

PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT  
ÖSTRADIOLVALERAT UND HYDROXYPROGESTERONCAPROAT  
IN DEPOTFORM NACH EINMALIGER APPLIKATION BEI 24  
POSTMENOPAUSALEN FRAUEN

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von  
SIMONE IBRAHIM  
aus Leisnig

Dresden 1996

98  
E  
2112

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Problemstellung .....	4
2. Die weiblichen Sexualhormone.....	7
2.1. Biochemie und Physiologie der Östrogene .....	7
2.2. Biochemie und Physiologie der Gestagene .....	7
2.3. Hypothalamo-hypophysäre Regelkreise .....	8
3. Das Klimakterium .....	10
3.1. Definition .....	10
3.2. Hormonelle Veränderungen im Klimakterium .....	10
3.3. Das „Klimakterische Syndrom“ .....	12
4. Beziehungen zwischen Osteoporose und Menopause .....	15
4.1. Definition der Osteoporose .....	15
4.2. Die Rolle der Östrogene in der Regelung des Knochenstoff- wechsels .....	16
5. Bedeutung der Arteriosklerose in der Postmenopause .....	18
5.1. Beziehungen zwischen Lipo- und Apolipoproteinen und der Arterioskleroseentstehung.....	18
5.2. Wirkungen der Östrogene und Gestagene auf den Lipidmeta- bolismus - Veränderungen in der Postmenopause.....	20
6. Hormonsubstitutionstherapie in der Postmenopause.....	22
6.1. Ziele und Nutzen der Hormonsubstitution .....	22
6.2. Allgemeine Behandlungsstrategien.....	23
6.3. Kontraindikationen und mögliche Nebenwirkungen der Hor- monsubstitutionstherapie .....	25
7. Östradiolvalerat und Hydroxyprogesteroncaproat .....	27
7.1. Pharmakokinetische Eigenschaften von Östradiolvalerat.....	27
7.2. Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften von Hydroxyprogesteroncaproat (HPC).....	28
8. Patienten und Methode .....	29
8.1. Studienziel.....	29

8.2.	Prüfdesign.....	29
8.3.	Probanden.....	29
8.3.1.	Ein- und Ausschlußkriterien.....	29
8.3.2.	Aufnahmeuntersuchungen.....	31
8.3.2.1.	Allgemeine Anamnese.....	32
8.3.2.2.	Gynäkologische Anamnese.....	32
8.4.	Prüfpräparate.....	33
8.5.	Pharmakokinetische Zielparameter.....	34
8.6.	Begleitparameter.....	34
8.7.	Versuchsablauf.....	35
8.8.	Analytik.....	36
8.9.	Statistik und Berechnungen.....	37
8.9.1.	Zielparameter.....	37
8.9.2.	Begleitparameter.....	38
9.	Ergebnisse.....	39
9.1.	Pharmakokinetik.....	39
9.1.1.	HPC-Kinetiken.....	39
9.1.2.	Östron-Kinetiken.....	44
9.1.3.	FSH-Kinetiken.....	49
9.2.	Ergebnisse der Auswertung der Begleitparameter.....	54
9.2.1.	Blutungsverhalten.....	54
9.2.2.	Begleiterscheinungen.....	54
9.2.3.	Klimakterische Beschwerden.....	55
9.2.4.	Abschlußuntersuchungen.....	55
9.2.4.1.	Allgemeinuntersuchungen.....	55
9.2.4.2.	Gynäkologische Untersuchung.....	55
9.2.4.3.	Laboruntersuchungen.....	56
9.2.5.	Lipidparameter.....	57
10.	Diskussion.....	59
11.	Zusammenfassung.....	73
12.	Literaturverzeichnis.....	75

13.	Anhang.....	97
	Eidesstattliche Erklärung.....	104
	Danksagung.....	105
	Thesen.....	

## 1. Problemstellung

Das Klimakterium umfaßt einen Zeitabschnitt, der von bedeutsamen endokrinologischen, biochemischen, physiologischen und psychologischen Veränderungen im Organismus der Frau geprägt ist. Hauptkennzeichen der sog. „Wechseljahre“ ist die Abnahme der ovariellen Funktion und damit der Verlust der Fortpflanzungsfähigkeit. Der resultierende Östrogenmangel kann zu vegetativen, psychischen und organischen Beschwerden führen, die unter dem Begriff „Klimakterisches Syndrom“ zusammengefaßt werden. 50 bis 85% aller Frauen zwischen 45 und 60 Jahren geben klimakterische Beschwerden an, wobei diese unterschiedlich wahrgenommen und bewertet werden. Bei einem nicht geringen Teil der Betroffenen sind die Symptome so ausgeprägt, daß sie sogar zur Arbeitsunfähigkeit führen. Volkswirtschaftliche Bedeutung haben besonders die Spätfolgen des Östrogenmangels, wie die Osteoporose und die Arteriosklerose erlangt.

Die kausale Therapie der klimakterischen Beschwerden besteht im Ersatz der fehlenden Hormone. Mit der Hormonsubstitution erfolgt gleichzeitig die Prävention arteriosklerosebedingter Herz-Kreislaufkrankungen sowie eine Osteoporoseprophylaxe. „Während noch vor einigen Jahren die Östrogen-therapie in der Prä- und Postmenopause sehr umstritten, wenn nicht sogar als riskant angesehen war, so diskutiert man heute allenfalls noch über die Art der Hormonsubstitution“ (63). Das erhöhte Risiko, bei einer reinen Östrogen-therapie an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, wird durch den Zusatz von Gestagenen reduziert.

Mittlerweile stehen zahlreiche Präparate und Applikationsformen zur Verfügung, die dem Gynäkologen die individuell angepaßte Therapiegestaltung erlauben. Eine Voraussetzung für die Wahl des geeigneten Applikationsverfahrens und der adäquaten Dosierung besteht in der Kenntnis des pharmakokinetischen Verhaltens der verschiedenen Arzneistoffe. Schon lange auf dem Markt befindliche Präparate, wie beispielsweise Gynodian Depot<sup>R</sup> und Proluton Depot<sup>R</sup>, sind in ihrer klinischen Wirksamkeit zwar gut untersucht, über

ihre Pharmakokinetik ist allerdings wenig bekannt. Das liegt hauptsächlich in den bei Einführung dieser Medikamente fehlenden analytischen Methoden begründet.

Ziel dieser Arbeit ist es, weiterführende Erkenntnisse zur Pharmakokinetik von Östradiolvalerat (enthalten in Gynodian Depot<sup>R</sup>) und Hydroxyprogesteroncaproat (enthalten in Proluton Depot<sup>R</sup>) nach einmaliger intramuskulärer Applikation bei 24 postmenopausalen Frauen zu gewinnen. Zu folgenden Problemen wird Stellung genommen:

1. Kinetik von Östron nach Applikation von 4 mg Östradiolvalerat über 28 Tage
2. Kinetik von Hydroxyprogesteroncaproat (250 mg und 500 mg) nach Applikation über 28 Tage
3. FSH-Kinetik nach Applikation der Prüfpräparate Östradiolvalerat und Hydroxyprogesteroncaproat über 28 Tage
4. Blutungsverhalten unter der Hormonsubstitution
5. Beeinflussung von Laborparametern
6. Reaktion des Vaginalepithels auf die Hormonzufuhr
7. Wirkung der Prüfpräparate auf Lipidstoffwechselfparameter
8. Einfluß der einmaligen Hormonapplikation auf klimakterische Beschwerden

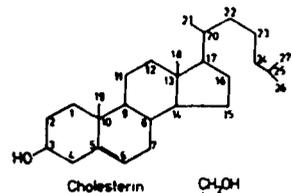
## 2. Die weiblichen Sexualhormone

Die weiblichen Sexualhormone gehören zur Gruppe der Steroidhormone. Ihre Synthese erfolgt in den steroidhormonbildenden Drüsen: Ovar und Nebennierenrinde. Auch periphere Gewebe, z. B. Fett- und Muskelgewebe, sind zur Bildung aktiver Steroide aus Steroidvorstufen befähigt (77).

Das Steran- bzw. Gonangerüst, bestehend aus drei hydroxylierten Benzolringen und einem Cyclopentanring, wird als Grundstruktur der Steroide bezeichnet. Die Steroidgruppen unterscheiden sich in der Anzahl der Kohlenstoffatome.

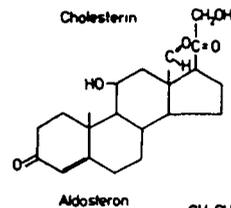
C<sub>27</sub>-Steroide

Cholesterin

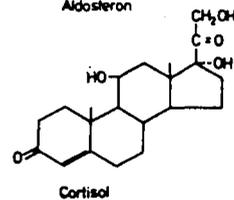


C<sub>21</sub>-Steroide

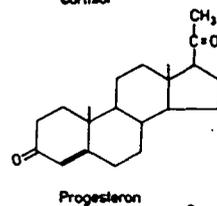
Mineralocorticoide



Glucocorticoide

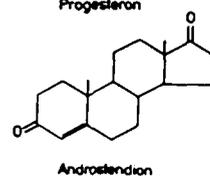


natürliche Gestagene



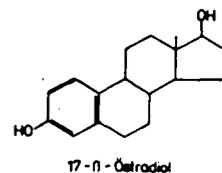
C<sub>19</sub>-Steroide

Androgene



C<sub>18</sub>-Steroide

Östrogene



## 2.1. Biochemie und Physiologie der Östrogene

Zu den Östrogenen gehören, biologisch definiert, alle Stoffe, die beim weiblichen Nager Brunst erzeugen und eine Verhornung des Plattenepithels bewirken (60). Die Bildung der Östrogene aus Androgenen erfolgt durch die Aromatisierung des Ringes A mittels 19-Oxy- und 19-Hydroxyderivaten unter Verlust des C<sub>19</sub>-Atoms. Androstendion wird in Östron und Testosteron und danach in Östradiol umgewandelt. Die Konversion beider Östrogene ineinander bzw. deren Metabolisation zu Östriol ist von der Aktivität der 17 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase abhängig (108). Zu den wichtigsten natürlichen Östrogenen zählen 17 $\beta$ -Östradiol, Östron und Östriol, deren biologische Aktivität pro Molekül etwa 100 : 10 : 1 beträgt (63). Östradiol ist im Serum zum größten Teil an Proteine gebunden, zu etwa 38% an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) und zu ca. 60% an Albumin. Nur etwa 3% des Östradiols liegen in freier und biologisch verfügbarer Form vor (2; 108). In der reproduktiven Phase der Frau sind die Follikel des Ovars die Hauptproduktions- und Sekretionsstätten für Östradiol (69). Die Menge des vom Ovar primär sezernierten 17 $\beta$ -Östradiols variiert in den verschiedenen Lebensphasen der Frau und ist von der wechselnden Aktivität des Menstruationszyklus abhängig. Die Proteinsynthese sowie die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale gehören zu den Hauptwirkungen der Östrogene. Daneben stimulieren sie die Proliferation des Endometriums sowie das Uteruswachstum und sind wie die Gestagene an allen wesentlichen Vorgängen der weiblichen Reproduktion beteiligt. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils nach Konjugation in der Leber über die Nieren (60; 108).

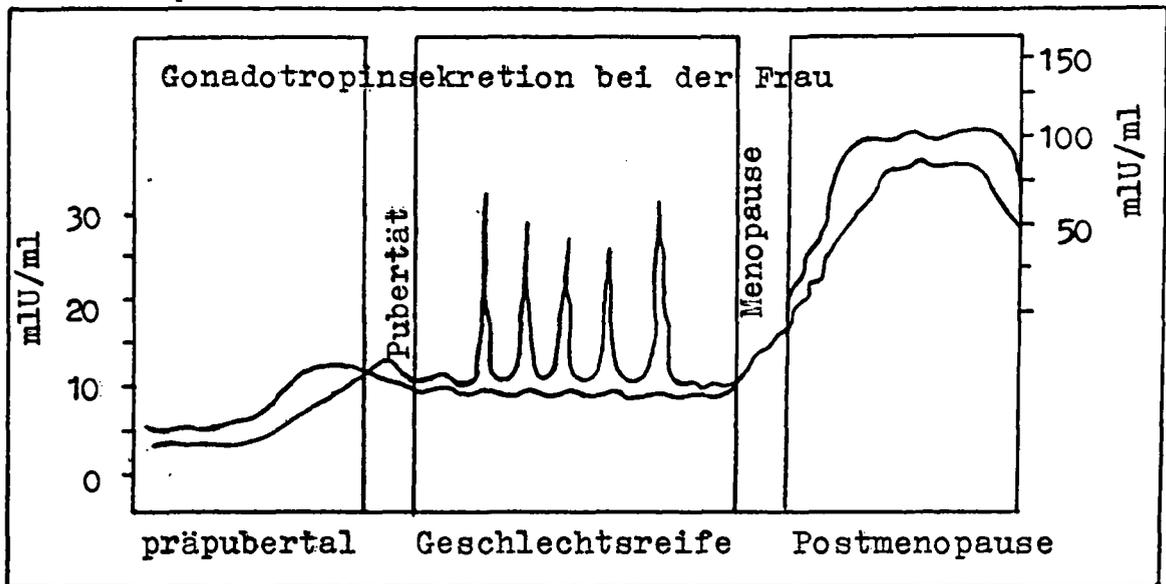
## 2.2. Biochemie und Physiologie der Gestagene

Die Gestagene gehören zu den C<sub>21</sub>-Steroiden. Der wichtigste natürliche Vertreter, das Progesteron, entsteht aus Cholesterol, Azetat und Pregnenolon hauptsächlich im Corpus luteum und in der Plazenta (108). Progesteron-

wirkungen sind östrogenabhängig, da die Synthese von Progesteronrezeptoren durch Östrogene induziert wird (60; 78). Die verstärkte Progesteronbildung in der zweiten Zyklushälfte führt zur sekretorischen Transformation des Endometriums. Daneben wirkt Progesteron schwangerschaftserhaltend. Die Elimination erfolgt nach Reduktion und Konjugation in der Leber über die Nieren (108). Neben den natürlichen Gestagenen gibt es heute eine große Anzahl synthetischer Gestagene, die auch eine sekretorische Transformation am Endometrium erzielen (78). Im Gegensatz zum Progesteron können sie wirksam oral verabreicht werden und besitzen damit große Bedeutung für die hormonelle Substitutionstherapie.

### 2.3. Hypothalamo-hypophysäre Regelkreise

Das hypothalamo-hypophysäre System ist eine wichtige zentrale Schaltstelle für die neurale und endokrine Regulation lebensnotwendiger Mechanismen (108). Die Ganglienzellen des Hypothalamus produzieren das Gonadotropin Releasing Hormon (Gn-RH), ein Peptidhormon, welches auf dem Weg der Neuroinkretion zum hypophysären Pfortadersystem transportiert wird. Es induziert im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Sekretion der Gonadotropine LH und FSH (69; 122). Die zyklische, endokrin-reproduktive Funktion der Ovarien wird durch diesen übergeordneten Mechanismus geregelt. Die Steuerung der Gonadotropinfreisetzung geschieht über Feedback-Mechanismen. Sogenannte „Fühlersysteme“ im Hypothalamus registrieren den Steroidhormonspiegel im Blut und geben diese Information in Form neuroendokriner Impulse an den gonadotropen Anteil des Hypophysenvorderlappens weiter (60). FSH und LH gelangen über den Blutkreislauf in die Ovarien, wo sie Reifung und Wachstum von Follikeln und damit die Biosynthese von Östrogenen und Progesteron stimulieren. Die Gonadotropinsekretion unterliegt altersabhängigen Veränderungen (58).



Schematische Übersicht der Gonadotropinsekretion in den verschiedenen Lebensphasen der Frau [nach YEN et al. (6)]

### 3. Das Klimakterium

#### 3.1. Definition

Das Klimakterium ist ein sich über Jahre erstreckender Zeitraum, gekennzeichnet durch die Abnahme der Ovarialfunktion. In diese Übergangsphase aus dem fortpflanzungsfähigen Alter der Frau in die Phase der ovariellen Erschöpfung fällt die Menopause als letzte vom Ovar gesteuerte Regelblutung (60). Demnach unterteilt sich das Klimakterium in einen prä- und postmenopausalen Anteil, wobei letzterer fließend in das Senium übergeht (77; 85). Der genaue Zeitpunkt der Menopause kann erst retrospektiv nach einjähriger Amenorrhoe bestimmt werden (77). Das mittlere Menopausenalter in Europa und Nordamerika wurde von KUHLE und TAUBERT (63) mit 51 Jahren angegeben, von KNÖRR et al. (60) mit 50 bis 52 Jahren. Gegenwärtig erleben die meisten Frauen den Beginn des Klimakteriums im Alter von 46 bis 48 Jahren (60). Nach der Menopause beginnt die Postmenopause, die nach etwa 15 Jahren in das Senium übergeht (60; 77).

#### 3.2. Hormonelle Veränderungen im Klimakterium

Die Endokrinologie der Peri- und Postmenopause ist durch tiefgreifende Veränderungen im Steroidmetabolismus gekennzeichnet. Hauptursachen für das allmähliche Erlöschen der Ovarialfunktion sind die Abnahme gonadotropinstimulierbarer Follikel sowie morphologische Regressionsprozesse des Ovars. Gestörte Eireifung, Corpus luteum-Insuffizienz oder Anovulation sind die Folge (8; 40; 77). Zwangsläufig sistiert allmählich die Steroidhormonproduktion mit Wegfall der Rückkopplungsmechanismen der Ovarialsteroiden auf das hypothalamo-hypophysäre System (107).

In der Prämenopause finden sich zunächst erhöhte FSH-Werte in der frühen Follikelphase, die jedoch mit Ansteigen der Östrogene in der späten Follikelphase wieder abfallen. Das beweist einen noch funktionsfähigen Feedback-Regelkreis zur Steuerung der Follikelreifung. Der mittzyklische FSH-Gipfel

und die FSH-Spiegel in der Lutealphase sind ebenfalls höher als bei jungen Frauen, wobei der zyklische LH-Verlauf weitgehend unbeeinflusst bleibt (63).

Als Ursache der FSH-Erhöhung in der Prämenopause wird eine verminderte Sekretion ovariellen Inhibins diskutiert, das als zusätzlicher Regulator der FSH-Sekretion eine Rolle spielen soll (8; 61; 62).

Im Klimakterium lassen sich dagegen keine allgemein gültigen Hormonmuster erkennen, da ein unregelmäßiger Wechsel zwischen verlängerten und sehr kurzen, ovulatorischen und anovulatorischen Menstruationszyklen sowie zwischen solchen mit normaler Lutealphase und Lutealphasendefekt stattfindet. Ein Östrogendefizit tritt im allgemeinen nicht auf, gelegentlich kommt es zur überschießenden Östrogenproduktion. Dysfunktionelle Blutungen können die Folge sein (63; 122).

Postmenopausal findet sich eine stark erniedrigte Östrogenproduktion, die zu einer wahrscheinlich dopaminergisch geregelten Entzügelung der hypothalamischen Freisetzungshormone führt (108). Ein bis drei Jahre nach der Menopause steigen die FSH-Spiegel auf das 10-20fache und die LH-Spiegel auf das 3fache der prämenopausalen Werte an (2). Die Östrogenproduktion in der Postmenopause erfolgt nahezu ausschließlich durch „extragonadale Aromatisierung“ in den Stromazellen des Fettgewebes, der Leber, Niere, Muskulatur, den Kerngebieten des Hypothalamus und der Nebennierenrinde (40). Das Hauptöstrogen in der Postmenopause ist das Östron (14). Im Vergleich zur Geschlechtsreife fällt die Hemmung des proliferativen Effekts der Östrogene durch Progesteron nach der Menopause weg. Das kann als einer der wichtigsten ätiologischen Faktoren für das Entstehen eines Endometriumkarzinoms angesehen werden (23).

Mit Beginn des Seniums geht die Gonadotropinproduktion langsam zurück, bedingt durch die Altersinvolution der Hypophyse (14; 122).

## 9. Ergebnisse

### 9.1. Pharmakokinetik

#### 9.1.1. HPC-Kinetiken

Es ergaben sich folgende geometrische Mittelwerte der Maximalkonzentrationen  $C_{\max}$ :

\* Gruppe I (250 mg HPC): 16 ng/ml (adjustiert: 32 ng/ml)

\* Gruppe II (500 mg HPC): 34 ng/ml,

der Gruppenunterschied (I<sub>adj.</sub> versus II) war mit  $p = 0.402$  im U-Test sowie  $p = 0.584$  im t-Test der logarithmierten Daten statistisch unauffällig:

Maximale HPC-Konzentration $C_{\max}$ (ng/ml)			
Statistische Kennzahl	Gruppe I	Gruppe I <sub>adj.</sub>	Gruppe II
Anzahl d. Patientinnen	12	12	12
Minimum	8	16	17
Maximum	25	50	69
Median	16	32	36
Arithm. Mittelwert	17	34	39
Standardabweichung	6	12	19
Geom. Mittelwert	16	32	34
U-Test		$p = 0.402$	
t-Test		$p = 0.584$	

Auch die Zeitpunkte der maximalen HPC-Konzentrationen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf:

Zeitpunkte der maximalen HPC-Konzentrationen $t_{\max}$ (d)			
Statistische Kennzahl	Gruppe I	Gruppe II	I und II
Minimum	2	2	2
Maximum	19	4	19
Median	4	3	3
U-Test	$p = 0.218$		

Für die Flächen  $AUC_{28}$  unter den Konzentrationskurven ergaben sich folgende geometrische Mittelwerte: \* Gruppe I: 153 ng\*d/ml (adjustiert: 306 ng\*d/ml)

\* Gruppe II: 191 ng\*d/ml

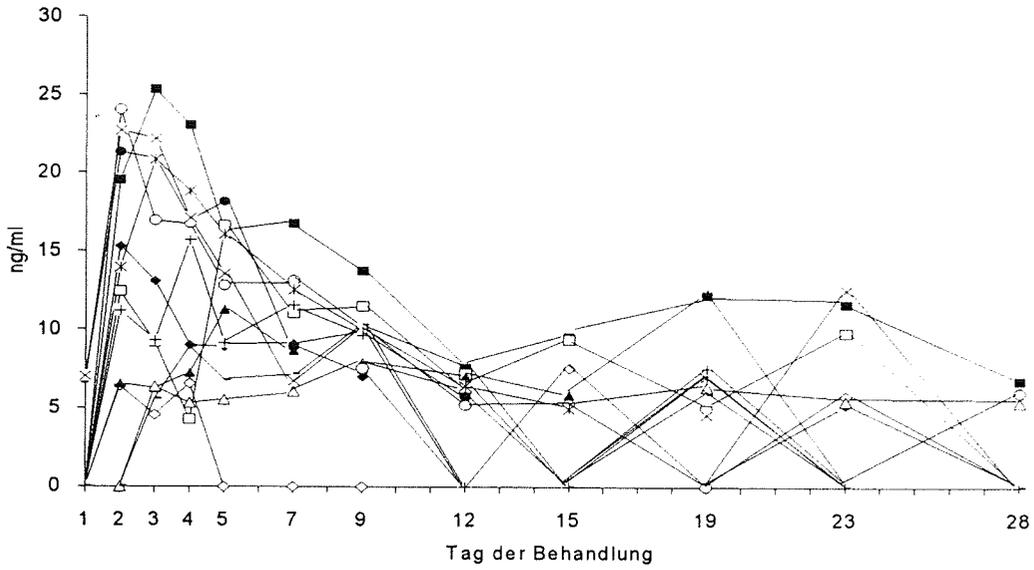
der Gruppenunterschied (I adj. versus II) war mit  $p = 0.007$  im U-Test sowie  $p = 0.005$  im t-Test der logarithmierten Daten statistisch signifikant:

Fläche unter der HPC-Konzentrationskurve $AUC_{28}$ (ng*d/ml)			
Statistische Kennzahl	Gruppe I	Gruppe I <sub>adj.</sub>	Gruppe II
Anzahl d. Patn.	12	12	12
Minimum	68	136	107
Maximum	338	676	336
Median	168	336	201
Arithm. Mittelwert	164	328	202
Standardabweichung	66	133	68
Geom. Mittelwert	153	306	191
U-Test		$p = 0.007$	
t-Test (lognormal)		$p = 0.005$	

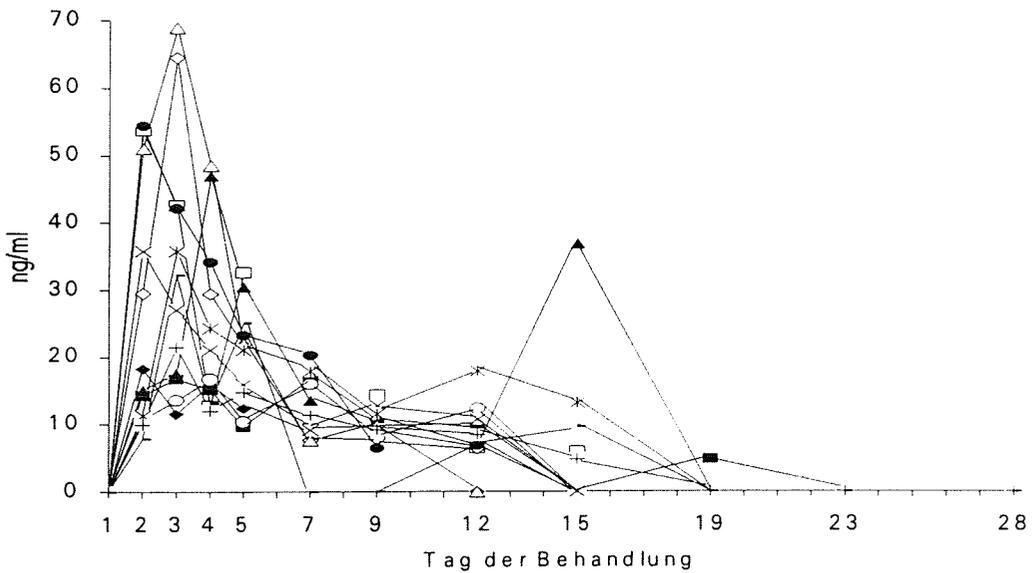
In den Testergebnissen schlugen sich vergleichsweise hohe HPC-Konzentrationen nach Tag 15 für Patientinnen der Gruppe I nieder. Aus diesem Grund erfolgte eine weitere Berechnung der Flächen unter den Konzentrationskurven von Tag 1 bis Tag 15. Von Tag 1 bis Tag 15 fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

Fläche unter der HPC-Konzentrationskurve AUC <sub>15</sub> (ng*d/ml)			
Statistische Kennzahl	Gruppe I	Gruppe I <sub>adj.</sub>	Gruppe II
Anzahl der Pat.	12	12	12
Minimum	25	50	107
Maximum	199	398	262
Median	115	230	201
Arithm. Mittelwert	117	234	191
Standardabweichung	44	88	56
Geom. Mittelwert	106	212	183
U-Test		p = 0.162	
t-Test		p = 0.133	

Grafische Darstellungen der HPC-Kinetiken finden sich in den Abbildungen 1 bis 3:



**Abb. 1:** Individuelle Serumkonzentrations-Zeit-Verläufe für HPC in Gruppe I (250 mg HPC)



**Abb. 2:** Individuelle Serumkonzentrations-Zeit-Verläufe für HPC in Gruppe II (500 mg HPC)

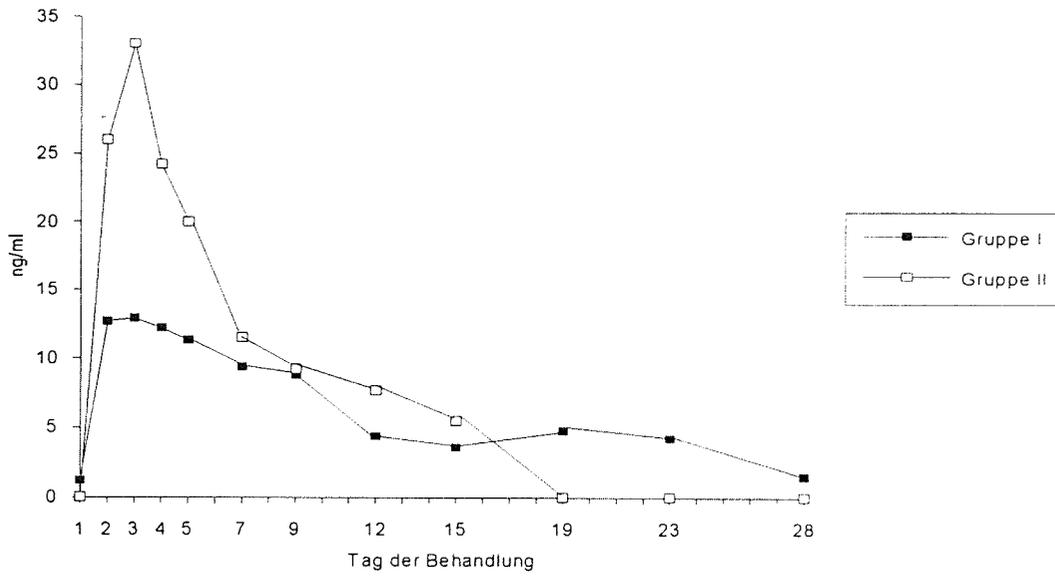


Abb. 3: Mittelwerte der HPC-Konzentrationen

## 9.1.2. Östron-Kinetiken

Es ergaben sich folgende geometrische Mittelwerte der Maximalkonzentrationen  $C_{\max}$  :

\* Gruppe I: 160 pg/ml

\* Gruppe II: 106 pg/ml;

der Gruppenunterschied war mit  $p = 0.061$  im U-Test sowie  $p = 0.057$  im t-Test der logarithmierten Daten statistisch auffällig:

Maximale Östron-Konzentration $C_{\max}$ (pg/ml)			
Statistische Kennzahl	Gruppe I	Gruppe II	I und II
Anzahl d. Patn.	12	12	24
Minimum	37	58	37
Maximum	339	246	339
Median	180	89	146
Arith. Mittelwert	178	120	149
Standardabweichung	76	65	75
Geom. Mittelwert	160	106	130
U-Test	p = 0.061		
t-Test	p = 0.057		

Die Zeitpunkte der maximalen Östron-Konzentrationen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf:

Zeitpunkt der maximalen Östron-Konzentrationen $t_{\max}$ (d)			
Statistische Kennzahl	Gruppe I	Gruppe II	I und II
Minimum	3	2	2
Maximum	5	7	7
Median	4	4	4
U-Test	p = 0.525		

Für die Flächen  $AUC_{28}$  unter den Konzentrationskurven ergaben sich folgende Daten:

Fläche unter der Östron-Konzentrationskurve $AUC_{28}$ (pg*d/ml)			
Statistische Kennzahl	Gruppe I	Gruppe II	I und II
Minimum	207	354	207
Maximum	2330	1872	2330
Median	1117	534	959
Arithm. Mittelwert	1220	783	1001
Standardabweichung	541	539	573
Geom. Mittelwert	1076	653	735
U-Test	p = 0.0496		
t-Test	p = 0.0599		

In Gruppe I fanden sich somit signifikant höhere Östron- $AUC_{28}$ 's als in Gruppe II. Die Dauer des Östron-Anstieges um wenigstens 30 pg/ml bzw. wenigstens 50 pg/ml geht aus folgender Tabelle hervor:

Östron-Effektdauer (bis Tag Nr. ...)						
Effekt	Gruppe	Minimum	25%-Quartil	50%-Quartil	75%-Quartil	Maximum
Östron 50 pg/ml	I	1.0*	8.1	9.5	10.9	11.2
	II	3.7	5.7	7.1	10.7	11.2
Östron > 30 pg/ml	I	5.0	9.5	11.3	13.2	20.6
	II	8.2	9.3	13.3	17.9	22.1

(\*: eine Steigerung um 50 pg/ml wird nicht erreicht)

Die Östron-Konzentration stieg in allen Fällen um wenigstens 30 pg/ml an; dieser Anstieg hielt im Median

\* Gruppe I : bis Tag Nr. 11.3

\* Gruppe II: bis Tag Nr. 13.3

an, in Gruppe II also vergleichsweise länger (U-Test: p = 0.260).

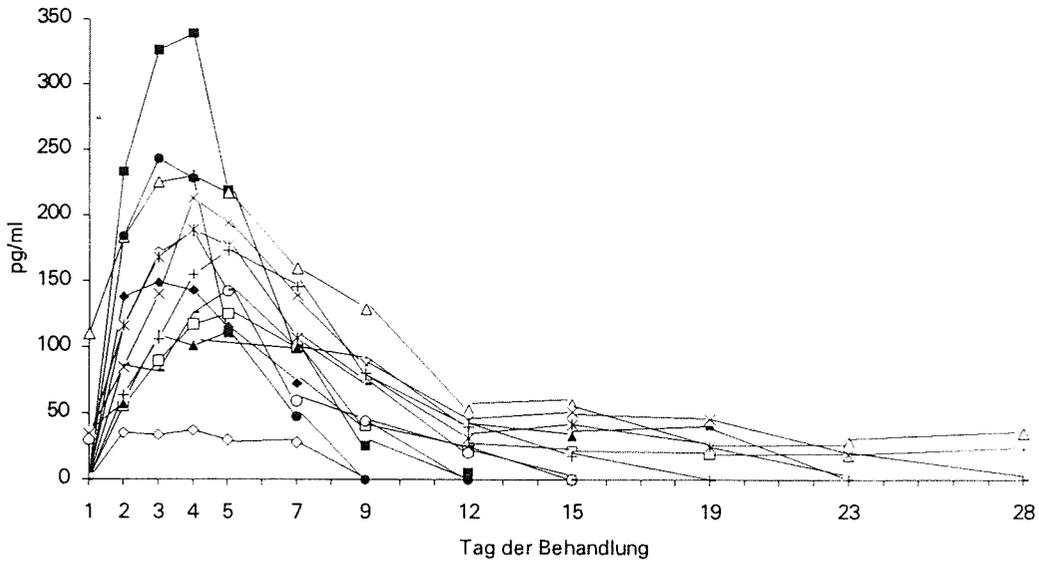
Die Östron-Konzentration stieg, von einer Ausnahme abgesehen, um wenigstens 50 pg/ml an; dieser Anstieg hielt im Median

\* Gruppe I: bis Tag Nr. 9.5

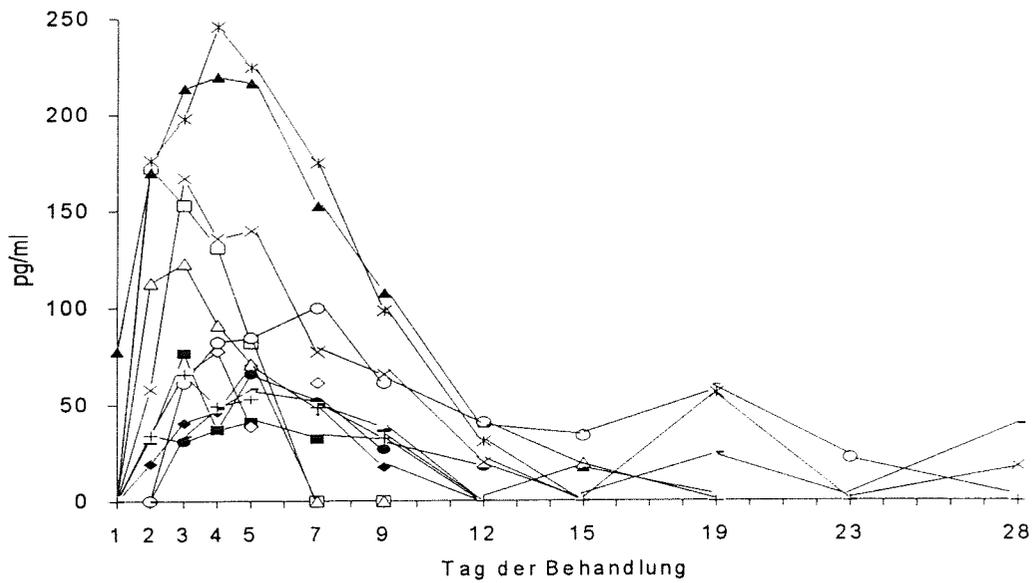
\* Gruppe II: bis Tag Nr. 7.1

an, in Gruppe II also vergleichsweise kürzer (U-Test:  $p = 0.286$ ). Die Gruppenunterschiede bezüglich der Effektdauern blieben statistisch unauffällig.

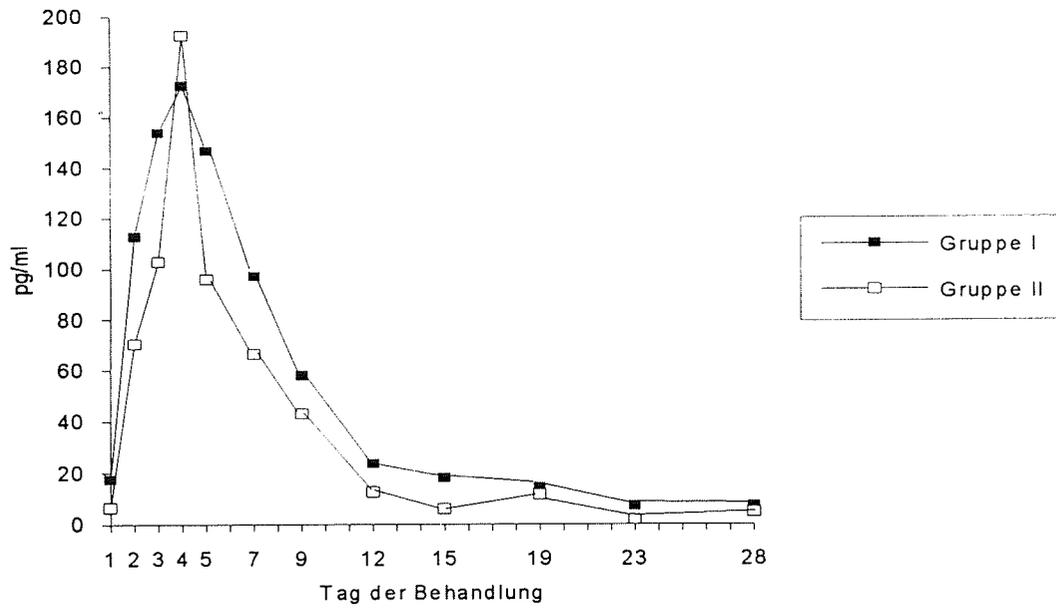
Grafische Darstellungen der Östron-Kinetiken finden sich in den Abbildungen 4 bis 6:



**Abb. 4:** Individuelle Serumkonzentrations-Zeit-Verläufe für Östron in Gruppe I



**Abb. 5:** Individuelle Serumkonzentrations-Zeit-Verläufe für Östron in Gruppe II



**Abb. 6:** Mittelwerte der Östronkonzentrationen

## 9.1.3. FSH-Kinetiken

In Gruppe II fand sich ein geringeres Niveau der minimalen FSH-Konzentrationen, wobei allerdings die bereits initial geringeren Werte zu beachten sind:

Minimale FSH-Konzentration $C_{\min}$ (mU/ml)			
Statistische Kennzahl	Gruppe I	Gruppe II	I und II
Anzahl d. Patn.	12	12	24
Minimum	10	5	5
Maximum	83	46	83
Median	40	28	34
Arithm. Mittelwert	44	28	36
Standardabweichung	22	14	20
Geom. Mittelwert	40	23	30
U-Test	p = 0.078		
t-Test	p = 0.076		

Der Zeitpunkt der minimalen FSH-Konzentrationen  $t_{\min}$  unterschied sich in beiden Gruppen nicht wesentlich:

Zeitpunkt der minimalen FSH-Konzentrationen $t_{\min}$ (d)			
Statistische Kennzahl	Gruppe I	Gruppe II	I und II
Minimum	5	7	5
Maximum	12	19	19
Median	9	9	9
U-Test	p = 0.784		