Über das Medikament DUOGYNON®

Eine Abhandlung verfasst

von

Dr. rer. nat. Reinhard Seeber

Allgemeinarzt & Diplomchemiker

März 2017

Überarbeitet im November 2017 und Februar 2018

Nachtrag im März 2019

Überarbeitet im August 2020

Wer vergisst zu lesen,
der macht einen Fehler.

Emmanuel Macron

Dank an
Frau Pyka
Herrn Gerdes

Inhaltsverzeichnis

V O R W O R T

1 Die chemische Reaktion 33

2 Das Medikament DUOGYNON® 33

21 Vom zahmen Haustierhormon zum gefährlichen Raubtierhormon 33

211 Die Substanzklasse der Steroide 33

212 Die Sonderstellung der Steroide im menschlichen Körper 34

2121 Struktur und Aufgaben der DNA 34

21211 Die Struktur der Desoxyribonukleinsäure, DNA 35

212111 Die DNA—Basen 36

212112 Die Wasserstoffbrückenbindung 36

2122 Ein unermüdlicher Pannendienst 38

21221 Die Struktur des Zinkfingers im Protein p53 39

2123 Ein aggressives Stoffwechselprodukt: METHYLGLYOXAL 41

21231 Die Vogelstein—Tomasetti-Studie 43

21232 Warum ist Methylglyoxal so gefährlich? 43

212321 Die Steroidrezeptoren unter dem Einfluss von Methylglyoxal 45

213 Die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen 46

2131 Terminale Alkine – Derivate des Acetylens oder Ethins 46

21311 Die DUOGYNON®-Hormone Ethinylestradiol und Norethisteron 48

213111 Menschliche Hormone—DUOGYNON®-Hormone, eine Gegenüberstellung 48

2131111 Die östrogene Wirkung 48

2131112 Die gestagene Wirkung 49

2132 Die Substanzgruppe der terminalen Alkine 50

21321 Die chemischen Eigenschaften der terminalen Alkine 51

213211 Der Zusammenhang zwischen ΔpKa – Wert und Reaktionsablauf 52

2132111 DNA – Schäden in Abhängigkeit von spezifischer Säurekonstante und durch Depurinierung der DNA durch 2,3 – bzw. 3,4 – Orthobenzochinon – Zwischenstufen 54

21321111 Die möglichen Wasserstoffbrücken – Bindungen zwischen Cytosin, Guanin und Ethinylestradiol 54
213211111 Ethinylestradiol – Cytosin: 2 Möglichkeiten 54
213211112 Ethinylestradiol – Guanin: 1 Möglichkeit 54
21321112 Die Depurinierung der DNA durch Norethisteronacetat, Ethinylestradiol und Estradiolbenzoat 55
21321113 Die teratogene/karzinogene Potenz von Duogynon® 61
3 Die Duogynon – Inhaltsstoffe und Acrylamid 62
4 Die Wirkung der Duogynon – Inhaltsstoffe auf Plazenta und Embryo 66
5 Wie hätte die Katastrophe verhindert werden können? 75
6 Die Einführung der Ethinylgruppe in die Steroidstruktur 76
7 Aussagekraft der Versuche an Labortieren 77
8 Die Loschmidtsche Zahl der Avogadro Konstante 78
9 Studien zum Thema Dugynon©/Primodos© 78
10 Psychologische Folge: die gestörte Mutter – Kind – Beziehung 81
11 Graphische Darstellung der teratogenen Eigenschafen des Medikamentes Duogynon 82

Literaturverzeichnis 83

V O R W O R T

Das Medikament Duogynon© wurde von der Firma Schering hergestellt und von 1950 bis 1981 eingesetzt.

Die Indikationsbereiche waren:

➔ Abklärung einer fraglichen Schwangerschaft

➔ Sekundäre Amenorrhoe

Das Medikament kam in Ampullen und als Dragees in den Handel.

Ampullen: 20 mg Progesteron, 2 mg Östradiolbenzoat

Dragees: 10 mg Norethisteronacetat, 0,02 mg Äthinylöstradiol

Dosierung: 2x1 Dragee innerhalb von 24 Stunden.

Illegaler Einsatz zur Unterbrechung einer Schwangerschaft: 4 x 1 Dragee

Wirkprinzip: Hormonentzugsblutung

Zitat aus der Basisbeschreibung: „Falls nach Duogynon©-Einnahme innerhalb von 4 bis 6 Tagen keine Blutung auftritt, ist eine Schwangerschaft anzunehmen."

Anmerkung: heute bevorzugt man die englische Schreibweise: Ethinylestradiol statt Äthinylöstradiol, Estradiolbenzoat statt Östradiolbenzoat.

Diese Abhandlung wurde im Rahmen einer dreijährigen Recherche erstellt. Diese dreijährige Recherche beschäftigte sich intensiv mit naturwissenschaftlich-chemischer Literatur über die Duogynon© – Inhaltstoffe und deren Metaboliten. Die Recherche hatte zum Ziel, eine Antwort zu finden, ob eine Kausalität zwischen Duogynon© - Applikation und kongenitaler Mißbildung besteht.

Die Studien welche sich aktuell mit Duogynon© beschäftigten waren von Medizinprofessoren bzw. deren Schülern angefertigt worden. Die Autoren dieser Studien attestierten dem Medikament Duogynon© eine

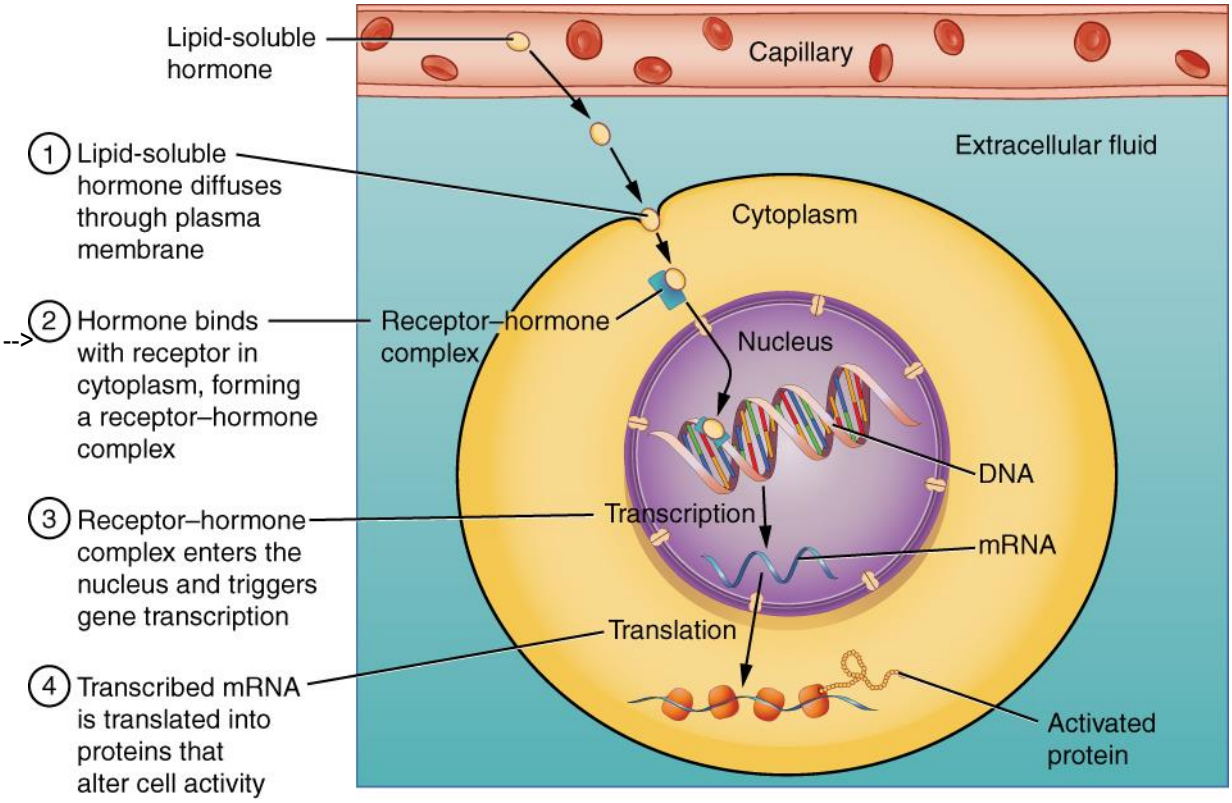
„UNWAHRSCHEINLICHE TERATOGENITÄT."

Die Autoren dieser Studien kamen zu diesem Ergebnis, ohne ein einziges chemisches Experiment durchzuführen, ohne die in der Organischen Chemie geltenden Reaktionsmechanismen zu beachten, ohne die vorhandene naturwissenschaftlich-chemische Literatur über die Duogynon© – Inhaltstoffe und deren Metaboliten zu beachten und in die erstellten Studien einfließen zu lassen.

Die Vorstellung zu Beginn der Recherche, im März 2017 war, dass die Duogynon© – Inhaltstoffe direkt, oder deren Metaboliten indirekt mit embryonaler DNA oder mit dem Protein Cereblon reagieren müssen, um die kongenitalen Missbildungen zu verursachen.

Unter diesem Aspekt wurde die naturwissenschaftliche – chemische Literatur durchforstet:

- ➔ Marks und Hecker, Heidelberg 1969: Estron und Estradiol reagieren mit DNA
- ➔ Jaggi, Lutz, Schlatter, Zürich 1978: Ethinylestradiol schädigt DNA im gleichen Maße wie Benzol
  (Man beachte die Aushänge an jeder Tankstelle welche vor den Gefahren, Krebs, des benzolhaltigen Otto-Kraftstoffes warnen.)
- ➔ Unter dem Titel „Activated catechol Estrogens" veröffentlichten die Chemiker Cavalieri und Rogan von 1996 bis 2016 die Ergebnisse zahlreicher chemischer Experimente von Estrogen – Metaboliten, (Chinonen) mit DNA. Ergebnis: Depurinierung der DNA.
- ➔ Die Firma Bayer veröffentlichte dankenswerter Weise das Zahlenmaterial der Konversion von Norethisteronacetat zu Ethinylestradiol. Dadurch konnte exakt die Molekülzahl von Ethinylestradiol in einem Milliliter Blut der Schwangeren, nach Duogynon – Applikation, errechnet werden.
- ➔ Professor Kappus Tübingen lässt 1976 den Norethisteron – Metaboliten Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid mit DNA, RNA, und mit Proteinen reagieren, welche freie Thiolgruppen tragen. Dadurch Hinweise der Reaktion dieses Metaboliten mit dem wichtigen Protein Cereblon und die daraus resultierende Blockade. Die sybillinische Formulierung, die chemische Reaktion mit DNA und RNA betreffend, wird unten in einem eigenen Abschnitt besprochen.
- ➔ Die Doktorarbeit von Herrn Apotheker Roger Kirsch, Jena 2005, stellt genaues Zahlenmaterial der Metabolisierung von Norethisteronacetat zu Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid zur Verfügung. Dadurch konnte exakt die Molekülzahl dieses hochreaktiven Epoxids in einem Milliliter Blut der Schwangeren, nach Duogynon – Applikation, errechnet werden.
- ➔ Die Duogynon© – Inhaltstoffe gehören zur Substanz – Gruppe der STEROIDE. Jedes Steroid, welches in das Zellzytoplasma eindringt geht eine Verbindung mit einem Steroidrezeptor ein und wird an die DNA im Zellkern angelagert. Künstlich dargestellte Steroide oder deren aggressive Stoffwechselprodukte können deshalb der DNA schwere Schäden zufügen.



Keine der aktuellen medizinischen Studien über das Medikament Duogynon© erwähnen diese wichtigen, oben aufgeführten Punkte.

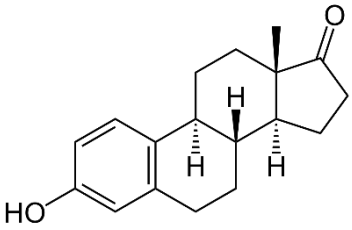
Es sind uns keine Studien bekannt, die eine direkte Bindung [*von Ethinylestradiol*] an die DNA und den postulierten Wirkmechanismus belegen.“

Zitat aus einer schriftlichen Äußerung eines Abteilungsleiters des Hauses BfArM an die Vorsitzende des BdD vom 04.07.2017

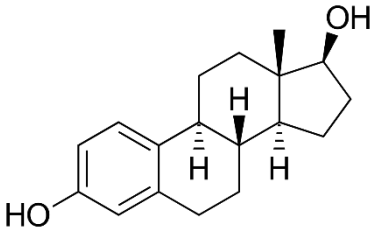
Der Versuch von Marks und Hecker, Heidelberg 1969, wird im Buch „Teratogenesis and Reproductive Toxicology“ von Johnson und Kochhar, 2012 beschrieben.

Estron und Estradiol ließ man auf Rattenleber – DNA einwirken und beschrieb die Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen den Reaktionspartnern.[3]

Der im Körper wirksame Metabolit des Estradiolbenzoates, ist Estradiol. Estradiolbenzoat war Bestandteil der Duogynon© – Ampullen.



ESTRON

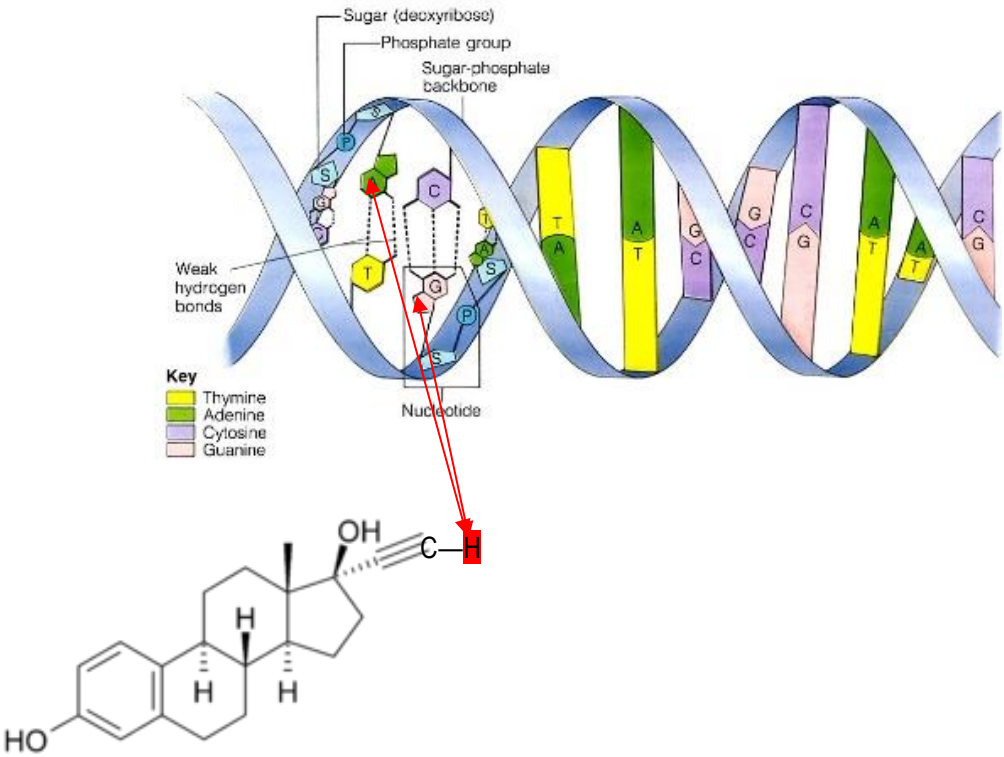


ESTRADIOL

Jaggi, Lutz und Schlatter, Zürich 1978, wurden in ihrer Versuchsbeschreibung der Reaktion zwischen Ethinylestradiol und DNA schon deutlicher:

…“It is the same order of magnitude as for benzene…” Die kovalente Bindung zwischen Ethinylestradiol und DNA hat die gleiche Größenordnung wie bei der Reaktion zwischen [dem Karzinogen] Benzol und DNA.

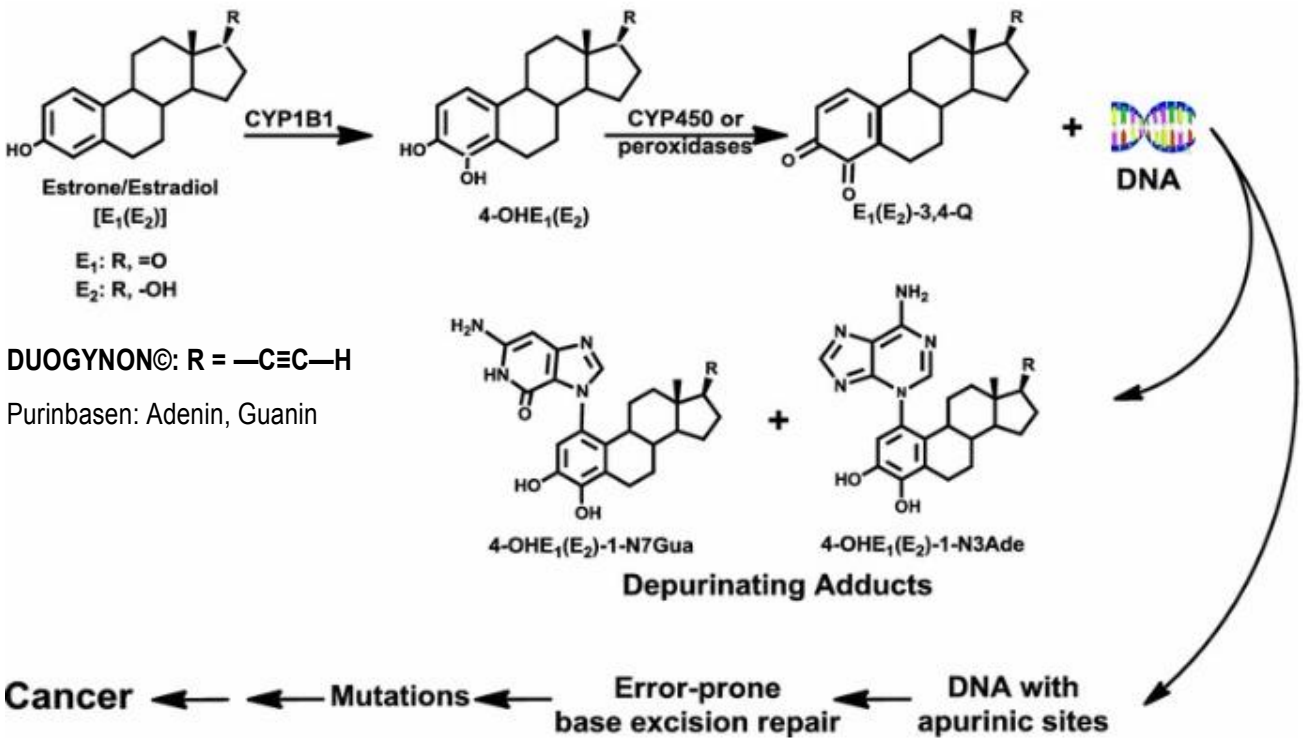
Ausgangspunkt sind die nukleophilen Stickstoffatome der DNA – Basen. Sie reagieren mit dem elektrophilen Wasserstoffatom der Ethinylgruppe des Ethinylestradiol – Moleküls.



Ethinylestradiol

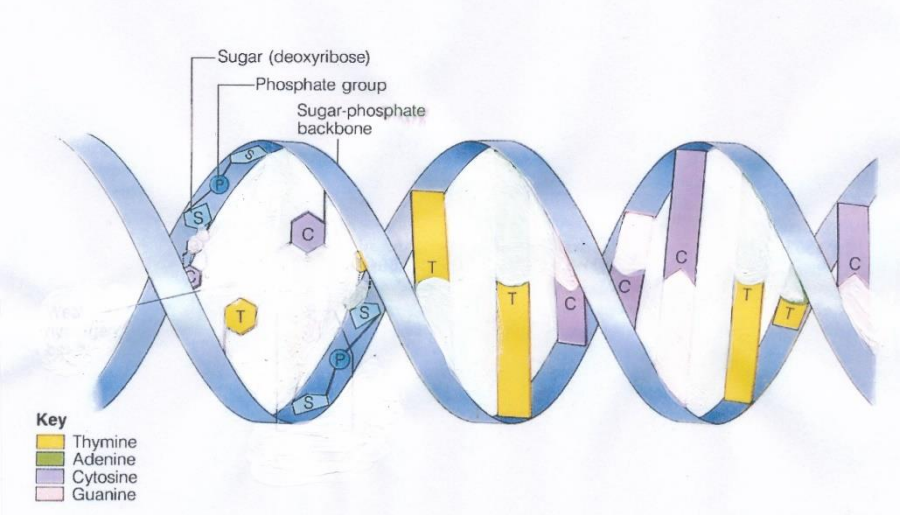
Activated catechol Estrogens: die umfangreichen Veröffentlichungen der Chemiker Cavalieri und Rogan, 1996 – 2016, Omaha, Nebraska, USA.

Estrogene, wie Ethinylestradiol depurinieren über Chinon – Metaboliten indirekt die DNA – Helix.
Aus einer Veröffentlichung des Jahres 2016. Für **R** ist für den Duogynon© – Inhaltstoff Ethinylestradiol am Kohlenstoff C17 ist die Ethinylgruppe**,—C≡C—H** einzusetzen:



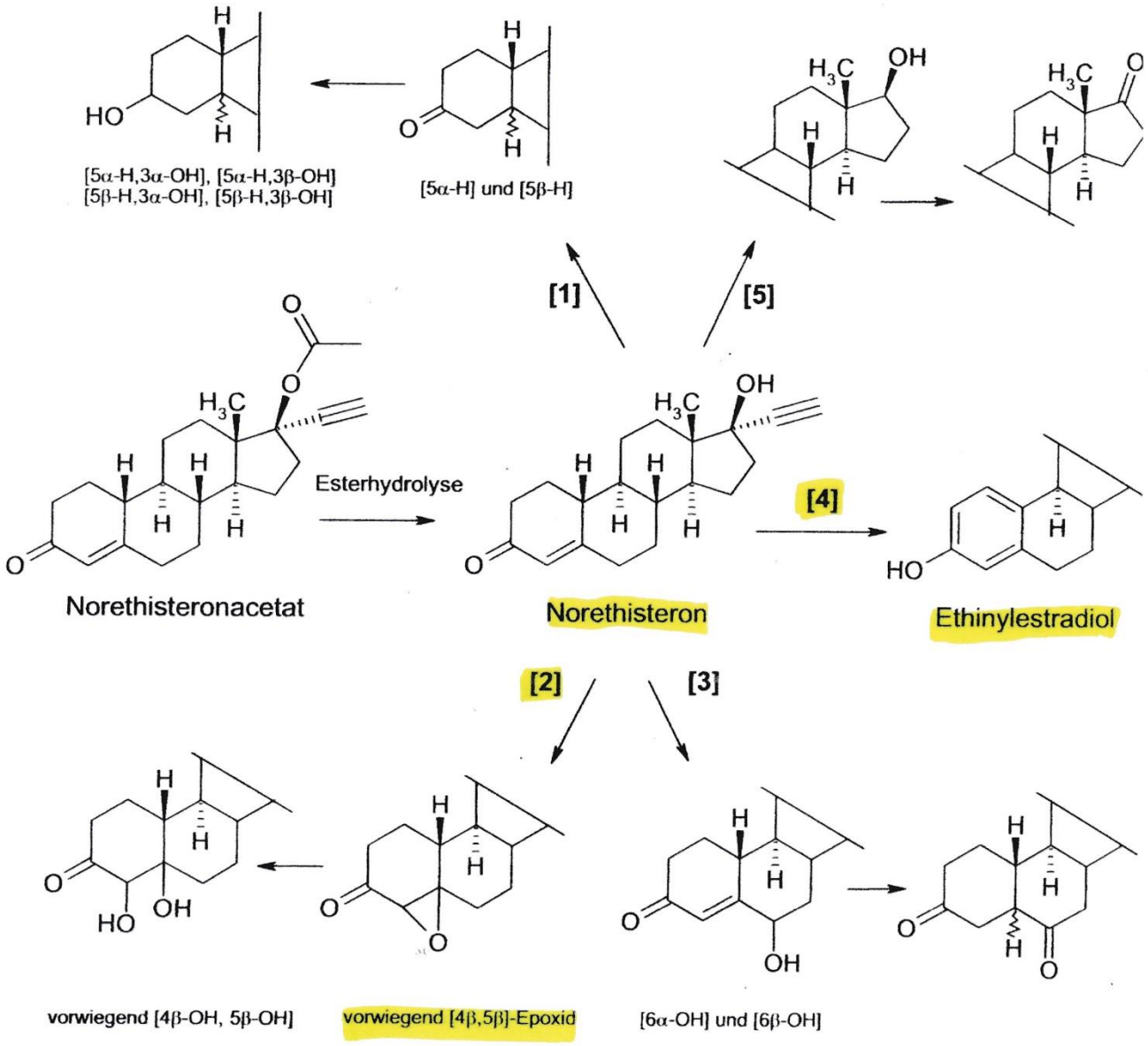
Bildquelle: www.ncbi.nlm.nih.gov./pmc/articles/PMC4792821/

Zurück bleibt eine, ihrer Purinbasen beraubte DNA, eine DNA – Ruine.



Wird die zugehörige Zelle nicht der Apoptose zugeführt, so kann Krebs entstehen, oder wie im Falle DUOGYNON /PRIMODOS mutmaßlich geschehen, Totgeburten bzw. Geburten von Kindern mit Behinderungen.

Die Promotionsarbeit von Herrn Apotheker Dipl. Pharm., Dipl. Phys. Roger Kirsch, Jena 2005.
In seiner Doktorarbeit trifft Herr Apotheker Roger Kirsch eine ganz wichtige Aussage:
3 – 5% des eingesetzten Norethisteronacetats metabolisieren zu Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid.
Reaktionsweg (2)



Bildquelle: Doktorarbeit von Herrn Apotheker Roger Kirsch, Jena 2005,
www.db-thueringen.de/servlets/MCRFileNodeServlet/dbt_derivate_00004941/Kirsch.pdf

Reaktionsweg 4:

4 — 6‰ des eingesetzten Norethisteronacetats konvertieren zu Ethinylestradiol.

Quelle: von der Firma Bayer dankenswerter Weise zur Verfügung gestelltes Zahlenmaterial:

compenduim.ch/product/841-primolut-n-tabl-5mg/mpro#MPro7600

In seiner Doktorarbeit erwähnt Herr Apotheker Roger Kirsch die Wissenschaftler Ad Seedee et al. Diese halten die Anwesenheit des Metaboliten Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid für **toxikologisch bedenklich**.

Der Versuch von Professor H. Kappus, Tübingen, 1976

Das Ergebnis dieses chemischen Experimentes ist ein wichtiges Indiz für die Kausalität zwischen Duogynon©-Applikation und kongenitalen Missbildungen.

Der „Kappus – Versuch“ mit den Ausgangsstoffen:

Proteine mit freien Thiolgruppen, (—SH)
DNA; RNA
} als nukleophile Reaktionspartner

Norethisterin-4ß, 5ß-epoxid, als elektrophilen Reaktionspartner

liefert die Erklärung für

- ➔ die hohe Anzahl der kongenitalen Missbildungen,
- ➔ das „Contergan-ähnliche-Schadensbild“

nach Duogynon©- Applikation.

Der „Kappus – Versuch“ ist m.W. das einzige chemische Experiment in der gesamten naturwissenschaftlichen – chemischen Literatur, bei dem der Norethisteron – Metabolit Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid sowohl mit Proteinen, als auch mit DNA, RNA als Reaktionspartner eingesetzt wurde.

Nun zum eigentlichen Experiment:

Bezüglich der Reaktion von Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid und Proteinen mit freier Thiolgruppe, (—SH), gibt es von Professor Kappus eine eindeutige Aussage .**irreversible Verbindung beider Reaktionspartner**. Das entspricht geltendem Naturgesetz, damit den in der Organischen Chemie geltenden Reaktionsmechanismen: elektrophiles Atom im Molekül A reagiert mit nukleophilem Atom im Molekül B.

Bezüglich der Reaktion von Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid mit DNA, RNA gibt es eine irritierende Aussage und es erfordert Kenntnisse aus Chemie und Psychologie, um diese Aussage interpretieren zu können.

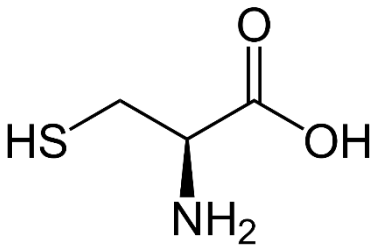
Die Reaktion von Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid mit Proteinen, welche eine freie Thiolgruppe tragen

Zitat aus dem Abstract: [6]

14,15- ^{3}H-Norethisterone-4ß, 5ß-epoxide, a metabolite of norethisterone, was incubated with several proteins and nucleic acids. After 30 min incubation 0.19 nmol of the epoxide were irreversiibly bound per mg albumin which contains free sulfhydryl groups; proteins without SH-groups, such as concanavalin A, gamman-globulin, DNA and RNA, did not irreversibly bind norethisterone epoxide. ……. The results indicate that norethisterone epoxide is able to chemically react with proteins. Zitatende

Die einzige Aminosäure, welche eine freie Thiolgruppe trägt, ist Cystein.

.

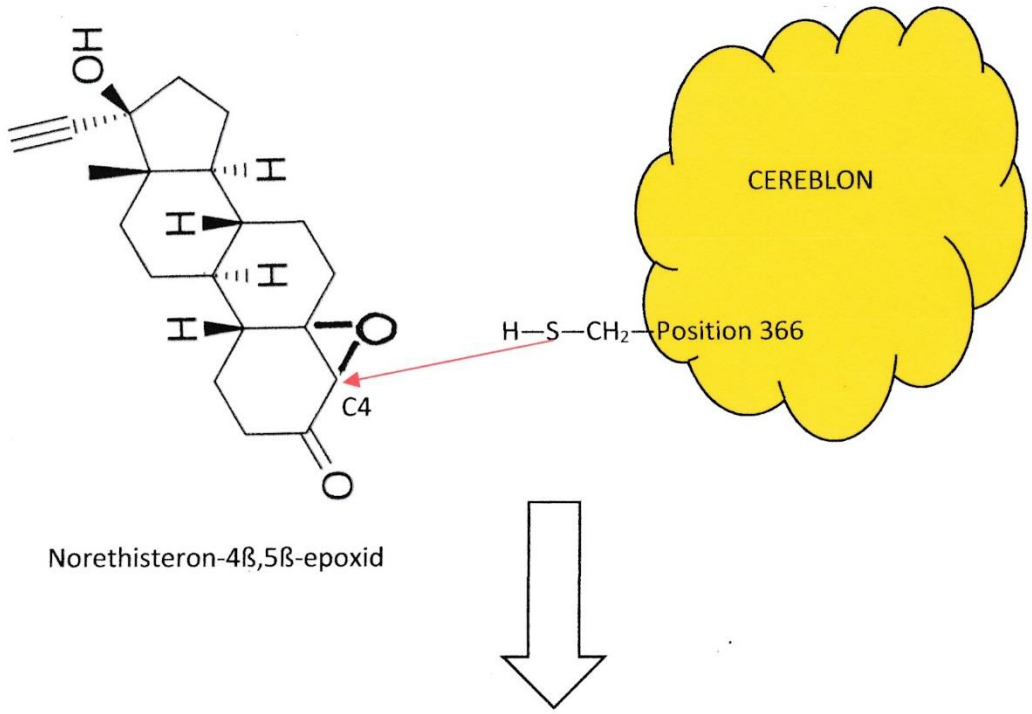


Seit 2010 ist bekannt, dass das Protein CEREBLON über eine Untereinheit der UBILIQUITIN – LIGASE in der Embryonalphase Gliedmaßen- und Organwachstum beeinflusst. Auffällig ist bei vielen Duogynon© - Opfern ein „Contergan-ähnliches-Schadensbild“.

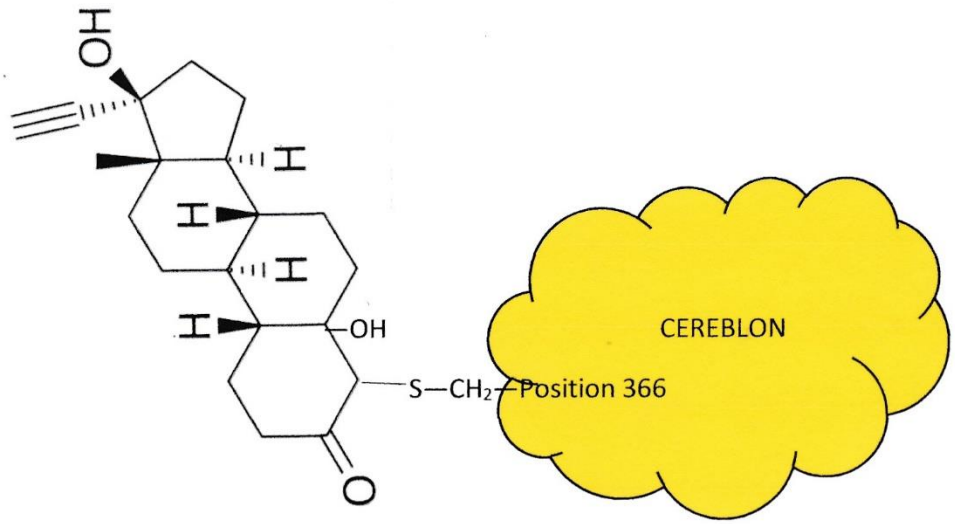
Das „Contergan-ähnliche-Schadensbild“ ist nur möglich, wenn Duogynon – Inhaltstoffe oder deren Metaboliten mit dem Protein Cereblon eine chemische Reaktion eingehen, ein Addukt bilden. Voraussetzung ist, dass das Protein Cereblon die Aminosäure Cystein mit freier Thiolgruppe beinhaltet.

Dies ist der Fall. Original Zitat: „Most mammals harbor cysteine at position 366.“[9] „Die meisten Säugetiere beherbergen Cystein an Position 366. Das Protein Cereblon besteht aus 442 Aminosäuren.

Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid hat in Position C4 und C5 zwei elektrophile Kohlenstoffatome. Das Schwefelatom des Cysteinsäurerestes ist nukleophil. Einer Reaktion beider Partner steht daher nichts im Wege.



Norethisteron-4ß,5ß-epoxid



Addukt aus Norethisteron-4ß,5ß-epoxid und dem Protein Cereblon

Versuch von Professor Kappus, 1976 veröffentlicht: Proteine mit freier Thiolgruppe gehen mit Norethisteron-4ß,5ß-epoxid irreversible Verbindungen ein.

Während der Embryonalentwicklung beeinflusst das Protein Cereblon das Wachstum von Gliedmaßen und die Entwicklung von Organen.

Cereblon wird über die Adduktbildung mit Fremdmolekülen zu Teratogen. Der bekannteste Fall ist die Adduktbildung mit Thalidomid. („Contergan-Skandal“).

Während die Adduktbildung von Cereblon mit Thalidomid auf elektrostatischen Kräften beruht, bildet sich bei der chemischen Reaktion von Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid mit den freien Thiolgruppen des Proteins Cereblon, die viel stärkere kovalente Atombindung aus. Theoretisch kann sich an jede Aminosäure Cystein im Protein Cereblon ein Molekül Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid anlagern, während nur ein Molekül Thalidomid mit einem Cereblon – Protein ein Addukt eingehen kann.

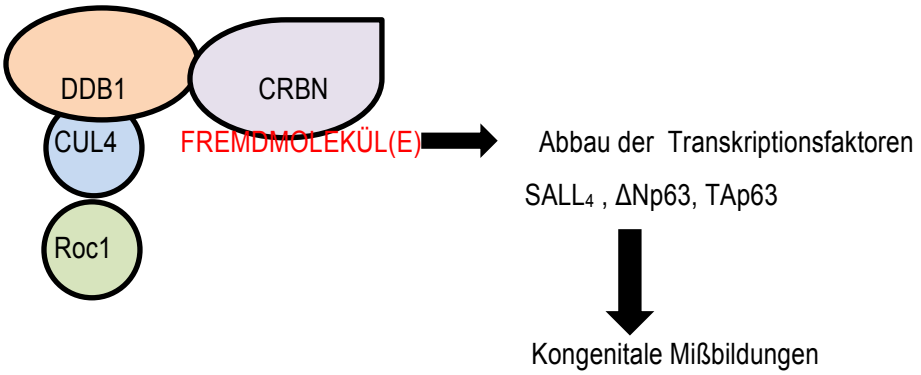
Das resultierende Schadensbild hat daher bei der Reaktion von Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid ein viel größeres Ausmaß, als bei der Anlagerung von Thalidomid an Cereblon.

Folge: kongenitale Missbildungen nach Duogynon – Applkation ausgeprägter als nach Thalidomid – Applikation.

Aktuell existieren zwei Modelle:

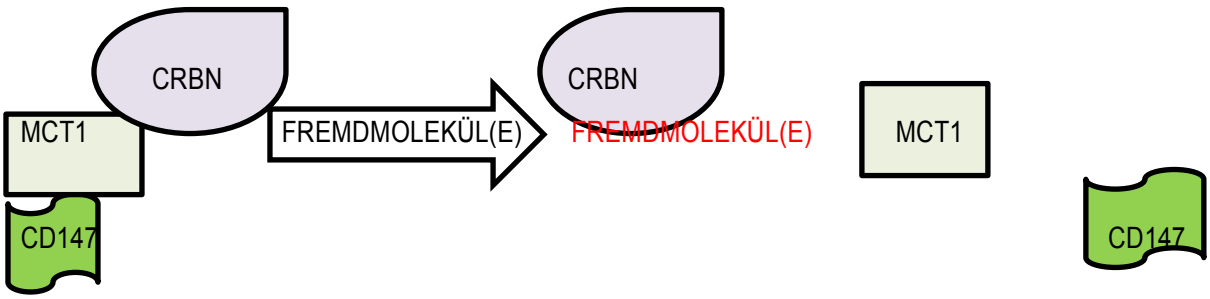
- ➔ Ito- Modell von 2010, Cereblon als Untereinheit der Ubiquitin – Ligase

  CRBN = Cereblon



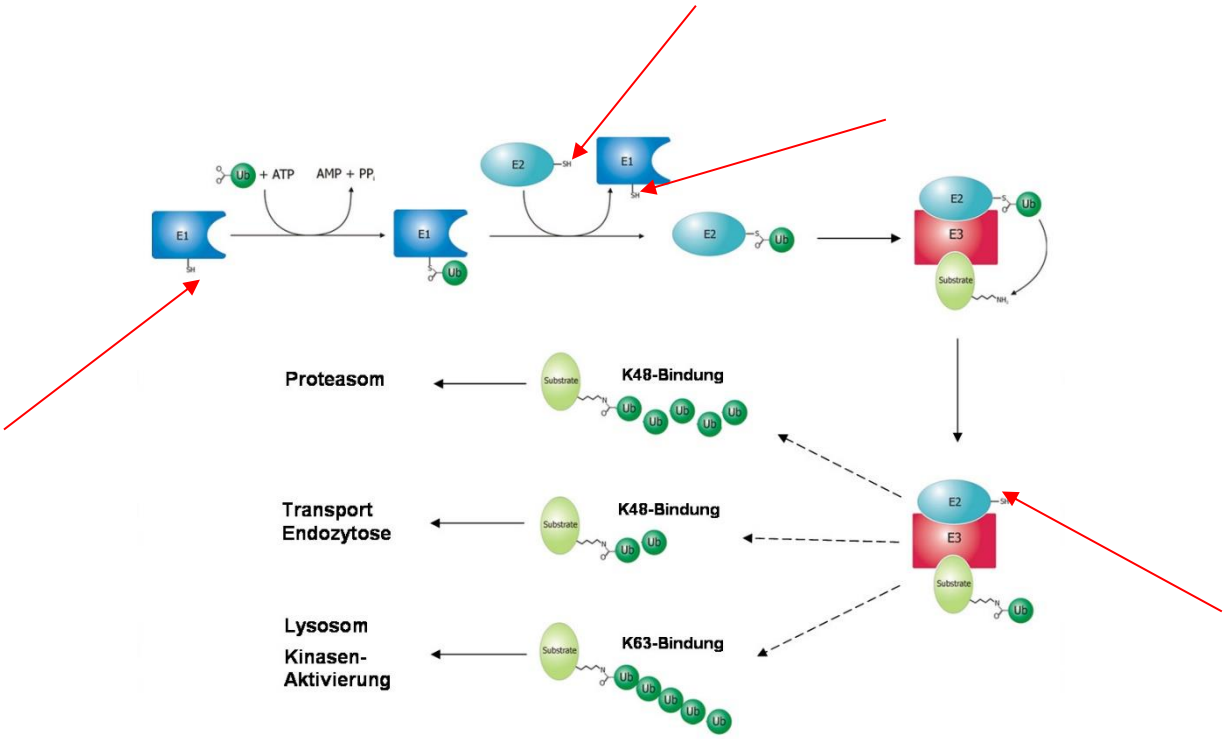
- ➔ Model nach Professor Bassermann von 2016, MRI, TUM, München

  Fremdmoleküle zerstören den CD147 – MCT1 – Cereblon – Proteinkomplex. Dadurch keine Angiogenese.mit der Folge kongenitaler Missbildungen



Noch eine Bemerkung zum Model nach Ito:

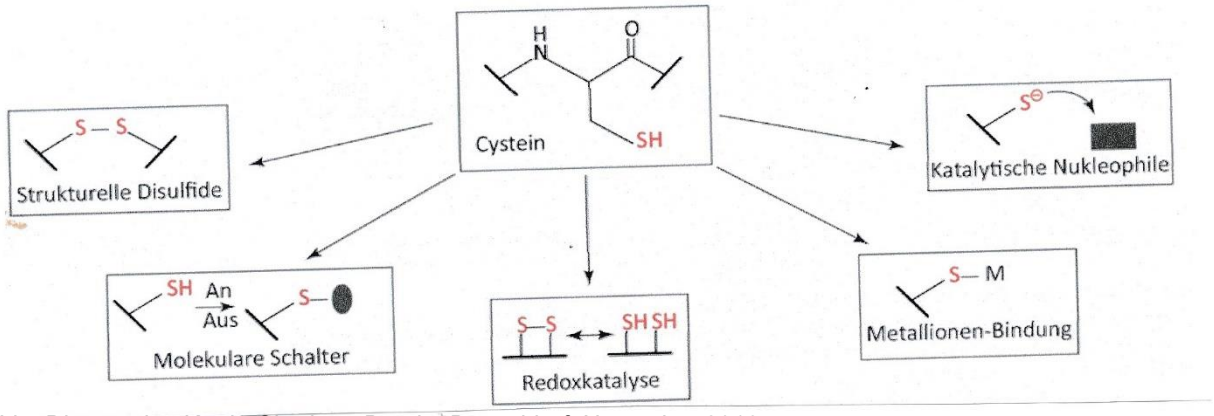
Ubiquitierung ist nur möglich bei Vorhandensein freier —SH – Gruppen. Nach Applikation einer Tagesdosis Duogynon – Dragees befanden sich in einem ml Blut der Schwangeren 354 Billionen Moleküle des hochtoxischen Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid. Das bedeutet, die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren konnte wegen Blockierung der —SH – Gruppen durch Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid nicht in der geforderten Weise stattfinden.



: Angriffspunkte, Blockierungsorte durch Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid

Bildquelle: de. Wikipedia.org/wiki/Ubiquitin

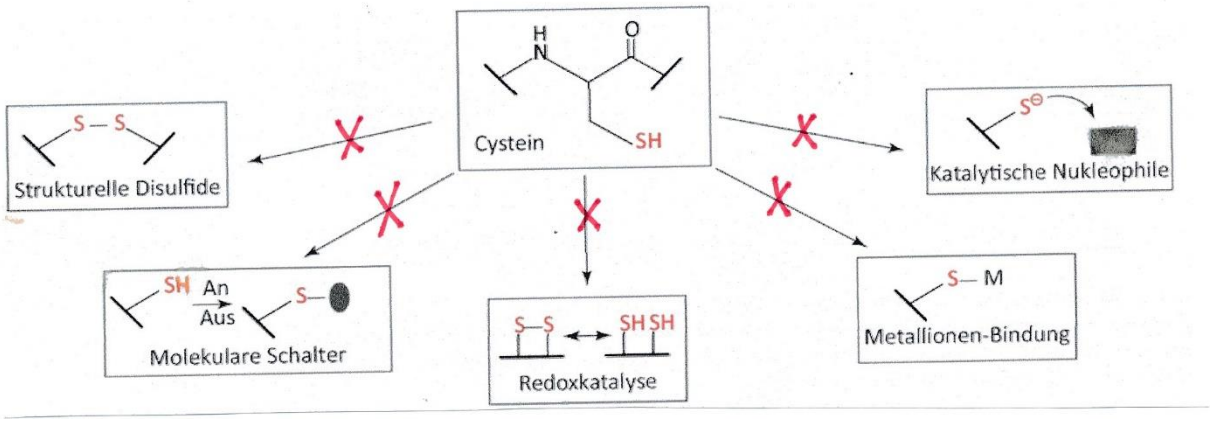
Der Versuch von Professor Kappus zeigt mit erschreckender Deutlichkeit, dass nach Applikation der Tagesdosis Duogynon© sämtliche Signalwege und chemischen Reaktionen, an denen die Aminosäure Cystein beteiligt ist, blockert sind, ausfallen, nicht stattfinden. Umgangssprachlich nennt man diesen Zustand Vergiftung..



Lit:: Dissertation Katrin Charlotte Brenig, Düsseldorf, November 2018:

Zitat. „Cysteine können in Proteinen als strukturgebende Elemente dienen. Darüber hinaus führen sie diverse Funktionen aus: als molekulare Schalter, bei der Redoxkatalyse, der Metallionen-Bindung oder als katalytische Nukleophile.“ Zitatende.

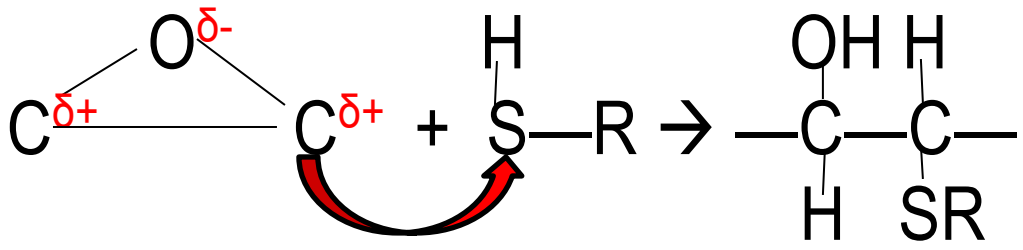
Nach Applikation von 2 Duogynon© – Dragees fallen die von der Aminosäure Cystein unterstützten Signalwege aus:



Nun zum schwierigeren Teil des Versuches von Professor Kappus: die Reaktion von Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid mit DNA, RNA.

Wie oben beschrieben, lässt Professor Dr. H. Kappus in seinem 1976 veröffentlichten chemischen Experiment, den Norethisteron – Metaboliten Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid, 30 Minuten auf verschiedene Proteine und Nukleinsäuren einwirken. Er findet eine irreversible Bindung an alle Proteine, welche eine freie Thiolgruppe, -SH, tragen.

Dies entspricht den in der Organischen Chemie gültigen Reaktionsmechanismen zwischen Epoxiden und Thiolen:



Bezüglich DNA und RNA lautet das Ergebnis des chemischen Experimentes:

„……DNA and RNA did not irreversibly bind norethisteron epoxide“.

➔ Dieser Satz wirkt oberflächlich betrachtet, beruhigend: **keine DNA – Schädigung durch Norethisteron4ß, 5ß-epoxid.**

➔ **Dieser Satz wirkt bei längerem Nachdenken irritierend:** gerade bei der derzeit herrschenden Covid-19 Pandemie wird seitens des Sanitätshandels darauf hingewiesen, wie effektiv Epoxid-haltige Desinfektionsmittel RNA – und DNA – Viren zerstören.

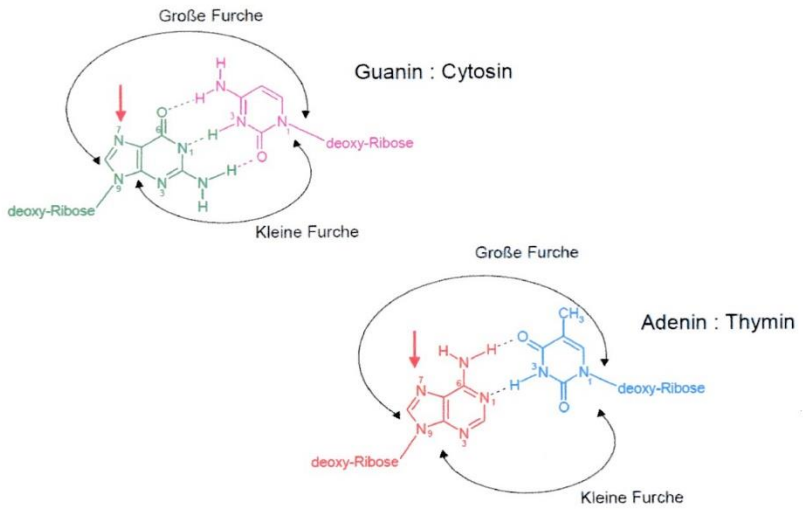
„Epoxide reagieren ebenfalls leicht mit Aminen, —NH_2, und Säureamiden, ==NH, ferner mit Mercaptanen, (veraltete Bezeichnung für Thiole).“ Lit.: www. bdsoft.de

➔ **Dieser Satz wirkt beim längeren Nachdenken irritierend; denn er widerspricht jeglicher naturwissenschaftlicher – chemischer Erkenntnis.**

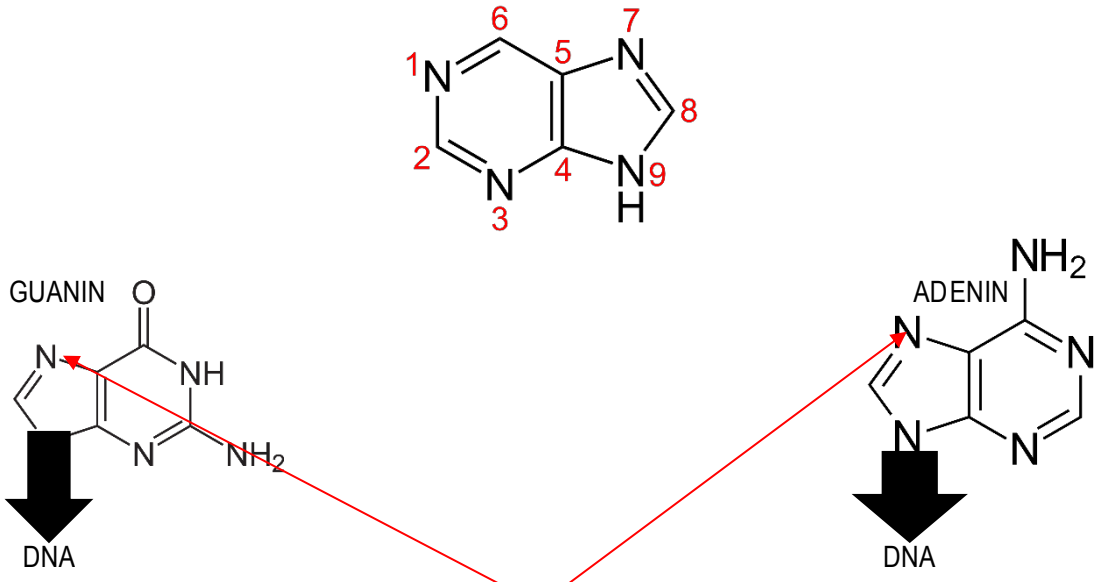
Diese besagt: die elektrophilen Kohlenstoffatome im Epoxid – Dreieck haben eine hohe Affinität zu nukleophilen Stickstoffatomen:

1. Zu den Stickstoffatomen N7 in der DNA – Base Guanin und zu den Stickstoffatomen N3 und N7 in der DNA – Base Adenin

In ihrer Arbeit „Genmutationen vs. Chromosomenaberration – Molekulare Mechanismen und strukturchemische Disposition entsprechend genotoxischer Stoffe“, Bonn, 16.01.2013, beschreibt Frau Dr. rer. nat Sylvia Hofmann sehr anschaulich die bevorzugte Angriffsposition chemischer Elektrophiler auf die nukleophilen Stickstoffatome der Purinbasen Adenin und Guanin in der DNA. DNS = DNA.



G:C- und A:T-Basenpaarungen der DNS. Die Pfeile weisen auf die bevorzugte Angriffsposition für chemische Elektrophile am N7 hin.

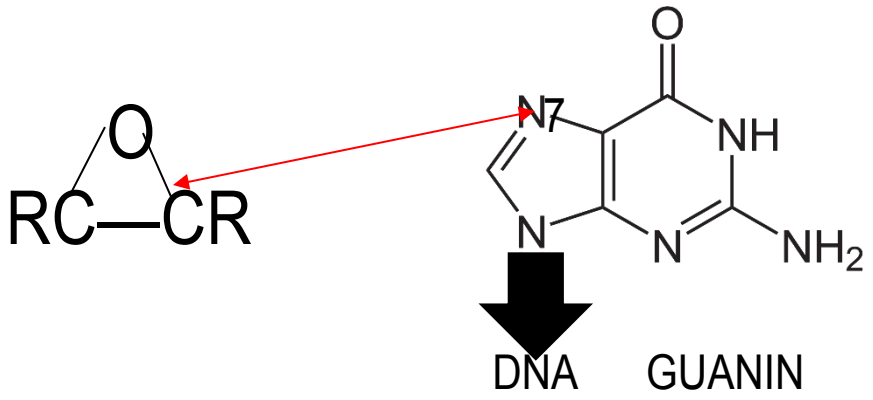


Bevorzugter elektrophiler Angriffspunkt für Epoxide: das nukleophile Stickstoffatom N7

Adenin und Guanin sind Derivate des Moleküls PURIN. Man nennt sie deshalb auch PURINBASEN.

Epoxide sind Ether in Dreiecksform.

Diese Dreieck – Struktur des Epoxids ist für seine hochgradige Reaktionsfähigkeit verantwortlich, da das Sauerstoffatom unter hoher Spannung steht. Die beiden Kohlenstoffatome an der Dreiecksbasis tragen eine positive –, das Epoxid – Sauerstoffatom eine negative Teilladung. Die beiden Kohlenstoffatome des Epoxid – Dreiecks sind potente Elektrophile und der bevorzugte Reaktionsort mit dem nukleophilen Stickstoffatom N7 in Guanin – DNA und den nukleophilen Stickstoffatomen N7 und N3 in Adenin – DNA



2. Zu den nukleophilen Stickstoffatomen in den Epoxid – Härtern

Diethylentriamin ist ein in der chemischen Industrie häufig eingesetzter Epoxidharz – Härter.

$$H_2N—CH_2—CH_2—NH—CH_2—CH_2—NH_2$$

Nach Professor Dr. H: Kappus gehen Epoxide <u>nur</u> mit Thiolen irreversible Verbindungen ein. Nach Professor Dr. H. Kappus müssten Epoxidharz – Härter daher folgende Struktur aufweisen:

$$HS—CH_2—CH_2—S—CH_2—CH_2—SH$$

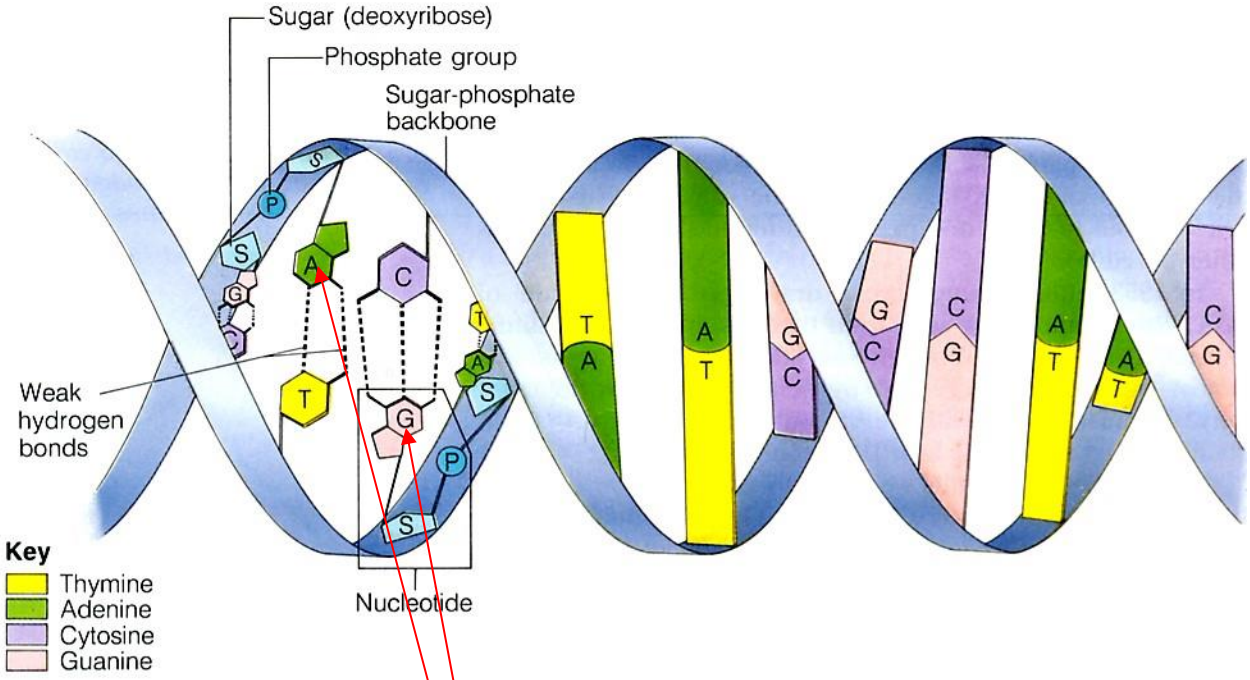
Das widerspricht jeglicher Realität, wie ein Besuch im Baumarkt zeigt.

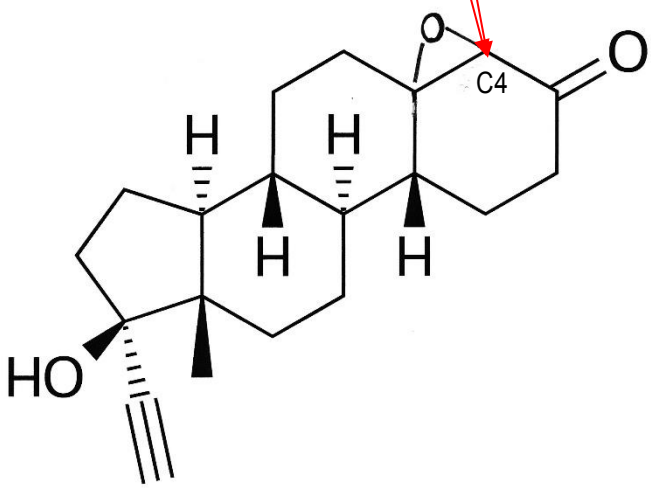
Die Interpretation des Versuchsergebnisses bezüglich der chemischen Reaktion zwischen DNA und Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid durch Professor Dr. H. Kappus widerspricht allen in der Organischen Chemie gültigen Reaktionsmechanismen.

Die einzige Erklärung für das Versuchsergebnis ist die vollständige Depurinierung der DNA – Helix durch die 30 minütige chemische Reaktion von Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid mit der DNA – Helix.
Eine depurinierte, ruinierte DNA – Helix kann keine Bindung, reversibel oder irreversibel, mit Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid eingehen!

Bei der Depurinierung lösen die Purinbasen Adenin und Guanin ihre Bindung zur Desoxyribose die Wasserstoffbrückenbindung zur entsprechenden Pyrimidinbase in der DNA – Helix. Am Stickstoffatom N7 der Purinbase verschwindet die positive Ladung. Es entsteht ein stabiles Addukt aus Purinbase und Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid.
Die DNA - Helix wird bei dem Vorgang der Depurinierung schwer geschädigt.
Wir die betroffene Zelle nicht der Apoptose zugeführt, kommt es mutmaßlich zur Krebserkrankung, oder wie im Falle Duogynon© /Primodos© zur Geburt toter bzw. schwer behinderter Kinder.
Schaubild nächste Seite.

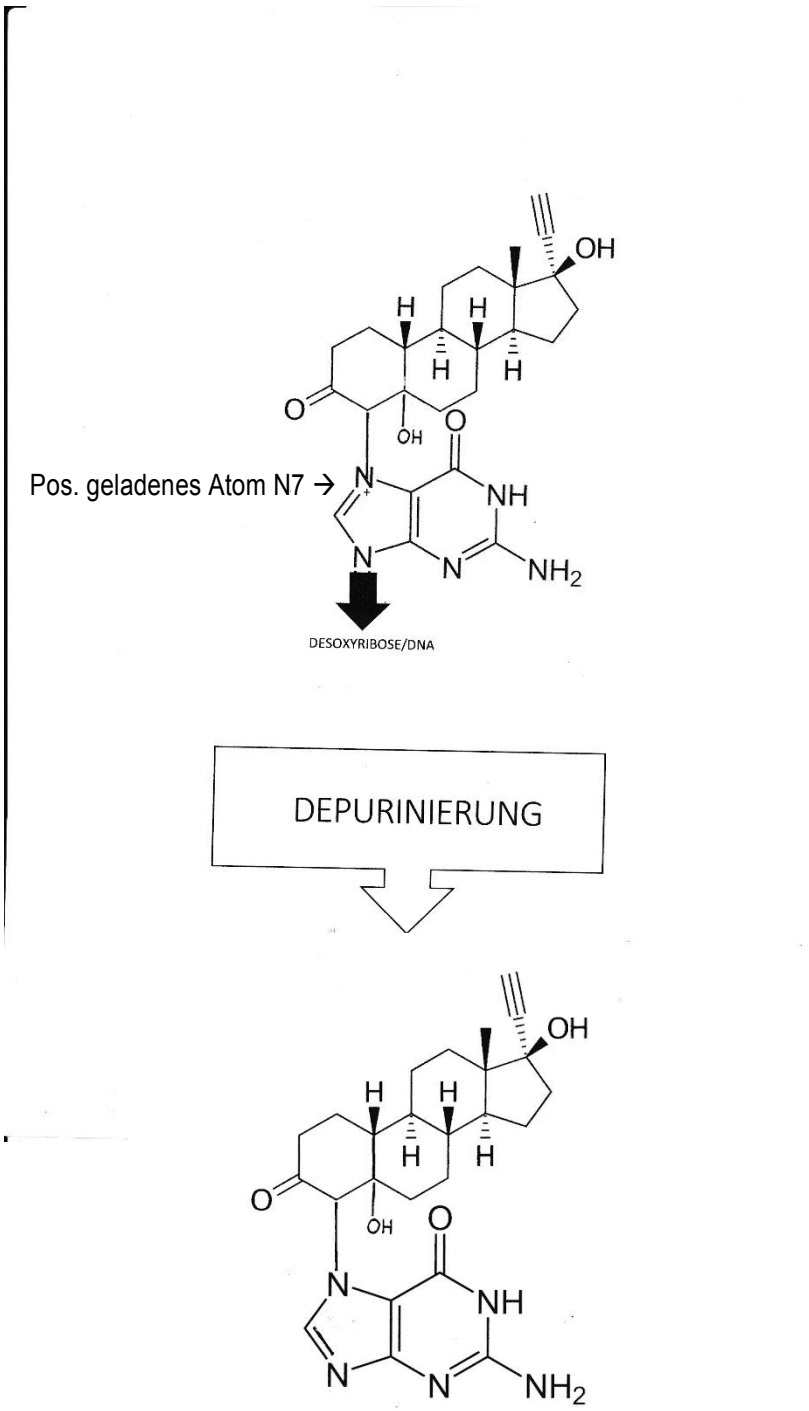
Die Depurinierung der DNA – Helix durch Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid wird eingeleitet durch die Reaktion des nukleophilen Stickstoffatoms N7 der Purinbasen Adenin und Guanin auf das stark elektrophile Kohelenstoffatom C4 im Epoxid – Dreieck im Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid – Molekül.





Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid

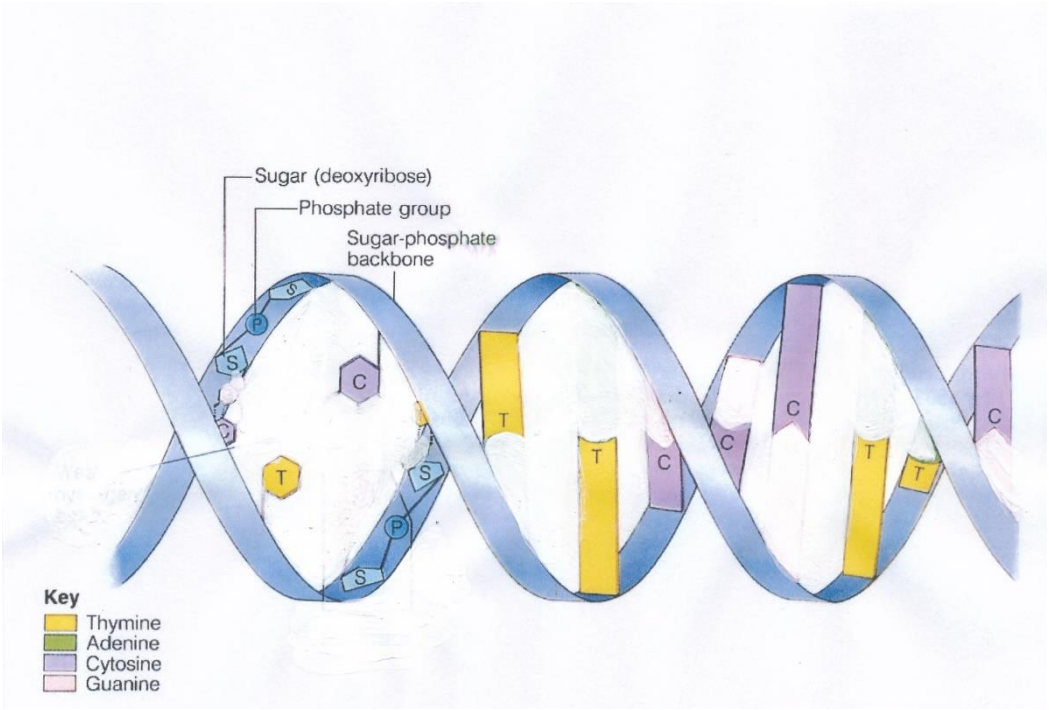
Unter Ringöffnung entsteht ein Addukt aus Purinbase und Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid. Da das Addukt noch der DNA – Helix anhaftet ist das Stickstoffatom N7 der Purinbase positiv geladen.



Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid – Guanin - Addukt

In der Chemie ist immer das energieärmere Molekül im Vorteil. Es ist stabiler. Die Depurinierung der DNA – Helix führt zu energieärmeren stabileren Addukten aus Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid und Purinbase, als wenn das Addukt in der DNA – Helix verbliebe. Das Stickstoffatom N7 hat jetzt seine positive Ladung verloren.

Zurück bleibt eine ihrer Purinbasen beraubte DNA – Helix, eine DNA – Ruine. Ausgangspunkt für Krebs und kongenitale Missbildungen.



Das hochreaktive Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid erledigt das in 30 Minuten. Diese DNA –Ruine ist natürlich nicht mehr im Stande Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid zu binden. Das hat Professor Dr. H. Kappus mutmaßlich auch beobachtet, aber verhängnisvollerweise sich dann mutmaßlich für eine juristisch nicht angreifbare Formulierung entschieden, welche den Eindruck vermittelte, Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid und DNA, RNA würden überhaupt nicht miteinander reagieren.
Wie viel Leid wäre den Duogynon© – Opfern und ihren Angehörigen erspart geblieben, wenn man die Wahrheit damals nicht hinter einer juristisch einwandfreien Aussage versteckt hätte.

Um das vom Medikament Duogynon©/Primodos©, (Dragees), mutmaßlich ausgehende Schadenspotential zu charakterisieren, war es nötig die Konzentrationen von Ethinylestradiol und Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid pro 1ml Blut der Schwangeren, zu bestimmen.

➔ Berechnung des Ethinylestradiolgehaltes pro 1ml Blut nach Norethisteronacetatgabe unter Verwendung des von der Firma Bayer unter dem Stichwort Primolut veröffentlichten Zahlenmaterials.

Molekulargewicht/molare Masse: Norethisteronacetat: 340

Molekulargewicht/molare Masse: Ethinylestradiol: 296

Angaben der Firma Bayer:

1000 Mikrogramm Norethisteronacetat konvertieren im Körper zu 4 – 6 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Duogynon© /Primodos©: 10.000 Mikrogramm Norethisteronacetat, (NETA)

20 Mikrogramm Ethinylestradiol (EE)

Tagesdosis: 20.000 Mikrogramm Norethisteronacetat + 40 Mikrogramm Ethinylestradiol

20.000 Mikrogramm NETA konvertieren lt. Angaben der Firma Bayer zu 120mg EE

Gesamtmenge an Ethinylestradiol: 160 Mikrogramm pro 5000 ml Blut.

Wie viele Moleküle EE befinden sich in einem Milliliter Blut nach Duogynon© – Applikation?

296×10^6 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten $6{,}023 \times 10^{23}$ Moleküle

120 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten X Moleküle

$X = 120 \times 6{,}023 \times 10^{23} : 296 \times 10^6 = 722{,}76 \times 10^{23} : 296 \times 10^6 = 244 \times 10^{15}$ Moleküle EE pro 5000 ml Blut

$244 \times 10^{15} : 50 \times 10^2 = 4{,}88 \times 10^{13} = 48{,}8$ Billionen Moleküle Ethinylestradiol pro 1ml Blut.

1 Billion = 10^{12}

Setzt man die von der Firma Bayer bezüglich der Konversion von NETA zu EE veröffentlichten Zahlen ein, so kommt man zu dem Ergebnis, dass sich nach Einnahme einer Tagesdosis Duogynon© / Primodos©

48,8 Billionen Moleküle Ethinylestradiol pro 1ml Blut im Körper der Schwangeren befanden.

➔ Berechnung des Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid – Gehaltes pro 1ml Blut nach Norethisteronacetatgabe

3 – 5% des eingesetzten Norethisteronacetats metabolisieren zu Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid.

(Quelle: Dissertation Roger Kirsch, Jena 2005)

Molekulargewicht/molare Masse Norethisteronacetat: 340 (NETA)

Molekulargewicht/molare Masse Norethisteron: 298 (NET)

Molekulargewicht/molare Masse Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid 314 (NET-4ß, 5ß-epoxid)

Tagesdosis: Duogynon© / Primodos©: 20mg Norethisteronacetat

5% dieser Tagesdosis metabolisieren zu hochreaktivem Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid.

5% von 20mg Norethisteronacetat ergeben 1mg Norethisteronacetat.

Wie viele Milligramm Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid entstehen aus 1mg Norethisteronacetat?

340x 10^3 mg NETA metabolisieren zu 314 x 10^3 mg NET-4ß, 5ß-epoxid

1mg NETA metabolisiert zu X mg NET-4ß, 5ß-epoxid

X = 1mg Neta x 314 x 10^3 mg NET-4ß, 5ß-epoxid : 340 x 10^3 mg NETA = 0,923 mg NET-4ß, 5ß-epoxid.

Aus 20mg Norethisteronacetat, der Tagesdosis, bilden sich im Körper der Schwangeren 923 Mikrogramm des hochreaktiven Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid.

Frage: Wie viele Moleküle sind in 923 Mikrogramm NET-4ß, 5ß-epoxid enthalten?

314 Gramm NET-4ß, 5ß-epoxid enthalten 6,023 x10^{23} Moleküle

923 x 10^{-6} Gramm NET-4ß, 5ß-epoxid enthalten X Moleküle

X = 923 x 10^{-6} Gramm Net-4ß, 5ß-epoxid x 6,023 x 10^{23} Moleküle **:** 314 Gramm NET-4ß, 5ß-epoxid

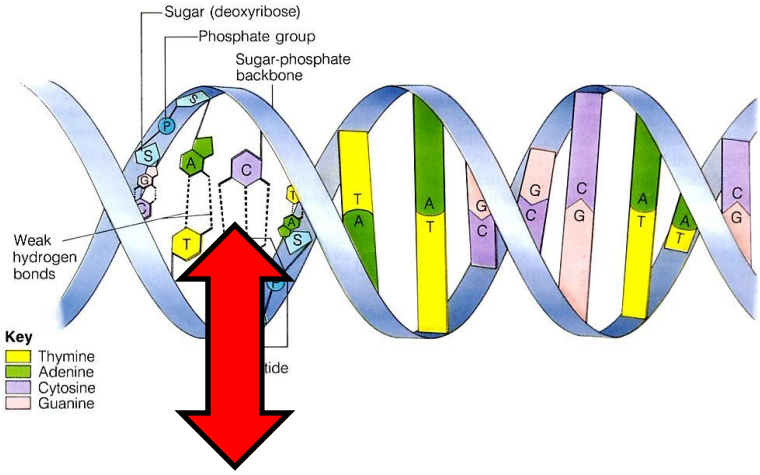
X = 17,7 x 10^{17} Moleküle NET-4ß, 5ß-epoxid pro 5000 ml Blut =

354 x10^{12} Moleküle NET-4ß,5ß-epoxid pro 1ml Blut

1 ml Blut der Schwangeren enthielt nach einer Tagesdosis von 20mg Norethisteronacetat, 354 Billionen Moleküle des hochreaktiven Norethisteron-4ß, 5ß-epoxids.

Graphische Darstellungen zur Erklärung der Teratogenität der Duogynon© – Inhaltstoffe

➔ Direkte Schädigung der DNA durch Ausbildung einer Kovalenten Bindung

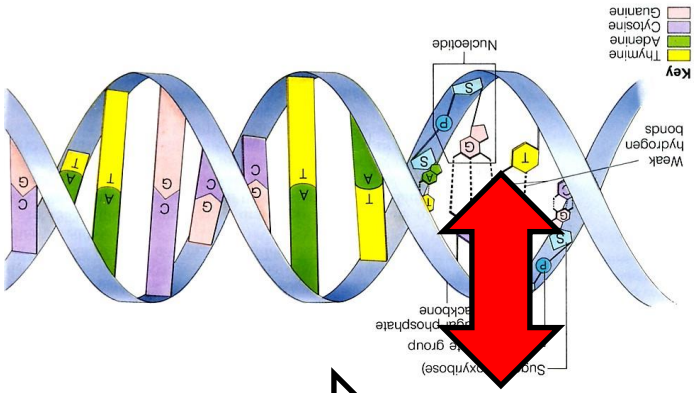


Estron, Estradiol, Ethinylestradiol

Kovalente Bindungen zwischen nukleophilen Stickstoffatomen der DNA – Basen und elektrophilen Atomen der Estrogene: Estron, Estradiol*, Ethinylestradiol*. (* = Duogynon – Inhaltstoff) [3, 4]

➔ Die indirekte Schädigung der DNA durch Estrogene, Cavalieri, Rogan 1996 – 2016 [1]

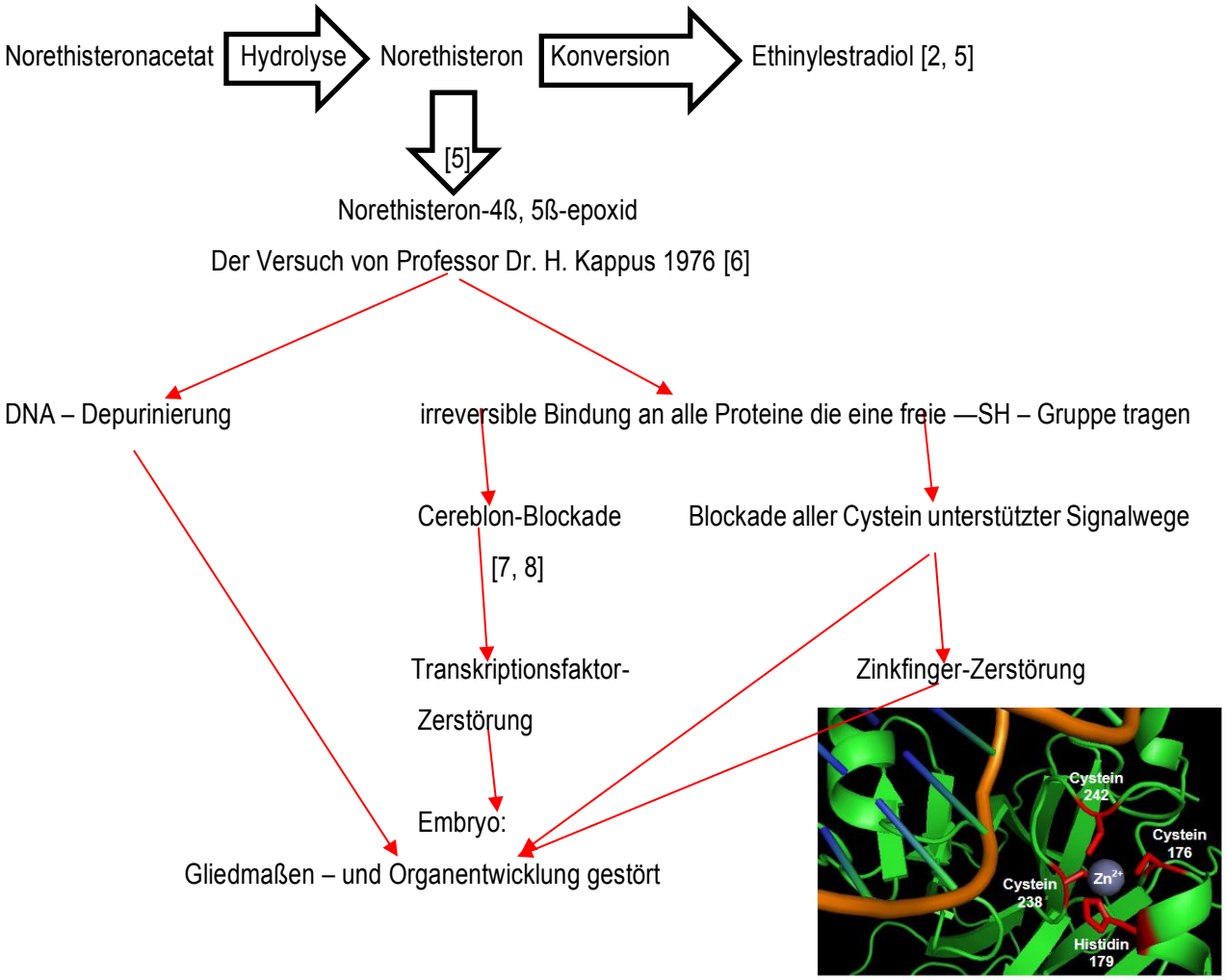
Depurinierung der DNA



Estrogene ⇨ Chinone

ZytochromP450 Enzyme oxydieren Estrogene zu Chinonen, welche die DNA depurinieren, d.h. die DNA – Basen Adenin und Guanin aus der DNA – Helix entfernen.

➔ Das teratogene Potential des Duogynon© – Inhaltstoffes Norethisteronacetat



Literaturverzeichnis des Vorwortes:

1 Cavalieri, Rogan: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792821/

2 compendium.ch/product/841-primolut-n-tabl-5mg/mpro#MPro7600

3 Marks F. Hecker E. 1969 Biochim. Biophys. Acta 187: 250-265

4 W.Jaggi, WK..Lutz, C.Schlatter, Chem.Biol.Interact., 1978 Oct; 23(1):13-8

5 www.db-thueringen.de/servlets/MCRFileNodeServlet/dbt_derivate_00004941/Kirsch.pdf

6 Kappus, H., Bolt, H.M., Irreversible protein binding of norethindrone epoxide, Steroids27,1976,29

7 Ito T. Ando H. Suzuki T. et al.: Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity Science 327, Nr.5971, März 2010, 1345-50

8 Florian Bassermann et al. Nature Medicine **22,** 735-743(2016)

9 Wauru Ondera, Toru Asahi, Naoya Sawamura Molecular Phylogenetics and Evolution Volume 135, June 2019, pages 78-85

.

Die chemische Reaktion

Wie konnte das geschehen? Eine oft gestellte Frage von betroffenen Müttern und Kindern, geprägt von Trauer, Verzweiflung, Schuldgefühlen, Frustrationswut, Vorwürfen, Neid auf gesunde Altersgenossen, die sich nicht ständiger operativer Therapie unterziehen mussten.

Antwort: nebeneinander ablaufende chemische Reaktionen, die hier beschrieben werden, sind als Ursache anzusehen. Ausgelöst durch die spezielle Molekülstruktur der im Medikament DUOGYNON® enthaltenen Substanzen, sogenannten Steroidhormonen.

Das Schöne an einer chemischen Reaktion: unter reproduzierbaren Bedingungen findet sie überall auf der Welt statt, unabhängig von Regierungsform, Regierenden und Weltanschauung. Wie menschliche Gedanken lassen sich chemische Reaktionen nicht verbieten.

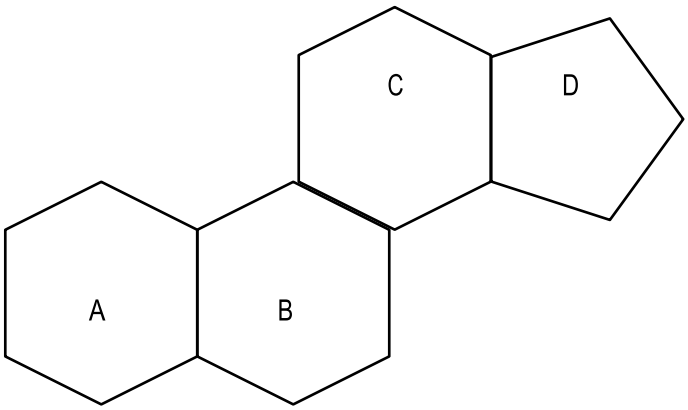
1 Das Medikament DUOGYNON®

21 Vom zahmen Haustierhormon zum gefährlichen Raubtierhormon

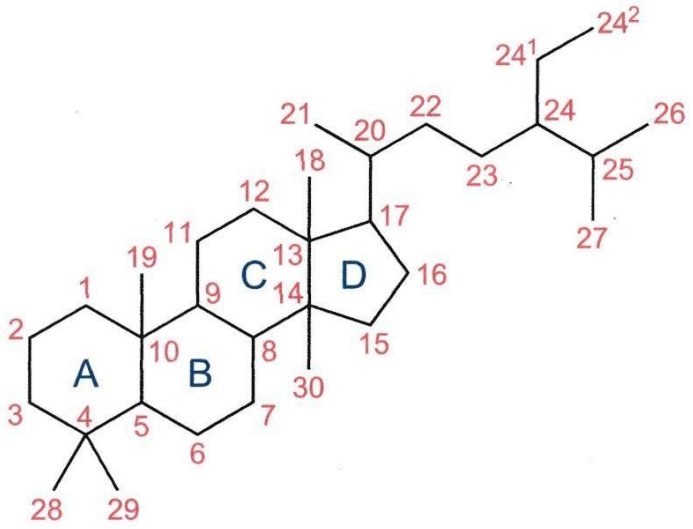
211 Die Substanzklasse der Steroide

Verbinden sich Kohlenstoffatome mit Wasserstoffatomen, so spricht man von KOHLENWASSERSTOFF-VERBINDUNGEN.

Es geht aber noch komplizierter: drei Kohlenwasserstoff-Sechsringe und ein Kohlenwasserstoff- Fünfring lagern sich zusammen – dann entsteht die Substanzgruppe der Steroide:



Die Wasserstoffatome werden der Übersicht wegen, nicht mehr eingezeichnet, die 4 Ringe mit A, B, C, D gekennzeichnet. Die Durchnummerierung der Kohlenstoffatome ist durch internationale Vereinbarungen geregelt [1]:



Die Inhaltsstoffe des Medikamentes DUOGYNON® sind Steroide. 212 Die

Sonderstellung der Steroide im menschlichen Körper

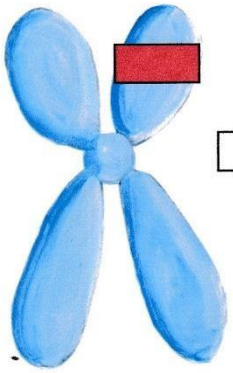
Steroide können im menschlichen Körper die Aufgaben von Hormonen übernehmen. Hormone sind Signalstoffe, die in kleinsten Mengen, ohne selbst verbraucht zu werden, biochemische Reaktionen auslösen.

Die Besonderheit: jedes Steroid, egal ob in körpereigenen Drüsen gebildet oder von außen zugeführt, wird an die DNA im Zellkern angelagert. Der menschliche Körper kann n i c h t unterscheiden, ob es sich um im Körper gebildete Steroide handelt, um Steroide pflanzlicher Herkunft oder Steroide aus chemischer Industrie handelt. Alles wird der DNA im Zielorgan zugeführt. Bei jeder Anlagerung können Mutationen oder eine Krebserkrankung entstehen. Das Stoffwechselprodukt M E T H Y L G L Y O X A L spielt dabei eine entscheidende Rolle. [2]

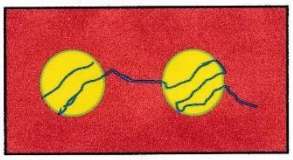
2121 Struktur und Aufgaben der DNA

Die DNA ist der Träger der erblichen Merkmale. Sie findet sich stets in den Chromosomen des Zellkernes.

21211 Die Struktur der DESOXYRIBONUKLEINSÄURE, DNA. Der Buchstabe „A“ in DNA“ steht für das englische Wort „acid“, in deutscher Sprache: Säure. Die Chromosomen beinhalten alle wesentlichen Erbinformationen in Form von Genen, die zusammen mit Proteinen, Histonen, hintereinander im Chromosom aufgewickelt sind. Die Gene selbst sind in Form einer Doppelhelix, der DNA, abgespeichert. [4]



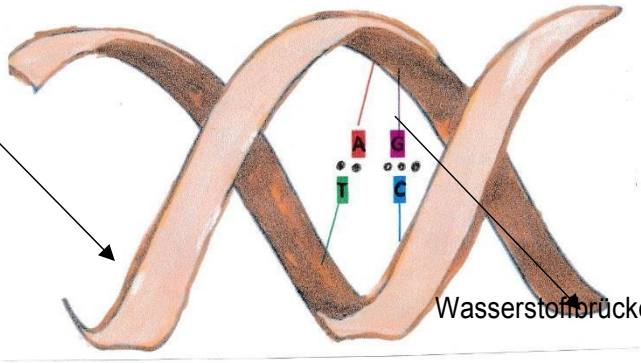
Chromosom



Histone mit aufgewickelten Genen

Bandartige Grundstruktur der DNA aus

Desoxyribose und Phosphatresten



Wasserstoffbrückenbindungen

DNA mit den Basenpaaren: ADENIN—THYMIN, GUANIN—CYTOSIN

An einem Desoxyribose—Phosphatgerüst sind ringförmige, stickstoffhaltige Kohlenwasserstoffe angeordnet. Es sind die Basenpaare ADENIN—THYMIN und GUANIN—CYTOSIN. Sie werden durch Wasserstoffbrückenbindungen, eine Art elektrostatischer Anziehung, zusammengehalten. Zwischen Adenin und Thymin bestehen zwei -, zwischen Guanin und Cytosin drei Wasserstoffbrückenbindungen.

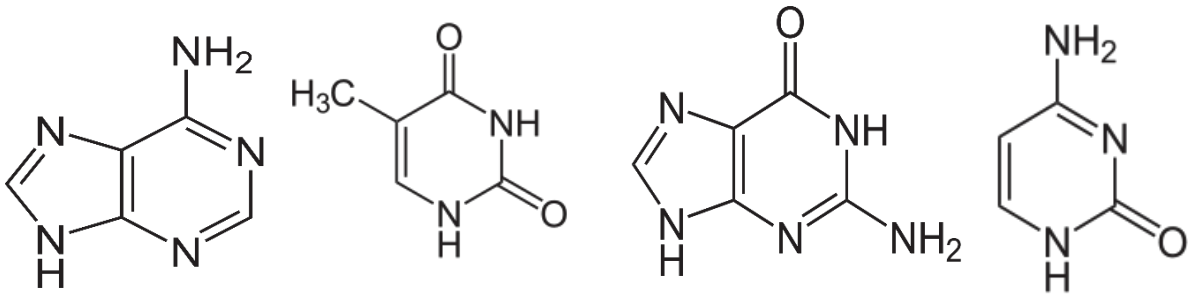
212111 Die DNA—Basen

Die Substanzen

ADENIN—THYMIN, GUANIN—CYTOSIN

enthalten Stickstoffatome, chemisches Symbol N. Das Stickstoffatom ist gegenüber Wasserstoffatomen und Kohlenstoffatomen dreiwertig. (Oktettregel). Entweder, die Stickstoffatome integrieren sich in die Ringsysteme oder verbinden sich in den DNA—Basen Adenin, Thymin und Guanin, Cytosin mit einwertigen Wasserstoffatomen oder zwischen den Stickstoffatomen wird eine Bindung zur Desoxyribose-Phosphat-Grundstruktur der DNA—Helix hergestellt.

Adenin und GUANIN sind Purinderivate, Cytosin und Thymin sind Pyrimidinderivate.



ADENIN THYMIN GUANIN CYTOSIN

212112 Die Wasserstoffbrückenbindung

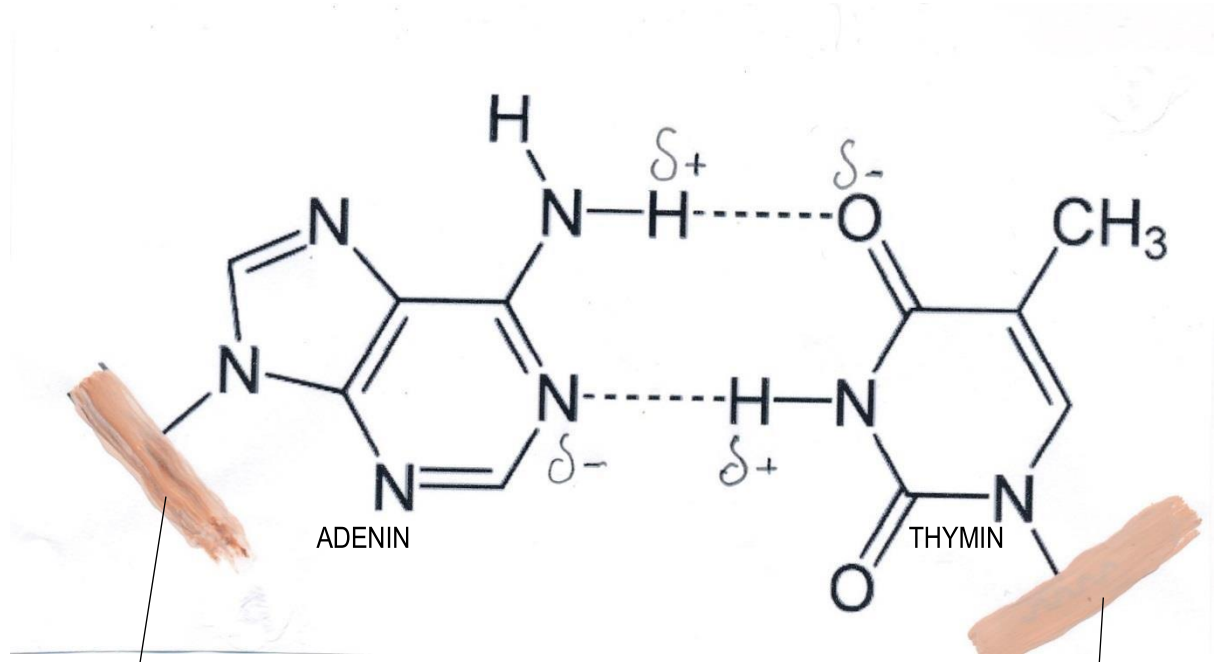
Wie kommt die Wasserstoffbrückenbindung zustande?

Wasserstoffbrückenbindung entsteht, wenn in einem Molekül ein Wasserstoffatom an ein Atom mit hoher Elektronegativität gebunden ist. Atome mit hoher Elektronegativität sind Stickstoff, Sauerstoff oder Chlor.

Die gleichen Verhältnisse liegen in der DNA vor: Adenin bildet mit Thymin, Guanin mit Cytosin, Wasserstoffbrückenbindungen aus.

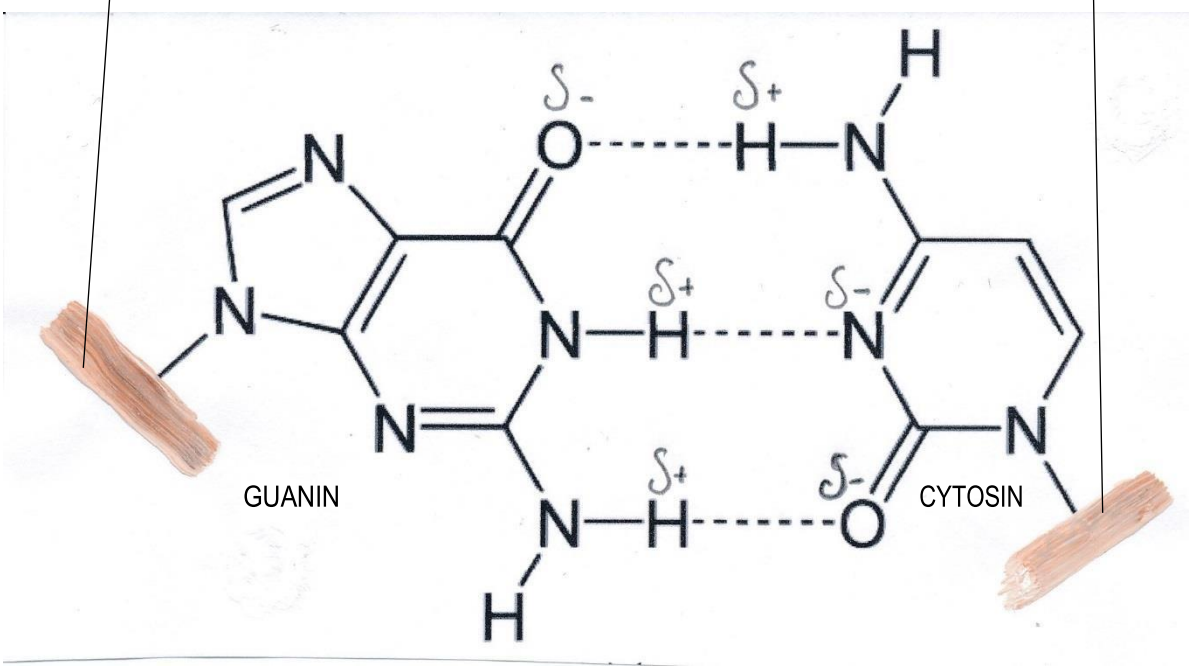
Mutationen, damit auch Krebserkrankungen, entstehen, wenn von außen zugeführte Substanzen diese Wasserstoffbrückenbindungen aufbrechen und mit den DNA-Basen neue Wasserstoffbrücken- bindungen ausbilden. Dann sind die Gene verändert.

Die Wasserstoffbrückenbindungen in der DNA:



Desoxyribose-Phosphat-Gerüst

Desoxyribose-Phosphat-Gerüst



Der griechische Buchstabe Delta, δ, beschreibt die Teilladungen der an den Wasserstoffbrückenbindungen beteiligten Atome. Aggressive Endgruppen, wie die —C≡C—H – Gruppe, Stichwort: 4 π- Elektronen auf engstem Raum zerstören diese fragilen Gebilde. Die —C≡C— Struktur ist Teil beider DUOGYNON®—Steroide. An späterer Stelle wird beschrieben, warum die Fa.

Schering diese Gruppe in beide Steroide einbaute.

2122 Ein unermüdlicher Pannendienst: Tumorsuppressoren (Proteine p53, BRCA 1 – 3) auch DNA-Schutzproteine genannt, DNA – Reparaturenzyme im Zellkern: PARP1 PARP2

Was haben diese Strukturen gemeinsam?

Sie bilden in ihren aktiven Zentren sogenannte Z I N K F I N G E R aus. Das positiv geladene Zink-II-Ion besitzt eine volle 3 d^{10} – Schale, bedeutende Abschirmung des Zinkatomkerns und leere 4s – und 4p – Orbitale.

In die leeren 4s- und 4p-Orbitale können Schwefelatome von Thiol – Gruppen ihr freies Außenelektronenpaar versenken. Das Zink-II-Ion hat die Koordinationszahl 4. Das bedeutet, dass vier Fremdatome ihre Außenelektronenpaare in die leeren Orbitale des Zink-II-Ions versenken können. Diese Fremdatome plus Anhang nennt man L i g a n d e n. Die entstehende Struktur ist ein

K O M P L E X .

Der wichtigste Pannenhelfer ist das Protein p53. Das Protein p53 ist „der Wächter des Genoms“. Kommt es zu einer Veränderung der DNA-Basen-Struktur oder Störung der Wasserstoffbrücken zwischen den DNA-Basen, so tritt Stillstand bei der Zellteilung ein. Dieser Stillstand aktiviert DNA- Schutzproteine, von denen p53 eine große Bedeutung hat.

Es kommt zum Reparaturversuch:

Möglichkeit 1: DNA-Reparatur gelingt: Rückkehr zur normalen Zellfunktion.

Möglichkeit 2: DNA-Reparatur gelingt nicht:

p53 löst Apoptose aus, Zelle stirbt ab

keine Apoptose, Genveränderung wird an folgende Zellgenerationen weitergegeben

Schwangere

Behindertes Kind

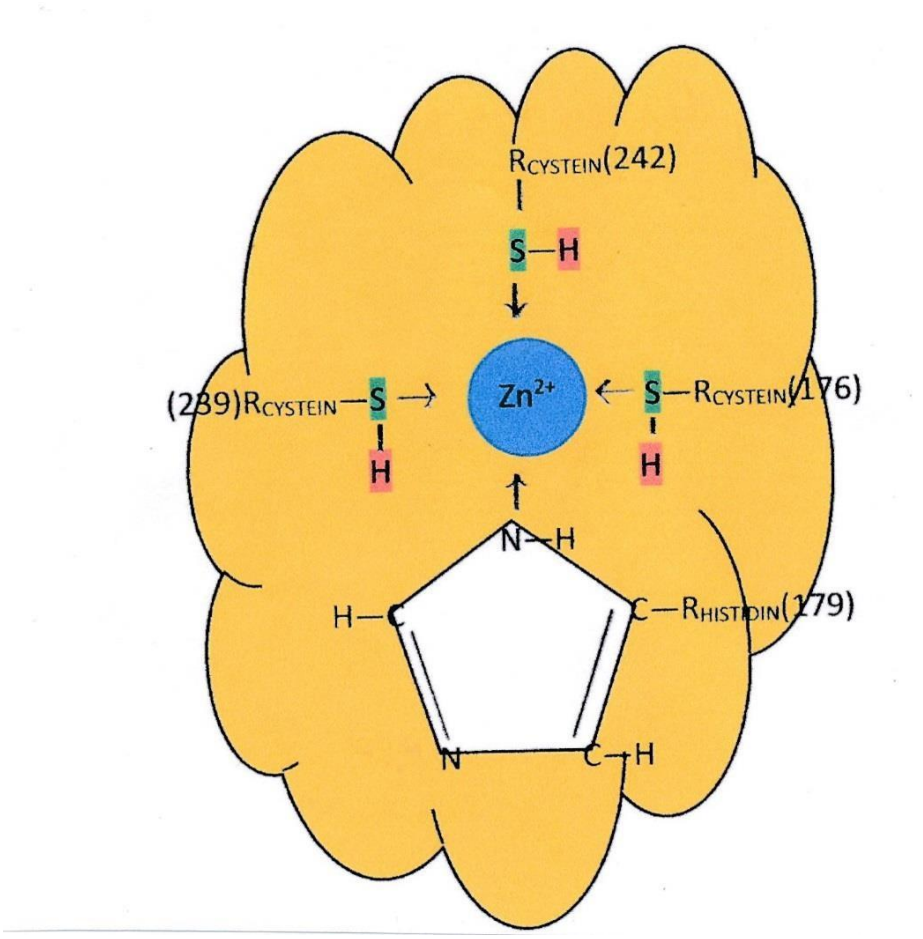
Krebs

21221 Die Struktur des Zinkfingers im Protein p53, dem Wächter des Genoms

Drei Schwefelatome, Cystein und ein Stickstoffatom, Histidin, versenken ihre freien Elektronenpaare in den 4s- und 4p-Orbitalen des zweifach positiv geladenen Zink-II-Ions. Das Zink-II-Ion ist ein Elektronenakzeptor, eine L E W I S—S Ä U R E. Die Liganden, die Elektronendonatoren, sind die

L E W I S—B A S E N.

Es entsteht eine k o o r d i n a t i v e B i n d u n g zwischen dem Zink-II-Ion und seinen Liganden.



Reaktives Zentrum des DNA-Schutzproteins p53, dem Wächter des Genoms, der ZINKFINGER.

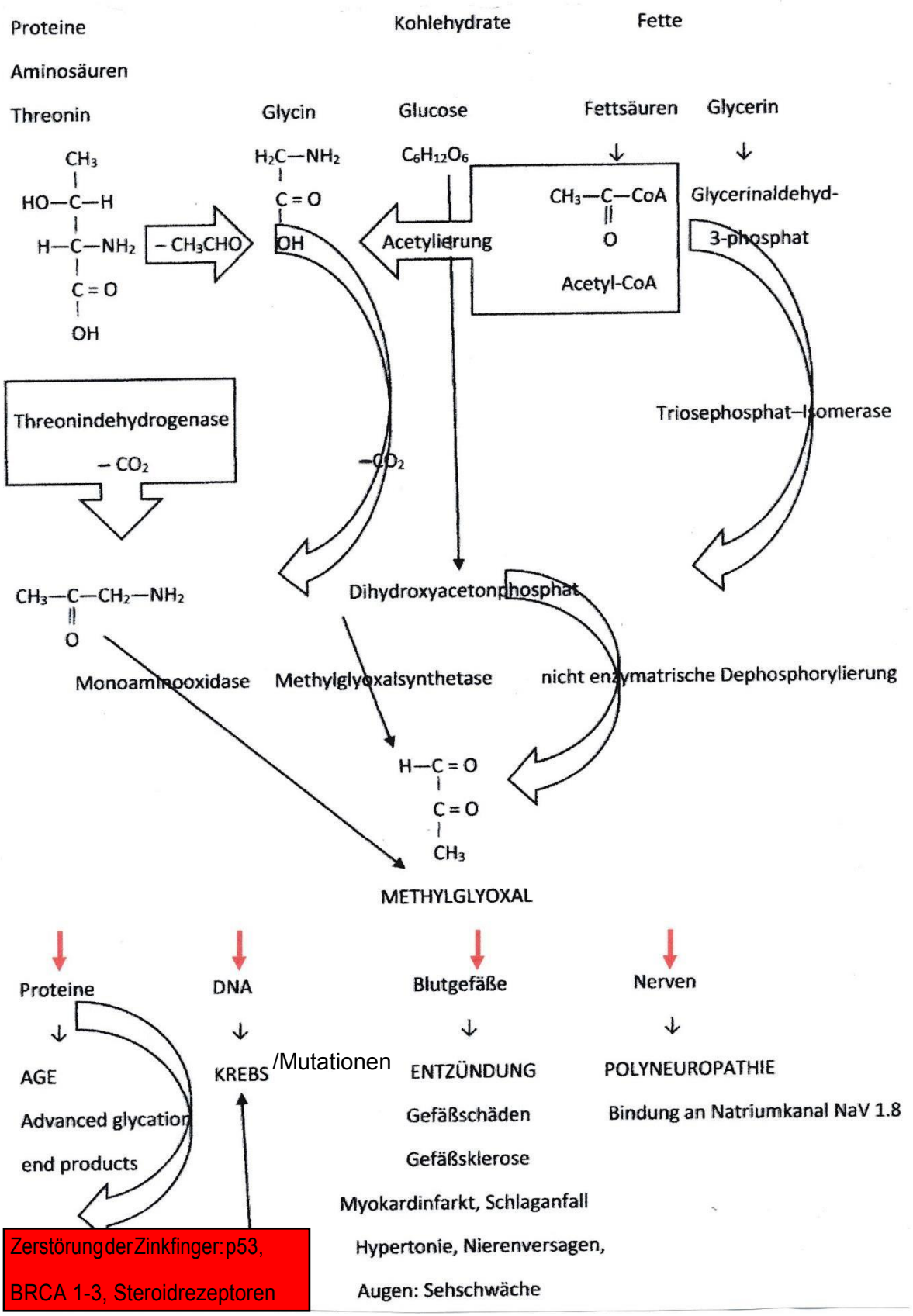
Das Zink-II-Ion, die Lewis-Säure ist von 4 Liganden umgeben, den Lewis-Basen. Drei Elektronendonatoren sind Schwefelatome der Aminosäure CYSTEIN, ein Elektronendonator ist ein Stickstoffatom der Aminosäure Histidin. Die arabischen Zahlen geben die Lage der Aminosäuren im Protein an. Die —S—H – Gruppe bezeichnet man in der Chemie als T H I O L—G R U P P E. Thiolgruppen sind unglaublich reaktionsfreudig.

Die große Reaktionsfreudigkeit der Thiol – Liganden in den Zinkfingern ist die Achillesferse der DNA - Schutzverbindungen und anderer wichtiger Strukturen im Körper, die in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen. Die Steroidrezeptoren, die den Transport der Steroide an die DNA ausführen, docken ebenfalls mit Hilfe zweier thiolhaltiger Zinkfinger an die DNA an.

Das Stoffwechselprodukt Methylglyoxal reagiert in einer, von Corey und Seebach 1975, beschriebenen Reaktion mit den Thiol – Liganden der Zinkfinger, zu Di – Thioacetalen. [2]

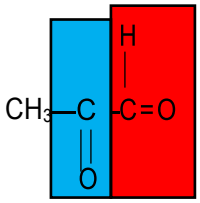
.

2123 Ein aggressives Stoffwechselprodukt: METHYLGLYOXAL [12]



Methylglyoxal entsteht aus den Grundnahrungsmitteln: Eiweiß, Fett, und Kohlehydraten im Stoffwechsel des Menschen.

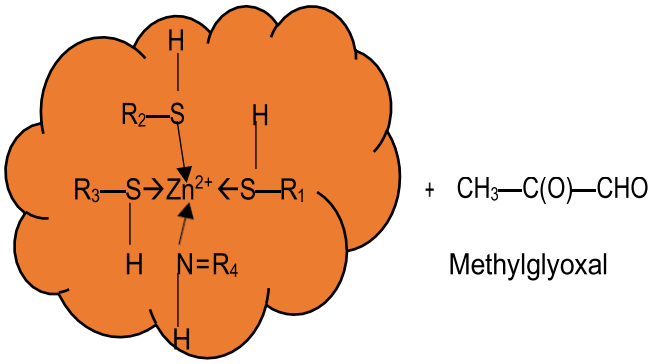
Chemische Formel: $CH_3—C(O)—CHO$



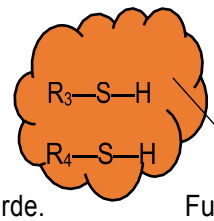
Methylglyoxal ist eine Kombination aus einem Keton, —C=O, und einem Aldehyd, —CHO. Es gehört zur Gruppe der 2-Oxoaldehyde.

Und nun beginnt das Verhängnis: bereits bei Raumtemperatur, 25°C, reagiert Methylglyoxal mit Thiolen in Anwesenheit der Lewis-Säure Zink-II-Ion. [2], [5], [10]

Auf Seite 12 ist schematisch der Zinkfinger des DNA-Schutzproteins p53 dargestellt. Der Zinkfinger enthält Thiole und Zink-Ionen. Drastisch ausgedrückt: das DNA-Schutzprotein p53 liefert dem Methylglyoxal die Waffen, mit denen Methylglyoxal das DNA-Schutzprotein p53 funktionslos macht.



Zinkfinger im DNA-Schutzprotein P53



$CH_3—C(O)—CH(SR_{1,2}) + H_2O + Zn^{2+} +$

Di-Thioacetal des Methylglyoxals

H_2O = Wasser, welches bei dieser Reaktion gebildet wurde.

Funktionsloses p53 Rudiment

Das Zink-II-Ion hat das Protein p53 verlassen und ist in Lösung gegangen. Zurück bleibt ein funktionsloses p53-Rudiment. Werden jetzt DNA-Basen geschädigt, z.B. durch Steroide, kann die DNA nicht mehr repariert werden. Mutationen und Krebs sind die Folge.

21231 Die Vogelstein-Tomasetti-Studie

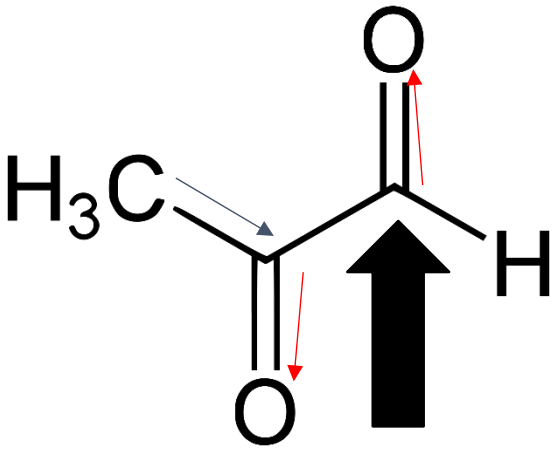
Im Januar 2015 veröffentlichten Vogelstein und Tomasetti ihre Studie: ca. 70% der Krebserkrankungen treten unabhängig von Risikofaktoren, unabhängig von einer gesunden Lebensweise auf. Man fühlt sich an Rudolf Virchow erinnert: „Krankheit entsteht durch krankhafte Prozesse **in** der Zelle“. Als Ursache von ca.70% der Krebserkrankungen ist das Stoffwechselprodukt Methylglyoxal anzusehen, mit seiner fatalen Eigenschaft, DNA-Schutzproteine zu zerstören. [2]

21232 Warum ist Methylglyoxal so gefährlich?

Wegen seiner Gefährlichkeit kann Methylglyoxal nicht von Privatpersonen erworben werden; es wird nur an Industrie- oder Universitätslabore ausgeliefert.

Aber: im Lebensmittelhandel wird Methylglyoxal-haltiger MANUKA—HONIG für 60 – 80 Euro angeboten. (??)

Die chemische Formel erklärt die Gefährlichkeit:



Angriffspunkt der Thiole

aus den Zinkfingern der DNA – Schutzproteine

Wird aus einem Methanmolekül ein Wasserstoffatom entfernt, so entsteht die Methylgruppe, —CH_3. Die Methylgruppe wirkt elektronenschiebend, blauer Pfeil, die beiden Sauerstoffatome elektronenziehend, beide rote Pfeile. Dadurch erhält das endständige Kohlenstoffatom der Aldehydgruppe eine starke positive Teilladung, so stark, dass die Schwefelatome der Thiolgruppen in den Zinkfingern der DNA-Schutzproteine schon bei Raumtemperatur angreifen können. Reaktion nach Corey – Seebach[2].

Körpereigenes Glutathion entgiftet mit seiner Thiolgruppe Methylgyoxal.

Ernährungsmäßig muss man dem Methylglyoxal Thiole mit Zink(II)-Ionen anbieten: Thiole sind in Zwiebeln und Knoblauch enthalten oder auch im Erkältungsmittel ACETYLCYSTEIN. Wie weiter unten beschrieben **baut Tetrahydrofolsäure, Ausgangsstoff in grünen Blättern, wie in Salat enthalten, Methylglyoxal in ihr Molekül ein und trägt so zur Entgiftung bei. Da Nager-Labortiere gut gefüllte Tetrahydrofolsäure-Speicher haben, ist diese Tatsache zu beachten, wenn man Versuchsergebnisse mit DUOGYNON®-Steroiden auf den Menschen übertragen will [8].**

Selbst die Krebszelle versucht Methylglyoxal zu entfernen, allerdings mit fatalem Ergebnis: es entsteht linksdrehende Rechtsmilchsäure, die der Körper nicht abbauen kann. Die aggressive linksdrehende Rechtsmilchsäure zerstört gesundes Nachbargewebe, so dass der Tumor in gesundes Gewebe eindringen kann.

212321 Der Steroid-Rezeptoren-Komplex unter dem Einfluß von Methylglyoxal Steroide

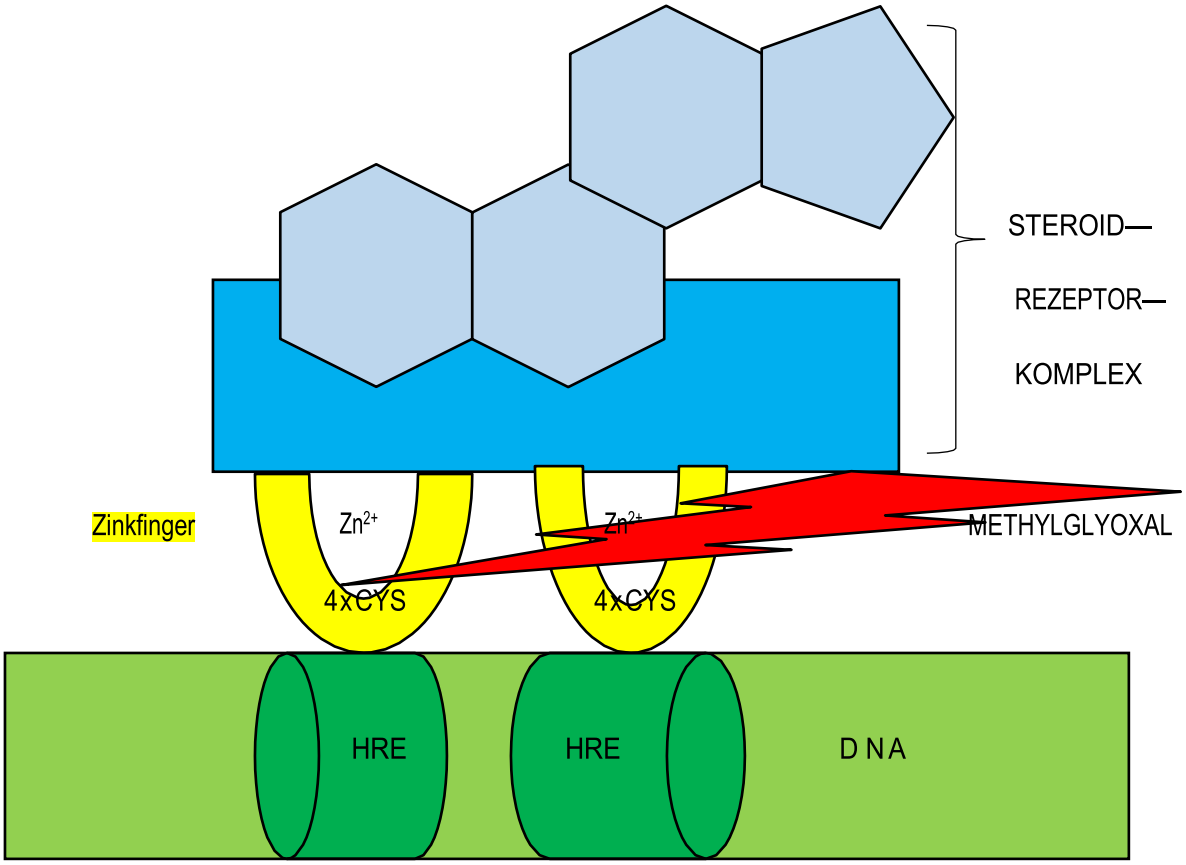
werden im Zell – Zytoplasma an spezifische Steroidrezeptoren gekoppelt.

Steroidrezeptoren haben zwei Zinkfinger mit je 4 Thiolgruppen, Cystein, und je einem zentralen Zink- II-Ion. Die zwei Zinkfinger binden an eine spezifische Nucleotidsequenz auf der DNA, dem sogenannten HORMONE RESPONSIVE ELEMENT, HRE. [9]

Vier Moleküle Methylglyoxal genügen, um einen Steroidrezeptor funktionslos zu machen, durch Zerstörung beider Zinkfinger. Reaktion nach Corey – Seebach. [2]

$4\ CH_3—C(O)—CHO + 2\ [Zn^{2+}(CYS—SH)_4]^{2+} \rightarrow Zn^{2+} + 4\ CH—C(O)—CH(S—CYS)_2 + 4\ H_2O$

Methylglyoxal Zinkkomplex in bd. Zinkfingern Di-thioacetal des Methylglyoxal Wasser



Zerstörung der Zinkfinger durch Methylglyoxal

Nach Zerstörung der Zinkfinger durch Methylglyoxal kann der Steroid-Rezeptor-Komplex nicht mehr an der DNA andocken. Orientierungslos torkelt der Steroid-Rezeptor-Komplex durch die Zelle. Mit den beiden DUOGYNON®—Hormonen mit der Ethinyl-Gruppe am Kohlenstoff 17 hat das, wie unten beschrieben, schwerwiegende Folgen.

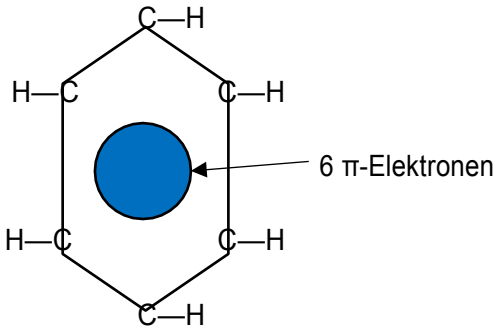
213 Die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen

2131 Terminale Alkine – Derivate des Acetylens oder Ethins

Die Reaktionsfreudigkeit des Acetylens ist um vieles höher als die des Äthylens oder Äthans. Acetylen ist d e r Ausgangsstoff in der Organischen Chemie: REPPE-Synthesen. Benannt nach Walter Reppe, 1892-1969.

→ Der Grund liegt in den 4 π-Elektronen, die auf engstem Raum zusammen gepfercht, den Aufstand proben.

Die Duogynon-Hormone enthalten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindungen!

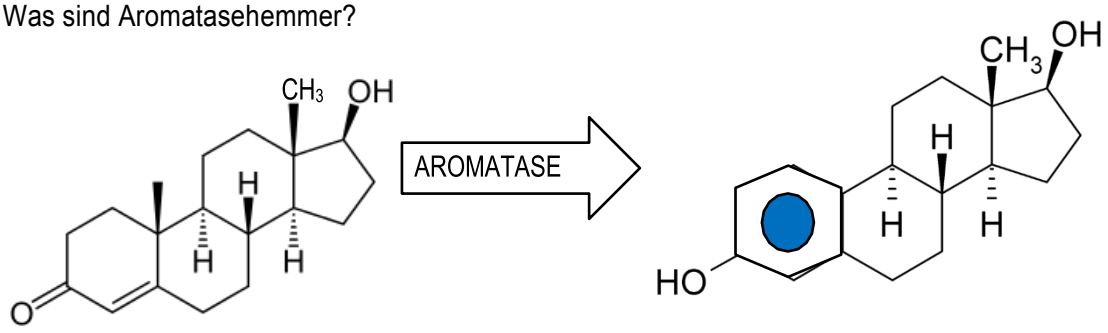


Warum ist Acetylen um ein vielfaches reaktionsfreudiger, als Benzol?

Beim Benzol haben die 6 π-Elektonen ausreichend Platz zwischen den ringförmig angeordneten 6 Kohlenstoffatomen. Aromatizität. Beim Acetylen sind die 4 π-Elektronen auf engem Raum, zwischen zwei Kohlenstoffatomen eingepfercht. Das erhöht das Aggressionspotential.

Ein Vergleich aus der Tierhaltung: Benzol ist der LAUFSTALL, Acetylen die KÄFIGHALTUNG, für π-Elektronen.

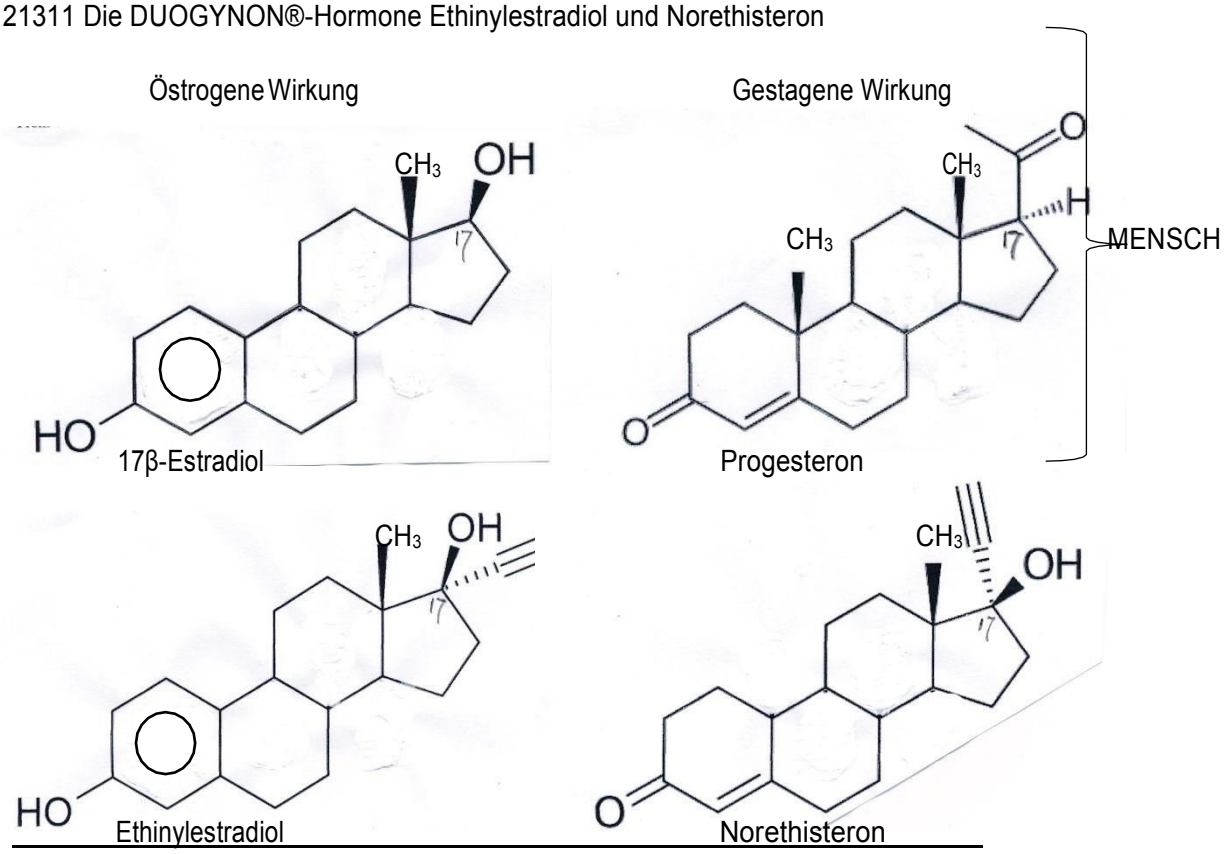
Was sind Aromatasehemmer?



Testosteron 17β-Estradiol

Aromatasehemmer sind Arzneimittel zur Zusatzbehandlung von Brustkrebs bei Frauen nach der Menopause. Die Bildung von 17ß – Estradiol aus Testosteron soll verhindert werden, da 17ß – Estradiol in diesen Fällen das Krebswachstum unterstützt. Ring A bei Testosteron: nicht aromatisch, eine 2 – Cyclohexen – 1 – on — Struktur. Ring A bei 17β-Estradiol: aromatisch.

21311 Die DUOGYNON®-Hormone Ethinylestradiol und Norethisteron



D U O G Y N O N®

213111 Menschliche Hormone—DUOGYNON®-Hormone, eine Gegenüberstellung

2131111 Die estrogene Wirkung

Estrogene Wirkung haben 17β-Estradiol, (Mensch), und Ethinylestradiol, (DUOGYNON®).

Beide Verbindungen besitzen einem aromatischen Ring A mit Hydroxylgruppe, —OH; da auch am Kohlenstoffatom, C17, eine Hydroxylgruppe hängt, liegt ein doppelter Alkohol vor; daher die Endsilbe „—diol". Zur Erinnerung: die Hydroxylgruppe bezeichnet in der Organischen Chemie Alkohole, in der Anorganischen Chemie dagegen Laugen.

C_2H_5OH	NaOH
Äthylalkohol	Natronlauge

Am Kohlenstoffatom C13 befindet sich in beiden Fällen eine Methylgruppe.

Der einzige Unterschied zwischen 17β-Estradiol und Ethinylestradiol: ein gabelförmiges dreizinkiges Gebilde am Kohlenstoffatom 17, C17, im Ethinylestradiol-Molekül.

213112 Die gestagene Wirkung

Progesteron, (Mensch), und Norethisteron, (DUOGYNON®), besitzen in Ring A eine 2 – Cyclohexan – 1 – on – Struktur. Sauerstoffatom mit Doppelbindung an C3, Doppelbindung zwischen C4 und C5. Im Progesteron-Molekül an C10 eine Methylgruppe, die im Norethisteron fehlt. Die Methylgruppe an C13 ist dagegen in beiden Molekülen vorhanden. Einschneidend dagegen die Unterschiede am Kohlenstoffatom C17:

C17 im Progesteron-Molekül enthält eine Acetylgruppe, $CH_3—C=O$, und ein Wasserstoffatom. Warum nennt man $CH_3—C=O$, Acetylgruppe?

Weil diese Gruppe in der Essigsäure, $CH_3—C=O$, lateinisch ACIDUM ACETICUM, vorkommt.

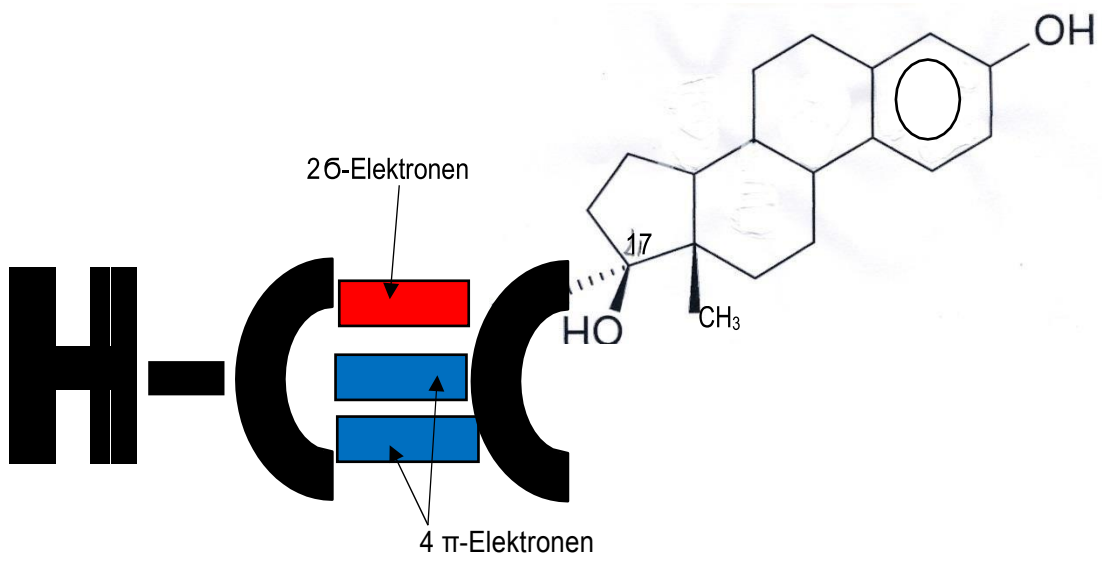
OH

Im Norethisteron-Molekül wurde am Kohlenstoffatom C17 die Acetylgruppe durch eine Hydroxylgruppe, —OH, ersetzt, das Wasserstoffatom durch das ominöse dreizinkige Gebilde, welches schon am Kohlenstoffatom C17 des Ethinylestradiol-Moleküls aufgefallen ist.

ERGEBNIS: bei den DUOGYNON®-Hormonen, Ethinylestradiol und Norethisteron, findet sich am Kohlenstoffatom C17 ein gabelförmiges dreizinkiges Gebilde, welches bei den in menschlichen Drüsen gebildeten Hormonen, 17β-Estradiol und Progesteron, nicht vorkommt.

2132 Die Substanzgruppe der terminalen Alkine

Bei näherer Betrachtung des Kohlenstoffatoms C17 der beiden DUOGYNON®-Hormone trifft man einen alten Bekannten, das ACETYLEN, englisch: ETHIN. Das Acetylen-Molekül hat ein Wasserstoffatom gegen einen DUOGYNON-Hormon – Rest eingetauscht. Als Schweißgas oder Anwendung in REPPE- Synthesen, hätte Acetylen viel Positives bewirken können, als Bestandteil der DUOGYNON-Hormone ist es, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit, für unsagbar viel Not, Elend, zerbrochene Lebensplanungen und zerstörte Kinder-Eltern-Beziehungen, verantwortlich.



ETHINYLESTRADIOL

Wenn das Acetylen-Molekül ein Wasserstoffatom verliert, dann hat es ein freies Elektron. Diese Gruppe, H—C ≡ C—, nennt man altdeutsch „Acetylen-Gruppe“. Wissenschaftlich korrekt muss man sich jetzt des Englischen bedienen und diese Struktur als „Ethinyl-Gruppe“ bezeichnen. Kohlenwasserstoffe, welche eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthalten nennt man

A L K I N E.

Das einfachste Alkin ist das Acetylen, oder englisch: Ethin.

In den DUOGYNON®-Hormonen befindet die Ethinyl-Gruppe am E n d e des Ethinylestradiol-, bzw. des Norethisteron-Moleküls, am Kohlenstoffatom C17.

Daher gehören Ethinylestradiol und Norethisteron, die beiden DUOGYNON®-Hormone, zur Substanz- gruppe der

T E R M I N A L E N A L K I N E.

21321 Die chemischen Eigenschaften der terminalen Alkine

Terminale Alkine sind sehr energiereiche Verbindungen. So steht es in bedeutenden Lehrbüchern. [10].

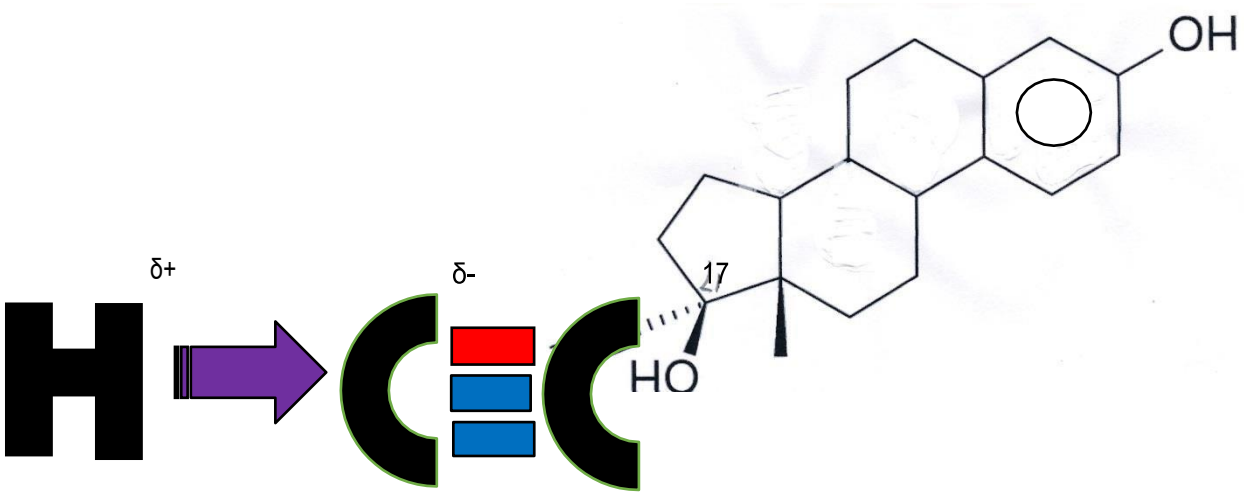
In terminalen Alkinen, speziell in unserem Fall, den terminalen Ethinen sind 4 π-Elektronen, wie in einer Käfighaltung, auf engstem Raum zusammengepfercht. Die daraus resultierende Abstoßung der Elektronen trägt dazu bei, dass die beiden, aus den 4 π-Elektronen, gebildeten π-Bindungen verhältnismäßig schwach sind und das Alkin-Molekül einen sehr hohen Energiegehalt hat. Auf Grund dieser Eigenschaft reagieren Alkine häufig unter Freisetzung beträchtlicher Energiemengen. [10]

Terminale Alkine sind bemerkenswert sauer. [10] Was

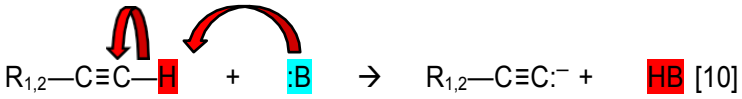
bedeutet das?

Es beschreibt, dass die Ethinyl-Gruppe im terminalen Alkin leicht deprotoniert wird. Durch den verhältnismäßig hohen s-Charakter ihrer Kohlenstoff-Hybridorbitale sind Alkine acider = saurer, als Alkane oder Alkene. [10]

Eine Skizze soll die Verhältnisse in termialen Alkinen verdeutlichen:



Das gemeinsame Elektronenpaar zwischen endständigen Kohlenstoffatom und anhängenden Wasserstoffatom der Ethinylgruppe wird in Richtung Kohlenstoffatom verschoben. Dadurch polarisiert sich diese Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung. Das Wasserstoffatom erhält eine positive, das Kohlenstoffatom eine negative Teilladung. Die Polarisierung ist so stark, dass Lewis-Basen, elektronenreiche Atome oder Moleküle, den Wasserstoffkern, das Proton, abspalten können. Es entsteht dann ein äußerst reaktionsfähiges negativ geladenes Teilchen, das ETHINYL-ANION.



Terminales Alkin Lewis-Base Ethinylanion Addukt aus Lewis-Base und Proton

$R_{1,2}$= Steroidreste der DUOGYNON®-Hormone: Ethinylestradiol & Norethisteron Welche

Lewis-Basen sind in der DNA zu finden?

Es sind die Stickstoff – und Sauerstoffatome der DNA-Basen: Cytosin ≡ Guanin, Adenin = Thymin.

Welche Folgerung sind aus Kapitel 13 des Lehrbuchs ORGANISCHE CHEMIE, 5.Auflage von Vollhardt und Schore, Verlag Wiley-VCH zu ziehen? Dem Kapitel, aus dem mehrfach zitiert wurde?

Chemisch instabile, hochreaktive Verbindungen mit 4 π-Elektronen, die zwischen zwei Kohlenstoff-atomen eingepfercht sind, wurden auf die betroffenen Frauen losgelassen.

Was spielte sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit an der embryonalen DNA ab?

Terminale Ethine, wie Norethisteron und Ethinylestradiol, die beiden DUOGYNON®-Hormone sind wie oben dargestellt, stark polarisiert und tendieren zur Deprotonierung.

Auskunft über den Ablauf einer chemischen Reaktion zwischen einem Elektronendonator, Lewis – Base und einem Elektronenakzeptor, Lewis – Säure, liefert die Differenz aus beiden Säurekonstanten der Ausgangstoffe, den Delta- pKa Wert, ΔpKa.

213211 Der Zusammenhang zwischen ΔpKa – Wert und Reaktionsablauf

ΔpKa/Reaktionsablauf

pKa Elektronendonator - pKa Elektronenakzeptor = ΔpKa

ΔpKa: 29 Explosion (Salzsäure + Ammoniak)

ΔpKa: 8,04 moderate chemische Reaktion (Backpulver)

ΔpKa: 1,9 Wasserstoffbrückenbindung (Wasser – Ethanol)

ΔpKa 1,87 Wasserstoffbrückenbindung (Ethinylestradiol – Cytosin)

Liegt der ΔpKa – Wert zwischen 0,1 und 2, so kommt es zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken – Bindungen. Bei höheren ΔpKa – Werten findet eine chemische Reaktion mit Umwandlung der Ausgangsstoffe statt.

2132111 DNA – Schäden in Abhängigkeit von spezifischer Säurekonstante und durch Depurinierung der DNA durch 2,3 – bzw. 3,4 – Orthobenzochinon – Zwischenstufen.

31. pKa – Werte, eine Übersicht

Thymin: + 9,7

Adenin: + 10,29

Ethinylestradiol: + 10,33 Norethisteron: + 17,59

Cytosin: + 12,2

Guanin: + 12,3

Adenin und Thymin haben niedrigere pKa – Werte als Ethinylestradiol, können deshalb keine Funktion als Elektronendonatoren ausüben. So kommen als Elektronendonatoren für das Ethinylestradiol – Molekül, nur die DNA – Basen Cytosin und Guanin in Frage, um Wasserstoffbrücken auszubilden.

In der DNA sind die Purinbasen, (Adenin, Guanin), die Elektronendonatoren, die Pyrimidinbasen, (Thymin, Cytosin), die Elektronenakzeptoren. pKa {Adenin, Guanin} > pKa {Thymin, Cytosin}.

Welchen Vorteil zieht das Ethinylestradiol – Molekül aus der Bildung von Wasserstoffbrückenbindun- gen?

➔ **Verminderung des Energiegehaltes der Kohlenstoff – Kohlenstoff – Dreifachbindung der Ethinylgruppe am Kohlenstoffatom C17. Stabilisierungseffekt!**

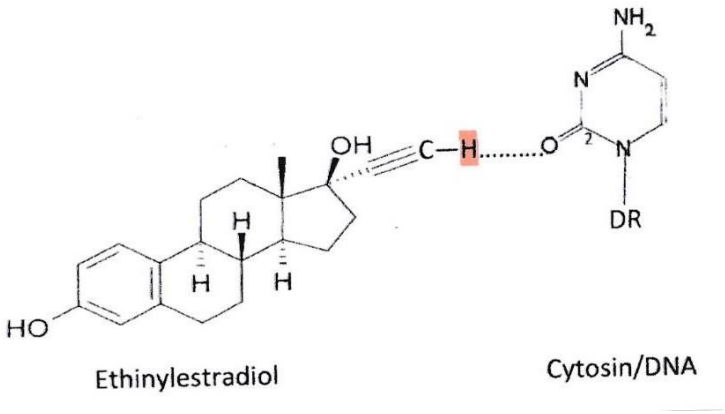
Cytosin – Ethinylestradiol: ΔpKa – Wert: 1,87

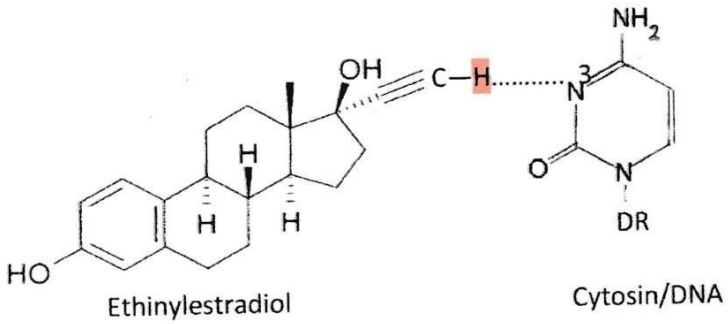
Guanin – Ethinylestradiol: ΔpKa – Wert: 1,97

Gegenüber Norethisteron, pKa – Wert + 17,59, können die vier DNA – Basen nicht als Elektronendonatoren auftreten.

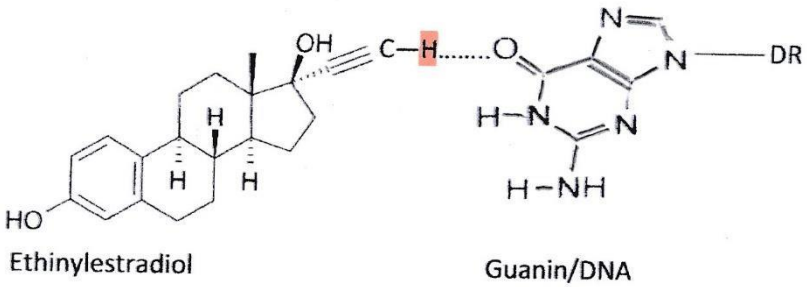
21321111 Die möglichen Wasserstoffbrücken – Bindungen zwischen Cytosin, Guanin und Ethinylestradiol

213211111 Ethinylestradiol – Cytosin: 2 Möglichkeiten





213211112 Ethinylestradiol – Guanin: 1 Möglichkeit

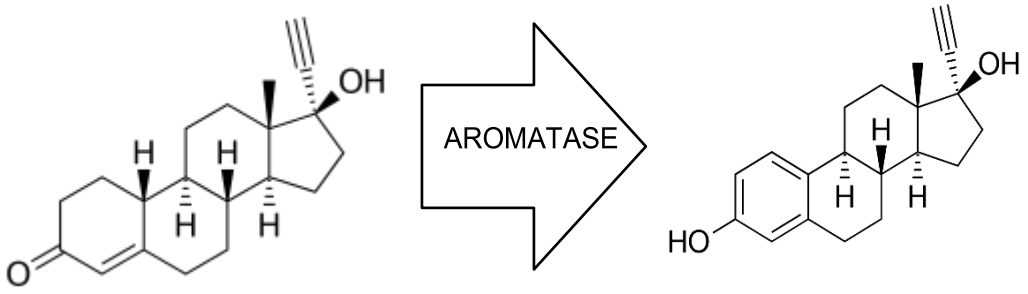


[22] aus dem Jahre 2012 beschreibt die Existenz von Estrogen – DNA Addukten, führt damit die Studie von Professor Schäfer und die Promotionsarbeit von G. Tümmler [19] wissenschaftlich ad absurdum.

Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Ethinylestradiol und den DNA – Basen Cytosin und Guanin sind durch den höheren ΔpKa – Wert, stabiler, fester, als die Wasserstoffbrückenbindung zwischen Cytosin und Guanin. DNA – Polymerase kann bei Zellteilung die DNA – Stränge nicht mehr trennen. Stehen nicht ausreichend DNA – Reparaturmechanismen infolge des Stoffwechselproduktes **Methylglyoxal** zur Verfügung, so werden diese Zellteilungsfehler weitergegeben. Der Ausgangspunkt für teratogene und karzinogene Schäden.

21321112 Die Depurinierung der DNA durch Norethisteronacetat, Ethinylestradiol, und Estradiolbenzoat [15]

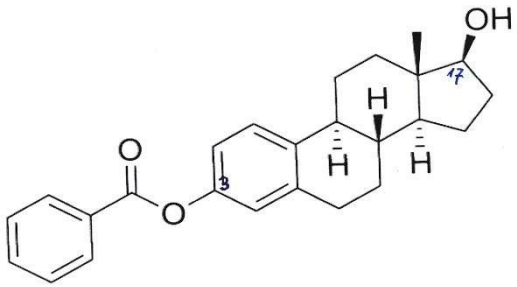
Die Schädigung der DNA durch Norethisteron erfolgt über den Umbau in Ethinylestradiol. Norethisteron besitzt in Ring A eine 2 – Cyclohexan – 1 – on — Struktur. Durch das Enzym Aromatase wird Ring A „aromatisiert“: aus Norethisteron wird Ethinylestradiol, ähnlich Testosteron → 17ß- Estradiol. [15]



Norethisteron Ethinylestraldiol

Ethinylestradiol ist aromatisiertes Norethisteron

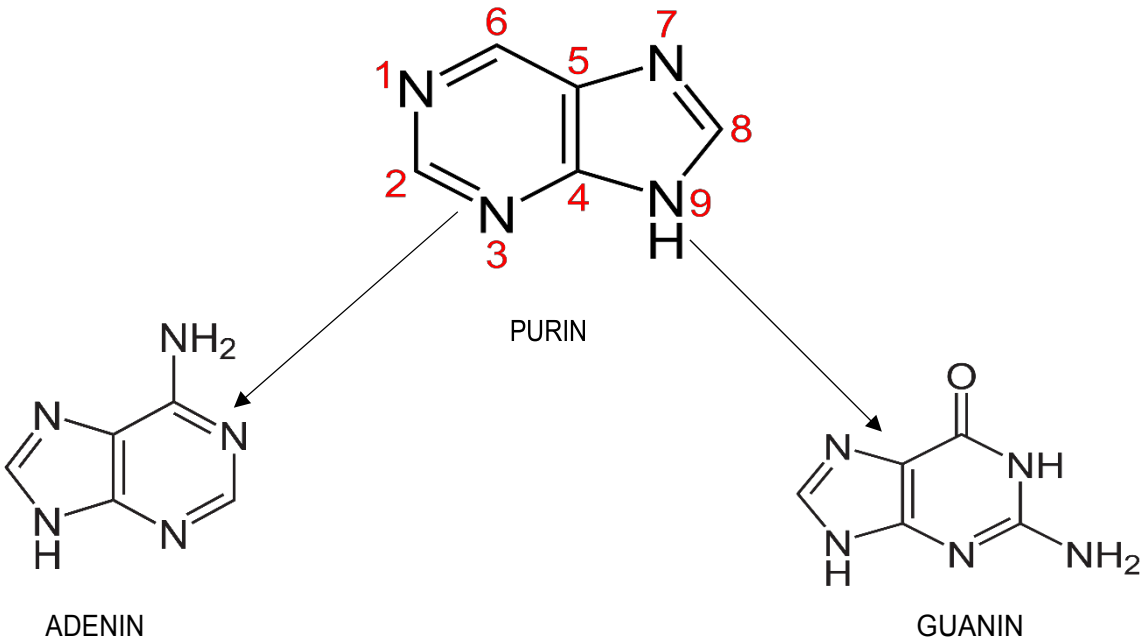
Estradiolbenzoat war in Duogynon® – Ampullen enthalten.



Estradiolbenzoat

Estradiolbenzoat gehört nicht, wie Norethisteronacetat oder Ethinylestraldiol, zur Gruppe der terminalen Alkine. Am Kohlenstoffatom drei, Veresterung mit Benzoesäure, am Kohlenstoffatom 17 ein Wasserstoffatom, eine OH — - Gruppe; **keine** Ethinylgruppe.

→ Die wissenschaftliche Veröffentlichung: „Depurinating estrogen – DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention“, [15], als Blaupause für die Depurinierung der menschlichen DNA durch Duogynon® – Inhaltsstoffe.



Die DNA – Basen Adenin und Guanin sind Derivate des Purins.

Ercole L. Cavalieri und Eleanor G.Rogan beschreiben in der wissenschaftlichen Veröffentlichung: Depurinating estrogen – DNA – adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancerprevention, Clinical and Translational Medicine 2016 **5:** 12, den Stoffwechselweg von Steroiden im menschlichen Körper. Diese Veröffentlichung ist 1 : 1 auf die Duogynon® – Inhaltsstoffe übertragbar

Warum?

Die wohl wichtigste Erkenntnis aus dieser wissenschaftlichen Veröffentlichung ist, dass der aromatische Sechsring A im Steroidmolekül für die Depurinierung der DNA verantwortlich sind, **nicht** irgendwelche funktionelle Gruppen, die dem Steroidmolekül anhaften.

Mit dem Hinweis, dass der aromatische Ring A im Steroidmolekül, letztendlich für die Depurinierung der DNA verantwortlich zeichnet, nicht irgendwelche anhaftenden Substituenten, wird der Absicht, die Duogynon® - Opfer abzuwimmeln, wie es jahrzehntelang geschah, sehr effektiv ein Riegel vorgeschoben.

Artikel [15] hat daher auch Auswirkungen auf den Handel und die Behandlung mit Kontrazeptiva.

➔ Der Stoffwechselweg der Duogynon – Inhaltsstoffe

➔ in Worten:

4 – OHE$_1$ (E_2) – 1 – N3ADE – Derivat 4 – OHE$_1$(E_2) – 1 – N7GUA – Derivat

3,4 – Orthobenzochinonderivat, E_1(E_2) – 3,4 – Q – Derivat

Norethisteron → Ethinylestradiol → 2,3 – Orthobenzochinonderivat, E_1(E_2) – 2,3 – Q – Derivat

Wasserstoffbrückenbildung

Cytosin,Guanin 2 – OHE – N3ADE – Derivat

Ethinylestradiol……Cytosin

DNA – Addukte, ΔpKa – Wert: Wasserstoffbrückenbindung zwingend,

Ethinylestradiol……Guanin da ΔpKa – Wert < 2.

ADE = Adenin, GUA = Guanin, die DNA – Purinbasen

Estradiolbenzoat, in Duogynon–Ampullen, nach obigem Schema, über 2,3—, oder 3,4—-Orthobenzo-chinonderivate:

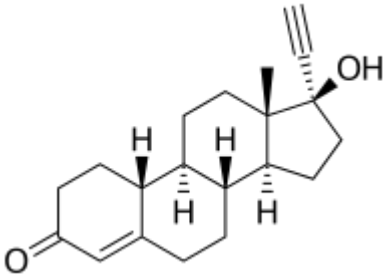
2 – OHE – N3ADE – Derivat,

4 – OHE$_1$(E_2) -1 – N3ADE – Derivat,

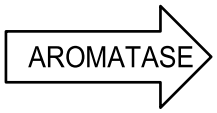
4 – OHE$_1$(E_2) – 1 – N7GUA – Derivat

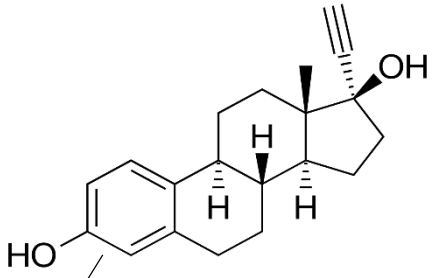
Bei einem pKa – Wert von 19,38 bildet Estradiolbenzoat keine Wasserstoffbrückenbindung mit den DNA – Basen, Adenin = Thymin und Guanin ≡ Cytosin, aus.

➔ in chemischer Zeichensprache:

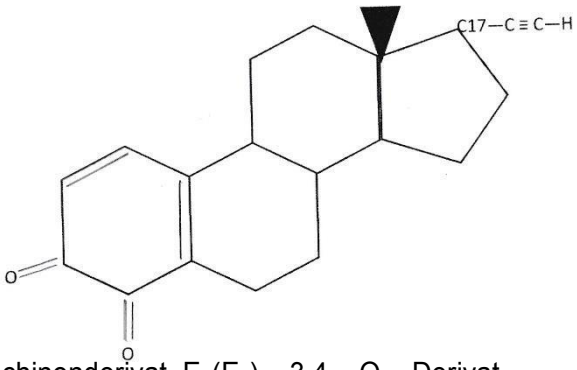


Norethisteron

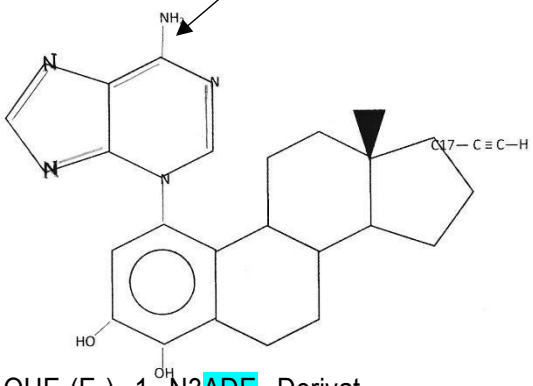




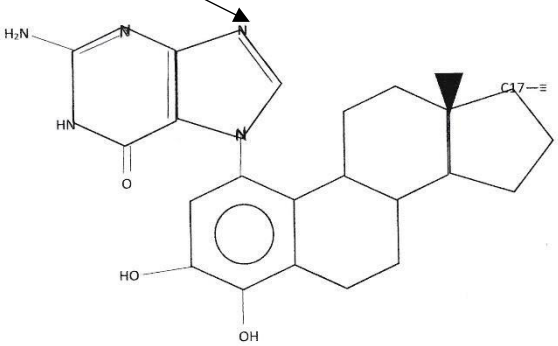
Ethinylestradiol



3,4 – Orthobenzochinonderivat, $E_1(E_2)$ – 3,4 – Q – Derivat



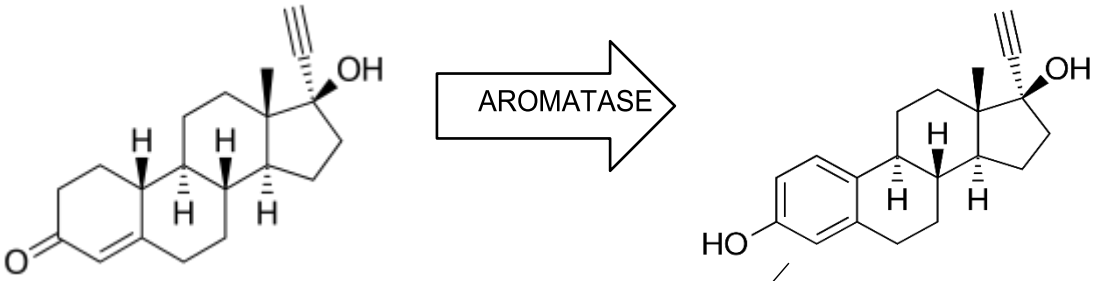
4 – $OHE_1(E_2)$ – 1 – N3ADE – Derivat



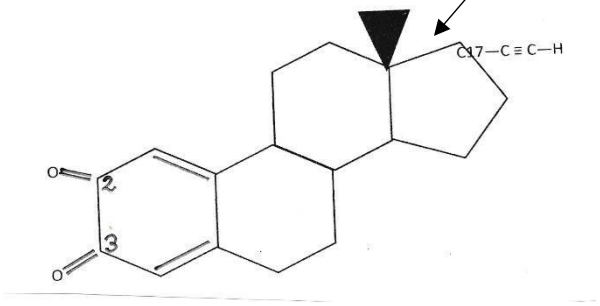
4 – $OHE_1(E_2)$ – 1 – N7GUA – Derivat

Die beteiligten Enzyme: Zytochrom P450: CYP1A/3A, CYP1B1 / Peroxidase.

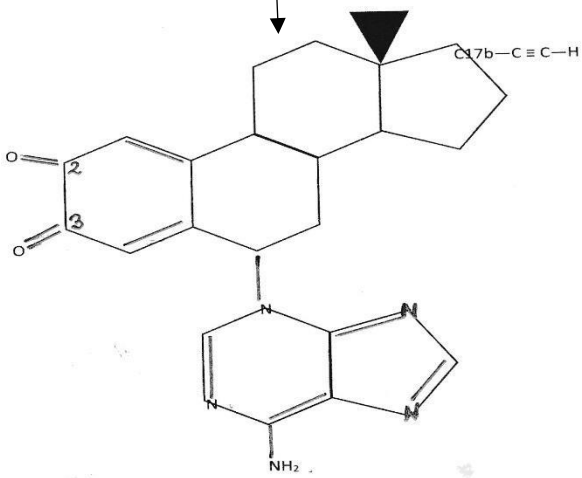
Entsteht im Stoffwechsel ein 2,3 – Orthobenzochinonderivat, so findet eine Adduktbildung nur mit der DNA – Base Adenin statt, nicht jedoch mit Guanin.



Norethisteron Ethinylestradiol



2,3 – Orthobenzochinonderivat, $E_1(E_2)$ – 2,3 – Q – Derivat

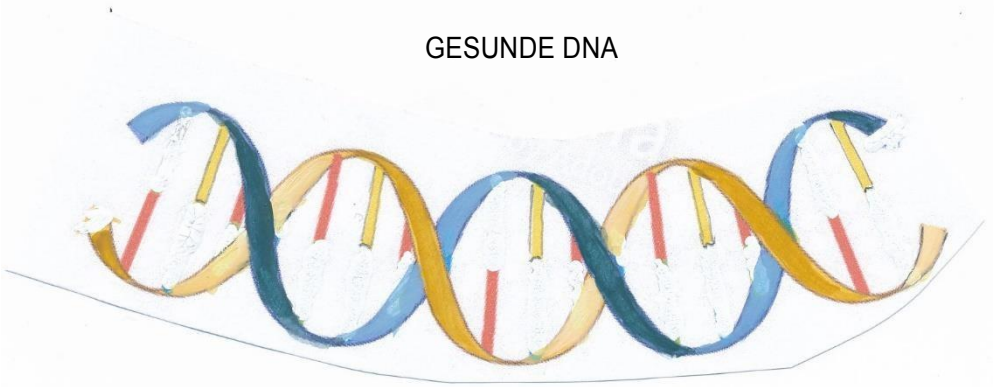


2 – OHE – 6- N3ADE – Derivat

Beteiligte Enzyme: Zytochrom p450, CYP1B1, Peroxidase

Zum Vergleich: Rizin, ein Naturstoff ist giftig, da er ebenfalls Nukleinsäuren depuriniert. Rizin depuriniert die 28S-RNA der Ribosomen durch Abspaltung der Purinbase Adenin 4324. Rizin ist in der Kriegswaffenliste des deutschen Kriegswaffenkontrollgesetzes aufgeführt [40].

GESUNDE DNA



Durch die Duogynon® – Inhaltsstoffe Norethisteronacetat, Ethinylestradiol und Estradiolbenzoat depurinierte DNA. Adenin und Guanin wurden aus der DNA – Doppelhelix herausgerissen. Auslöser ist ein Stoffwechselzwischenprodukt, ein 1,2 – Benzochinonderivat, ältere Nomenklatur: ortho – Benzochinonderivat.

CYTOSIN THYMIN

GUANIN ADENIN

Wie oben geschildert, werden die DUOGYNON®-Hormone aktiv der DNA zugeführt. Die Duogynon® – Inhaltsstoffe können die DNA durch Wasserstoffbrückenbindung – Bildung oder Depurinierung schädigen. Sind DNA-Schutzproteine, wie p53, in ausreichender Menge vorhanden, werden die DNA- Schäden repariert oder bei Nichtgelingen der Reparatur, die Zelle abgetötet, Apoptose.

Ist im Stoffwechsel eine erhöhte Menge Methylglyoxal entstanden, werden die thiolhaltigen Zinkfinger der DNA-Schutzproteine zerstört. [2] Durch Zerstörung dieser Zinkfinger werden die DNA- Schutzproteine funktionslos, DNA-Schäden werden jetzt nicht mehr repariert, die DNA-Schäden an folgende Zellgenerationen weitergegeben.

21321113 Die teratogene/karzinogene Potenz von Duogynon®

Durch Duogynon – Inhaltsstoffe geschädigte DNA

p53

METHYLGLYOXAL

DNA-Reparatur-versuch

DNA-Reparatur gelingt

p53

Methylglyoxal zerstört p53, den Wächter des Genoms

Bildung von Di-thioacetalen, keine DNA-Reparatur

Geburt eines gesunden Kindes

Keine Krebserkrankung

Mutationen werden an folgende Zellgenerationen weitergegeben:

Geburt eines behinderten Kindes, Krebserkrankung

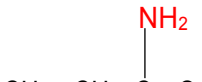
3. Die Duogynon® – Inhaltsstoffe und Acrylamid

Die Überschrift irritiert! Was haben die Duogynon® – Inhaltsstoffe mit einem Produkt zu tun, welches bei Brat – und Backversuchen von Hausfrauen und Hausmännern entsteht?

Die Duogynon - Inhaltsstoffe und Acrylamid durchlaufen im menschlichen Körper den gleichen Metabolisierungsweg.

Acrylamid entsteht in einer Maillard – Reaktion aus Asparagin und Kohlehydraten oberhalb 170 °C. [21]

Acrylamid ist das Säureamid der Propensäure:



Propen–oder Acrylsäure Acrylamid

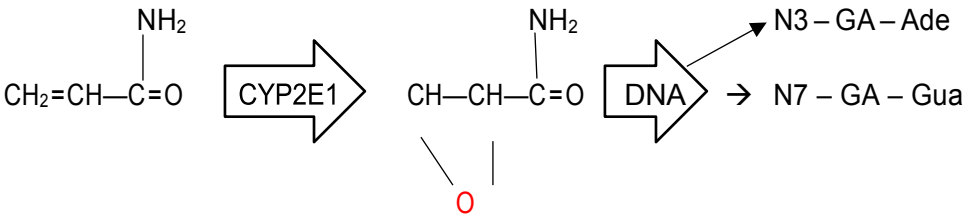
31 Die Metabolisierung von Acrylamid im menschlichen Körper Der

Metabolisierungsweg durchläuft drei Phasen:

311 Phase I: die Oxidation durch Zytochrom P450 – Enzyme

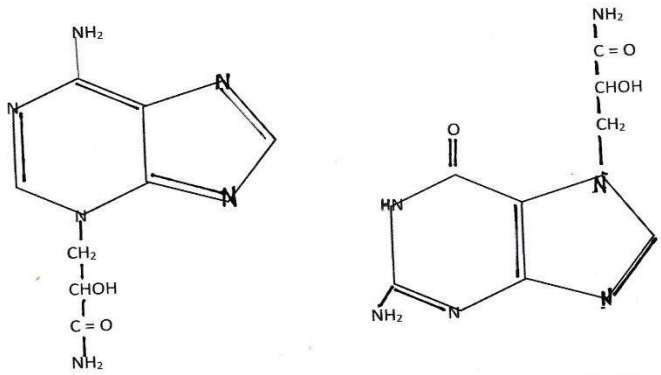
In Phase I der Metabolisierung sollen die meist wasserunlöslichen organisch –chemischen Substanzen durch Oxidation in wasserlösliche Verbindungen überführt werden. Diese Phase ist der für den Menschen gefährlichste Abschnitt im Metabolisierungsweg. Es können karzinogene und teratogene Zwischenprodukte, (= Oxidationsprodukte), entstehen.

Die im Kapitel 21321112 beschriebene Depurinierung der DNA durch die Duogynon – Inhaltsstoffe, beschreibt die in Phase I entstehenden Orthobenzochinon – Derivate. Sehr reaktionsfähige und aggressive Substanzen, welche Purinbasen aus der DNA – Helix entfernen. Aus Acrylamid entsteht ein ähnliches, aggressives Phase – I – Zwischenprodukt, welches ebenfalls die Fähigkeit zur Depurinierung der DNA besitzt, das Glycidamid: [20]



Acrylamid Glycidamid

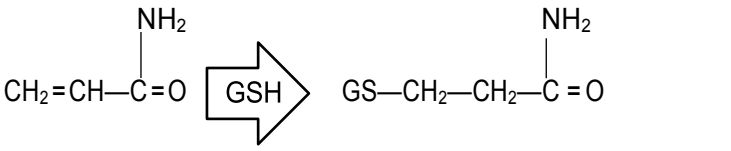
Durch Einwirkung des Zytochrom P450 – Enzyms CYP2E1 auf die beiden π – Elektronen entsteht ein Epoxid. Dieses sehr energiereiche und daher reaktionsfreudige Epoxid, Glycidamid, greift die DNA an: die Purin – Abkömmlinge Adenin und Guanin werden aus der DNA – Helix herausgelöst durch Adduktbildung:



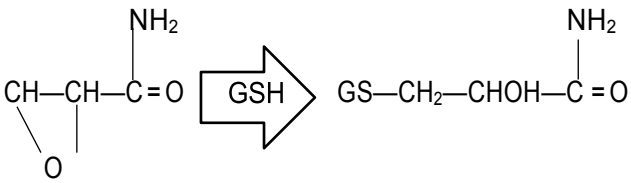
N3 – GA – Ade N7 – GA – Gua

312 Phase II: Die Konjugation mit Glutathion

Glutathion ist ein Tripeptid mit einer Thiolgruppe, (—SH). Diese Thiolgruppe ist dafür verantwortlich, dass Glutathion an aktivierte Doppelbindungen addiert wird (Duogynon® – Inhaltsstoffe, Acrylamid) oder Epoxidringe öffnet (Gycidamid). Es entstehen durch Elektronenübertragung, Thioether, R_1-S-R_2, deutsch: Schwefeläther. Da Glutathion eine komplizierte Strukturformel besitzt, wird es als **GSH** beschrieben.



Acrylamid Propansäureamid – Schwefeläther

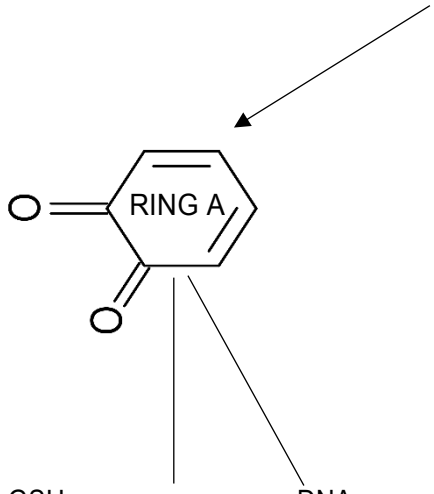


Glycidamid Milchsäureamid – Schwefeläther

Analoge Verhältnisse bei den Duogynon® – Inhaltsstoffen: Norethisteron →

AROMATASE → Ethinylestradiol → ZYTOCHROM P450

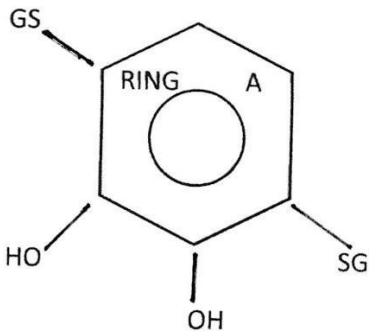
ENZYME in grüner Schrift



GSH ↓

Konjugation mit Glutathion, Inaktivierung durch Bildung von Thiophenolderivaten

↓



DNA ↓

Depurinierung der DNA: teratogene bzw. karzinogene Schäden

.

Die Konjugation mit Glutathion, GSH, führt Ring A in den energieärmeren aromatischen Zustand über. Eine sehr wichtige Tatsache wird von Professor Siegfried Knasmüller, Wien, beschrieben: [21]

Eine Beeinflussung des Hormonstatus durch Sexualhormone löst eine Verarmung des Glutathion – Spiegels aus.

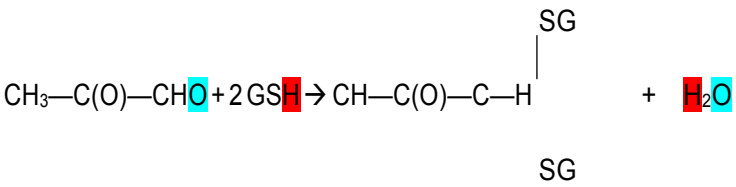
Die im Präparat Duogynon® enthaltenen Sexualhormone waren hochdosiert. Teratogene Schäden durch Duogynon® wurden deshalb auf drei Ebenen ausgelöst:

➔ Bildung von Orthobenzochinon – Derivaten mit resultierender Depurinierung der DNA.

➔ Verarmung des Glutathion – Spiegels, dadurch keine Inaktivierung der aggressiven Orthobenzochinon – Derivate [24]

➔ Keine Inaktivierung des gefährlichen Stoffwechselproduktes METHYLGLYOXAL durch Glutathion.

Die Inaktivierung von Methylglyoxal erfolgt unter Bildung von Di – Thioacetalen:



➔ Keine Inaktivierung weiterer gefährlicher chemischer Verbindungen, wie ACRYLAMID.

Die Duogynon – Inhaltsstoffe und Acrylamid, welches täglich in unzähligen Küchen und in der Lebensmittelindustrie erzeugt wird, beschreiten denselben Metabolisierungweg und wirken bei der Ausbildung teratogener Schäden zusammen.

313 Phase III: die Exkretion als Acetylcystein – Derivat, veraltet: Mercaptursäure – Derivat

Der konjugierte Glutathionrest, SG, wird zu einem Acetylcysteinrest, ACCY, abgebaut und das Konjugat renal ausgeschieden.

R—SG → →→ R—ACCY

Acetylcystein ist ein beliebter Hustenlöser und wird von zahlreichen Pharmafirmen angeboten.

4 Die Wirkung der DUOGYNON® – Inhaltsstoffe auf Plazenta und Embryo

41 Der verminderte First – Pass – Effekt

Die Duogynon – Inhaltsstoffe zeichnen sich durch einen verminderten First – Pass – Effekt aus. Die Ursache: die am Kohlenstoffatom C17 eingefügte Ethinylgruppe, —C≡C—H. Diese Tatsache hat die Firma Schering nie bestritten. Der verminderte First – Pass- Effekt wurde als Besonderheit, als besonderer Vorteil hervorgehoben, denn er erhöhte die Bioverfügbarkeit.

Verminderter First – Pass – Effekt bedeutet: **verzögerte Metabolisierung.**

Phase 1: **Oxidation** durch Monooxigenasen der Zytochrom P 450 Enzyme

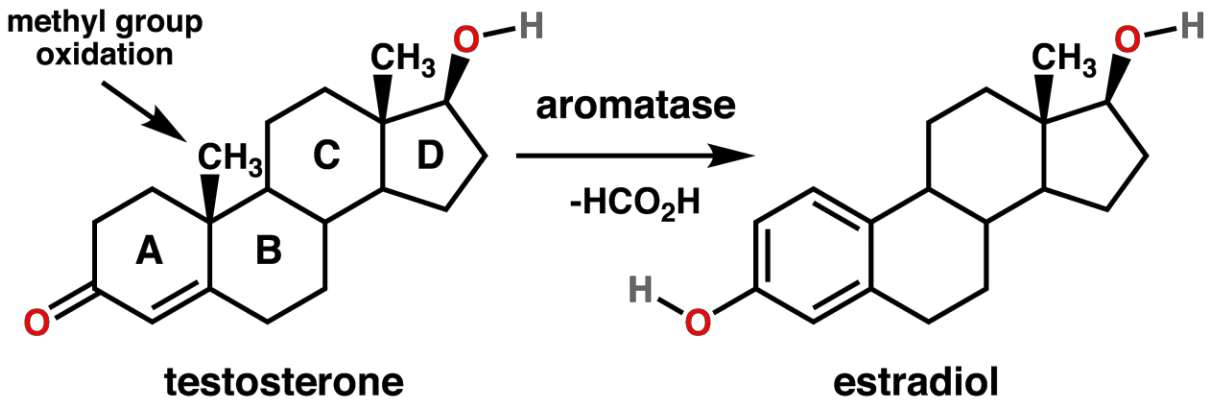
Phase2: **Konjugation** mit Glutathion

Phase 3: **Exkretion** als Acetylcystein – Derivat

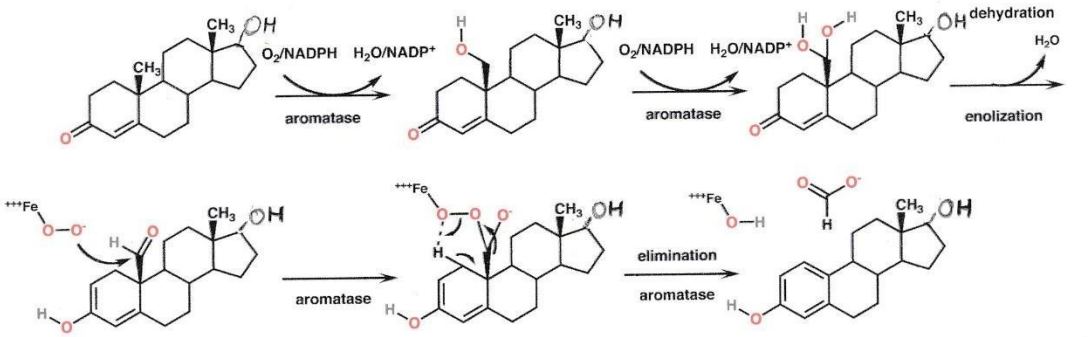
42 Die Aromatisierung von Ring A des Norethisterons durch das Enzym Zytochrom P450 CYP19A1, dem Enzym Aromatase

Die 2- Cyclohexen -1- on – Struktur des Ringes A eines Steroids wird durch das Zytochrom P450 Enzym CYP19A1, dem Enzym Aromatase, „aromatisiert", d.h. der Ring A mit einer Kohlenstoff – Kohlenstoff – Doppelbindung, wird in einen Ring mit 6 freien π – Elektronen überführt. Diese Reaktion ist von der Natur begünstigt, denn der aromatische 6 – Ring ist energieärmer, damit stabiler, als ein 6 –Ring mit 2-Cyclohexen-1-on – Struktur.

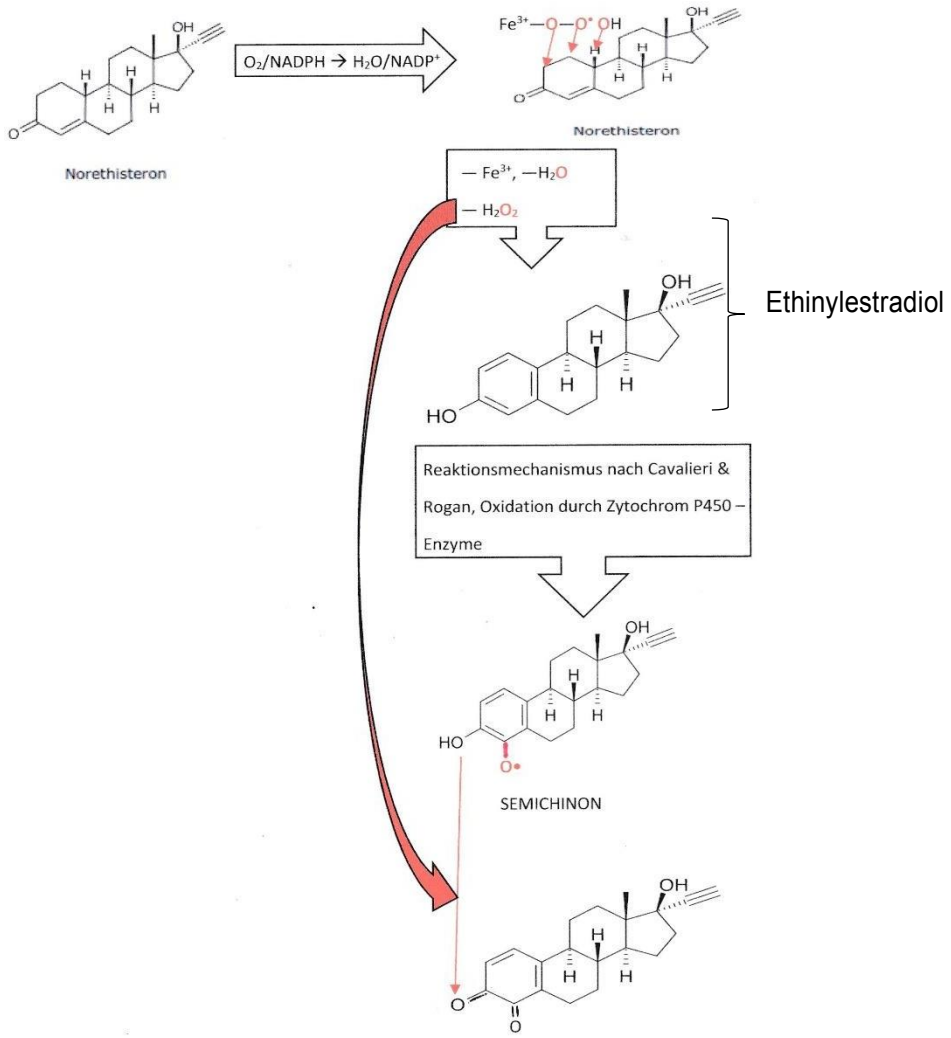
Die Standartreaktion einer Aromatisierung ist die Überführung von Testosteron in 17ß-Estradiol:



Um die Aromatisierung durchführen zu können, muss die Methylgruppe C19, am Kohlenstoffatom 10, entfernt werden. Testosteron wird in **fünf** Reaktionsschritten in 17ß-Estradiol überführt [25] [26], unter Freisetzung von Ameisensäure



Da Norethisteron am Kohlenstoffatom C10 nur ein Wasserstoffatom und keine Methylgruppe besitzt, erfolgt die Überführung von Norethisteron in Ethinylestradiol in **zwei** Schritten unter Freisetzung von Wasserstoffperoxid. Das hat folgende Konsequenz: die Aromatisierung von Norethisteron zu Ethinylestradiol läuft **schnell** ab, die Metabolisierung ist dagegen **verzögert.** Das freiwerdende Wasserstoffperoxid oxidiert das Semichinon zum Orthobenzochinon – Derivat.



Depurinierung der DNA ← Orthobenzochinonderivat

Ein wichtiges Ergebnis: bei der Überführung von einem Molekül Testosteron zu einem Molekül Estradiol durch das Enzym Aromatase wird ein Molekül Ameisensäure freigesetzt. Bei der Aromatisierungsreaktion von einem Molekül Norethisteron zu einem Molekül Ethinylestradiol entsteht als weiteres Reaktionsprodukt ein Molekül Wasserstoffperoxid. Dieses Wasserstoffperoxid- Molekül oxidiert dann das aus dem Ethinylestradiol entstandene Semichinon zu einem Orthobenzochinonderivat, welches dann im Stande ist, die DNA zu depurinieren. Der Oxidationsprozess vom Ethinylestradiol zum entsprechenden Orthobenzochinonderivat wird durch das, als Nebenprodukt entstehende Wasserstoffperoxid, ständig am Laufen gehalten. Bei diesem Oxidationsprozess wird das Wasserstoffperoxid-Molekül zu einem energiearmen und damit sehr stabilen Wasser-Molekül abgebaut, unter Sauerstoff-Abgabe.

Zur Durchführung des Schwangerschaftstestes wurden 2 Tabletten Duogynon verabreicht. Bei illegalen Schwangerschaftsabbrüchen lag die Dosis versuchsweise bei 4 Tabletten Duogynon.

In 2 Tabletten Duogynon® waren 20 mg Norethisteronacetat und 0,04 mg Ethinylestradiol enthalten. Bei einer vollständigen Aromatisierung von 20 mg Norethisteronacetat bilden sich 17 mg Ethinylestradiol. Warum Schering Norethisteronacetat und sein Aromatisierungsprodukt Ethinylestradiol in eine Tablette verpackte, ist aus chemischen – naturwissenschaftlichen Gründen nicht zu erklären. Aus medizinischer Sicht ist davon auszugehen, dass mit Duogynon® eine Estrogen – Progesteron – Kombination auf den Arzneimittelmarkt erscheinen sollte. Augenscheinlich übersah man dabei, dass Norethisteron und sein Aromatisierungsprodukt zusammengepackt wurden.

Im normalen Menschen, auch in der Frühschwangerschaft, befinden sich fünf Liter Blut. Der

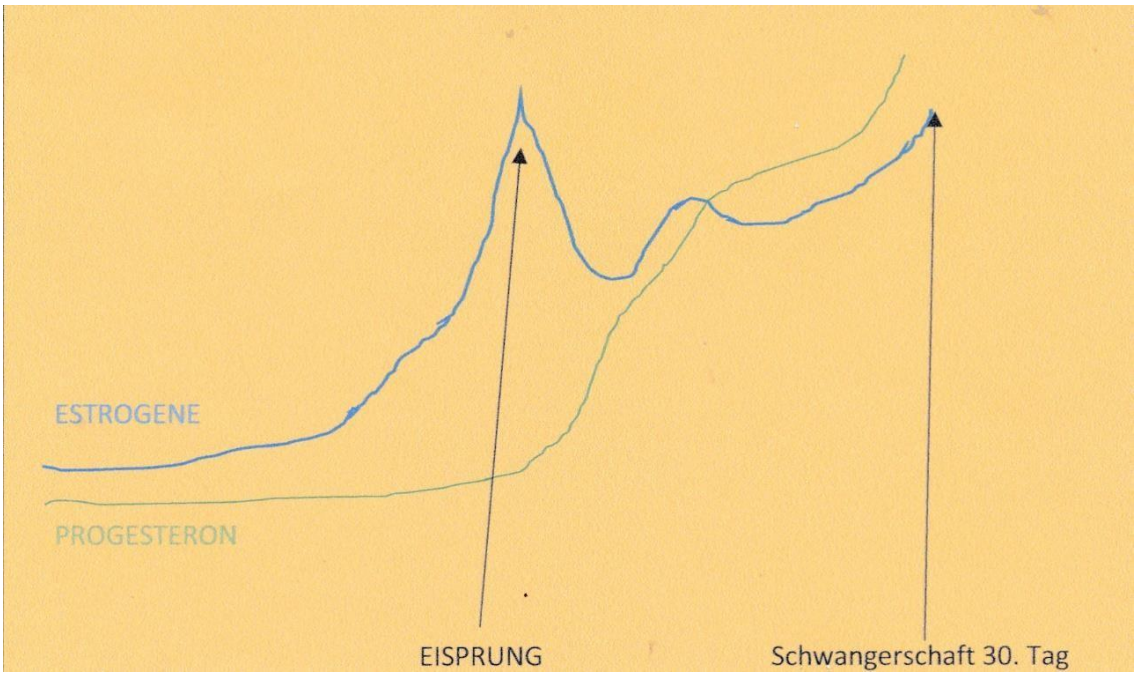
Estrogen – Spiegel bei Frauen ist abhängig von Zyklus und Schwangerschaft: Beispiel

Estradiol:

Menstruation: < 50 pg/ml Blut

Ovarfollifelreifung, Frühschwangerschaft, 30 Tage: 200 pg/ml Blut 1 pg = 1

Picogramm = 1 x 10^{-12} Gramm



Estrogene und Progesteron im Verlauf der Frühschwangerschaft, nach [27]

In einem Milliliter Blut einer Frühschwangeren, 30. Tag, befinden sich 200 pg Estrogene. In fünf Litern Blut befinden sich demnach 200 pg x 5000 ml = 1000 000 pg = 1 x 10^{-6} Gramm Estradiol.

Durch Aromatisierung können aus 20 mg Norethisteronacetat, 17 mg Ethinylestradiol entstehen. 17 mg = 1,7 x 10^{-2} Gramm.

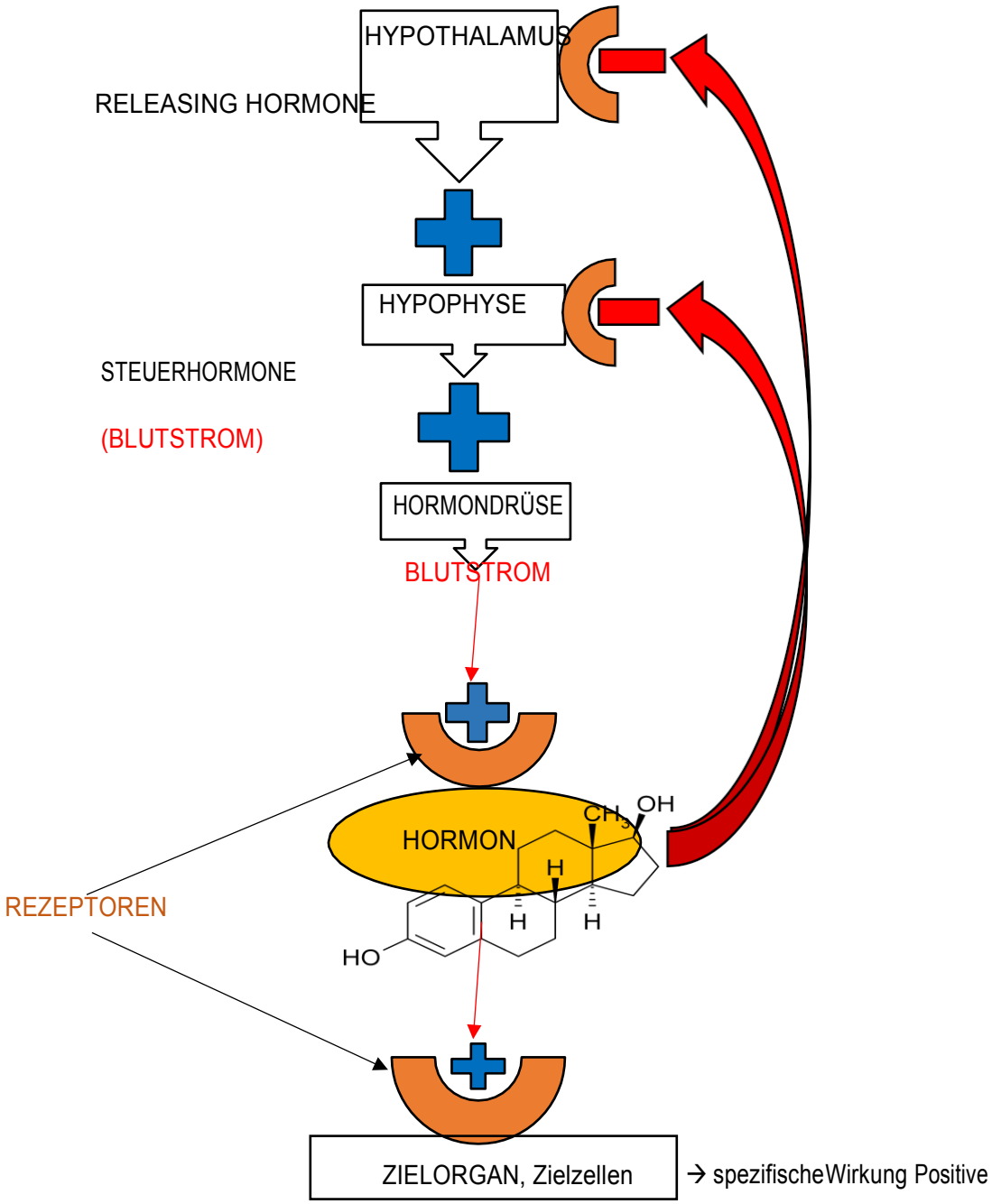
Das bedeutet: 2 Tabletten Duogynon fluteten den Körper den Frühschwangeren mit einer 17000 – fachen höheren Dosis, als es dem Estradiol – Spiegel des Blutes entsprach.

Folge: Es bestand die Möglichkeit, dass sich im Körper der Frühschwangeren, nach Gabe von 2 Tabletten Duogynon, 1,704 x 10^{-2} Gramm Ethinylestradiol befanden.

Es kam zur negativen Rückkopplung.

Unter dem Oberbegriff Estrogene beschreibt man die Sexualhormone: Estron, Estradiol und Estriol. Sehr anschaulich dargestellt unter [28]. Den Bio – Estrogenen ist die Kohlenstoffanzahl von 18 gemeinsam. Das synthetisierte Ethinylestradiol besitzt 20 Kohlenstoffatome. Dies ist wichtig zu erwähnen, da Frauen, denen man Duogynon® verabreichte, angelogen wurden: man erklärte ihnen, sie nähmen die gleichen Hormone ein, wie sie auch im Körper von Schwangeren produziert werden. [29]

Die negative Rückkopplung:



Rückkopplung: je mehr….. desto mehr/je weniger …..desto weniger

Negative Rückkopplung: je mehr ….desto weniger/ je weniger …..desto mehr

- ➔ Positive Rückkopplung: je mehr Releasing Hormone im Hypothalamus freigesetzt werden, desto höher die Freisetzung von Steuerhormonen in der Hypophyse, desto höher die Hormonproduktion in der entsprechenden Hormondrüse.
- ➔ Negative Rückkopplung: hohe Hormonspiegel im Blut stoppen die Freisetzung von Releasing Hormonen im Hypothalamus und von Steuerhormonen in der Hypophyse.

Durch die am Kohlenstoffatom C17 befindliche Ethinylgruppe, —C≡C—H, ist Ethinylestradiol schwer metabolisierbar, schwer abbaubar. Schwer metabolisierbar bedeutet aber auch, dass die Metabolisierungsprodukte der Phasen 1 – 3 eine lange Verweildauer im Körper haben.

Die Flutung des mütterlichen Körpers mit der 17 000 fachen Menge an Estrogenen führte zu einer negativen Rückkopplung. Im mütterlichen Körper stellten die Estrogen-produzierenden Drüsen ihre Tätigkeit ein. Im mütterlichen Körper war nur noch Ethinylestradiol aus dem Medikament Duogynon® vorhanden.

Ein weiterer wichtiger Punkt: Professor Siegfried Knasmüller, Wien, beschreibt in seinem Buch „Krebs und Ernährung“, Seite 148, dass Veränderungen im Sexualhormonspiegel zu einer Verarmung des Glutathion – Spiegels führen:

SEXUALHORMONSPIEGEL ↑→ GLUTATHIONSPIEGEL↓

Im Falle Duogynon® war eine Erhöhung der Serumhormonspiegel um den Faktor 17 000 möglich, wie oben dargestellt. Glutathion zur Konjunktion, Phase 2 des Metabolismus, stand nicht mehr in ausreichender Menge zur Verfügung.

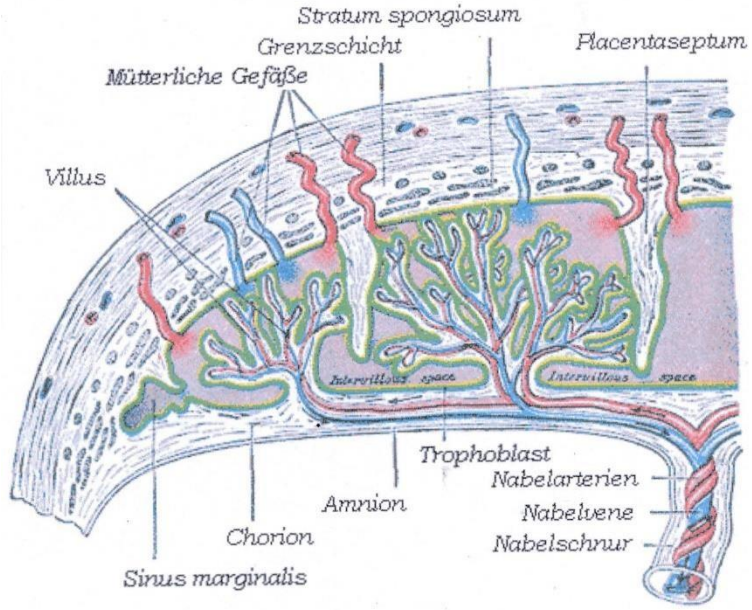
Der Reaktionsmechanismus nach Cavalieri und Rogan hatte nun freie Bahn: Ring A, 2-Cyclohexen-1-on – Struktur, zu Ring A, Orthobenzochinon – Derivat.

43 Die Plazenta und der Reaktionsmechanismus nach Cavalieri und Rogan 431

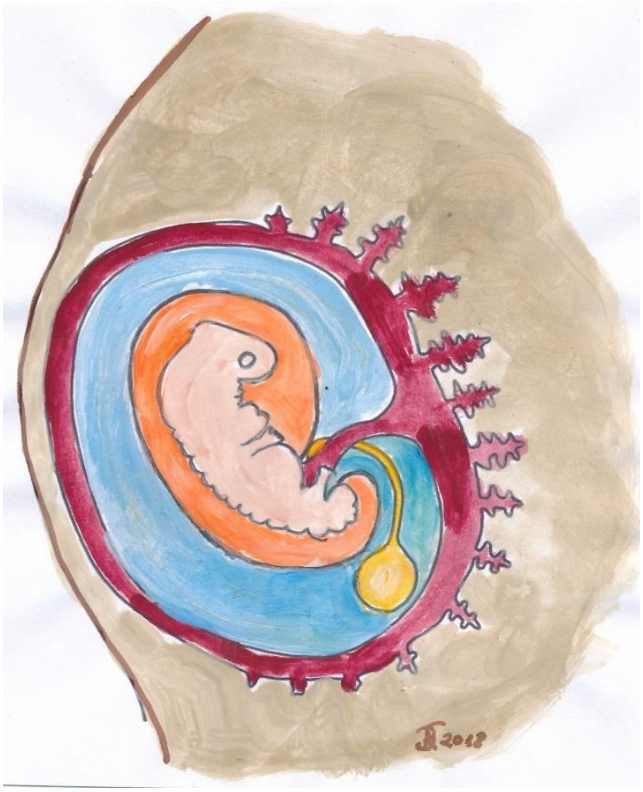
Der Aufbau der Plazenta [32]

Die Plazenta besteht aus mütterlichem und embryonalem Gewebe. Beide werden durch eine passive Filtermembran getrennt, der Plazentaschranke. Der Übertritt vom mütterlichen zum embryonalen Gewebe erfolgt durch:

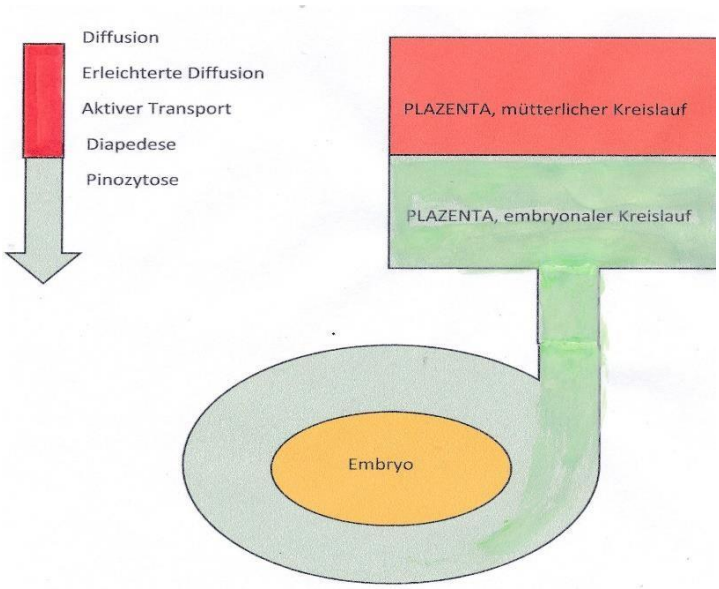
Diffusion, erleichterte Diffusion, aktiven Transport, Diapedese und Pinozytose.



Anatomischer Aufbau der Plazenta [33]



6 Wochen alter Embryo mit Plazenta, Acrylaquarell nach einer Vorlage [31]



Plazenta/Embryo – schematische Darstellung

Der Cavalieri – Rogan – Reaktionsmechanismus bietet die Erklärung, dass die aus Estrogenen entstehenden Orthobenzochinon – Derivate für die DNA – Schäden verantwortlich zeichnen. **Ursächlich ist der in allen Estrogenen vorkommende Benzolring [37].** Die im mütterlichen Stoffwechsel gebildeten Orthobenzochinon – Derivate müssen, um den Embryo zu schädigen oder abzutöten, die Plazentaschranke passieren.

Auffällig ist, dass alle mir bekannten Studien, von Medizinern ausgeführt, welche teratogene Schäden durch Duogynon® im Ergebnis verneinen, die Plazenta ausklammern, nicht erwähnen. Ist Embryonaltoxikologen die Existenz der Plazenta unbekannt? Befremdlich ist auch: in den Literaturverzeichnissen der Studien finden sich keine Hinweise auf die Forschungsarbeiten der Professoren Cavalieri und Rogan, obwohl Professorin Rogan in ihrem Buch über „Activated Catechol Estrogens“ ihre Forschungsergebnisse schon 1997 der Öffentlichkeit präsentierte.

Die Problemlösung:

- ➔ Jedes Plazenta – Gewebe besitzt ein vollständiges Zytochrom P450 – Enzymsystem aus Aromatase, Monooxigenasen, Peroxidasen.
- ➔ Jedes Plazenta- Gewebe war in der Lage 20 mg Norethisteronacetat in 17 mg Ethinylestradiol umzuwandeln, dieses dann weiter, nach dem Cavalieri – Rogan – Mechanismus, zum entsprechenden Orthobenzochinon – Derivat umzubauen, welches die DNA depuriniert. Siehe Seite 40.

Durch die Duogynon® – Inhaltsstoffe verwandelte sich die schützende Plazenta zur Schädigerin, zur Mörderin des ihr anvertrauten Embryos. Nach dem Literaturvorbild „Dr. Jekyll and Mr. Hyde“ von Robert Louis Stevenson, 1850 – 1894, kam es unter Duogynon® – Einfluss zu einer „Hyde-isierung der Plazenta.“ Die Plazenta wurde zum bösartigen Monster.

Nach der Einnahme einer chemischen Substanz wird aus dem gutmütigen Dr. Jekyll das bösartige Monster Mr. Hyde.

Professor William Inman, aus Großbritannien, berichtete 1975 vertraulich an die Firma Schering, dass 20% der Frauen, welche den Schwangerschaftstest Primodos® (=Duogynon®) durchführen, behinderte Kinder gebären. Vor seinem Tode vernichtete Professor Inman alle diesbezüglichen Unterlagen, um die Firma Schering zu schützen. Genützt hat diese Maßnahme nichts:

1. Diese Korrespondenz ist im Landesarchiv Berlin einzusehen.
2. Der Cavalieri – Rogan – Reaktionsmechanismus bestätigt Professor Inman.

Verbindet man den Cavalieri – Rogan – Mechanismus mit dem vertraulichen Schreiben des Professor Inman, liegt Professor Inman mit 20% im untersten Bereich. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit lag der Prozentsatz an behinderten, totgeborenen und als Behinderungsfolge verstorbener Kinder, erheblich höher.

Noch ein Zitat des Embryonaltoxikologen Professor Christof Schaefer, Charité Berlin:
„Der Begriff Plazentaschranke führt daher in die Irre und sollte vergessen werden.[…….]. Eine Schädigung des Fetus durch Medikamente ist somit möglich.“ Zitatende
Quelle: Pharmazeutische Zeitung , Ausgabe 122018, 20.03.2018, 15:08 Uhr

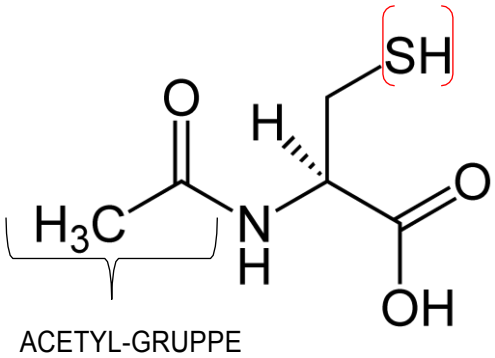
5. DIE Frage, die sich Betroffene stellen: wie hätte die Katastrophe verhindert werden können?

51 Warnung vor Methylglyoxal im Blut.

Im Medikamenten-Beipackzettel hätte der Hinweis auftauchen müssen, dass „bei Methylglyoxal- Vorkommen im Blut, das Medikament nicht eingenommen werden darf“. Die chemischen Reaktionsmechanismen, wie Aldehyde mit Thiolen, in Anwesenheit der Lewis-Säure Zink-(II)-Ion, reagieren, waren schon vor 1890 bekannt. Die Erforschung der Chemie des Methylglyoxals fand 1951 ihren Abschluss, als man die Struktur der Enzyme Glyoxalase I + II, welche Methylglyoxal zu linksdrehender Rechts-Milchsäure abbauen, entschlüsselte. [12]

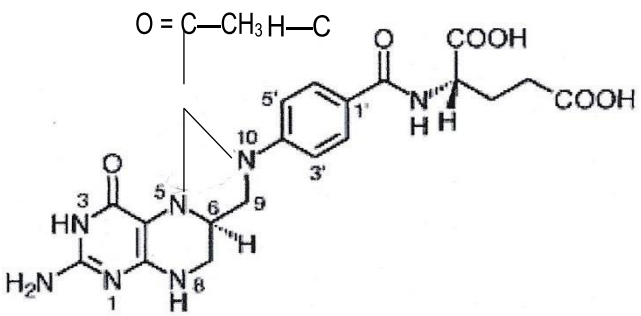
52 Prophylaktische Gabe von Stoffen, welche **METHYLGLYOXAL** inaktivieren 521

Die prophylaktische Gabe von Acetylcystein, mit 5-10 mg Zinksalzen.



2 Moleküle Acetylcysteinin aktivieren 1 Molekül Methylglyoxal in Anwesenheit von Zink-Ionen unter Bildung von Di – Thioacetalen und Wasser.

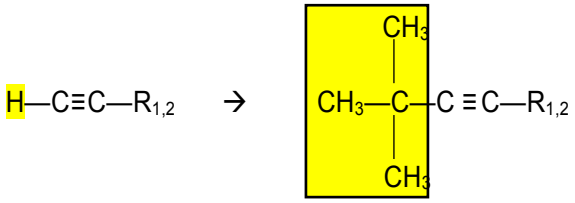
522 Die prophylaktische Gabe von Folsäure. Folsäure wird in den Mucosazellen zu Tetrahydrofolsäure reduziert. Methylglyoxal wird in das Molekül eingebaut: es entsteht unter Wasseraustritt ein N^5, N^{10}- Tetrahydrofolsäure-Derivat [18]



Professor Bruce Ames, Entwickler des Ames - Testes: Folsäuremangel führt zu Schäden an DNA und Chromosomen.

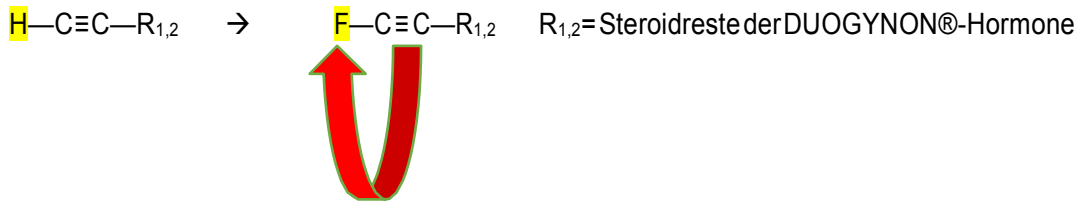
53 Strukturveränderungen der terminalen Ethinylgruppe von Norethisteron und Ethinylestradiol, den beiden DUOGYNON®-Hormonen. Verhinderung der Wasserstoff – Brückenbindung zwischen Ethinylestradiol und Cytosin/Guanin

531 „Beruhigung“ der 4 π-Elektronen der terminalen Ethinylgruppe durch Einfügung eines elektronenschiebenden Tertiärbutylrestes:



Ersatz des Wasserstoffs der Ethinylgruppe durch einen Tertiärbutylrest. Ein Tertiärbutyl- Ethinyl-Steroid würde keine Wasserstoffbrücken in der DNA zerstören. Professor Siegfried Hünig, Würzburg, arbeitete auf dem Gebiet der Tertiärbutylchemie, „HÜNIG-BASE“. Eine Kontaktaufnahme mit ihm hätte genügt, die Katastrophe abzuwenden.

532 „Ausdünnen“ der 4 π-Elektronen der terminalen Ethinylgruppe durch Einfügen eines stark elektronenziehenden Fluoratoms:



6. Die Einführung der Ethinylgruppe in die Steroidstruktur

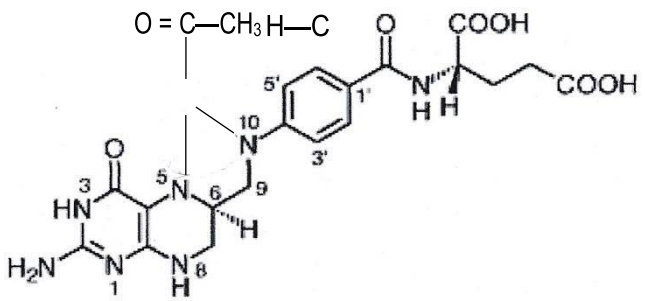
Eine wichtige Frage lautet: „Warum hat man die Steroidstruktur dahingehend verändert, dass man am Kohlenstoffatom C17 eine Ethinylgruppe einbaute“? DUOGYNON® enthielt 10mg Norethisteronacetat und 0,02 mg Ethinylestradiol. [14]

Die Antwort: auf diese Weise erzielte man eine höhere Bioverfügbarkeit. Der First-Pass-Effekt des Abbaus in der Leber wurde vermindert. Ethinylestradiol wird auch zum Teil in der Leber durch das Zytochrom P 450 Enzymsystem CYP 3A 4 metabolisiert.

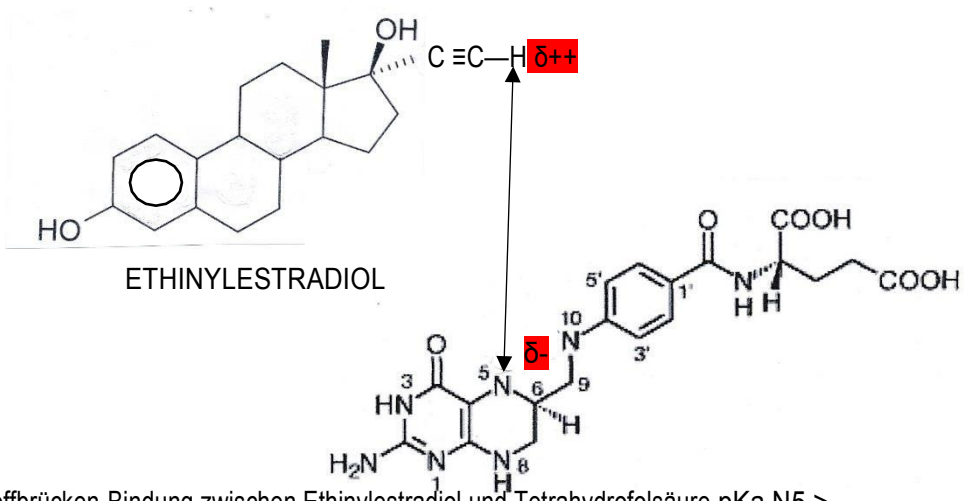
7. Die Aussagekraft von Versuchen an Labortieren

Labortiere wie Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen haben in Abhängigkeit von der Fütterung gut gefüllte Tetrahydrofolsäure-Speicher. In jede wissenschaftliche Aussage sind deshalb die Fütterungsprotokolle miteinzubeziehen. Tetrahydrofolsäure inaktiviert Methylglyoxal sehr schnell. Die basischen Stickstoffatome N^5, N^{10}, im Tetrahydrofolsäure-Molekül greifen das elektrophile, mit einer starken positiven Teilladung versehene Wasserstoffatom der Ethinylgruppe, der DUOGYNON- Hormone, an. Durch Ausbildung von Wasserstoff-Brückenbindungen werden die DUOGYNON®- Hormone von der Tetrahydrofolsäure festgehalten.

Tierversuche mit den DUOGYNON®-Hormonen waren deshalb völlig ungeeignet, Aussagen über Verträglichkeit von DUOGYNON®-Hormonen am Menschen zu treffen, wenn Labortiere mit vollen Tetrahydrofolsäure-Speichern eingesetzt wurden, da sie das Ergebnis komplett verfälschten.



Einbau von Methylglyoxal in das Tetrahydrofolsäure-Molekül [18]



Wasserstoffbrücken-Bindung zwischen Ethinylestradiol und Tetrahydrofolsäure pKa N5 > 20 [17]

Die Autoren Aktories, Förstermann, Hofmann und Starke erwähnen in ihrem Buch, dem Standardwerk „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, 11.Auflage, [8] die gut gefüllten Tetrahydrofolsäure-Speicher von Labortieren im Kapitel 36. Die Kenntnis vom gut gefüllten Tetrahydrofolsäure-Speicher von Labortieren ist daher wissenschaftliches Allgemeingut. Wurden bestimmte Tierversuche nur durchgeführt, um eine der **Wissenschaft Chemie** unkundige Bevölkerung in Sicherheit zu wiegen?

8 Die Anwendung der Loschmidtschen Zahl/Avogadro Konstanen auf das Medikament Duogynon®

Die Loschmidtsche Zahl/Avogadro Konstante beschreibt die Anzahl der Moleküle, welche in der MOLAREN MASSE einer chemischen Verbindung enthalten sind. Sie beträgt $6{,}032 \times 10^{23}$.

Norethisteronacetat: Molare Masse: 340,5 g

Ethinylestradiol: Molare Masse: 296,4 g

In den Duogynon® – Dragees waren 10 mg Norethisteronacetat und 0,02 mg Ethinylestradiol enthalten. [14]
In einem Duogynon® – Dragee waren demnach $17{,}72 \times 10^{18}$ wirksame Moleküle enthalten..

9 Studien zum Thema Duogynon© /Primodos©

Offizielle deutsche Stellen stützen sich auf zwei Studien zum Thema „Mutmaßliche teratogene Schäden durch Duogynon©“ bei der Information von Opfern und Angehörigen.

91 Die Studie von Professor Christof Schaefer und seines Schülers Gregor Tümmler aus dem Jahre 2012

Diese Studie trägt den Titel:
Angeborene Fehlbildungen nach Applikation einer Östrogen – Progesteron – Kombination (Duogynon) – eine retrospektive Fallserie.
Auftraggeber: BfArM, Auftragnehmer: Embryonaltoxikologie Charité Berlin

Schon der Titel ist wissenschaftlich unwahr. Es suggeriert, dass im Medikament Duogynon© natürliche Hormone enthalten waren. Nur in den Ampullen war das natürliche Hormon Progesteron enthalten. Alle anderen Hormone waren Designerprodukte aus dem Chemielabor. Die Dragees beinhalteten eine Kombination TERMINALER ALKINE.
Die Studie wurde am 28.08.2011 begonnen und am 10.07.2012 beendet.

Ergebnis Seite 77 der Studie: „Zusammengefasst geben die vorgelegten Fallserien keine plausiblen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Duogynon – Exposition und Fehlbildungen beim Kind. [……]. Vor dem Hintergrund anderorts veröffentlichter und in der vorliegenden Arbeit diskutierter Studiendaten ist jedoch ein teratogener oder embryotoxischer Effekt, zu welchem Zweck auch immer angewendet, unwahrscheinlich.“ Zitatende.

In seinem Buch: „Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, 8. Auflage, vom 13. 12. 2011 veröffentlichte Professor Christof Schaefer auf der Seite 406 das Ergebnis der Studie, welche erst am 10.07.2012 beendet werden sollte. Zitat: „Zu keinem der 4 Wirkstoffe gibt es nach aktuellem wissenschaftlichen Erkenntnisstand ernsthafte Hinweise auf teratogene Effekte.“ Zitatende.
Das Buch wurde mit dem falschen Erscheinungsdatum 2012 in den Handel gebracht. Sollte der Eindruck entstehen Buch und Studie seien im gleichen Jahr erschienen?
Die Studie des Professor Christof Schaefer ist mittlerweile völlig von der Bildfläche verschwunden; nicht einmal mehr in der Bibliothek der Charité auffindbar.

92 Report of the commission on human medicines expert working group on hormone pregnancy tests, Oktober 2017, 144 Seiten.

An dieser Studie arbeitete das “Who is Who” der britischen Medizin mit. Sogar eine Abordnung aus dem Hause BfArM durfte dem Geschehen beiwohnen.
Das Ergebnis: Zitat: „No causal association between the disabilities and Primodos.“
Diese Studie besitzt wissenschaftlich keine Daseinsberechtigung:
Über **Fetalblut** versuchte man zu beweisen, dass es im **Embryonalstadium** nicht zu teratogenen Schäden gekommen war.
Ein wissenschaftlich unmöglicher Arbeitsansatz!
Vergleichbar, als wenn ein Sommelier aus dem Charakter einer Spätlese, Rückschlüsse auf die Eigenschaften von Kabinett – oder Eiswein ziehen würde.
Der Oxford Professor Heneghan wies den Erstellern der Studie schwere Fehler nach. Dies alles zu schildern, würde den Rahmen dieser Abhandlung sprengen.

Kennzeichnend für beide Studien ist, dass die aktuellen naturwissenschaftlichen Erkenntnisse über die Duogynon© – Inhaltstoffe keinen Eingang fanden; mit keinem Wort erwähnt wurden; im Literaturverzeichnis nicht aufgeführt wurden. Das ist wissenschaftliches 18.Jahrhundert.

Ein Satz zum Nachdenken:

Unabhängig von klinischen Beobachtungen kann die chemische Struktur eines Wirkstoffs das teratogene Risiko nicht erklären oder gar voraussagen. Wäre das so, könnte man schon vor Markteinführung eines kritischen Arzneimittels dessen Risiko präzisieren.

Schriftliche Mitteilung eines Embryonaltoxikologen an die Vorsitzende des BdD vom 04.07.2017.

10 Psychologische Folge: die gestörte Mutter-Kind-Beziehung

Die seelischen Konflikte, welche die DUOGYNON® – Inhaltsstoffe in die Familien getragen haben, lassen sich hier, in ihrer Vielfalt, nicht beschreiben, würden den Rahmen dieser Abhandlung sprengen. Sie sind geeignet in einer psychologischen Promotions- oder Masterarbeit ausführlich aufgearbeitet und dargestellt zu werden. Im Vordergrund steht das Scham- und Schuldgefühl der Mütter. Ausgelöst vom „ÜBER—ICH“ entsteht eine, als negativ empfundene, soziale Emotion. Die bedauernswerten Mütter beschuldigen sich selbst einer Fehlreaktion, Pflichtverletzung, Missetat. [13] Die betroffenen behinderten Kinder sehen sich in einer Opferrolle: „Du hast DUOGYNON® eingenommen, und ich muss dauernd operiert werden.“

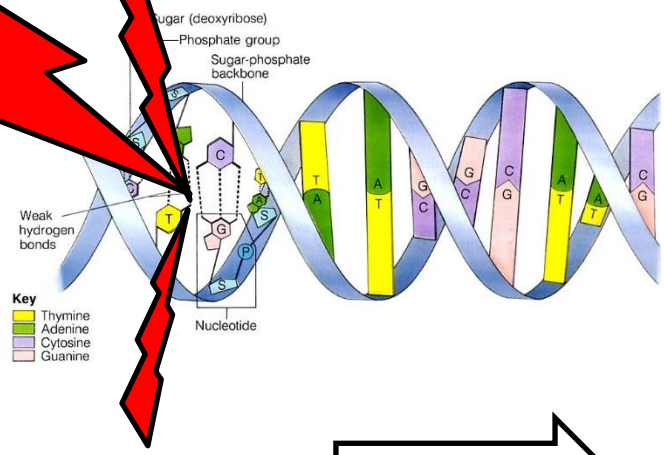
Graphische Darstellung der teratogenen Eigenschaften des Medikamentes Duogynon©

Abkürzungen:

1. Ampullen: EB = Estradiolbenzoat, E = Estradiol
2. Dragees: NETA = Norethisteronacetat, NET = Norethisteron,
   NET-4ß, 5ß-epoxid = Norethisteron-4ß, 5ß-epoxid

EE → Chinone ← E ← EB

Konversion
(von der Fa. Bayer
bestätigt)

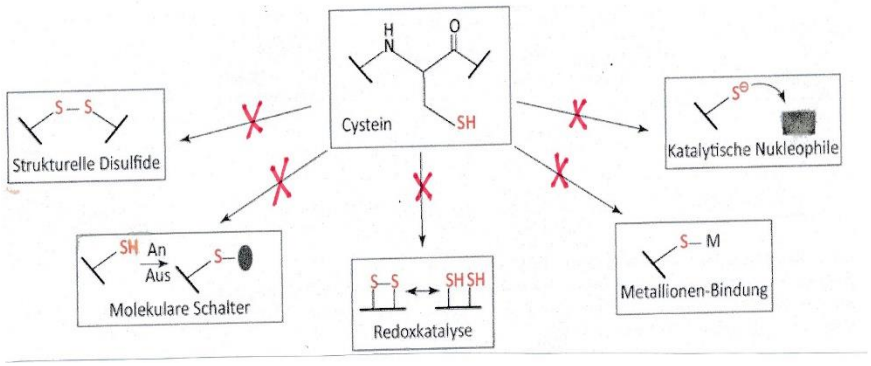


NET → NET-4ß, 5ß-epoxid → Protein CEREBLON → Cereblon—S—C_4—NET—OH

Cereblon – Blockade

Irreversible Bindung an die
Aminosäure Cystein

Transkriptionsfaktoren –
Zerstörung



CONTERGAN - ähnliches
Schadensbild

BLOCKADE der durch CYSTEIN vermittelnden SIGNALWEGE

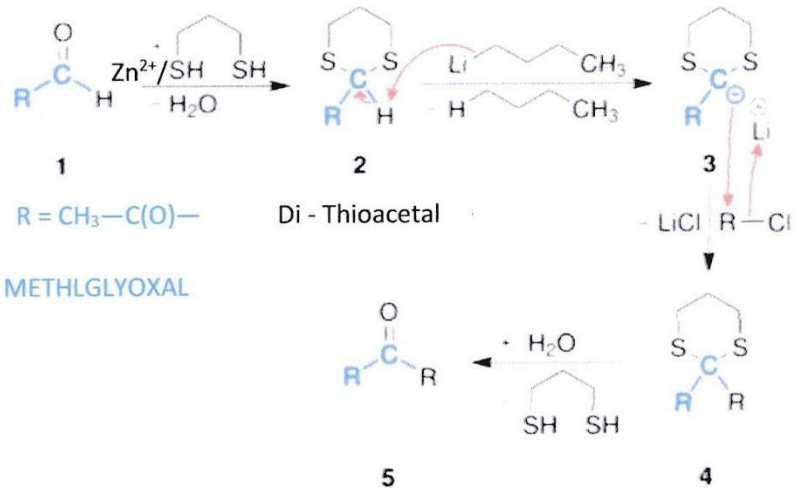
Kongenitale Missbildungen

Literaturverzeichnis

[1] de.wikipedia.org/wiki/Steroide

[2] Seebach D., Corey E.J., J. Org. Chem., 1975, 40(2), pp231 - 237

Der erste Schritt der Reaktion nach COREY und SEEBACH ist eine Blaupause für die Reaktion, mit der METHYLGLYOXAL, die thiolhaltigen Zinkfinger, z.B. von DNA – Schutzproteinen, zerstört. Damit diese Reaktion stattfinden kann, ist die Anwesenheit von Zink – Ionen nötig, welche die Funktion als Lewis – Säure haben. Dann setzt die Reaktion schon bei 25 Grad Celsius ein. Vgl.: Körpertemperatur Mensch: 37 Grad Celsius, also 12 Grad höher als die Starttemperatur. Die Reaktion nach COREY und SEEBACH dient dazu, Aldehyde und Ketone mit komplizierter Struktur darzustellen.



[3] sunbloc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/00/00H207/t2.pdf

[4] www.airflag.com/Hirn/w1/w1entst.html

[5] Organikum 7.Auflage VEB Verlag der Wissenschaften Berlin 1967, Seite 366

[6] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037898

[7] sites.jmu.edu/gbio103/files/2015/12/steroid_response1-1.jpg

[8] Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie

[9] de.wikipedia.org/wiki/Steroidrezeptor

[10] Vollhardt, Schore, Organische Chemie, 5. Auflage, Wiley-VCH

[11] Ludwig, Lehrbuch der Chemie, Buchners Verlag Bamberg 1961

[12] edoc.ub.uni-muenchen.de/13998/1/Urscher_Miriam.pdf

[13] de.wikipedia.org/wiki/Schuldgefühl

[14] Römpp, Chemielexikon, 6.Auflage, Franckh´sche Verlagshandlung Stuttgart

[15] Ercole L Cavalieri, Eleanor G. Rogan Depurinating estrogen – DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention,

Clinical and Translational Medicine 2016 **5**: 12

[16] Beral V: Million Women Study Collaborators . Breast cancer and hormone – replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419 – 427

[17] Chemistry and Biology of Pteridines and Folates. ISBN 978-1-4613-55317-1, Seite 3

[18] Analog: Patent EP19900113546, veröffentlicht 23. Januar 1991

[19]www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000013955/Tuemmler_Diss_Duoq ynon.pdf

[20] www.resarchgate.net/profile/Aimee_Katen/publication/316854026/figure/fig1/AS:49270913267_3026@1494482419737/Fig-1-Metabolic-pathway-of-acrylamide-Acrylamide-can-undergo-phase-I-metabolism.ppm

[21] Siegfried Knasmüller, Krebs und Ernährung, 2014 Thieme Verlag, 70469 Stuttgart, Seite 147 ff.,

ISBN 978-3-13-154211-3

[22] Pruthi S., Yang L., Sandhu N.P., Ingle J.N., Beseler C.L., Suman V.J., Cavalieri E.L., **ROGAN E.G.,** Evaluation of serum estrogen – DNA adducts as potential biomarkers for breast cancer risk. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 132: 73-79 (2012)

[23] Dieser Brief liegt dem Verfasser vor

[24] Siegfried Knasmüller, Krebs und Ernährung, Thieme Verlag, 2014

[25] commons.wikimedia.org/wiki/File: Testosterone_estradiol_conversion.png

[26] commons wikimedia.org/wiki/File:Aromatase_mechanism.png

[27] nach de.clearblue.com/menstruationszyklus-und-eisprung

[28] de.wikipedia.org/Sexualhormone

[29] de.muvs.org/verhuetung/schwangerschaftstests/duogynon-id1614/

[30] www.scheffel.og.bw.schule.de/faecher/science/biologie/hormone/1hormon/regel.gif

[31] www.digitalfolien.de/biologie/mensch/sex/embryo.html#

[32] de.wikipedia.org/Plazenta

[33[Henry Gray, Anatomy oft he Human Body, Lea & Febiger, Philadelphia and New York

[34] Initiation of Breast Cancer: Activated Catechol Estrogens 1997, Amazon, 105$.

[35] Jaggi, W., Lutz W.K., and Schlatter C., 1978 Covalent binding of ethinylestradiol and estrone to rat liver DNA in vivo. Chem.-Biol.-Interact., 23:13

[36] Dhillon, V.S., and I.K. Dhillon 1996 Genotoxicity evaluation of norethisterone acetate. Mut. Res., 367:1-10

[37] Eichholtz, Lehrbuch der Pharmakologie, Springer 1944, S.167: Atemstillstand nach 1 Minute bei Inhalation eines 86% Azetylen – Luftgemisches.

[38] Schaefer et al., Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, Urban und Fischer Verlag/ Elsevier GMBH, 8. Auflage, ISBN-13: 978-3-437-21203-1, Erscheinungsdatum 13.12.2011, nicht 2012, wie im Buch angegeben. Seite406

[39] de.wikipedia.org/wiki/Rizin

[40] dankenswerter Hinweis von Herrn Gerdes

[41] E. M.Johnson, D.M.Kochhar, Teratogenesis and Reproductive Toxicology, S.38, Springer Verlag 1983

Hinweis: Medizin und Chemie sind ständiger Entwicklung und Veränderung unterworfen. Der Inhalt dieser Abhandlung wurde nach bestem Wissen sorgfältig erarbeitet. Er bietet jedoch keinen Ersatzfür weiteren kompetenten medizinischen und naturwissenschaftlichen Rat. Alle Angaben in dieser Abhandlung erfolgen daher ohne Gewährleistung und Garantie seitens des Verfassers. Der Verfasser übernimmt in keinem Fall, einschließlich der vorliegenden Abhandlung, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen, Ratschlägen sowie für Druckfehler, irgendeine Haftung.