproduktion zu einem Anstieg der LH-Ausschüttung.

Persönlich neigen wir eher zu der von MARTINI vertretenen Annahme eines direkten positiven Feedback-Effekts des Retroprogesterons auf die LH-Ausscheidung. NALLAR konnte bei der Ratte mittels Progesteron eine LH-Stimulation auslösen, und ODELL bestätigte diese Beobachtung bei Frauen im Klimakterium (Abb. 1). Mit 10 mg Progesteron kann er eine LH-Spitze auslösen. Eine analoge Reaktion erhielten wir bei Anovarie mittels Ro 4-8347 (Abb. 2).

Da dieser LH-Stimulationseffekt bei Anovarie auch ohne vorherige Erhöhung der endogenen Östrogenproduktion eingetreten ist, muss der von HOHLWEG stipulierte Wirkungsmechanismus eventuell dahingehend ergänzt werden, dass die geprüfte Substanz simultan eine positive Feedback-Reaktion auf die FSH- und LH-Ausschüttung bewirkt.

Prof. LUNENFELD hat auf die Diskrepanz der Resultate von KELLER und STAMM hingewiesen. KELLER hat im Gegensatz zu STAMM in seinen Versuchen keinen sicheren Effekt des Retrosteroids auf die LH-Ausscheidung feststellen können. Wir vermuten, dass sich diese Diskrepanz am ehesten durch die unterschiedlichen Dosierungen der zwei Autoren erklären lässt. KELLER verabreichte kleine Dosen, 4–8 mg/die. STAMM steigerte im Verlauf der Untersuchung die Dosis auf 20–32 mg/die. Wie KELLER fanden wir in einer Gruppe von Anovulationsfällen mit 6–10 mg/die keinen regelmässigen und signifikanten LH-Anstieg unter Ro 4-8347-Behandlung. Bei einer zweiten Gruppe von Anovulationsfällen bewirkte hingegen die Behandlung mit 12–32 mg/die einen signifikanten Anstieg der LH-Ausscheidung in 4 von 5 Fällen.

Die Annahme von KELLER, der LH-Stimulationseffekt des Retroprogesterons trete nur bei normoöstrogenen Patientinnen ein, lässt sich an unserem Krankengut nicht in allen Fällen bestätigen. Wir beobachteten wiederholt bei langdauernden hypoöstrogenen Amenorrhöen eine Erhöhung der LH-Ausscheidung unter Ro 4-8347-Verabreichung, allerdings erst nach mehrtägiger und hochdosierter Behandlung (Abb. 6 und 7 der vorhergehenden Arbeit).