

Minute ninausgeschweden werden kann.

Experimentelles Ovalbuminasthma unter AM 49/I, Kal. jodatum, Ringerlösung und völliger Unbe-

gung (Abb. 5).  
Vergleich der Mittelwerte für die einzelnen Versuchsgruppen und Registrierungen zeigt für die Atmungsfrequenzen während gleiche Werte für die Gruppen Kal. jodatum, Ringerlösung und Kontrolle. Die kritische Atmungszahl liegt gegenüber den Histaminversuchen etwas höher und die bellische Asthmaphase dauert bei Verwendung von Ovalbumin von der 6. bis zur 9. Minute. Die Meerschweinchen der Gruppe X (AM 49/I) erreichen interessanterweise erst ab der 10. Minute den Atmungsabfall auf ca. 50/min und konnten in dem Versuch bis 19 Minuten dem Ovalbuminspray ausgesetzt bleiben. Die Vergleichsbeobachtung ergab, gegenüber dem Histaminasthma, für alle vier Versuchsgruppen leichtere Anfälle des Asthmaanfalles.

Biologisch-statistische Analyse: (Assist. Dr. Müller-Settele.) Methode: Es werden die empirischen Häufigkeiten für die Anzahl der verbleibenden Tiere pro Minute Versuchsdauer mit der theoretisch zu erwartenden Häufigkeit  $\frac{n}{2}$  beiderseits des Medians (Zentralwert) mit Hilfe des  $\chi^2$ -Testes verglichen.

Durchführung: 1. Aufsuchen des Medians, 2. Bilden der  $\chi^2$ -Werte ( $\chi^2 = \sum \frac{(x_i - \frac{n}{2})^2}{\frac{n}{2}}$ ;  $\chi^2$  hat  $1 - 1$  Freiheitsgrade)

Versuchsgruppe Histaminasthma (Sommer):  
 $M = 2,5; \chi^2 = 140,70$

Versuchsgruppe Histaminasthma (Herbst):  
 $M = 3,5; \chi^2 = 79,07$

Versuchsgruppe Ovalbuminasthma:  
 $M = 5,5; \chi^2 = 187,56$

Die Werte sind signifikant für  $P = 0,001$ . Die Wirkung von Ovalbumin erwies sich somit in allen drei Versuchsanordnungen

als stärker als Oestriol-Orphan in den Händen  
Lemery und Filipp (1956) ist nicht leicht durchzuführen, da die Versuchsanordnungen und die verabreichte Menge AM 49/I (Einzel- und Gesamtgabe), Tiergewichte usw. zu unterschiedlich sind. Trotzdem sah auch Leonhartsberger, unter AM 49/I eine auffallende Herabsetzung bzw. ein Ausbleiben der Anfallbereitschaft seiner Meerschweinchen bei Auslösung des Ovalbuminasthmas; wogegen er für das Histaminasthma keine Unterschiede zwischen AM 49-behandelten und unbehandelten Tieren feststellen konnte. Tierexperimente mit Meerschweinchen (anaphylaktischer Schock und Arthusphänomen) unter Verwendung von Pferdeserum und AM 49 (Kleinsorge und Dornbusch [1954]) ergaben ebenfalls die Möglichkeit, günstig in das Geschehen einzugreifen. Interessant scheint uns, abschließend zu unseren Untersuchungen noch festzustellen, daß sowohl beim experimentellen Histamin- wie auch Ovalbuminasthma des Meerschweinchens ein eindeutiger Wirkungsunterschied zwischen AM 49 und Kalium jodatum sichtbar wurde, der in Anlehnung an zahlreiche tierexperimentelle und klinische Untersuchungen wahrscheinlich doch überwiegend dem Goldgehalt des Präparates zuzuschreiben sein dürfte (Kleinsorge und Dornbusch [1954, 1956], Findeisen [1955], Leonhartsberger [1954], Stepanitschitz und Schreiner [1954] u. a.).

Schrifttum: Berger, W. u. Hansen, K., in K. Hansen: Allergie, Verl. G. Thieme, Leipzig (1943). — Findeisen, D. G. R.: Therap. Gegenw., 94 (1955), S. 11. — Friebe, H. u. Bazold, N.: Arch. exper. Path. Pharmac., 217 (1953), S. 21. — Graessle-Brockhoff, F.: Einführung in die Pathologische Physiologie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1950). — Keszthelyi, M., Demény, P. u. Filipp, G.: Int. Arch. Allergy, 9 (1956), S. 116-122. — Kleinsorge, H. u. Dornbusch, S.: Med. Klin., 49 (1954), S. 1981. — Dies.: Referat am III. Europ. Kongress f. Allergologie, Florenz, 12. bis 15. 9. (1956). — Leonhartsberger, F.: Wiss. Zschr. Inn. Med., 33 (1954), S. 202. — Müller-Settele, A.: Zbl. Vet. Med. (1957), 3, S. 287. — Scheiffarth, F.: In: K. F. Beyer, Ergebnisse der medizinischen Grundlagenforschung, Verlag G. Thieme, Stuttgart (1956). — Stepanitschitz, G. u. Schreiner, E.: Wien. med. Woch., 104 (1954), S. 687.

Ansch. d. Verff.: Prof. Dr. med. vet. A. Kment, Physiolog. Inst. d. Tierärztlichen Hochschule, Wien, und Dr. med. H. P. Wistak, Wissenschaftl. Abt. d. Fa. Rhein-Chemie, Heidelberg.

DK 615/25 (92/59)

Ans der Universitäts-Frauenklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. Harald Siebke)

## Die Wirkung von Oestriol\*) bei Dysmenorrhoe, Entzündungen im weiblichen Genitale, Pruritus und Beschwerden der Klimax

von A. PUCK

Zusammenfassung: Oestriol ist im Gegensatz zu der bisherigen Anschauung ein Mittel der Hormontherapie. Es stimuliert die Zervix, die Vagina und die Vulva und macht keine Proliferation des Endometriums. Deshalb besteht bei der Menopause keine Blutungsgefahr. Anwendung von Oestriol. Es ist ein physiologisches, weibliches Sexualhormon. Oestriol hilft bei Behandlung von Dysmenorrhoe, Zervicitis, Colpitis, Ulkera in der Vagina, Pruritus, Vulva und Beschwerden der Klimax. Die Wirkung ist günstig beeinflusst.

Summary: In opposition to hitherto held concepts, oestriol is considered to be a therapeutic agent. It stimulates the cervix, the vagina, and the vulva, and causes no proliferation of the endometrium. Its application is therefore considered to be safe also during the menopause and entails no danger of haemorrhage. It is a physiological female sex hormone and is a useful aid in the therapy of certain kinds of dysmenorrhoea, cervicitis, colpitis, vaginal ulcers, pruritus of vulva, and climacteric complaints.

Résumé: Contrairement à la conception régnant à ce jour, l'oestriol constitue un remède thérapeutique. Il stimule le col utérin, le vagin et la vulve et n'entraîne pas de prolifération de la muqueuse utérine. De ce fait, il n'existe, dans la ménopause, pas de danger d'hémorragie après l'application d'oestriol. C'est une hormone génitale féminine physiologique. L'oestriol est utilisé dans le traitement de certaines formes de la dysménorrhée, de la cervicite et de la colpite, les ulcérations dans le vagin, le prurit vulvaire et les troubles de la ménopause qui trouvent heureusement leur remède.

\* Oestriol-Orphan in den Händen

Die chemische Konstitution des Follikelhormons konnte 1929 aufgedeckt werden. Butehandt und Doisy fanden Oestron im Harn. Später konnte Doisy das Oestradiol aus Schweineovarien gewinnen, während es Marrian 1930 gelang, das Oestriol aus dem Harn schwangerer Frauen zu isolieren.

Obgleich die Entdeckung des Oestriols 27 Jahre zurückliegt, wurde sein Einfluß auf die Genitalorgane der Frau nicht erkannt, und es blieb somit seine Bedeutung für die Praxis unbeachtet.

Das Oestradiol wurde dagegen als das weibliche Sexualhormon angesehen, weil es den stärksten Wachstumsreiz auf die Funktionalis des Endometriums ausübt; dies gelingt dem Oestron nur im geringen Maße und dem Oestriol überhaupt nicht. Dazu kommt die Beobachtung, daß stets mehr Oestriol als Oestradiol und Oestron im Urin ausgeschieden wird. Da das Oestriol wasserlöslicher ist als die beiden anderen Komponenten, folgerte man, daß das Oestriol das ausscheidungsfähige Endprodukt des Oestrogenstoffwechsels und bei der Frau unwirksam sei. Aus diesem Grunde enthalten fast alle handelsüblichen Follikelhormon-Präparate Oestradiol jedoch kein Oestriol.

Nun sahen wir bei dem chemischen Nachweis der einzelnen Oestrogene im peripheren Blut der Frau (13), daß die Menge des Oestriols im Blut in Beziehung gesetzt werden kann zu Veränderungen an der Zervix des Uterus. Frauen mit einem rigiden Kollum und dem klinischen Bild der Dysmenorrhoe hatten weniger Oestriol im Blut als die Frauen, die keine Beschwerden während der Regel hatten. Bei der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums fanden wir neben Oestradiol besonders viel Oestriol. Nun ist ja bei diesem Krankheitsbild die Weitstellung des Zervikalkanals ein Hinweis auf die Diagnose (18). So folgerten wir, daß auch das Oestriol biologisch wirksam sein müsse und stellten die Arbeitshypothese auf, daß das Oestriol Zervix, Vagina und Vulva stimuliert, also das Ausführungsrohr der Genitalorgane, während das Oestradiol seine Wirkung am Corpus uteri entfaltet.

Verfolgt man die Ausscheidungskurve der einzelnen Oestrogene im Harn, dann sieht man auch hier, daß das Oestriol an den rhythmischen Abläufen im Bereich der Genitalorgane teilnimmt (1). Im Intermenstrum haben wir charakteristische Veränderungen an der Zervix (8, 17) mit einem Gipfel der Oestriolausscheidung, ebenso finden wir es vermehrt in der zweiten Zyklushälfte und im besonderen Maße vor der Geburt in den letzten Monaten der Schwangerschaft (2, 7, 20), wenn sich der Uterus darauf vorbereitet, seinen Inhalt durch das weitgestellte Ausführungsrohr auszustößen. Diese Gedanken konnten wir mittlerweile in Tierversuchen (6, 15) sowie bei klinischen Untersuchungen (16) bestätigen. Neben der Feststellung, daß das Oestriol überhaupt wirksam ist, fanden wir, daß ein histologisch und histochemisch nachweisbarer Effekt bei der Frau in der Menopause schon nach 0,05 mg (fünf Tage lang täglich 0,01 mg) eintritt. Bei der Deutlichkeit der Ergebnisse kann angenommen werden, daß selbst noch geringere Mengen in ihrer Wirksamkeit nachgewiesen werden können. Diese Dosen liegen unter denen des Oestradiols, die notwendig sind, um Veränderungen an der Vagina zu erzielen. Daß das Oestradiol dieselben Veränderungen macht wie das Oestriol, beruht darauf, daß im Stoffwechsel der Oestrogene aus dem Oestradiol stets Oestriol wird. Aus dieser Reihenfolge könnte man sogar schließen, daß die erste Aufgabe der Oestrogene in Form des Oestradiols darin besteht, auf das Corpus uteri einzuwirken. Wenn dies geschehen ist, wird aus dem Oestradiol das Oestriol, das nun das Ausführungsrohr zum Wachstum anregt und seine Weitstellung bewirkt. In Intermenstrum mit der erhöhten Oestriol-Produktion dient diese Weitstellung der

Parametritis mit Dyspareunie. Durch die Wirkung auf die Vulva können die Kolpitis, die Ulzera in der Vagina sowie der Pruritus bei der Kraurosis der Vulva entstehen. Weil es im Blut in höherer Konzentration vorkommt, wird als das Oestradiol und Oestron, glaubt man, auch auf den Allgemeinzustand der Frau wirkt es erfolgreich bei Beschwerden in der Klimax. In der Menopause ist das Oestriol im Blut nur wenig nachweisbar. Es ist ein physiologisches Sexualhormon, es ist in kleinsten Mengen im Blut vorhanden und läßt auch in großen Dosen eine Proliferation des Endometriums vermissen, so daß keine Blutungsgefahr besteht. Die Behandlung von Frauen in der Menopause besteht aus der Gabe von Oestriol, ohne eine Verschiebung des Zyklus.

Unser Beobachtungsgut umfaßt 133 Frauen, die in einem Zeitraum von 1 Jahr behandelt und kontrolliert wurden.

Behandelte Pat. mit noch nicht ausreichender Beobachtungsgut Pat., die offenbar nur die Beratung der Klinik wollten, um die Behandlung des Hausarztes zurückkehrten  
Zahl der Pat. mit erfolgreicher Behandlung  
Zahl der Pat. ohne Besserung

Bei den 95 zur Beurteilung gelangten Pat. fielen auf:

	mit Erfolg behandelt
die Kolpizitis, Zervizitis, Parametritis	25
den Dekubitus	16
den Pruritus	15
die Dysmenorrhoe	28
Endometritis	7
Beschwerden in der Klimax	16
<b>Gesamt</b>	<b>107</b>

Insgesamt erfolgreich behandelte Krankheitsbilder  
Behandlung ohne Besserung  
Zur Beurteilung stehende Krankheitsbilder

Die Zahl 107 bei 88 mit Erfolg behandelten Frauen zeigt sich daraus, daß mehrere Krankheitsbilder bei einer Patientin gleichzeitig vorhanden waren.

So hatten 5 Frauen neben dem Pruritus eine Endometritis, 2 Pat. neben der Endometritis ebenfalls eine Kolpitis, von den 16 Frauen mit klimakterischen Beschwerden hatten 12 eine Kolpitis, einen Dekubitus oder einen Pruritus.

Die einzelnen Krankheitsbilder lassen sich bezogen auf die Zahl der Fälle, dem Alter der Frauen, der erfolgten Einzelgabe Ovestin und dem Wirkungseintritt nach der Behandlung folgendermaßen aufteilen:

**Kolpitis und Zervizitis**

Zahl der Pat.	Alter	Einzelosis	Wirkung
26	42-76 J. 22-32 J.	0,01 mg tgl.	
E. B. 25	22	3	od. 0,25 mg tgl. od. 1 mg als Injekt. jeden 3. Tag entspr. der Ausdehnung des Krankheitsbildes.
O. B. 1		1	

**Dekubitus (Ulzera in der Vagina bei Pessarträgern)**

Zahl der Pat.	Alter	Einzelosis	Wirkung
16		1 mg als Inj. jeden 3. Tag oder 0,25 mg tgl. oder 0,01 mg tgl. entspr. der Ausdehnung des Krankheitsbildes	
E. B. 16	53-76 J.		
O. B. -			

**Pruritus der Vulva (Kraurosis und Leukoplakie der Vulva)**

Zahl der Pat.	Alter	Einzelosis	Wirkung

Zahl.  
E.  
o.  
E. B.  
o. B.  
16  
sch.  
hanc.  
diese  
Depr.  
Maß.  
bleib.  
Zeit.  
Foll.  
einfl.  
beft.  
Di.  
ein.  
191.  
Hori.  
daß.  
Vul.  
Klin.  
ver.  
Oes.  
Mör.  
Gei.  
ein.  
den.  
als.  
sind.  
Def.  
A.  
16.  
gen.  
Oes.  
für.  
der.  
Hyg.  
unc.  
Me.  
Oes.  
rig.  
Fol.  
spr.  
das.  
Pe.  
Me.  
Ko.  
eir.  
er.

um ein klares, glasiges Sekret. Es stört die Frau selten, zumal es nach zwei bis drei Tagen auch bei fortgesetzter Behandlung nachläßt.

Es ist erwiesen, daß der Pruritus der Vulva auf dem Boden der Kraurosis oder der Leukoplakie durch einen Mangel an Östrogenen entsteht (9). Da wir auch hier bemüht sein müssen, die Behandlung mit Oestradiolpräparaten zu vermeiden, hat man immer wieder versucht, den Juckreiz rein symptomatisch zu beseitigen. Das Oestriol bietet nun die Möglichkeit einer spezifischen Behandlung ohne die Gefahren, die mit dem Oestradiol durch Proliferation des Endometrium entstehen können.

Die Behandlung klimakterischer Beschwerden und unangenehmer Begleitsymptome vor und während der Regel: Hitzewallungen, Angstgefühle, Kopfschmerzen, Übelkeit und Depressionen hat sich durch die Beobachtung ergeben, daß z. Z. der Regel der Oestriolspiegel im Blut ebenso absinkt wie in der Menopause. Analysen von Ovarialtotalextrakten — diese werden bei den erwähnten Symptomen empfohlen — ließen vermuten, daß deren Wirkung durch ihren Gehalt an Oestriol mitbedingt wird. In Tierversuchen konnten wir beim Vergleich von Totalextrakten mit Oestriol die gleichen histochemisch faßbaren Ergebnisse erzielen (6). Die Therapie mit 0,01 mg täglich oder bei Bedarf und bei ganz schweren Fällen mit 0,25 mg täglich sind die natürlichen Folgerungen aus diesen Beobachtungen, und in der Tat hat der Erfolg nach Zuführung von Oestriol auch bei diesen Beschwerden unsere Vermutung, daß wir mit dem Oestriol helfen können, bestätigt.

Die geringe Zahl der beobachteten Fälle läßt noch keinen signifikanten Beweis zu; in Verbindung mit den eindeutigen histologischen und histochemischen Ergebnissen nach Oestriolzuführung, glauben wir aber zu der Publikation berechtigt zu sein. Ihr Sinn liegt in erster Linie in der Aufforderung, unsere Mitteilungen nachzuprüfen, damit bald ein größeres Beobachtungsgut vorliegt.

Schrifttum: 1. Brown, J. B.: Lancet (1955), S. 320. — 2. Derz.: Lancet (1956), S. 704. — 3. Butsmandt, A.: Naturwiss., 17 (1929), S. 479; Zsch. angew. Chemie, 45 (1932), S. 635. — 4. Dolry, E. A., Velez, C. D. u. Thayer, S.: Amer. J. Physiol., 90 (1929), S. 329. — 5. Dolry, E. A., MacCorquodale, D. W. u. Thayer, S. A.: J. Biol. Chem., 115 (1936), S. 435. — 6. Höbner, K. A. u. Puck, A.: Zbl. Gynaek. im Druck. — 7. Koller, T. u. Leuthardt, F.: Zbl. Gynaek., 66 (1942), S. 6. — 8. Kühnel, H. J.: Geburtsh. Frauenhk., 46 (1956), S. 651. — 9. Labhardt, A.: Biol. u. Path. d. Weibes. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Jansbruck-München-Wien (1955), Bd. IV, Gynaek. Teil I, S. 25 u. S. 69. — 10. Marrian, G. F.: Biochem. J., 24 (1930), S. 435. — 11. Noack, H.: Geburtsh. Frauenhk., 17 (1957), S. 37. — 12. Puck, A.: Landst., 28 (1952), S. 31. — 13. Derz.: Klin. Wochschr., 35 (1957), S. 808. — 14. Puck, A. u. Hübner, K. A.: 31. Tagung d. Dtsch. Gesellsch. f. Gynäk., — 15. Dies.: Acta endocrinol. (Kopenh.), 22 (1956), S. 191. — 16. Puck, A., Korte, W. u. Hübner, K. A.: Dtsch. med. Wochschr. im Druck. — 17. Rauscher, H.: Geburtsh. Frauenhk., 16 (1956), S. 220. — 18. Schröder, R.: Gynäkologie, Berlin, Springer (1954), S. 108. — 19. Tietze, K.: In Biol. u. Path. d. Weibes. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Jansbruck-München-Wien (1953), Bd. II, Allg. Teil 2, S. 577. — 20. Wenner, R.: Zbl. Gynaek., 85 (1941), S. 268.

Die Firma N. V. Organon-Oss-Holland stellte uns freundlicherweise das Oveslin zur Verfügung.

Ansch. d. Verfl.: Priv.-Doz. Dr. med. A. Puck, Oberarzt der Univ.-Frauenklinik, Bonn, Venusberg.

DK 618.173/175 - 085.361.651

...sichtige Behandlung  
...Besserung  
...Frauen mit eindeutigen klimakterischen Be-  
...den, von denen 12 aus anderen Gründen zur Be-  
...kamen, verloren ihre Hitzewallungen oder konnten  
...leichter ertragen. Schwindelgefühle, Kopfschmerzen und  
...pressionen ließen nach oder störten nicht mehr in dem  
...wie früher das Allgemeinbefinden. Täglich eine Ta-  
...zu 0,01 mg reicht aus; diese Menge kann über lange  
...genommen werden, ohne daß man wie bisher bei den  
...likelhormonpräparaten eine Nebenwirkung durch Be-  
...mung des Endometriums mit anschließender Blutung  
...müß.  
...Diskussion: Die erwähnten Erkrankungen entstehen durch  
...nicht ausreichendes Angebot von Follikelhormon (9, 11,  
...Die Therapie erfordert demnach die Zuführung dieses  
...hormons. Bei der Dysmanorrhoe besteht dabei die Gefahr,  
...der Zyklus in seinem Ablauf gestört wird. Pruritus der  
...und Dekubitus der Vagina betreffen Frauen in der  
...mit oder in der Menopause ebenso wie die Kolpitis  
...nahm. Hier scheuen wir vor der Anwendung von  
...adiolpräparaten zurück, weil mit ihnen immer die  
...igkeit der Proliferation des Endometriums und damit die  
...der Blutung verbunden ist. Da sich diese Frauen in  
...rebsgefährdeten Alter befinden, muß abradiert wer-  
...die Blutung selbst nicht schon so stark ist, daß sie  
...einen Eingriff verlangt (12). Aus diesen Gründen  
...bisher nur beschränkt in der Lage, das hormonale  
...durch Gabe von Oestradiolpräparaten auszugleichen.  
...er's verhält es sich mit dem Oestriol. Tierversuche  
...sowie histologische und histochemische Untersuchun-  
...der Klinik (16) haben eindeutig gezeigt, daß das  
...im Gegensatz zum Oestradiol keinen Wachstumsreiz  
...Endometrium bedeutet. Es regt aber die Proliferation  
...Zervixdrüsen an und bewirkt durch Auflockerung und  
...Hyperämie des Bindegewebes das „Weichmachen der Zervix“  
...auf das Öffnen des Muttermundes. Ebenso wird aus dem  
...Menopause-Epithel der Vagina unter der Einwirkung des  
...ein geschichtetes, ausgereiftes Plattenepithel. Eine  
...de Zervix und eine Kolpitis auf der Grundlage eines  
...likelhormonmangels müssen demnach auf das Oestriol an-  
...schen. In gleicher Weise heilt nach Gabe von Oestriol  
...Konus in der Vagina ab, denn die Frauen, die ein  
...tragen, sind gewöhnlich in der Klimax oder in der  
...pause. Seine Anwendung bei Schwierigkeiten der  
...itation durch eine zu enge Vagina oder durch  
...zu engen Introitus hat sich ebenfalls als vorteilhaft  
...en. Nach Lösen von Stenosen in der Vagina sorgt es