

Regulation of disorders of the menstrual cycle with special reference to sterility

Autor(en): **Lunenfeld, B.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

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

PDF erstellt am: **25.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307795>

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.

Institute of Endocrinology, Tel-Hashomer Government Hospital

Regulation of Disorders of the Menstrual Cycle with Special Reference to Sterility¹

B. LUNENFELD

Before regulation of disorders of the menstrual cycle is considered for fertility reasons, each patient should be thoroughly investigated in order to rule out possible organic disease of the genital organs, mechanical sterility or endocrine disturbances such as adrenal or thyroid disease. The fertility of the male partner has, of course, also to be unimpaired. If ovarian failure is excluded any disorder of the cycle can ultimately be attributed to a discoordination between the gonadotropic secretion and the ovarian capacity to respond.

Table I demonstrates hypothetical defects in gonadotropic secretion and suggested treatment. In groups of patients in whom *production* of gonadotropins is impaired, gonadotropins will undoubtedly be the drugs of choice (groups 1, 5, 6, 7 and 8, Table I). This can be evidenced from our series of 264 treatment courses given to 133 women, which resulted in 88 pregnancies (a study carried out in collaboration with the Department of Gynecology and Obstetrics of Tel-Hashomer Government Hospital).

Patients with impaired release of gonadotropins, with respect to either time of release or of quantity, might benefit from agents capable of regulating the hypophyseal function. In the last decade a number of such drugs have been investigated for this purpose. Although many studies have been performed, the exact mechanism of action of these drugs has not yet been established. In the past we have confirmed the effectiveness of Clomiphene citrate, and we have lately become interested in the retrosteroid Ro 4-8347. Earlier during this meeting we reported on some studies on urinary excretion and metabolization of this drug. We investigated the effectiveness of this material in 20 anovulatory women. Basal body temperature was recorded daily in all patients. In 10 daily steroid determinations were performed, vaginal smears were taken and cervical mucus analyzed. In 10 other patients steroids were assayed only several times throughout the cycle to establish the effectiveness of the drug.

¹ This study was supported by Ford Foundation Grant No. 67-470.

Table I
Hypothetical defects in gonadotropic secretion, and suggested treatment

Group	FSH production	Release	LH production	Release	Ovarian response	Suggested treatment
1	impaired		impaired		normal	HMG/HPG+ HCG
2	normal	impaired	normal	impaired	normal	GRA*
3	normal	impaired	normal	normal	normal	GRA
4	normal	normal	normal	impaired	normal	GRA
5	impaired		normal	normal	normal	HMG/HPG
6	normal	normal	impaired		normal	HCG
7	normal	impaired	impaired		normal	GRA+ HCG
8	impaired		normal	impaired	normal	HMG+GRA
9	normal	normal	normal	normal	deficient	HMG/HPG+ HCG
10	normal	normal	normal	normal	none	

* Gonadotropin-releasing agent

From these studies it could be concluded that in some cases urinary estrogens rise either during therapy or shortly afterwards; in others there is a delayed effect with estrogens rising 15–20 days after the last tablet. Although some patients do not respond to this therapy as judged by ovarian stimulation, they may respond with either of the above-mentioned effects in subsequent treatments, using the same or modified dosage schemes. During the therapy there was a tendency for ferning to be diminished, the karyopycnotic index to be low, and for superficial cells of the vaginal smear to be decreased.

The preliminary data indicate that this drug may be capable of stimulating ovarian function. We have not yet been able to establish:

1. the exact group of patients which will respond to this type of therapy,
2. the reason for the difference of response between patients or in the same patient during different treatment cycles,
3. the mode of action by which the drug stimulates ovarian function.

Author's address: Prof. B. Lunenfeld, Institute of Endocrinology, Tel-Hashomer Government Hospital, Israel.

Diskussion

J. NEVINNY-STICKEL: Frauen im geschlechtsreifen Alter, bei welchen operativ beide Ovarien entfernt werden mussten, welche also kastriert sind, soll man zur Vermeidung von Ausfallserscheinungen mit Östrogenen substituieren. Falls diese Patientinnen den Uterus noch besitzen, empfiehlt es sich, nicht nur Östrogene zu verabreichen, sondern die zyklische Hormonproduktion der Ovarien nachzuahmen und zusätzlich Gestagene zu geben. Man vermeidet unregelmässige Blutungen. Die alle 4 Wochen durch gleichzeitigen Entzug von Östrogenen und Gestagenen künstlich hervorgerufene Menstruation wirkt sich psychologisch günstig aus. Auch bei ovarienlosen Frauen ohne Ausfallserscheinungen, z. B. bei den Gonadendysgenesien, soll man auf eine Substitutions-therapie nicht verzichten. Man vermeidet das vorzeitige Auftreten einer Osteoporose und evtl. auch vorzeitige Alterserscheinungen an anderen Organen, z. B. den Gefässen.

Bei den substituierten ovarienlosen Frauen kann man durch Stricheurettagen den Einfluss von synthetischen Gestagenen auf das Endometrium untersuchen. Wir haben dabei übrigens keinen Unterschied in der Ansprechbarkeit des Endometriums bei Kastratinnen und bei Gonadendysgenesien feststellen können.

In 6 künstlichen Zyklen haben wir bei 4 Kastratinnen und einer Gonadendysgenesie – eine Kastratin erhielt verschiedene Dosierungen in zwei Zyklen – die gestagene Wirksamkeit von Ro 4-8347 am Endometrium untersucht. Die Gestagendosen lagen zwischen 16 und 48 mg pro Zyklus. Die Vorbereitung mit Östrogenen erfolgte in einem Zyklus parenteral – die Patientin hatte einen empfindlichen Magen –, in den anderen 5 Zyklen oral. Oral wurde Äthinyl-Östradiol gegeben und zwar so, dass die Produktionsschwankungen im normalen Zyklus nachgeahmt wurden, also mit erst ansteigenden, dann nach der Zyklusmitte etwas abfallenden und schliesslich gleichbleibenden Tagesdosen. Die Gesamtdosis des Äthinyl-Östradiols konnte so verhältnismässig gering gehalten werden. Sie lag zwischen 1,36 mg und 1,9 mg. In den letzten 8 bis 16 Tagen vor der Stricheurettage wurde das Gestagen zusätzlich verabreicht.

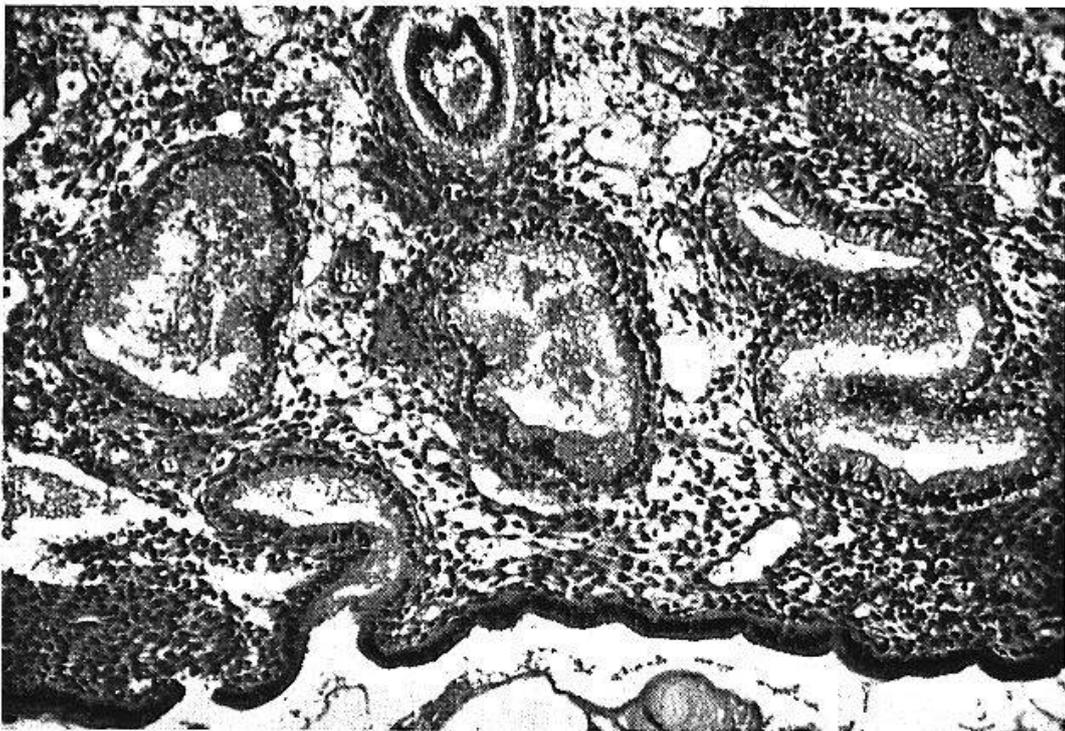


Abb. 1. Endometrium einer 33jährigen Kastratin nach Gabe von insgesamt 1,38 mg Äthinyl-Östradiol und von 30 mg Ro 4-8347 in den letzten 10 Tagen. Hohe Sekretion. H.-E.-Färbung. Vergr. 150fach.

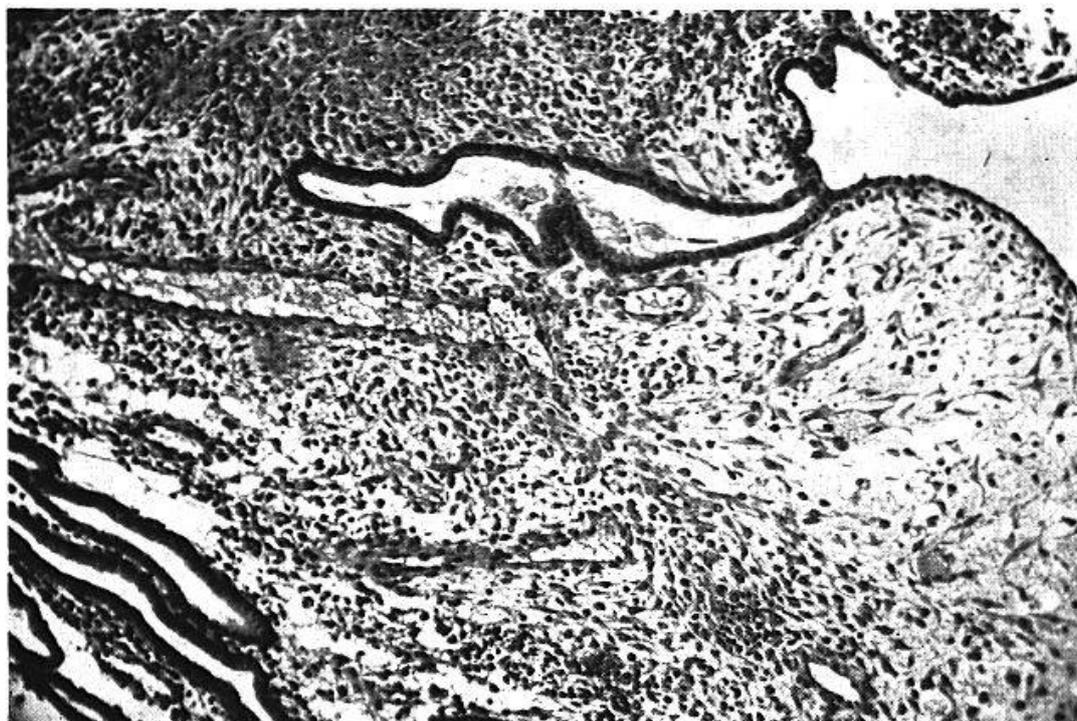


Abb. 2. Endometrium einer 38jährigen Kastratin nach Gabe von insgesamt 1,82 mg Äthinyl-Östradiol und von 32 mg Ro 4-8347 in 16 Tagen. Nur geringe Drüsenwirkung, ausgeprägte Beeinflussung des Stromas. H.-E.-Färbung. Vergr. 150fach.

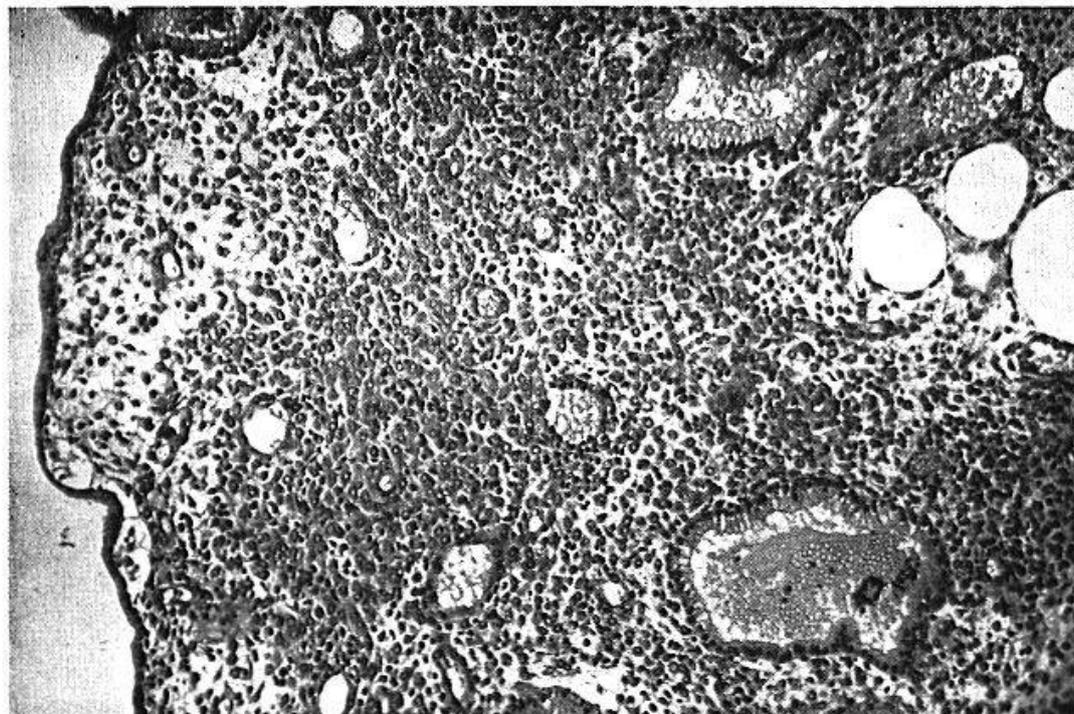


Abb. 3. Endometrium einer 35jährigen Kastratin nach Gabe von insgesamt 1,9 mg Äthinyl-Östradiol und von 40 mg Ro 4-8347 in 11 Tagen. Sehr intensive Stromawirkung, «starre Sekretion». H.-E.-Färbung. Vergr. 150fach.

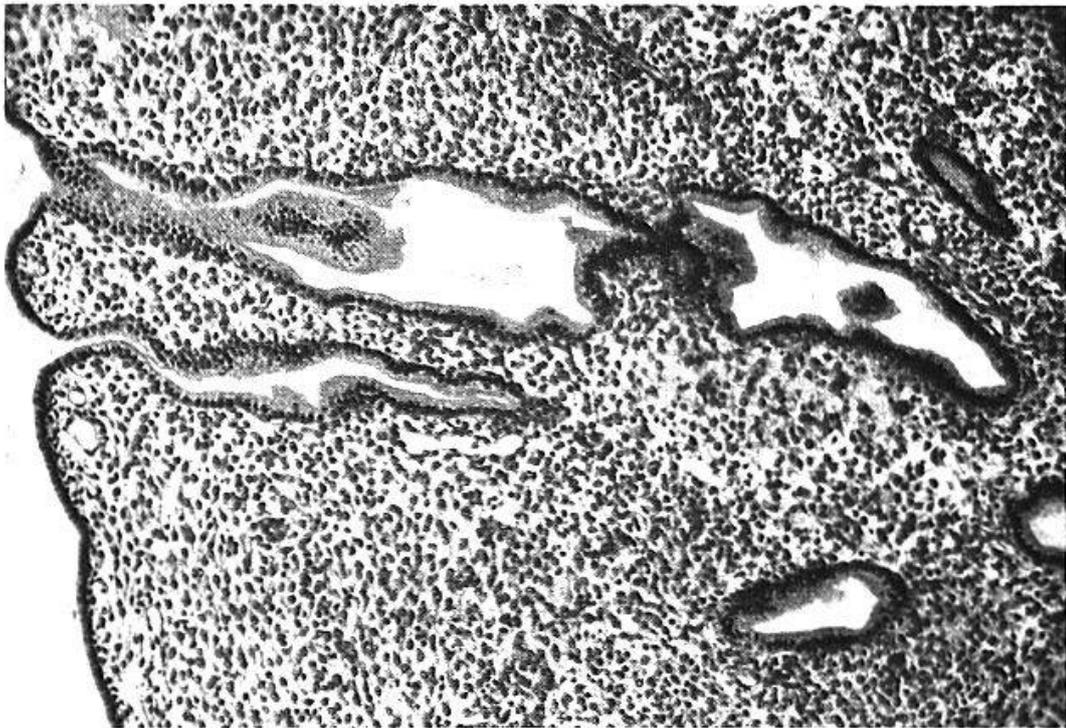


Abb. 4. Endometrium einer 24-jährigen Gonadendysgenese nach Gabe von insgesamt 1,82 mg Äthinyl-Östradiol und von 48 mg Ro 4-8347 in 7 Tagen. «Starre Sekretion», H.-E.-Färbung. Vergr. 150fach.

Nach 16 mg Ro 4-8347 in 8 Tagen waren in einer Stricheurettage am 23. Zyklustag zwar schon deutliche Sekretionszeichen zu erkennen – in Form von Sekretvakuolen in den Drüsenepithelien und von Stromadornen, welche die Drüsen eindrückten –, jedoch war die Schleimhaut nicht voll transformiert. Nach 30 mg in 10 Tagen sieht man eine hohe Sekretion (Abb. 1). Die Gestagendosis lag hier relativ niedrig (1,38 mg Äthinyl-Östradiol). Allerdings sieht man bei praktisch gleich hoher Dosierung (Abb. 2) – hier bei 32 mg in 16 Tagen und 1,82 mg Äthinyl-Östradiol – manchmal ein Überwiegen der Stromawirkung, was zum Bild der starren Sekretion führt. Nach 40 mg in 11 Tagen (Äthinyl-Östradiol-Dosis 1,9 mg) ist die Stromawirkung sehr intensiv (Abb. 3). Die deziduale Reaktion ist so stark, dass stellenweise fast sarkomähnliche Bilder entstehen. Dieser Vergleich sagt selbstverständlich nichts über die Dignität der Veränderungen aus. Sie kommen auch bei überhöhter Dosierung von Nor-Testosteronen vor. Die leichten regressiven Veränderungen in diesem Endometrium sind dadurch zu erklären, dass die Stricheurettage erst 2 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme durchgeführt wurde, da die Patientin nicht zum vereinbarten Termin in der Poliklinik erschien, sondern 2 Tage später. Auch nach 48 mg (Abb. 4) findet sich eine starre Sekretion.

Gleichzeitig mit der Stricheurettage wurden Scheidenabstriche und der Cervixschleim untersucht: manchmal wurden diese Untersuchungen mit entsprechenden in der Zyklusmitte verglichen. Auch hier lag die Dosis, welche im vaginal-zytologischen Bild eine ausgeprägte Progesteronwirkung erkennen liess und welche die Östrogenwirkung am Cervixschleim – hohe Spinnbarkeit und die Fähigkeit, Farnkrautmuster zu bilden – aufhob, bei 30–32 mg; allerdings wiesen zwei Probandinnen nach 40 und 48 mg Ro 4-8347 und 1,9 mg bzw. 1,82 mg Äthinyl-Östradiol immer noch eine relativ hohe Spinnbarkeit des Cervixschleimes auf, nämlich 5 und 7 cm. Bei einem der beiden Fälle zeigte der Schleim beim Eintrocknen sogar noch eine schwache Arborisation.

Adresse des Verfassers: Prof. Dr. J. Nevinny-Stickel, Oberarzt, Universitätsfrauenklinik, Pulsstrasse 4–14, D-1000 Berlin 19.