

## Die Pregnandiolbestimmung als Mittel zur Empfängnisregelung

von ROSE REIMANN-HUNZIKER und WERNER WILD

**Zusammenfassung:** Es wird eine neuartige Methode zur Bestimmung der Funktionstüchtigkeit des Gelbkörpers beschrieben, die auf einer begrenzten Pregnandiolbestimmung mit einem festen Empfindlichkeits-Schwellenwert beruht ( $4 \pm 0,5$  mg Pregnandiolglucuronid pro Tag entsprechend  $2,4 \gamma$  Progesteron pro ccm Blut). Nicht die Ovulation, sondern das Vorliegen eines funktionstüchtigen Corpus luteum ist das Kriterium für die postovulatorische empfängnisfreie Zeit, die sich durch die beschriebene Methodik mit größter Sicherheit feststellen läßt.

Diese Methodik wurde von 128 Ehepaaren während total 758 Menstruationszyklen praktisch angewendet. Es erfolgten gleichzeitig zu Vergleichszwecken Morgentemperaturmessungen sowie Beobachtungen von Mittelschmerz, intermenstruellem Fluor „Spotting“, ungeschützten und geschützten Kohabitationen.

Während der Versuchsdauer ergaben sich 19 Schwangerschaften. An Beispielen wird die zur Bestimmung der Versagerursache befolgte Technik erläutert. Eine der 19 Schwangerschaften ist auf einen Versager der begrenzten Pregnandiolbestimmung zurückzuführen.

Es werden unabhängige Sicherheitsberechnungen für die begrenzte Pregnandiolbestimmung, Coitus interruptus, Kondom, Morgentemperatur und Methode „Knaus-Ogino“ vorgenommen. Dabei werden zwei neue mathematische Begriffe und ihre Formeln zur Sicherheitsberechnung von Verhütungsmethoden — die relative und absolute Sicherheit — definiert. Für die begrenzte Pregnandiolbestimmung ergeben sich 98% relativer Sicherheit, was der Sicherheit der Tubensterilisation nach der Madlener-Technik entspricht.

**Summary: The pregnandiol determination as a measure for conception control.** A new method for the determination of the functioning of the corpus luteum is described, based on a limited pregnandiol determination with a fixed sensitivity threshold value ( $4 \pm 0.5$  mg Pregnandiol glucuronide per day corresponding to  $2.4$  mcg progesteron per ml blood). Not the ovulation, but the presence of functioning corpus luteum is the criterion for the post-ovulatory conception-free period that can be determined by the described methodology with rather certainty.

This methodology was tried out in practice by 128 married couples during a total of 758 menstrual cycles. For comparison simultaneously morning temperature readings and observations of Mittelschmerz, intermenstrual vaginal discharge—spotting, and cohabitation with and without the use of contraceptives were observed.

Die heute im allgemeinen Gebrauch stehenden Mittel und Methoden zur Empfängnisregelung besitzen außer ihren zum Teil bedeutenden Nachteilen in psychischer und hygienischer Hinsicht eine immer noch unbefriedigende Zuverlässigkeit. Ihre relative Sicherheit geht praktisch nicht über 90%, d. h., sie bedingen immer noch 2 Versager pro 25 Frauenjahre bzw. pro mittlere fruchtbare Ehedauer. In Anbetracht der gegenwärtig zur Erhaltung der Bevölkerungsstabilität in unseren Breitengraden recht niedrigen mittleren Kinderzahl von nur rd. 3 pro Familie ist die vorgenannte günstigste Versagerzahl noch viel zu hoch.

Insbesondere gewähren die sog. natürlichen Methoden zur Empfängnisregelung, nämlich die „Methode Knaus-Ogino“

During the study 19 pregnancies occurred. The technique to find out the reason for the failures is described by examples. One of the 19 pregnancies has to be contributed to a failure of the limited pregnandiol determination.

Independant safety calculations are performed for the limited pregnandiol determination, interrupted coition, use of a condom, morning temperature and the method of „Knaus-Ogino.“ A definition is given of two new mathematical terms and their formula for the safety calculation of contraceptive methods—the relative and the absolute safety. For the limited pregnandiol determination the relative safety is 98% corresponding the safety of the tube ligation by the Madlener technique.

**Résumé: Le dosage du prégnandiol en tant que moyen pour la régulation de la conception.** Les auteurs décrivent une méthode d'un genre nouveau pour la détermination de la capacité fonctionnelle du corps jaune qui repose sur un dosage limité du prégnandiol avec un seuil de sensibilité fixe ( $4 \pm 0,5$  mgr. de glucuronide de prégnandiol par jour correspondant à  $2,4 \gamma$  de progestérone par cc. de sang). Ce n'est pas l'ovulation, mais la présence d'un corps jaune accusant une parfaite capacité fonctionnelle qui constitue le critère pour la période de stérilité post-ovulatoire qui peut être définie avec la plus grande certitude par la méthode décrite.

Cette méthode a été appliquée pratiquement par 128 couples pendant une période totalisant 758 cycles menstruels. Furent effectuées simultanément, à titre de comparaison, des mesures de la température matinale de même que des observations des douleurs intermenstruelles, de la leucorrhée intermenstruelle « Spotting », des cohabitations avec ou sans moyens anticonceptionnels.

Pendant la période d'épreuve, 19 grossesses furent enregistrées. A la lumière d'exemples, les auteurs exposent la technique adoptée pour déterminer la raison de l'échec. L'une des 19 grossesses doit être attribuée à un échec du dosage limité du prégnandiol.

Les auteurs procèdent à des calculs de sécurité portant sur le dosage limité du prégnandiol, le coït interrompu, le condom, la température matinale et la méthode Ogino-Knaus. A cette occasion, il définissent deux notions mathématiques nouvelles et leurs formules pour le calcul de sécurité de méthodes anticonceptionnelles — la sécurité relative et absolue. Il résulte, pour le dosage limité du prégnandiol, 98% de sécurité relative, ce qui correspond à la sécurité de la stérilisation tubaire suivant la technique de Madlener.

oder „Kalendermethode“ und die Messung der morgendlichen Basaltemperatur bei weitem nicht die heute bestmögliche relative Sicherheit von 90%. Mit Bezug auf die Basaltemperaturmessung trifft dies vor allem für jene zahlreichen Fälle mit unausgeprägten „schleichenden“ Temperatursprüngen und instabilen Temperaturhochlagen zu, bei denen der Fachmann oft kaum und der Laie gar nicht in der Lage ist, eine zutreffende Interpretation der Temperaturkurve vorzunehmen, es aber trotzdem versucht.

Von dieser Feststellung ausgehend, versuchten wir eine neue Methodik zur Bestimmung der individuellen empfängnisfreien Zeit der Frau zu entwickeln, die im Gegensatz zu bisher gültigen Theorien nicht die Bestimmung der Ovulation,

sondern den Nachweis eines funktionstüchtigen Corpus luteum zum Ziele hat. Dabei gingen wir von der Überlegung aus, daß die Unfruchtbarkeit der Frau nach einer Ovulation so lange nicht gewährleistet sei, als nicht durch einen genügend hohen Progesterontiter im Blut die Eireifung unterbunden, die Uterusmukosa aufgewuchert sei und der Zervikalschleim die erhöhte postovulatorische Zähflüssigkeit aufweise, wodurch allein schon ein Passieren des Uterus durch Spermatozoen unmöglich wird (1, 2, 3, 4). Allein die letztgenannten beiden Funktionen würden genügen, um selbst bei nicht unterbrochener Eireifung, also einer Sekundäroovulation, die Befruchtung nahezu mit Sicherheit zu verhindern.

Wir basierten diese Methodik auf dem Hauptbauprodukt des Progesterons, nämlich dem sog. Pregnandiolkomplex, bestehend aus 75—80% Pregnandiolglukuronid und 20—25% Oxyketonen, vor allem Pregnanolon (5, 6, 7, 8), der im Harn unter physiologischen Verhältnissen mit einer Umwandlungsrate von bis zu 20% des Progesterons ausgeschieden wird (7, 9, 10, 11, 12).

Anhand einer ersten Versuchsreihe, über die im folgenden näher berichtet werden soll, stellten wir in rein empirischer Weise fest, daß bei einer unteren Ausscheidungsgrenze oder einem Schwellenwert von  $4 \pm 0,5$  mg Pregnandiolglukuronid pro Tag vom Vorliegen eines funktionstüchtigen Corpus luteum gesprochen werden kann, wobei natürlich individuelle Schwankungen nicht ausgeschlossen sind. Wird nun die Empfindlichkeit eines Pregnandiolbestimmungsverfahrens auf diesen Schwellenwert eingestellt, so daß darunter liegende Mengen automatisch nicht mehr feststellbar sind, so ergibt sich eine qualitative Methode zur indirekten Bestimmung des funktionstüchtigen Corpus luteum oder mit anderen Worten der effektiv empfängnisfreien Zeit. Wir nennen diese Verfahrensart *begrenzte Pregnandiolbestimmung*.

**Methodik.** Unser Ziel bestand in der Entwicklung eines von Laien anwendbaren Pregnandiolbestimmungsverfahrens zum Zwecke der Empfängnisregelung. Das von uns vorerst in Laboratoriumsversuchen zur Überprüfung unserer Hypothesen und zum Nachweise von deren Richtigkeit verwendete Verfahren bestand in einer Modifikation bekannter Verfahren (7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21). Zur Untersuchung gelangte Harn von 8—10 Stunden Ausscheidungsdauer, mit Kochsalz abgesättigt und mit Wasser auf ein Maximalvolumen von 700 ccm ergänzt. Dieser wurde einer Extraktion mit 9 ccm eines Butyl-Amylalkohol-Gemisches unterzogen (Verhältnis 2:1), indem er in dünnem Strahl und im freien Fall (ca. 4 cm Fallhöhe) in das in einem Rohr (10—11 mm Durchmesser) befindliche Extraktionsgemisch strömte. Anschließend folgte eine Extraktwaschung in gleicher Weise wie bei der Extraktion zuerst mit ammoniakalischem und mit Äther abgesättigtem Wasser (40 ccm) und hierauf eine zweite Waschung mit gesättigtem Salzwasser (40 ccm). Nach Überführung des gereinigten Extraktes in ein kleines Kölbchen erfolgte ein Zusatz von 0,3 g mit Bariumazetat (ca. 25 mg) imprägniertes Silicagel (0,2—1,0 mm Körnung) zum Extrakt und  $\frac{1}{2}$  Minute dauerndes Stehenlassen. Nach 1 Minute kräftigem Schütteln wurde die flüssige Phase in ein zweites Kölbchen umgeleert, 0,5 ccm Gasolin und 0,1 ccm (1 Tropfen) n/50-Salzsäure zugesetzt und kräftig aufgeschüttelt.

War im Urin Pregnandiolglukuronid vorhanden, so wurde dieses von Silicagel adsorbiert, mit dem Bariumazetat umgesetzt und als Ba-Pregnandiolglukuronid kristallin in die flüssige Phase ausgefällt. Durch den Gasolin- und Salzsäurezusatz erfolgte eine Beschwerung des Präzipitates, dessen

Absetzung innerhalb  $\frac{1}{2}$ —3 Stunden und Festkleben im Grunde des Kölbchens, so daß die überstehende Flüssigkeit ohne weiteres abgeleert werden konnte. Bei der anschließenden Farbreaktion auf Glukuronsäure mittels Naphthoresorcinlösung (3 mg/0,5 ccm) in Propylalkohol (vor Gebrauch 1 Tag lang offen und 10 Tage verschlossen im Dunkeln altern lassen) und 60%iger Salzsäure (2,5 ccm) war das Gemisch eine Minute lang zu kochen und nach Erkalten mit 1,5 ccm schwach grüner Benzollösung (8 mg Anilin-Fettgrün CIBA pro Liter) auszuschütteln. Wurde hierbei vom Benzol ein deutlich sichtbarer rotvioletter Farbstoff ausgezogen, so lag in der Regel eine Ausscheidung von min. 3,5 mg Pregnandiolglukuronid pro Tag vor, d. h. das entsprechende Corpus luteum war als funktionstüchtig zu bezeichnen. Durch die Grünfärbung des Benzols ergibt sich eine Kompensation des rotvioletten Farbstoffes als Komplementärfarbe; der Schwellenwert kann durch Veränderung der Grünfärbung eingestellt werden.

**Versuche.** Mit Hilfe der eben beschriebenen Methodik wurden unsere Überlegungen sowie die Zuverlässigkeit einer auf der Ausscheidung von Pregnandiolglukuronid, somit auf der Funktionstüchtigkeit des Corpus luteum beruhenden Methode zur Empfängnisregelung nachgeprüft. An diesen Untersuchungen beteiligten sich 128 Ehepaare, mit einer Ausnahme alles Eltern von 1—6 Kindern, mit einem Alter der Ehefrauen von 19—41 Jahren (Durchschnitt 28,7 Jahre) und der Männer von 22—47 Jahren (Durchschnitt 30,7 Jahre).

Der Harn der Frauen wurde morgens abgeholt und im Laboratorium untersucht. Die Resultate wurden den Eheleuten jeweils am gleichen Tag noch bekanntgegeben, sobald ein positiver Pregnandiol-Befund (Pp-Befund) auftrat. In besondere, monatlich abzuliefernde Listen waren von den Eheleuten einzutragen: Basaltemperatur, Mittelschmerz, Mittelblutung oder Fluor, geschützte und ungeschützte Kohabitationen und Art des allfälligen Schutzes.

Bei 24 der im Versuch stehenden Frauen fanden sich in der Anamnese Allgemeinerkrankungen, frühere Aborte oder Eingriffe am Genitale usw., von denen elf möglicherweise eine reduzierte Fertilität aufwiesen (Metrorrhagie, Sectio caes., anovulatorische Zyklen, Polymenorrhoe, Myom, Ovarialzyste, Frigidität, Retroflexio uteri).

Gemäß der Regel nach „Knaus-Ogino“ (kürzester Zyklus minus 19 und längster Zyklus minus 10 Tage) errechneten wir für die Versuchsteilnehmer Enthaltungszeiten über das Konzeptionsoptimum, während denen absolute Enthaltbarkeit zwar angeraten, die Verwendung antikonzeptioneller Maßnahmen aber nicht verboten werden konnte.

Pro Zyklus wurden 9—10 Pregnandiolbestimmungen durchgeführt. Sobald Pp-Befunde eintraten, durften ungeschützte Kohabitationen aufgenommen werden. Jede Bestimmungssreihe enthielt pro Zyklus in der Regel eine größere Anzahl negativer und einige positive Befunde.

Die Versuchsdauer erstreckte sich über 22 511 Frauen-Tage oder 61,7 Frauen-Jahre, ohne in dieser Zeit aufgetretene Schwangerschaften. Sie umfaßte 758 steril gebliebene Menstruationszyklen mit einer durchschnittlichen Dauer von 29,7 Tagen. 80% aller Zyklen wiesen eine Dauer von 25—32 Tagen, 4% unter 25 Tage und 16% 33—78 Tage Dauer auf. Es wurden insgesamt 6346 Harne untersucht, wovon 1842 einen positiven und 4504 einen negativen Pregnandiolbefund lieferten.

**Kohabitationen.** Total fanden 3688 Kohabitationen ohne Verhütungsmaßnahmen statt, die sich gemäß Tab. 1 über verschiedene kritische Phasen des Menstruationszyklus verteilen.

Tabelle 1

## Ungeschützte Kohabitationen innerhalb kritischer Phasen des Menstruationszyklus

Gruppe	Anzahl Kohabitationen ohne Verhütung	Zeitpunkt des Menstruationszyklus
A	137	am 12.—16. Tag ante menstruat.
	41 davon	am 14.—16. Tag a. m.
B	7	während Mittelschmerz
	24	während Temperaturtiefpunkt
	144	während Temperaturanstieg
	47	während intermenst. Fluor (Spotting)
C	984	in „gefährlicher“ Zeit n. <i>Knaus</i>
	574 davon	bei positiven Pregnandiolbefunden
D	304	am Tag des ersten Pp-Befundes
	296	a. 2. Tag nach erstem Pp-Befund
	277	a. 3. Tag nach erstem Pp-Befund
	2703 total	während Tagen mit Pp-Befund.

Aus Gruppe A der Tab. 1 geht hervor, daß das auch von anderen Autoren in der mutmaßlichen Ovulationsphase (12. bis 16. Tag a. m.) vorgefundene Pregnandiol keineswegs extraovariellen Ursprungs sein muß, sondern einer postovulatorischen Gelbkörpertätigkeit entstammen kann (11, 22, 23, 24). Die Resultate nach Gruppe B zeigen, daß weder Mittelschmerz noch Spotting, noch Verlauf der Temperaturkurve unbedingt sichere Ovulationszeichen sind, sondern die Ovulation schon vorher stattfinden kann. Aus Gruppe C ergibt sich, daß die begrenzte Pregnandiolbestimmung gegenüber der „Methode *Knaus-Ogino*“ außer einer sehr viel höheren Zuverlässigkeit den Vorteil einer kürzeren Enthaltungszeit aufweist; diese Abkürzung beträgt rund 25%. Nach Gruppe D fanden 11% der während der Pp-Phase erfolgten ungeschützten Kohabitationen bereits am Tag des ersten Pp-Befundes statt, nicht viel weniger am 2. und am 3. Tag.

In 266 von 758 Menstruationszyklen erfolgten nur ungeschützte Kohabitationen, während in den restlichen Zyklen über die Ovulationsphase verschiedene Verhütungspraktiken Anwendung fanden. Der ungeschützte Beischlaf erfolgte in den 266 Zyklen in bezug auf die Pp-Befunde

in 122 Zyklen vom 1. Tag an  
in 60 Zyklen vom 2. Tag an  
in 26 Zyklen vom 3. Tag an

in 208 Zyklen vom 1.—3. Tag an

Trotzdem in diesen 208 Fällen die erste ungeschützte Kohabitation nach mehrtägiger Abstinenz in unmittelbarer Nähe der Ovulation liegen mußte, traten keine Versager auf. Zudem waren während der Pp-Phase die folgenden Zeitspannen ununterbrochener Empfängnismöglichkeit durch ungeschützte Kohabitationen zu beachten:

Während 4—5 Tagen nach dem 1. Pp-Befund in 231 Zyklen, während 4—5 Tagen nach dem 2. Pp-Befund in 435 Zyklen, während 4—5 Tagen am Ende der Pp-Phase in 375 Zyklen.

Somit waren sowohl am Anfang als am Ende der Pp-Phase in etwa der Hälfte aller Zyklen Empfängnismöglichkeiten vorhanden, die bei Ovulationsinterferenzen (4) oder Sekundäroovulationen zur Schwangerschaft hätten führen können, wenn die begrenzte Pregnandiolbestimmung nicht auch diese Ausnahmefälle in ihren Sicherheitsbereich einschließen würde.

Während der Versuchsdauer erfolgten andererseits 1606 geschützte Kohabitationen in der mutmaßlichen Ovulationsphase durch Coitus interruptus, Kondom, Pessar + chemisches Mittel, chemische Mittel allein sowie Coitus interruptus + Spülung. Hierbei stellten sich 11 unerwünschte Schwangerschaften ein, allein bei Anwendung antikonzepzioneller Methoden im Konzeptionsoptimum.

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verff.: Dr. med. Rose Reimann-Hunziker, Basel, Werner Wild, Zürich, Postfach 23.

DK 613.888

S. 663. — Romeis, B.: Weitere Versuche über den Einfluß der Thymusfütterung auf Amphibien und Säugetiere. *Klin. Wschr.*, 5 (1926), S. 975; Hypophyse. *Hdb. mikr. Anat.* VI, Bd. 3. Springer, Berlin (1940). — Roussy, G. u. Mosinger, M.: Sur le noyau tangentiel de l'hypothalamus et ses connexions. *Rev. neurol.*, 5 (1934), S. 651; L'hypothalamus chez l'Homme et chez le Chien. *Rev. neurol.*, 63 (1935), S. 1; Le jeu de neurorégulation de l'hypophyse. *C. r. Cos. ciol.*, 119 (1935), S. 931. — de Rudder, B.: Zur Frage nach der Accelerationsursache. *Dtsch. med. Wschr.*, 85 (1960), S. 1193. — Saller, K.: Über den Einfluß einseitiger Ernährung (Thymusfütterung) auf Skelettmerkmale der Ratte. *Roux' Arch.*, 143 (1948), S. 488; Von der Plastizität der menschlichen Typen. *Experientia*, 6 (1950), S. 161; Über die Alterationen im menschlichen Lebensablauf. *Z. Altersforsch.*, 5 (1951), S. 345; Konstitution und Ernährung. *Münch. med. Wschr.*, 99 (1957), S. 362; Die Vorverlegung der Geschlechtsreife in unserer Zeit. *Ärztl. Praxis*, 10 (1958), S. 524; Das Problem der Größenzunahme. *Orion* (1959), S. 421; Der Begriff

des Kryptotypus. *Scientia*, 53 (1959), Sept.; Zur Verjüngung der Frauen. *Münch. med. Wschr.*, 102 (1960), S. 1365; Der Mensch als Wildtier und als Haustier. *Z. Morph. Anthropol.* (1961). — Selye, H.: *Textbook of Endocrinology*. Acta Med. Publ. Montreal (1947); Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. G. Thieme, Stuttgart (1953). — Thomas, E.: Die kindliche Entwicklung. *Physiologie und Pathologie*. F. Enke, Stuttgart (1961). — Wünsche, H.-W.: Altersveränderungen metrischer Merkmale in der Kindheit und beim Erwachsenen sowie ihre Beziehungen zum sozialen Milieu und zum Habitus. *Z. Morph. Anthropol.*, 45 (1953), S. 368. — Ziegel-mayer, G.: Wachstumsstörungen bei Kindern durch Mangelernährung. *Med. Diss.*, München (1948). — Zuckermann, S.: *Les relations hypothalamo-pituitaires*. J. Méd. Bordeaux, 135 (1958), S. 121.

Ansch. d. Verf.: Prof. Dr. med. et phil. K. Saller, Anthropologisches Institut, München 2, Richard-Wagner-Straße 10.

DK 612.65

## FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

### Die Pregnandiolbestimmung als Mittel zur Empfängnisregelung

von ROSE REIMANN-HUNZIKER und WERNER WILD

(Schluß)

**Sekundäroovulationen.** Diese auch als Ovulationsinterferenzen (4) oder parazyklische Ovulationen (3, 25) bezeichneten Ausnahmefälle konnten von uns mehrmals beobachtet werden, und zwar immer nur in der Form einer sog. prämenstruellen Sekundäroovulation, die vor allem dann auftritt, wenn nach vorangehender ungenügender Gelbkörperaktivität die Eireifung gar nicht oder nur schwach gehemmt war. Es kommt dann beim Rückgange der an sich bereits zu niedrigen Progesteronproduktion unmittelbar vor der folgenden Menstruation zu einem neuen Eibläschensprung, zur Bildung eines neuen Corpus luteum und somit meist auch zur Verhinderung der bevorstehenden Menstruation durch den sekundären Gelbkörper. Der Zyklus verlängert sich in solchen Fällen um 10—14 Tage (entsprechend der Tätigkeitsdauer des Gelbkörpers) und endet dann mit einer oft etwas stärkeren Regelblutung als üblich, sofern es durch die Sekundäroovulation zu keiner Befruchtung kam. Gegenüber diesen von uns mit einer Häufigkeit von rd. 4 pro 25 Frauenjahre beobachteten Anomalien erweist sich die begrenzte Pregnandiolbestimmung als äußerst immun, während „Methode Knaus-Ogino“ und Morgentemperaturmessung dagegen keine oder nur geringe Sicherheit bieten, wie aus Abb. 1 hervorgeht, deren Fall A als Schulbeispiel für eine Versagermöglichkeit der Morgentemperatur bezeichnet werden darf. Hier wird die Primäroovulation ca. am 14. Zyklustag (zur normalen Zeit) durch Fluor, Temperaturtief und nachfolgenden -anstieg eindeutig markiert. In Anbetracht der anschließenden Gravidität und der erst im Moment der fälligen Menstruation einsetzenden Pp-Befunde muß angenommen werden, daß die erst bei ausgeprägter Temperaturhochlage erfolgenden geschützten Kohabitationen, vor

allem jene vom 29. Zyklustag, zur Befruchtung durch eine Sekundäroovulation führt. Der am 14. Zyklustag entstandene, allem Anschein nach funktionsuntüchtige Gelbkörper vermag zwar eine Temperaturhochlage zu bewirken, jedoch keine Pp-Befunde der begrenzten Pregnandiolbestimmung, welche erst am 33. Tag nach der Bildung des sekundären Gelbkörpers in Erscheinung treten. Ein weiterer ähnlicher Fall, der zufällig ohne Schwangerschaft abläuft, kann mangels Raum an dieser Stelle nicht besprochen werden.

Die 3 weiteren Fälle B—D der Abb. 1 stellen eine Auswahl von 7 anderen prämenstruellen Sekundäroovulationen dar, bei denen die Morgentemperatur zwar entsprechende Reaktionen (Tiefpunkte, leichten Anstieg usw.) zeigt, aber keinen eigentlichen Versager. Die Primäroovulationen aller 3 Fälle sind durch eindeutige Merkmale gekennzeichnet, wie Temperaturtief, Mittelschmerz, Fluor im Fall B, Mittelblutung und Temperaturanstieg im Fall C sowie Temperaturtief und Einsetzen der immer bei dieser Frau üblichen Mastodynie im Moment der Ovulation im Fall D. Die Sekundäroovulationen sind durch Ausrufungszeichen kenntlich gemacht und ergeben sich außerdem durch die bleibende Temperaturhochlage und 10—14-tägige Zyklusverlängerung (entspr. der Gelbkörperphase), ferner durch Fluor und zusätzliche Temperaturerhöhung im Falle C und durch die Mastodynie von doppelter Dauer im Falle D (entspr. der doppelten Gelbkörperphase). Insgesamt wurden 9 Möglichkeiten solcher prämenstrueller Sekundäroovulationen festgestellt, von denen mehr als die Hälfte als praktisch gesichert bezeichnet werden können.

**Schwangerschaften.** Bei 19 Explorandinnen traten im Laufe der Untersuchungen Schwangerschaften ein. Zwei davon wa-

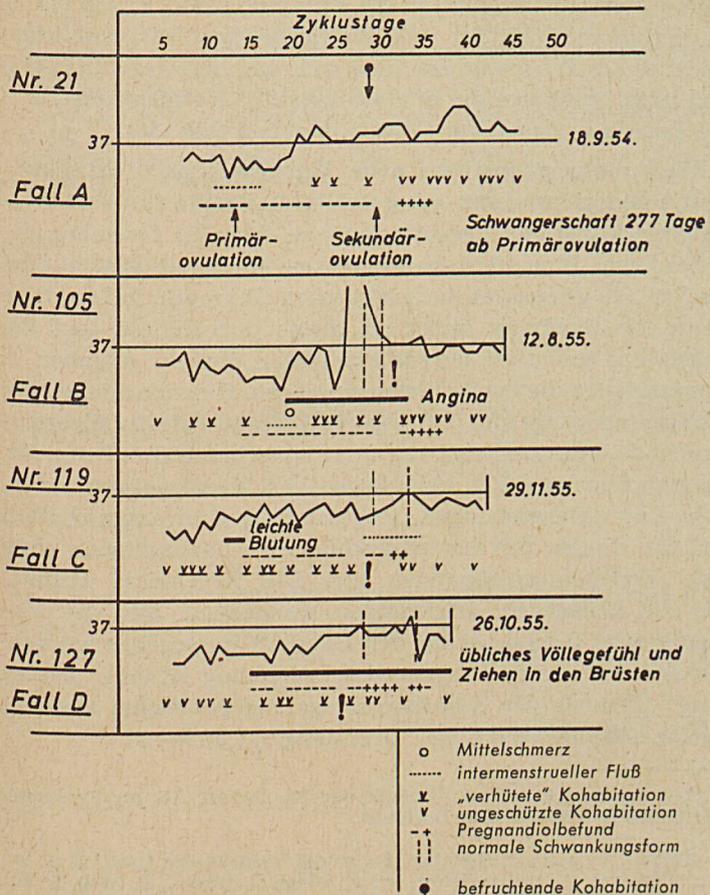


Abb. 1: Fälle mit Sekundärovalulation (parazyklische Ovulationen).

ren geplant, 5 auf Unvorsichtigkeit oder auf ungeschützte Kohabitationen und 11 auf ungenügenden Schutz bei Kohabitationen im Konzeptionsoptimum zurückzuführen. Eine weitere Schwangerschaft entstand als Folge einer prämenstruellen Sekundärovalulation, bei der auch die begrenzte Pregnandiolbestimmung wegen des damals noch zu niedrig eingestellten Schwellenwertes (3 statt 4 mg/24 h) versagte. Auf eine detaillierte Diskussion dieser 19 Schwangerschaftsfälle muß an dieser Stelle verzichtet werden.

Mit Bezug auf die 2 geplanten sowie die 5 Schwangerschaften durch ungeschützte Kohabitation im Konzeptionsoptimum und vor Eintritt der Pp-Befunde erübrigt sich ein Kommentar von vorneherein. Von den 11 durch ungenügenden Schutz entstandenen Schwangerschaften ergaben sich:

- 1 Schwangerschaft bei Warmwasserspülung allein,
- 1 Schwangerschaft bei Portiokappe-Versager,
- 2 Schwangerschaften bei Versagen chemischer Mittel,
- 2 Schwangerschaften bei Versagen des Kondom,
- 5 Schwangerschaften bei Versagen des Coitus interruptus.

Eine der letztgenannten 5 Schwangerschaften wurde bereits unter dem Abschnitt „Sekundärovalutionen“ besprochen. Infolge der laufend nachgeführten Angaben über Morgentemperatur, Mittelschmerz, Fluor usw. ließ sich die durch Verhütung entstandene Versagerursache in den obigen 11 Fällen relativ leicht ermitteln und die Pregnandiolbestimmung als solche ausschließen. Mit Bezug auf Kondom und Coitus interruptus ließen sich überdies infolge genügender statistischer Häufigkeit ihrer Anwendung die Sicherheiten errechnen und mit denen anderer Autoren vergleichen, woraus sich eine weitere Bestätigung im Sinne unserer Nachweise ergab. In Abb. 2 soll als Beispiel der Nachweis des Versagens zweier chemischer

Mittel gezeigt werden, indem einerseits die Ovulation durch Fluor, Mittelschmerz, Temperaturtief sowie -anstieg und zeitlich richtige Lage klar markiert wird und andererseits eine rückweisende Bestätigung der Ovulation durch die eintretende Schwangerschaftsübelkeit unmittelbar nach ausgebliebener Menstruation oder durch Gebärmutterkrämpfe an deren Stelle möglich ist. Die Übereinstimmung aller dieser Ovulations- und Menstruationszeichen schließt die Pregnandiolbestimmung als Versagerursache von vorneherein aus.

**Sicherheit der begrenzten Pregnandiolbestimmung.** Auf Grund unserer Untersuchungen waren wir in der Lage, unabhängige Sicherheitsberechnungen für Coitus interruptus, Kondom, Morgentemperatur, „Methode Knaus-Ogino“ und

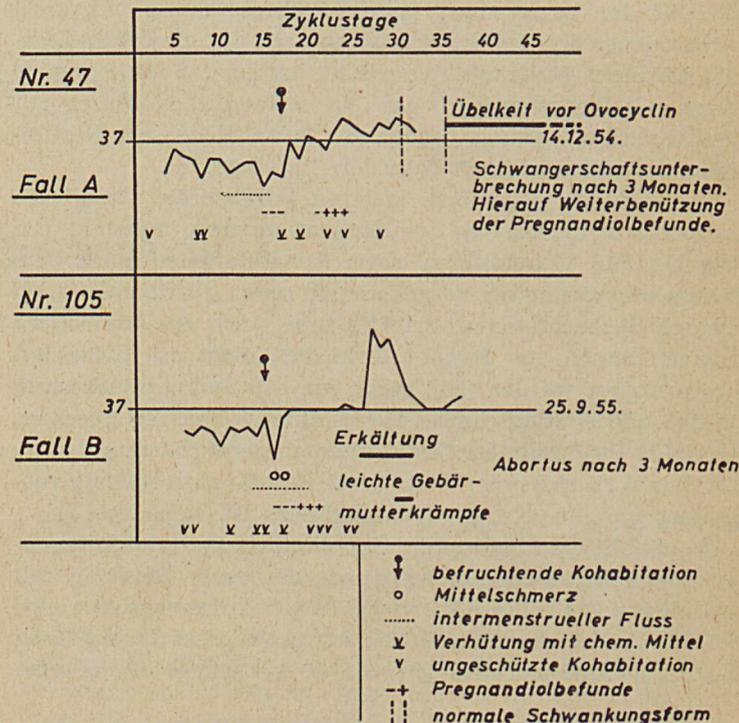


Abb. 2: Versager chemischer Mittel

begrenzte Pregnandiolbestimmung durchzuführen. Hierbei sind die als „Versager“ von Morgentemperatur und „Methode Knaus-Ogino“ bezeichneten (mit Ausnahme des unter Abschnitt „Sekundärovalutionen“ besprochenen effektiven Temperaturversagers) als theoretische Versager aufzufassen, da sie nur bei wirklicher Ausnützung dieser Methoden zur wahrscheinlichen Schwangerschaft geführt hätten, und zwar durch mit großer Wahrscheinlichkeit nachgewiesene vorzeitige Hochlagen, mißdeutete Anstiege und Sekundärovalutionen bei der Temperaturmessung sowie bei unvorhergesehenen starken Zyklusschwankungen und Sekundärovalutionen bei der „Methode Knaus-Ogino“.

Zur Sicherheitsberechnung bedienen wir uns zweier neuer mathematischer Begriffe, nämlich der sog. relativen Sicherheit  $S_r$  und der absoluten Sicherheit  $S_a$ . Die relative Sicherheit  $S_r$  stellt eine Vereinigung der bisher zu diesem Zweck gebräuchlichen Schwangerschaftsrate und Fertilitätsreduktion dar, während die absolute Sicherheit  $S_a$  zum Ausdruck bringt, daß die während 25 fruchtbarer Lebensjahre der Frau mögliche Anwendungsdauer eines schlechten Verhütungsmittels wegen der größeren Schwangerschaftszahl bedeutend kleiner ist als bei einem guten Ver-

hütungsmittel. Die entsprechenden Formeln, auf deren mathematische Entwicklung wir an dieser Stelle verzichten müssen, lauten:

$$S_r = 100 - 5 B \%$$

$$S_a = 100 - \frac{B(30 + B)}{4} \%$$

worin B = Anzahl Versager während 25 Anwendungsjahren, also ohne Schwangerschaftsdauer

Aus der nachfolgenden Tabelle 2 ergeben sich die Versagerzahlen nach eigenen und fremden Beobachtungen für verschiedene Methoden und Mittel zur Empfängnisregelung innerhalb von 25 Anwendungsjahren, woraus  $S_r$  und  $S_a$  errechnet werden. Die von uns in der Tabelle ermittelten Werte für Coitus interruptus, Kondom und „Methode Knaus-Ogino“ stimmen mit denen anderer Autoren ziemlich genau überein. Die Sicherheit der begrenzten Pregnandiolbestimmung entspricht nahezu jener der Tubensterilisation nach der Madlener-Technik. An dieser Stelle möchten wir festhalten, daß die begrenzte Pregnandiolbestimmung zwar ein untaugliches Mittel zur Ovulationsbestimmung, jedoch das beste Mittel zur Bestimmung der unfruchtbaren Tage der Frau darstellt.

Unterschiede gegenüber anderen publizierten Resultaten ergaben sich hinsichtlich der Morgentemperaturmessung. Die Angabe, daß Graviditäten nach Kohabitationen nach dem Temperatursprung nie vorgekommen seien, dürfte auf Grund unserer Beobachtungen unrichtig sein. Auch anovulatorische Zyklen können aus Temperaturkurven nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden (26), denn von 610 Temperaturkurven zählten wir 99 atypische bei jedoch zum großen Teil durchaus normalen Pp-Befunden. Die Morgentemperaturmessung kann u. E. kaum als sicherste Methode zur Empfängnisregelung ausgegeben werden, wie es schon geschehen ist (siehe Tab. 2).

Es besteht die Möglichkeit, daß die Sicherheit der begrenzten Pregnandiolbestimmung durch die orale Methode mit „Norethynodrel“ (17 $\alpha$ -Äthynyl- $\Delta^5(10)$ -östrenolon) erreicht wird (30, 31). Außer der Möglichkeit extrazyklischer Ovulationen in der medikationsfreien Zeit (25.—5. Zyklustag) stimmen bei

dieser Methode bedenklich die Hemmung des Hypophysen-Vorderlappens (32, 34), die Zwitterbildung bei weiblichen Föten durch Progestineinnahme während der Gravidität (35) und ganz besonders die erhöhte Letalität fortpflanzungsfähiger Frauen während der Corpus luteum-Phase (36).

**Weiterentwicklung und neue Versuche.** Das beschriebene Bestimmungsverfahren bot gute Ansatzpunkte für eine Weiterentwicklung und Vereinfachung zu einer für Laien brauchbaren Form. Eine solche handelsfähige Modifikation steht derzeit bei 180 Ehepaaren im praktischen Gebrauch, indem diese Leute die Analysen selbst zu Hause durchführen und die Ergebnisse sowie die bereits erwähnten übrigen Angaben in monatlich abzuliefernde Listen eintragen. Hierzu erhielten die Versuchsehepaare sog. Testeinheiten (gebrauchsfertig abgemessene und verpackte Reagenzien) sowie ein handliches Testgerät. Bis zum Stichtag (25. 2. 1961) liegen 1438 Menstruationszyklen, 7330 Harnuntersuchungen, insgesamt 31 Schwangerschaften und 610 Zyklen mit nur ungeschützten Kohabitationen ohne jede Verhütungsmaßnahme vor. Die Ergebnisse bestätigen die bisherigen Erfahrungen weitgehend, und die Methodik wird demnächst für den Handel\*) freigegeben werden. Mit der begrenzten Pregnandiolbestimmung ist eine „natürliche“ Methode zur Empfängnisregelung geschaffen worden, die die erforderliche hohe Zuverlässigkeit aufweist.

\*) Handelsname Indicin, Produkt der Fa. FAIAG AG für Forschung und Industrie, Postfach 3346, Zürich 23.

Schrifttum: 1. Niendorf, F.: Münch. med. Wschr. (1953), 13, S. 366. — 2. Viergiver, E., Pommerenke, W. T.: Amer. J. Obstet., 48 (1944), S. 321; 51 (1946), S. 192. — 3. Stieve, H.: Naturwissenschaften, 37 (1950), 8, S. 33. — 4. Besold, Fr.: Ber. ges. Gynäk., 64 (1958), S. 2; Zbl. Gynäk., 79 (1957), S. 1189. — 5. Marrian, G. F., Gough, N.: Biochem. J., 40 (1946), S. 376. — 6. Sutherland, E. S., Marrian, G. F.: Biochem. J., 40 (1946). — 7. Kaufmann, C., Westphal, U., Zander, J.: Arch. Gynäk., 117 (1951), S. 247. — 8. Sutherland, E. S., Marrian, G. F.: Biochem. J., 41 (1947), S. 193. — 9. Venning, E. H., Browne, J. S. L.: Endocrinology, 27 (1940), S. 707. — 10. Westphal, U.: Z. physiol. Chem., 273 (1942), S. 1. — 11. Rogers, J., Sturgis, S. H.: J. clin. Endocrinology, 10 (1950), S. 39. — 12. Sommerville, I. F., Marrian, G. F.: Biochem. J., 46 (1950), S. 285, 290. — 13. Venning, E. H., Browne, J. S. L.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 34 (1936), S. 792. — 14. Venning, E. H.: J. Biol. Chem., 119 (1937), S. 473; 126 (1938), S. 595. — 15. Venning, E. H., Browne, J. S. L.: Endocrinology, 21 (1937), S. 716. — 16. Venning, E. H., Browne, J. S.

Tabelle 2  
Relative und absolute Sicherheit verschiedener Verhütungsmittel und -methoden

Verhütungsart	Literatur	Versagerzahl pro 25 Anwendungsjahre		Relative Sicherheit $S_r$ in %		Absolute Sicherheit $S_a$ in %	
		Mittelwerte	Grenzwerte	Mittelwerte	Grenzwerte	Mittelwerte	Grenzwerte
<b>Fremde Beobachtung:</b>							
Coitus interruptus	27, 28	6,25	3,0—9,5	69	53—85	43	6—75
Methode Knaus-Ogino	27, 28	3,25	3,0—3,5	84	83—85	73	71—75
Spülungen	27, 28	9,0	—	55	—	12	—
Schaum + Schwämmchen	27, 28	7,6	6,8—8,8	62	56—66	29	15—38
Suppositorien	27, 28	5,1	2,5—6,8	75	66—87	55	38—80
Diaphragma + Gelee	27, 28	4,4	1,5—7,3	78	64—93	62	32—88
Gelee oder Creme	27, 28	5,9	1,5—10,3	70	49—93	47	0—88
Kondom	27, 28	3,1	1,5—4,8	84	76—93	74	59—88
Portiokappe + Gelee	27	2,0	—	90	—	84	—
Preceptin	27, 29	1,8	1,0—2,6	91	87—95	86	79—92,2
Norethynodrel	30, 31	0,53	0,2—0,9	97,3	95,6—99	96	93,2—99,8
Morgentemperatur	32	0,25	—	98,8	—	98,1	—
Tubensterilisation nach Madlener	33	0,33	—	98,4	—	97,5	—
<b>Eigene Beobachtung:</b>							
Begrenzte Pregnandiolbestimmung		0,41	—	98	—	97	—
Morgentemperatur		4,8	—	76	—	58	—
Methode Knaus-Ogino		6,6	—	67	—	40	—
Coitus interruptus		6,4	—	68	—	42	—
Kondom		3,9	—	80	—	67	—

L.: Amer. J. Physiol., 119 (1937), S. 417. — 17. Berthoud, M. R.: J. Méd. Lyon (1952), S. 63. — 18. Rivoire, Bueil: Sem. Hôp. Paris (1948), S. 1634. — 19. Westphal, U.: Z. physiol. Chem., 281 (1944), S. 14. — 20. Westphal, U., Kaufmann, C.: Klin. Wschr., 24/25 (1946/47), S. 910. — 21. Neuberger, C., Saneyoshi, S.: Biochem. Z., 36 (1911), S. 56. — 22. Siegler, S. L., Bauer, D.: Amer. J. Obstet. Gynecol., 45 (1943), S. 277. — 23. Kaufmann, C.: vor Schweiz. Ges. f. Endokrinologie, Internat. Gynäkologenkongress, Genf, 28. 7. 1954, Klin. Wschr. (1955), S. 345. — 24. Grattarola, R.: Atti. Soc. Lombarda Sci. med. biol., 9 (1954), S. 79—81. — 25. Stieve, H.: Med. Klin. (1946), S. 479. — 26. Döring, G. K.: Geburtsh. Frauenheilk., 18 (1958), S. 1124. — 27. Wulff, G., Jones, H. S.: Amer. J. Obstet. Gynec., 72 (1956), 3, S. 549. — 28. Anselmino, K. J., Gross,

R.: Dtsch. med. Wschr., 76 (1951), S. 508. — 29. Finkelstein, R., Guttmacher, A.: Obstet. a. Gynecol., 4 (1954), S. 217—221. — 30. Pincus, G., Rock, J., Garcia, C. R.: Amer. J. Obstet. Gynec., 75 (1958), S. 1333. — 31. Pincus, G., Garcia, C. R., Rock, J. u. a. m.: Science, 130 (1959), S. 81. — 32. Döring, G. K.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), 43, S. 1669. — 33. Dieckmann, W. J., Harrod, J. P.: J. Obstet. Gynec., 68 (1954), S. 897. — 34. Harmsen, H., Fromm, G.: Med. Welt (1960), 7—8, S. 354, 408. — 35. Wilkins, L., Jones, H. W. u. a. m.: J. clin. Endocr., 18 (1958), 6, S. 559; 19 (1959), 11, S. 1369. — 36. MacKinnon, I., MacKinnon, P., Thomson, A.: Brit. med. J., 1, 5128 (1959), S. 1015.

Ansch. d. Verf.: Dr. med. Rose Reimann-Hunziker, Basel, Werner Wild, Zürich, Postfach 23.

DK 613.888

## SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus der Seemannsfürsorge, Hamburg (Itd. Arzt: Dr. med. H. Lehmann)

### Neue Gonorrhoe-Probleme

von HAROLD LEHMANN

**Zusammenfassung:** Es wird über eine Zunahme der Go berichtet. Die Wirksamkeit von Pc hat bei der Behandlung der Go deutlich nachgelassen. Es werden deshalb neue Behandlungsvorschläge gemacht. Das Krankheitsbild als solches verläuft oft sehr milde. Es ist immer mit Rezidiven zu rechnen, deshalb sind Provokationen und exakte Nachuntersuchungen eine *conditio sine qua non*. Eine Verbesserung der nachgehenden Fürsorge und des Zuzuhlungsdienstes sind erforderlich. Eine Bagatellisierung des Krankheitsbildes in der Morbidität ist nicht gerechtfertigt.

**Summary: New gonorrhoea problems.** An increase of gonorrhoea is reported. The effectiveness of Penicillin in Gonorrhoea has subsided remarkably. Therefore new treatment proposals are made. The picture of the disease as such often shows a very mild course. Relapses have always to be counted upon, therefore provocations and exact follow-up examinations are a *conditio sine qua non*.

Nach dem Kriege stiegen 1945 die Geschlechtskrankheiten zunächst erheblich an. Um 1951/52 hatten sie aber wieder einen Tiefstand erreicht, der zu der Vermutung Anlaß geben konnte, daß die Geschlechtskrankheiten bedeutungslos werden würden. Dieser Rückgang der Erkrankungsfälle ist sicher nicht allein, wie oft geglaubt wird, auf die Anwendung des Penicillins (Pc) zurückzuführen, sondern man muß auf Grund der Erfahrungen nach dem ersten Weltkrieg annehmen, daß das Wiedererkrankwerden der Bevölkerung und die Rückkehr zur sozialen Ordnung nicht unerheblich zu dieser Entwicklung beigetragen haben.

Es soll nicht bestritten werden, daß das Pc gegenüber den alten Behandlungsmöglichkeiten erhebliche Vorteile bietet. Seine schnelle Wirkung und die praktisch beschwerdefreie Behandlung haben aber in der Bevölkerung zu einer Bagatellisierung der Geschlechtskrankheiten geführt, und die Angst vor der Infektion ist so gering geworden, daß auf dieser Basis eine Zunahme der Erkrankungen eintreten kann. In Laienkreisen ist heute nämlich viel-

An improvement of the investigational social care and the control service are necessary. It is not justified to minimize the illness in its morbidity.

**Résumé: Nouveaux problèmes suscités par la blennorrhagie.** L'auteur rapporte au sujet d'une recrudescence de la blennorrhagie. L'efficacité de la pénicilline a nettement diminué dans le traitement de la blennorrhagie. D'où de nouvelles propositions de traitement. Le tableau clinique comme tel évolue souvent avec une extrême modération. Il faut toujours s'attendre à des rechutes; aussi, provocations et examens de rappel précis sont-ils une *conditio sine qua non*. Un perfectionnement de la prévoyance ultérieure et du service d'amenée est indispensable. Il n'est nullement justifié de traiter à la légère le tableau clinique en ce qui concerne la morbidité.

fach die Meinung verbreitet, es gäbe überhaupt kaum noch Geschlechtskrankheiten, und selbst wenn einmal eine Gonorrhoe (Go) aufträte, so sei die Therapie nur die Frage einer einzigen Injektion. Es hat sich in der Bevölkerung ein schier unangreifbarer Nimbus um das Pc gebildet.

Teilweise ist diese Bagatellisierung auch durch die ärztliche Feststellung gefördert worden, daß im Vergleich zu den letzten Jahren vor dem Krieg die Zahl der täglich in einer dermatologischen Praxis zur Behandlung kommenden Fälle geringer geworden ist. (Das liegt zum Teil daran, daß sich der Dermatologe heute die Behandlung mit dem praktischen Arzt teilen muß; zum Teil ist es ein rein optischer Fehlschluß, weil der einzelne Pat. weit weniger Behandlungstage beansprucht.)

Über die tatsächliche zahlenmäßige Entwicklung der Geschlechtskrankheiten liegen leider seit Jahren keine umfassenden Statistiken in Deutschland mehr vor. Auch über eine zeitgemäße Therapie ist in den letzten Jahren praktisch nichts mehr veröffentlicht worden. Die heute verwandten Penicillin-Dosen schwanken zwischen 400 000 und 2 Mill. Einheiten. Im allgemeinen herrscht die Vorstellung vor, daß die Behandlung der Go