

Brehm, Albrecht

Forschung und Praxis

## Untersuchungen zur lokalen Kontrazeption

Fall 6: Frau E. M., 47 Jahre alt, hatte nach Karzinom-Operation mehrere Injektionen eines Zytostatikums intravenös erhalten. Bei einer Injektion wurde etwas paravenös gespritzt, was zu einer raschen Rötung und schmerzhaften Schwellung führte. Die Injektionsstelle wurde sofort umspritzt und in den folgenden Tagen mit DC behandelt. Nach einer Woche war das Infiltrat fast völlig zurückgebildet.

Bei Tendovaginitiden und Bursitiden erreichten wir mit Ruhigstellung der betroffenen Gliedmaßen und täglichen DC-Einreibungen eine baldige Besserung der Beschwerden.

VII. Vorbeugung und Behandlung von *Striae gravidarum* interessierten uns besonders, hier stießen wir jedoch auf zuvor nicht erwartete Schwierigkeiten, da die meisten der in Frage kommenden Patientinnen die verordneten zweimaligen Einreibungen mit DL täglich über mehrere Monate nicht konsequent durchführten. Bei fünf Frauen, die der Verordnung folgten, kam es zu keinerlei Striabildung, bei sechs Mehrgebärenden, die von früher Striae aufwiesen, zeigte sich keine Verschlechterung. Diese Zahlen erscheinen uns jedoch zu gering, um ein Urteil über die Striae-Prophylaxe mit lokal appliziertem Digitoxin zu geben.

## Zusammenfassung

Es wird über die Anwendung von Digitoxin in Form der Präparate Ditaven-comp.-Creme und Ditaven-Lotio in der Frauenheilkunde in 666 Fällen berichtet. Die Präparate wurden dort angewandt, wo es uns vertretbar und sinnvoll erschien. In den meisten Fällen konnten wir gute bis sehr gute Erfolge verzeichnen. Die erforderliche Applikation wurde jedoch immer regelmäßig ausgeführt. Zu einer eindeutigen Beurteilung fehlen uns die notwendigen Vergleichskollektive, da wir in der Praxis ja nicht einen Teil der Patientinnen unbehandelt lassen können. Auch bei kritischer Einstellung zu den erhobenen Befunden und Behandlungsergebnissen ha-

ben wir jedoch soviel gute Resultate mit den Präparaten DC und DL in Praxis und Klinik zu verzeichnen, daß wir in ihnen eine echte wirkungsvolle Bereicherung unserer Therapie sehen und nicht auf sie verzichten möchten.

## Literatur

- (1) Baron, H.: Chirur. 12: 160 (1940).
- (2) Weiss, R. F.: Lehrbuch der Phytotherapie, 2. Auflage, Hippokrates, Stuttgart 1960.
- (3) Wasilewski, A.: Med. Klinik 60: 2028 (1965).
- (4) Meyer, H. H.: Die experimentelle Pharmakologie, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin, 1936.
- (5) Repke, K.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 1958: 233, 261, 271; 1959: 237, 273.
- (6) Dadlez, J., P. Kubikowski: Pharmacologia, PZWL-Warschau 1964.
- (7) Enekel, H. J., F. Leitner: Ärztl. Forsch. 9: 304 (1969).
- (8) Poeplau, P., H. Herzhoff: Chirurg 1968: 293.
- (9) Krieger, K.: Therapiewoche 18: 1860 (1968).
- (10) Hermann, W.: Zahnärztl. Welt / Reform 69: 718 (1968).
- (11) Krauss, G.: Ärztl. Praxis 21: 675 (1969).
- (12) Wernsdorfer, G.: Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 44: 353 (1969).
- (13) Herger, R. G.: Med. Welt 20 (N. F.): 1183 (1969).
- (14) Dietrich, E.: Fortschr. Med. 87: 1039 (1969).
- (15) Bornhaupt, E.: Zschr. Allg. Med. Landarzt 45: 874 (1969).
- (16) Wasilewski, A.: Wien. Med. Wschr. 119: 850 (1969).
- (17) Birkholz, H. U.: Zeitschr. Allg. Med. Landarzt 46: 1036 (1970).
- (18) Weber, K. H.: Prakt. Arzt 23: 1185 (1970).
- (19) Heinke, E.: Ärztl. Praxis 23: 2871 (1971).
- (20) Gosemärer: Ärztl. Praxis 23: 3451 (1971).
- (21) Hilgert, A.: Ärztl. Praxis 22: 3639 (1970).
- (22) Glatthaar, G. W.: Therapiewoche 20: 2334 (1970).
- (23) Bornhaupt, E.: Zschr. Allg. Med. Landarzt 46: 1354 (1970).
- (24) Berghaus, H. et al.: Med. Welt 22: 314 (1971).
- (25) Dietrich, E.: Fortschr. Med. 89: 441 (1971).
- (26) Heinke, E.: Zschr. Therapie 6: 361 (1971).
- (27) Penner, K.: Therapiewoche 21: 2702 (1971).
- (28) Eitz, v.: im Druck.
- (29) Keller, J.: Zentralblatt Gynäkolog. 93: 251 (1971).

(Anschrift der Verf.: Dr. Ulrich Kleiner und Dr. Norbert Lohmann, 545 Neuwied 1, Stadtkrankenhaus.)

## Untersuchungen zur lokalen Kontrazeption

H. Brehm, I. Albrecht

Aus der Frauenklinik des Städt. Krankenhauses Köln-Holweide (Chefarzt: Prof. Dr. H. Brehm)

Wenn man heute über Empfängnisverhütung spricht, so erwähnt man die chemische intravaginale Verhütung meist nur am Rande. Da es sich hierbei aber um eine wenig kostspielige, gut durchschaubare, leicht anwendbare und in weiten Kreisen unserer Bevölkerung bekannte und angewandte Methode handelt, haben wir Versuche unternommen, ein möglichst sicheres Mittel zu finden. Ein weiterer, nicht zu vernachlässigender Vorteil der lokal applizierbaren Spermizide liegt darin, daß sie nicht wie die Pille oder das Intra-Uterinpessar in die zur Zeit allgemein übliche Polemik einbezogen sind.

Die Forderungen, die an die lokale Kontrazeption zu stellen sind:

1. Das Mittel muß verhindern, daß die Spermien unmittelbar in den Zervikalkanal eindringen, so daß sie mit der spermiziden Substanz in Berührung kommen müssen.

2. Der Wirkstoff muß eine ausreichend spermizide Potenz besitzen.

3. Die lokale und allgemeine Verträglichkeit aller Ingredienzien, sowohl akut wie chronisch, muß gewährleistet sein.

4. Das Mittel soll leicht applizierbar sein.

Darüber hinaus sind die

5. Auflösegeschwindigkeit und Verteilung der Wirkstoffe und

6. die Haftfähigkeit in der Vagina, die Stabilität des kontrazeptiven Scheideninhaltes und die Zähigkeit der Trägersubstanzen von nicht zu unterschätzender Wichtigkeit.

Hinzu kommen noch:

7. Die Haltbarkeit

8. die Verpackung und

9. die leichte Transportierbarkeit.

## Untersuchungen zur lokalen Kontrazeption

Die Prüfung lokaler kontrazeptiver Methoden erfolgt in vitro, im Tierversuch und schließlich am Menschen.

Die Ergebnisse der Laborversuche können nur bedingt eine Aussage über die schwangerschaftsverhütende Wirksamkeit geben, denn es ist unmöglich, die Verhältnisse während des Koitus im Labor nachzuvollziehen. Insbesondere werden bei den allgemein üblichen in vitro-Prüfungen sowohl das Verteilungsvermögen als auch die Viskosität der Präparate außer acht gelassen. Neben der spermiziden Wirkung sind aber diese beiden Faktoren für die Effektivität eines chemischen, lokalen Empfängnisverhütungsmittels von ausschlaggebender Bedeutung.

Die kontrazeptive Wirksamkeit wird — beim Menschen — durch die Versager (= Graviditäten) in 100 Frauenjahren ermittelt (Pearl-Index). Dies ist eine umständliche, zeitraubende, sehr unsichere und vielen nicht zumutbare Methode. Wir haben uns daher eine andere Prüftechnik überlegt:

**Eigene Prüftechnik und deren Begründung**

Voraussetzung für den evtl. Eintritt der Gravität ist, daß pulsiv bewegliche Spermien vorübergehend im Zervixschleim vorhanden sind. Findet man — wenn alle Voraussetzungen für eine Spermienpenetration erfüllt sind — bei Anwendung eines lokalen Kontrazeptivums keine Spermien im Zervixschleim, so läßt dies auf eine ausreichende Wirksamkeit des Mittels schließen. Umgekehrt zeigen Spermien im Zervixschleim den Mißerfolg der lokalen Kontrazeption an (ohne daß es deshalb unbedingt zur Konzeption kommen muß, da z. B. keine befruchtete Eizelle vorhanden ist).

Von entscheidender Bedeutung ist, daß derartige Versuche nur in der Phase des Zyklus durchzuführen sind, in der von seiten der Zervix die Voraussetzungen für eine Konzeption gegeben sind! Als geeignete Zeit für die Beobachtung kommt also nur die präovulatorische Phase in Betracht, während der der Zervixschleim typische Merkmale zeigt: Seine Menge, Spinnbarkeit und Kristallisationsfähigkeit nehmen zu, während seine Viskosität abnimmt (1, 2, 3, 4, 5). In dieser Zeit besteht für Spermien eine maximale Durchlässigkeit des Mucus.

Die Veränderungen werden durch den Anstieg des Östrogenspiegels hervorgerufen (1, 2, 6). Entsprechende Umwandlungen des Zervixschleims können auch durch orale oder parenterale Verabreichungen von Östrogenen induziert werden, wie wir durch Vorversuche ermittelt haben (1, 2, 7).

Um die optimalen Versuchsbedingungen herzustellen und die Probandin gleichzeitig vor einer unerwünschten Schwangerschaft zu schützen, erhielten unsere weiblichen Versuchspersonen während der Zeit der Versuche den normophasischen Ovulationshemmer Ovanon®. Die ersten sieben Tabletten des Präparates enthalten lediglich 0,08 mg Mestranol.

Da der Mucus für Spermien vom 5. Tag der Medikation an durchlässig ist (2), wurden die Versuche vom 5. bis zum 8. Medikationstag durchgeführt; am 8. Tag immer vor der Einnahme der ersten gemischten Tablette. (Es entspricht dies meist dem 9.–12. „Zyklustag“, wenn vom ersten Blutungstag an gerechnet wird).

Zur Verhinderung der unmittelbaren Ejakulation der Spermien in den Zervixschleim wird zur Anwendung bei der Frau ein zusätzliches mechanisches Mittel, meist das Scheidendiaphragma empfohlen. Scheidendiaphragmen sind aber in Deutschland weitgehend unbekannt oder sogar unbekannt. Es ist daher neben der spermiziden Substanz eine weitere Komponente möglichst hoher Zähigkeit zu fordern, die sich als mechanischer Schutz vor den Muttermund legt.

Schließlich soll das Antikonzipiens weitgehend unabhängig von den jeweils in der Vagina herrschenden Verhältnissen (z. B. Feuchtigkeit, Form, Größe) möglichst rasch und möglichst lange seine protektive Funktion entfalten.

Aufgrund guter Berichte hofften wir in dem ungarischen Präparat „C-Film“ ein Mittel gefunden zu haben, das unsere Wünsche erfüllt. Seine Trägersubstanz sollte sich schon bei Anwesenheit einer ganz geringen Menge Feuchtigkeit in einen sehr zähen, den Muttermund verschließenden Schleim verwandeln, und seine spermizide Substanz sei von hoher Potenz.

Schon aus der Bezeichnung geht hervor, daß dieses Präparat in Form von dünnen Plättchen hergestellt wird; das quadratische Plättchen hat eine Seitenlänge von 4 cm und ist wasserlöslich. Angaben

über seine chemische Zusammensetzung wie auch die Formel der spermiziden Substanz wurden uns vom Hersteller (Dr. Hotay, Budapest) nicht gemacht. In Ungarn findet sich dieses Präparat bereits im Handel und ist gut verträglich.

Der C-Film kann sowohl vom Mann als auch von der Frau angewandt werden, indem er über das feuchte Glied gelegt und/oder auf die Portio vaginalis appliziert wird.

Ein weiteres Präparat wurde uns von der Firma Patentex GmbH Frankfurt zur Verfügung gestellt. Die Versuchsmuster bestanden aus verschiedenen großen Ovula, die als spermiziden Wirkstoff 75 mg p-nonylphenoxypolyäthoxyäthanol enthielten. Die Trägersubstanz schmilzt bei Körpertemperatur, ist außerdem wasserlöslich und bildet bei Anwesenheit von Feuchtigkeit einen zähen Schaum. Es wird ein pH von etwa 4,5 eingestellt. Beide Substanzen werden seit Jahrzehnten beim Menschen angewandt und sind gut verträglich. Die Versuchsbezeichnung der Muster lautet „P 77“<sup>1</sup>.

**Versuchspersonen, Anzahl und Ablauf der Versuche**

Für die Versuche stellten sich 23 Paare zur Verfügung. Drei der Frauen hatten bereits Kinder geboren. Insgesamt konnten 130 Versuche mit den beiden Präparaten ausgewertet werden. Hiervon entfallen 100 auf „P 77“ und 30 auf „C-Film“.

„P 77“ wurde 44mal der Gebrauchsanweisung entsprechend angewandt, 56mal wurden entweder reduzierte Wirkstoffmengen benutzt (27mal  $\frac{1}{2}$  Ovulum, 18mal  $\frac{1}{4}$  Ovulum) oder die Wartezeit von 10 Minuten nach der Applikation nicht eingehalten (11 Versuche). Weiterhin wurde in 27, nicht in obiger Zahl enthaltenen Versuchen die Dauerverträglichkeit und die Auflösungs geschwindigkeit von „P 77“ geprüft.

„C-Film“ wurde 7mal nur vom Mann auf die Glans gelegt, 9mal nur von der Frau möglichst hoch in die Vagina appliziert und 14mal von beiden Partnern angewandt.

Die Versuchspersonen fanden sich an den besprochenen Tagen des medikamentös stimulierten Zyklus ein. Sie applizierten die Versuchspräparate und führten einen Koitus durch. Um sowohl diejenigen Spermien zu erfassen, die nicht oder nur mangelhaft mit dem Spermizid in Berührung gekommen waren und deshalb ungehindert im Mukus vordringen konnten (Fortbewegungsgeschwindigkeit etwa 2 mm pro Minute im östrogenstimulierten Zervixschleim (7)), als auch solche Samenzellen, die durch den ansaugenden Effekt des erregten Uterus passiv in den Zervikalkanal gelangt sein konnten (11), wurden bereits 5 bis spätestens 12 Minuten nach dem Verkehr folgende Untersuchungsproben auf dem gynäkologischen Untersuchungsstuhl entnommen:

- Mit Hilfe einer Platinöse: aus der Vagina;
- nach sorgfältigem Abtupfen der Portio vaginalis mit Hilfe einer Öse: vom Os externum;
- mit Hilfe einer Öse bzw. einer Knopfkanüle: aus dem Zervikalkanal in  $1\frac{1}{2}$  bis 2 cm Tiefe.

Die Entnahmen wurden auf Objektträgern mit einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung vermischt, mit einem Deckglas abgedeckt und sofort bei 360facher Vergrößerung betrachtet. Außerdem wurde eine weitere Probe aus der Mitte des Zervikalkanals zum Nachweis der Östrogenstimulierung des Zervixschleims auf einen Objektträger verstrichen und nach dem Trocknen zur Prüfung der Arborisation unter dem Mikroskop betrachtet.

**Ergebnisse****I. P 77**

Bei der Prüfung des Präparates „P 77“ konnten in keiner der je 3 Entnahmen bewegliche Spermien nachgewiesen werden, sofern die volle Wirkstoffmenge (= 44 x) vorschriftsmäßig angewandt worden war.

In der Vagina waren 1mal keine und sonst stets immobilisierte Spermien nachzuweisen; am os externum waren nur in 4 der 44 Proben (9,1%) unbewegliche Samenzellen vorhanden; in keiner der Proben aus dem Zervikalkanal wurden Spermien beobachtet, selbst wenn die Wirkstoffmenge reduziert worden war oder die Wartezeit von 10 Minuten nicht eingehalten wurde.

<sup>1</sup>) Das endgültige Präparat wird als „Patentex oral“ in den Handel kommen.

## Untersuchungen zur lokalen Kontrazeption

War die Hälfte der Wirkstoffmenge ( $= 27 \times$ ) mit der vorgeschriebenen Wartezeit angewandt worden, konnten ebenfalls niemals lebende Spermien vorgefunden werden. In allen Proben aus der Vagina und in 4 der Entnahmen vom os externum (14,9%) fanden sich stets nur unbewegliche Spermien. Im Zervikalkanal fanden wir nie Spermien.

War nur ein Viertel der Wirkstoffmenge ( $= 18 \times$ ) benutzt worden, so zeigten sich schlechtere Ergebnisse: in der Vagina waren keine oder nur immobilisierte Spermien sichtbar. Am os externum wurden aber 5mal (27,7%) unbewegliche Spermien und einmal (5,5%) propulsiv bewegliche Spermien nachgewiesen. Jedoch auch hierbei fanden sich nie Spermien im Zervikalkanal.

Hatte der Verkehr sofort nach der Applikation ( $= 3 \times$ ) stattgefunden, so waren sowohl in der Vagina als auch am os externum leblose Spermien nachweisbar, jedoch auch hier keine Spermien im Zervikalkanal.

Nach über zweistündiger Wartezeit ( $= 8 \times$ ) bis zum Verkehr enthielten alle Entnahmen aus der Vagina und zwei Proben, die vom os externum entnommen wurden, unbewegliche Samenzellen. Innerhalb des Zervikalkanals auch hier wiederum keine Samenzellen. Während der Versuche beobachteten die Paare eine Reihe störender Nebenerscheinungen: Bei  $\frac{2}{3}$  aller Versuche (66%) mit den Ovula „P 77“ empfand wenigstens einer der beiden Partner das entstehende Wärmegefühl als unangenehm. Von 6 Paaren wurde schon ein im Handel befindliches Spermizid (Patentex Spray-Schaum) zu Vergleichszwecken angewandt und übereinstimmend festgestellt, daß die Wärmeentwicklung bei diesem Mittel erheblich geringer ist.

Ein Drittel der Versuchspersonen fühlte sich (zu Beginn der Versuchsreihe) durch zu starke Schaumentwicklung (34%) bei der Anwendung der Ovula negativ beeinträchtigt. In 18% der Versuche entstand zu viel „Schmiere“ (d. h. zu wenig Schaum). Durch den entstehenden Fluor wurde in 11% der Fälle die Reibung während des Verkehrs zu stark herabgesetzt. Durch Änderung des Mischungsverhältnisses konnte die Schaumentwicklung verringert werden, so daß im weiteren Verlauf der Untersuchungen keine Beanstandungen mehr vorkamen.

## II. C-Film

Wurde das Präparat „C-Film“ angewendet ( $= 30 \times$ ), so fanden sich in allen Proben aus der Vagina Spermien; in 10 der 30 Fälle bewegten sich die Samenzellen noch, in einem weiteren Fall fanden sich darüberhinaus sogar propulsiv bewegliche Spermien in der Vagina.

Nahezu die Hälfte der Entnahmen vom os externum (14) enthielten unbewegliche Spermien, während in den übrigen Fällen keine Spermien nachzuweisen waren.

Das Sekret aus dem Zervikalkanal enthielt in 9 Fällen bewegliche Spermien, 5 dieser Fälle zeigten sogar propulsiv bewegliche Spermien!

Den häufigsten Anlaß zu Klagen bei „C-Film“ gab seine Eigenschaft, in feuchtem Zustand leicht zu kleben und sich zusammenzurollen: 17% der Versuchsteilnehmer empfanden es als schwierig, den „C-Film“ vorschriftsmäßig anzuwenden. 10% der weiblichen Teilnehmer und 13,3% der männlichen Versuchspersonen hielten den angewandten „C-Film“ für zu „glitschig“.

## Diskussion

Zwischen dem Vorfinden propulsiv beweglicher Spermien im Zervixschleim und dem Eintritt einer Konzeption ist ein positiver Zusammenhang zu sehen.

Für das Eindringen der Spermien in den Zervikalkanal trotz Anwendung eines lokalen Kontrazeptivums sind verschiedene Erklärungen denkbar:

- a) der Penisstoß, der der Ejakulation vorausging, verdrängt den spermiziden Schutzfilm vom os externum (das Mittel war zu wenig zäh)
- b) das os externum war von Anfang an nicht mit dem Spermizid bedeckt (das Mittel war zu gering dosiert)
- c) Spermien gelangen passiv durch die Kontraktionen des erregten Uterus in den Zervikalkanal. (Falls die Spermien im Zervixschleim noch leben, war das Mittel zu wenig spermizid).

Es besteht die weitere Möglichkeit, daß eine gewisse Menge der spermiziden Substanz in den Zervixschleim diffundiert und dort erst die Spermien schädigt. Diese Möglichkeit wurde aber nicht geprüft.

Das Präparat „P 77“ weist eine sichere spermizide Aktivität auf. Es vermochte innerhalb kurzer Zeit alle Spermien in der Vagina zu immobilisieren. Es fanden sich am os externum nur einmal propulsiv bewegliche Samenzellen und dies nur bei Anwendung von  $\frac{1}{4}$  Ovulum, ein Beweis für den großen Sicherheits-Spielraum des Präparates.

Da bei der Verwendung verringerter Wirkstoffmengen häufiger unbewegliche Spermien im Schleim des os externum nachzuweisen waren, ohne daß in höheren Abschnitten Spermien zu finden waren, kann geschlossen werden, daß diese Menge gerade noch ausreichte. Auch die Versuche mit verkürzter oder verlängerter Wartezeit ergaben häufiger unbewegliche Spermien in den unteren Bereichen des Zervikalkanals.

Es ist anzunehmen, daß in beiden Fällen der Abweichung von der Gebrauchsanweisung das Risiko der Empfängnis erhöht ist. Wird nur ein Teil der vorgeschriebenen Menge angewandt, so bildet sich ein dünnerer bzw. weniger ausgedehnter Schutzfilm. Bei verkürzter Wartezeit hat sich das Ovulum erst zu einem Teil aufgelöst, bei verlängerter Wartezeit ist die Zähigkeit der spermiziden Masse durch die stärker werdende Verdünnung mit Scheideninhalt vermindert.

Verglichen mit dem oben beschriebenen Präparat erwies sich „C-Film“ als weit weniger spermizid wirksam. Bei einem Drittel aller Versuche wurden in der Vagina bewegliche oder sogar propulsiv bewegliche Spermien vorgefunden. „C-Film“ kann die Spermien in der Vagina also nicht sofort abtöten. Solange aber hier lebende Spermien vorhanden sind, besteht die Möglichkeit eines Vordringens in den Zervikalkanal mit seinem für die Spermien optimalen Milieu.

Beunruhigend ist die große Zahl von Samenzellen, die in den höheren Abschnitten des Zervikalkanals entdeckt wurden (5mal propulsiv bewegliche, 4mal bewegliche, 2mal unbewegliche). Dieser Befund deutet darauf hin, daß „C-Film“ neben seinem Mangel an spermizider Aktivität auch nicht die ausreichende Fähigkeit besitzt, die Portio vaginalis mit einem schützenden Film zu überziehen — der mechanische Schutz ist also auch nicht gewährleistet.

Die weiter oben genannten Erklärungsversuche für das Eindringen der Spermien in den Mucus gelten auch hier.

Die vorliegende Untersuchung kann keine Zahlenangaben über die Versagerquote (Pearl-Index) der geprüften Produkte machen. Selbst wenn angenommen wird, propulsiv bewegliche Spermien in der Mitte des Zervikalkanals könnten eine Eizelle schließlich erreichen, so muß das nicht bedeuten, daß eine Schwangerschaft resultiert.

## Zusammenfassung

Mit Hilfe von Post-koital-Tests wurden zwei neue Spermizide geprüft. An den Untersuchungen beteiligten sich 23 Paare. Fünf bis spätestens zwölf Minuten nach dem Koitus wurden Proben aus der Vagina, vom os externum und aus dem Zervikalkanal in  $1\frac{1}{2}$  bis 2 cm Tiefe entnommen.

Das eine Spermizid („P 77“) verhinderte jedesmal das Eindringen von Spermien in die tieferen Schichten des Zervikalkanals. Die große Zahl beweglicher Samenzellen, die bei der Anwendung des zweiten Mittels („C-Film“) in den tiefen Schichten des Mucus vorgefunden wurde, ist beunruhigend.

(Anschrift f. d. Verf.: Prof. Dr. med. Herbert Brehm, Städt. Krankenhaus Holweide, 5 Köln 80, Neufelderstr. 32.)