

und es ergibt sich daher die Notwendigkeit einer sachgemäßen Beratung nach den oben erwähnten Grundsätzen.

Zur Methode der *Ovulationshemmung durch Hormonpräparate* ist zu sagen, daß es einstweilen noch nicht erlaubt ist, sie als Universalverfahren zu empfehlen. Eine *temporäre Anwendung* erscheint dagegen zulässig, sofern gewisse Bedingungen (stabiler Zyklus, gute Verträglichkeit, Zuverlässigkeit in der Einnahme der Medikamente) erfüllt sind. Wenn wir eingangs auf den bevölkerungspolitischen Aspekt der Geburtenregelung sowie auf ihre Bedeutung für die Prophylaxe des artefiziellen Abortes hingewiesen haben, so tritt daneben ihre Rolle in der einzelnen Ehe keineswegs zurück. Manche Spannungen und Differenzen, die schließlich zur Trennung der Ehepartner führen, lassen sich auf *Störungen des Sexuallebens* infolge Angst vor einer unerwünschten Schwangerschaft zurückführen. Gerade solche Fälle bilden eine besonders dankbare ärztliche Aufgabe. Das universelle Problem der Geburtenregelung muß letzten Endes doch in der *individualmedizinischen Sphäre* gelöst werden, ist es doch immer eine einzelne Ehegemeinschaft, an die sich der Arzt bei der antikonzeptionellen Beratung wendet. Es lag mir daran zu zeigen, daß in jedem Einzelfalle eine passende Lösung dieses Problems gefunden werden kann.

Aus der klinischen Forschungsabteilung N. V. Organon, Oss, Holland

Physiologische Betrachtungen zur Frage der oralen Empfängnisverhütung

Von *M. N. G. Dukés*¹

Zusammenfassung

Obwohl der genaue Mechanismus des Zyklus beim Menschen nicht bekannt ist, weiß man, daß ein «feed-back»-Gleichgewicht zwischen der Ausschüttung der Gonadotropine (Follikelreifungs- und Luteinisierungshormon) durch die Hypophyse emerseits und dem Freikommen der Geschlechtssteroiden andererseits besteht. Die Verabreichung der letztgenannten oder analoger synthetischer Stoffe hemmt die Gonadotropinausschüttung und unterdrückt solcherart den Zyklus. Die zyklusgerechte Verabreichung oral wirksamer Prägestagene und Östrogene

Summary

Although the exact mechanism of the human ovarian cycle has not been elucidated, it is known that a "feed-back" balance exists between the release of gonadotrophins (follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone) by the pituitary on the one hand, and the release of gonadal steroids on the other. Administration of the latter or their synthetic analogues inhibits the release of gonadotrophins and so suppresses the cycle. Cyclical administration of orally effective pregestagens and oestrogens is usually employed, since this also repro-

¹ Adresse: Dr. *M. N. G. Dukés*, N. V. Organon, Oss, Holland

wird üblicherweise angewendet, da sie den monatlichen Aufbau und Abbau des Endometriums nachahmt; die Möglichkeiten anderer Methoden werden besprochen. Die zyklische Behandlung erweist sich als ungefährlich, wirkungsvoll und verlässlich, unter der Voraussetzung, daß gewisse Kontraindikationen berücksichtigt werden.

duces the monthly build-up and breakdown of the endometrium; possibilities of other techniques are discussed. The cyclical therapy appears safe, effective, and reliable, provided certain contra-indications are respected.

Einleitung

Die Verwendung oral wirksamer Stoffe zur Empfängniskontrolle ist keineswegs eine Erscheinung unserer zeitgenössischen Medizin. Es ist bekannt, daß Hausmittel und pflanzliche Stoffe schon in frühen Zeiten zu diesem Zweck angewandt wurden, obwohl diese Stoffe kaum jemals die erwartete Wirksamkeit gehabt haben dürften. Eine Ausnahme bildet, nach *Cook*, die Gewohnheit gewisser amerikanischer Indianerstämme, zwecks Empfängniskontrolle die Blätter von *Lithospermum niderate* einzunehmen [8], [15]. Mit Extrakten aus dieser und verwandten Pflanzen gelang es tatsächlich, die Hypophysengonadotrophine in vitro und in vivo zu inaktivieren. Jedoch haben sich weder diese Extrakte [18] noch der der wilden Erbse, der nach *Nog* die Fruchtbarkeit von Ratten herabsetzt, beim Menschen als ausreichend wirksam erwiesen, so daß es niemals zu ihrer allgemeinen Anwendung kam [43].

Der früheste Zeitpunkt, zu dem die Möglichkeit einer künstlichen hormonalen Ovulationskontrolle auftauchte, dürfte 1921 gewesen sein, als *Haberlandt* zeigte, daß geschlechtsreife weibliche Versuchstiere über einen begrenzten Zeitraum durch die Einpflanzung von Eierstöcken anderer Tiere der gleichen Art sterilisiert werden konnten [19], [31]. Der Effekt wurde, wie sich zeigte zu Recht, dem Corpus luteum-Sekret der transplantierten Organe zugeschrieben. 1937 gelang der Nachweis, daß Progesteron die Ovulation bei der geschlechtsreifen Ratte unterdrücken kann, wenn es über längere Zeit in hoher Dosierung verabreicht wird [47]. *Bickenbach* und *Paulicovics* [5] wiesen im Jahre 1944 neuerdings auf die Eigenschaft progestativer Stoffe hin, die Ovulation zu unterdrücken; sie nahmen an, daß die Verabreichung dieser Stoffe die Bildung der Gonadotrophine und dadurch die Eireifung und den Follikelsprung verhindere [47]. Im Lauf der folgenden Jahre wurden neue hormonartige Stoffe in zunehmendem Maße bei therapeutischen Indikationen zur Unterdrückung der Ovulation verwendet. Das medikamentöse Hervorrufen eines anovulatorischen Zyklus wurde eine anerkannte Behandlungsmethode für Dysmenorrhoe.

Spezielle Untersuchungen hinsichtlich der Ovulationsunterdrückung als Selbstzweck wurden jedoch vor *Pincus*, *Rock* und *Garcia*, die damit in Puerto Rico im Jahre 1955 begannen, und *Tyler*, der kurze Zeit später gleichartige Untersuchungen in Los Angeles aufgenommen hatte, nicht durchgeführt [36], [37], [44].

Die Physiologie der Ovulation

Es ist seit Jahren bekannt, daß die Aktivität der Ovarien von zwei oder möglicherweise mehreren gonadotropen Hormonen abhängig ist, die aus dem Hypophysenvorderlappen stammen [13]. Das Ovar erfüllt seine Funktionen (Bildung der Follikel, Freikommen des reifen Eies, Sekretion von Androgenen, Östrogenen und Progesteron) hauptsächlich unter dem Einfluß der Gonadotrophine.

Es ist überdies bekannt, daß ein Rückkoppelungsmechanismus zwischen Hypophyse und Ovar besteht (*Moore und Price* 1932 [47]), wobei die Menge des ausgeschütteten Gonadotrophins vom Spiegel der ovariellen Steroidhormone im Blut abhängig ist. Fällt letzterer ab, dann steigt der erstgenannte an und umgekehrt. Darüber hinaus ist unser Wissen über die der Ovulation zugrunde liegenden physiologischen Vorgänge und insbesondere über den Mechanismus der zyklischen Schwankungen der Hormonspiegel jedoch beschränkt. Ein Schema, wie dies von *de Jongh* [24], mit dem der Brunstzyklus der Ratte erklärt wird, hat bisher für den Menschen noch keine erwiesene Gültigkeit. Man kann Ursache und Wirkung noch nicht mit Sicherheit in Beziehung bringen.

Lange Zeit nahm man als erwiesen an, daß eine der Östrogenwirkungen das Herbeiführen einer wirkungsvolleren Sekretion von Luteinisierungshormon aus dem Hypophysenvorderlappen sei [4]. Diese konnte zwar die Aufeinanderfolge innerhalb des zyklischen Geschehens teilweise erklären, stützte sich jedoch auf Beobachtungen von *Hohlweg* bei der Ratte aus dem Jahre 1934. Spätere Untersuchungen zeigten, daß der Hohlweg-Effekt nur unter sehr besonderen Bedingungen und nur bei diesem Tier reproduzierbar ist [47].

Dennoch führte diese anfängliche Beobachtung zu einer Theorie über den ovariellen Zyklus beim Menschen, die in folgender Übersicht (Tabelle 1) zusammengestellt wurde und nach unserem bisherigen Wissen den tatsächlichen Verhältnissen am ehesten entsprechen dürfte.

Die Pfeile geben die wahrscheinliche Ursache und Wirkung an. Die am meisten fraglichen Verbindungen im Zyklus sind mit gestrichelten Linien angegeben.

Das Freikommen beziehungsweise die Produktion des Follicle Stimulating Hormone (FSH), möglicherweise zusammen mit LH, womit der Zyklus beginnt, ist offensichtlich unabhängig von einem positiven (aktivierenden) Einfluß der Östrogene, da dieser Vorgang zu einem Zeitpunkt des zyklischen Geschehens stattfindet, an dem sich nur wenig Östrogene in Zirkulation befinden [47].

Linie B entspricht dem Hohlweg-Effekt, dessen beschränkte Gültigkeit bereits erwähnt wurde. Es bestehen Anhaltspunkte dafür, daß Progesteron und Östrogene hinsichtlich der LH-Ausschüttung synergistisch wirken können [47], und es erfolgt auch tatsächlich kurz vor der Ovulation eine plötzliche Ausschüttung von Progesteron (beurteilt nach der Pregnandiol-Ausscheidung); andere Beobachtungen sprechen jedoch dafür, daß Progesteron während der graviden und der lutealen Phasen die Sekretion von LH unterdrückt [47].

Die Gruppe von *de Jongh* in Leiden, Holland, hat nachgewiesen [24], daß Progesteron bei der Ratte die Menge an LH in der Hypophyse nicht beeinflußt, sondern daß es den LH-Spiegel im Blut herabsetzt. Dies ist mit größter Wahrscheinlichkeit der herabgesetzten LH-Produktion zuzuschreiben, es kann aber möglicherweise auch durch eine vermehrte Ausschüttung oder einen erhöhten Verbrauch an LH verursacht sein [38].

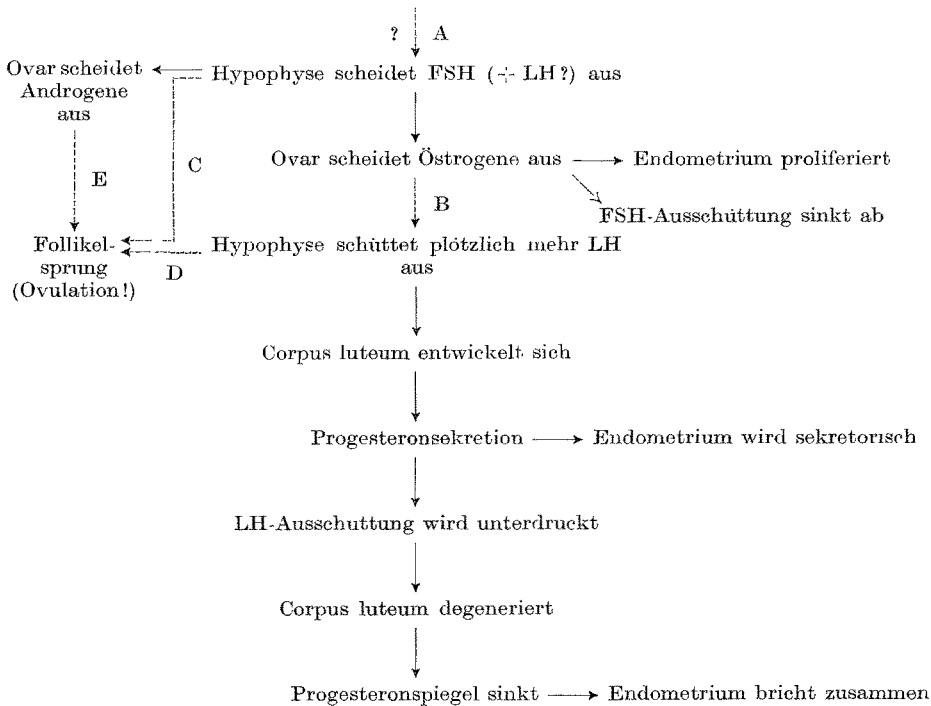


Tabelle 1 Endokrine Steuerung des ovariellen Zyklus beim Menschen

Die Linien C, D und E stellen den Kernpunkt des Problems dar: Welcher Faktor bewirkt den Follikelsprung und die Ovulation? Der plötzliche Anstieg des zirkulierenden LH kurz davor legt den Gedanken nahe, daß dieser Stoff hierfür verantwortlich ist (Linie D); wir werden jedoch gleich sehen, daß auch FSH eine Rolle spielt (Linie C) [46].

Lassen wir für den Augenblick diese Einzelheiten beiseite, und greifen wir auf das einfache und sichere Grundkonzept des Gleichgewichtszustandes zwischen Hypophyse und Ovar zurück. Es ist eine logische Folge dieses Gleichgewichtszustandes, daß nach Entfernung oder Inaktivierung der Ovarien die Hypophyse in gesteigertem Maße Gonadotrophine ausschütten wird; andererseits wird die Gonadotrophinabgabe ins Blut abnehmen, wenn die Menge an weiblichen Steroidhormonen im Blut ansteigt; der stimulierende Einfluß der

Gonadotrophine auf die Eierstöcke wird in diesem Fall vorübergehend eingedämmt oder sogar aufgehoben.

Folglich wird die Follikelreifung unterdrückt; es wird weder eine Ovulation stattfinden noch ein Corpus luteum gebildet werden, und es besteht daher keine Möglichkeit einer Schwangerschaft. Ähnliche Erscheinungen sind bei Patientinnen mit bestimmten Ovarialtumoren zu beobachten, die hohe Östrogen- und Androgenspiegel im Blut bewirken, als deren Folge eine Blockade der Hypophysenfunktion auftritt; sie werden auch bei bestimmten Krankheiten der Nebennieren gesehen, bei denen große Androgenmengen erzeugt werden. Aus diesem Grunde darf mit Recht erwartet werden, daß die genannten Erscheinungen auch dann auftreten, wenn entsprechende natürliche oder pharmakologisch gleichartige künstliche Steroide oral oder mittels Injektion verabreicht werden.

Die klinischen Beobachtungen von Gemzell [16], der festgestellt hat, daß Progesteron dem Effekt von injiziertem FSH auf das menschliche Ovar entgegenwirkt, eine Tatsache, die eine Blockade der Funktion des Ovars durch dieses Steroid nahelegt, weisen jedoch auf die Möglichkeit des Vorliegens eines anderen Wirkungsmechanismus hin.

Stoffe, die imstande sind, den Zyklus zu unterdrücken

In der Praxis zeigt sich, daß die gonadotrope Funktion der Hypophyse tatsächlich durch jede der drei Geschlechtshormongruppen – Androgene, Östrogene und Progestagene – unterdrückt werden kann. Spezifische Faktoren sind im einzelnen bestimmend, welchen dieser Stoffe man für die Routinebehandlung heranziehen wird.

a) *Die Androgene* scheiden wegen ihrer virilisierenden Wirkungen auf die Frau für diese medizinische Verwendung aus. Wir können uns ihre Besprechung in diesem Zusammenhang ersparen.

b) *Die Östrogene* scheinen auf den ersten Blick wesentlich besser geeignet zu sein. Ihr schon früher vermutetes Vermögen, die Hypophysenfunktion zu hemmen, wurde von *Biddulph* (1946) und *Greep* und *Chester Jones* (1951) bewiesen [9], [47]: schon 75 γ 3-Methoxyaethinyloestradiol genügen zur Unterdrückung der Ovulation bei 80% der Frauen [7], [28]. Eine ernstliche Schwierigkeit stellt jedoch die Tatsache dar, daß sich das Diencephalon-Hypophysen-System an den erhöhten Östrogenblutspiegel gewöhnen kann, so daß im weiteren Verlauf der Behandlung eventuell Dosen bis zu einem Äquivalent von 200 γ 3-Methoxyaethinyloestradiol oder mehr nötig sind [14]. Verschiedene Ärzte haben darüber hinaus auf den Ruf der Östrogene als Karzinogene hingewiesen und raten daher von der Langzeitbehandlung mit diesen Stoffen ab: aber darauf kommen wir später noch einmal zurück.

Der ausschlaggebende prinzipielle Einwand gegen die Anwendung von Östro-

genen zum Zwecke der Empfängnisverhütung wird jedoch mit der Tatsache begründet, daß diese Stoffe in der Regel ein glandulärzystisches Endometrium aufbauen, das die Neigung zeigt, in unregelmäßigen Zeitabständen unter Blutungen zusammenzubrechen [13], [17], [30], [44]. Die Angst vor diesen Uterusblutungen, zusammen mit dem bekanntlich oft festgestellten Auftreten von Mastopathie und Leukorrhoe [13] hat die Östrogene auf dem Gebiet der Ovulationsunterdrückung auf den zweiten Platz verwiesen; es würde jedoch voreilig sein, zu sagen, daß das letzte Wort in dieser Angelegenheit schon gesprochen wäre.

c) *Progesteron-ähnliche Stoffe* [3]. Progesteron und verwandte Substanzen sind vorläufig die einzigen brauchbaren Stoffe für eine Ovulationshemmung. Da Progesteron selbst oral nur schwach aktiv ist – sogar eine Dosis von 300 mg [13] täglich reicht nicht aus, um die Ovulation in allen Fällen zu unterdrücken – hat man progesteronähnliche Stoffe angewandt, die in verhältnismäßig kleinen Dosen bei oraler Verabreichung aktiv sind. Diese oralen Analoga des Progesteron sind in der Lage, den Effekt des endogenen Gelbkörperhormons weitgehend, aber nicht vollständig zu reproduzieren. Manche sind besonders geeignet, ein – wenn auch etwas atypisches, so doch sekretorisches Endometrium aufzubauen (prägestagene Wirkung), während andere zusätzlich noch eine bedrohte Schwangerschaft erhalten können (gestagene Wirkung). Nach den bisherigen Erfahrungen scheinen sich die prägestagenen Steroide für die Hemmung der Ovulation besser zu eignen als die Gestagene. So vermag der pharmakologisch und klinisch wirksame ovulationshemmende Stoff 17α -Äthinyl- 17β -hydroxy-estr-4-en (Lynestrenol) [14] die Schwangerschaft bei der kastrierten Ratte nicht aufrechtzuhalten [33], während andererseits sein 17 -Allyl-Analogon (Gestanon), ein reines Gestagen, das sich bei der Abortprophylaxe und -therapie als wertvoll erweist, eine nur geringe ovulationshemmende Wirkung zeigt [29]. Es gibt mehrere hundert neuer hormonartig wirkender Steroide, und viele davon sind seit der Veröffentlichung der ersten Berichte über dieses Thema als Ovulationshemmer geprüft worden [30]. Die Ratte ist ein wertvolles Versuchstier für diesen Zweck, obwohl die bei ihr erforderlichen Dosen verhältnismäßig viel höher liegen als bei klinischer Anwendung.

Bisher haben sich relativ wenige Prägestagene für die Ovulationshemmung beim Menschen als geeignet erwiesen. Das erste bei klinischen Versuchen erfolgreich verwendete Steroid war 17α -Äthinyl- 17β -hydroxy-5(10)östr-4-en-3-on (Norethynodrel), in Kombination mit einem Östrogen als Enovid bekannt [1]. Anschließend erschienen Berichte über 17α -Äthinyl- 17β -hydroxy-östr-4-en-3-on (Norlutin) und sein Azetat mit einem Östrogen (Anovlar). All diese Mittel können als Prägestagene betrachtet werden. Ein Prägestagen mit dem man jetzt auch beträchtliche Erfahrungen gesammelt hat, ist 17α -Äthinyl- 17β -hydroxy-estr-4-en (Lynestrenol, in Kombination mit einem Östrogen als Lyndiol im Handel) [21], [48].

Schema für die Anwendung von Prägestagenen zur Ovulationshemmung

Die Frage der Dosis und der Behandlungsdauer innerhalb des Zyklus ist sehr wichtig. Eine kurzfristige Verabreichung von Prägestagenen während der Follikelreifungszeit kann die Ovulation verzögern, sie aber nicht hemmen (*Tietze, Buschbeck* [17], [42]). Eine länger dauernde Zufuhr wurde zuerst von *Bickenbach und Paulovics* [5] vorgeschlagen, später von *Pincus* und seinen Mitarbeitern [17] praktiziert, wobei ihr Wert bestätigt wurde. Nach diesem Schema wird das Präparat vom 5. bis 25. Tag des Zyklus verabreicht; nach Absetzen des Medikamentes erfolgt eine Abbruchblutung des Endometriums, die einer normalen Menstruation sehr ähnlich ist. Aus den ersten Berichten über derartige Versuche ging hervor, daß man diese «Behandlung» offensichtlich ohne weiteres über unbestimmte Zeit fortsetzen kann.

Die klinischen Experimente lehrten auch, daß es mit der alleinigen Gabe von progestativen Stoffen in vielen Fällen nicht gelingt, ein genügend stabiles und funktionstüchtiges Endometrium aufzubauen, um den monatlichen Zyklus nachzuahmen; es käme zu Zwischenblutungen, und die monatlichen Abbruchblutungen wären spärlich [22]. Diese Erfahrung und der Erfolg eines Prägestagens, das eine geringe Menge eines Östrogens als Verunreinigung enthielt, sind dafür verantwortlich, daß allen bisher zum Zweck der Empfängnisverhütung zyklisch verabfolgten Prägestagenen routinemäßig Östrogene in kleinen Dosen zugefügt wurden.

Außer dem eben Beschriebenen, ist auch noch ein anderes Vorgehen gebräuchlich: dabei werden Prägestagene [13] nicht zyklisch, sondern während langer Perioden ununterbrochen verabreicht. Hierdurch unterdrückt man sowohl die Ovulation als auch die Uterusblutung, und das Endometrium wird langsam (aber reversibel) atrophisch. Ist diese Ruhephase einmal erzeugt, so kann die anfängliche Tagesdosis, zum Beispiel 5 mg Lynestrenol, allmählich vermindert werden, womit zwangsläufig eventuelle Nebenwirkungen noch weiter herabgesetzt werden.

Für die Fertilitätskontrolle mit möglichst geringer Störung des physiologischen Gleichgewichts ist diese Methode jedoch weniger geeignet als die vorher beschriebene zyklische Gabe eines Prägestagen-Östrogen-Gemisches. Man erzeugt nämlich einen chronischen hypoöstrogenen Zustand, der für manche Frauen schon allein deshalb sehr unangenehm ist, weil er zur Trockenheit der Vagina und daraus resultierender Dyspareunie führen kann. Dazu kommt noch das Ausbleiben einer monatlichen Blutung, was für einen gewissen Prozentsatz der Frauen zur psychischen Belastung werden kann. Während nun die Trockenheit der Vagina durch Verwendung eines Prägestagens mit schwach östrogenen Eigenwirkung (wie zum Beispiel des Lynestrenols) verhindert werden kann, kann man dem zweiten Übel nur durch eine zyklische Zufuhr einer Prägestagen-Östrogen-Kombination aus dem Wege gehen.

Die meisten Ärzte werden die Anwendung der kontinuierlichen Gabe eines progestativen Stoffes nur in jenen Fällen bevorzugen, bei denen ein medizinischer Grund für die Unterdrückung nicht nur der Ovulation, sondern auch der Uterusblutung besteht, wie dies bei der geschwächten Patientin, der Wöchnerin und der Frau kurz vor der Menopause der Fall ist. Während der Stillperiode kann es ebenfalls erforderlich sein, Prägestagene zu verabreichen, um den üblichen anovulatorischen Zustand mit Sicherheit zu gewährleisten (Östrogenzufuhr könnte hierbei die Laktation beeinträchtigen).

Eine letzte Möglichkeit stellt die Herbeiführung einer «Scheinschwangerschaft» (*Kaiser, Ufer* [13], [17]) dar, wie dies durch die langfristige Verabreichung einer Prägestagen-Östrogen-Kombination geschehen kann. Hier wird die Menstruation ebenfalls unterdrückt, aber das Endometrium bleibt – statt zu atrophieren – in einem vollentwickelten sekretorischen Stadium, das an das Stadium der frühen Schwangerschaft erinnert. Die Technik ist von therapeutischer Bedeutung, aber das sekretorische Endometrium kann nur für eine begrenzte Zeit aufrechterhalten werden, gewöhnlich nicht länger als zwei Monate, es sei denn, daß man die Dosierung regelmäßig erhöht [27 a].

Mechanismus der Ovulationshemmung durch Prägestagene und Prägestagen-Östrogenmischungen

Wenn man sich die Lücken vergegenwärtigt, mit denen unser Wissen über die Physiologie der Ovulation durchsetzt ist, kann man verstehen, daß hinsichtlich der angenommenen Wirkung der Steroide auf den Ovulationsvorgang große Meinungsverschiedenheiten bestehen bleiben.

Wir haben oben dargelegt, daß die Verabreichung von Steroiden zu einer Verminderung des Spiegels an zirkulierenden Gonadotrophinen führen dürfte; diese Ansicht wird von den meisten Fachleuten geteilt.

Die Möglichkeit eines direkten ovulationsunterdrückenden Effekts der prägestagenen Steroide auf das Ovar ist hingegen weder bewiesen noch widerlegt. Die physiologischen Untersuchungen von *Rock* (1961) [20] haben nur gezeigt, daß die Zahl der Primordialfollikel durch die Behandlung nicht verringert wird; sie lassen die Möglichkeit offen, daß die Reaktion der Follikel auf die Gonadotrophine in irgendeiner Weise vermindert werden könnte. Die tierexperimentellen Arbeiten über dieses Problem (Übersicht von *Homes* und *Mandl* (1962) [20]) ergaben ebenfalls keine eindeutigen Resultate.

Wenn die verabreichten Steroide die Gonadotrophinsekretion tatsächlich vermindern, lautet die erste Frage, die gestellt werden muß, welches der Gonadotrophine – das Follikelreifungshormon (FSH) oder das Luteinisierungshormon (LH) – hierbei eine Rolle spielt. Man könnte erwarten, durch die tägliche Bestimmung der Gonadotrophine im Blut oder im Urin eine Antwort auf diese Frage zu erhalten. Unglücklicherweise ist aber die Genauigkeit der bisher ge-

bräuchlichen Bestimmungsmethoden relativ gering, wodurch vielleicht erklärt werden kann, weshalb sogar die Bestimmung der gesamten Gonadotrophine zu voneinander stark abweichenden Ergebnissen geführt hat. Die getrennte und genaue Bestimmung des FSH und LH im Harn ist im allgemeinen noch nicht möglich, obwohl die durch *Wide* entwickelte immunologische Bestimmungsmethode vielversprechend ist [46]. Theoretische Überlegungen können uns jedoch vielleicht weiter bringen. Wenn das obige Schema den physiologischen Ovulationszyklus richtig wiedergibt, muß man von einem Prägestagen eher die Hemmung der LH- als der FSH-Produktion erwarten. Wirkt soleh ein Steroid aber *ausschließlich* durch Unterdrückung der LH-Bildung, so müßte man annehmen, daß es bei Verabreichung ungefähr vom 11. Tag des Zyklus an klinisch wirksam wäre, das heißt einige Tage vor dem Erreichen des LH-Ausscheidungs-gipfels. In Wirklichkeit ist dies aber nicht so (*Matsumoto et al.*, 1960 [20]); man fand eine wirksame Hemmung nur dann, wenn mit der Verabreichung am 5. Tag des Zyklus begonnen wird. Der Effekt der Kombination von Östrogenen mit progestativen Mitteln liefert Anhaltspunkte dafür, daß man das FSH unterdrücken muß. *Overbeek* u. M. haben nachgewiesen, daß die zur Ovulationshemmung bei der Ratte erforderliche Progesteronmenge von 2×1 mg täglich durch Zusatz eines Östrogens auf $2 \times 0,5$ mg täglich verringert werden kann, selbst wenn von letzterem nur ein Achtel jener Menge zugeführt wird, in der es selbst einen ovulationshemmenden Effekt ausübt. Bei verschiedenen synthetischen Steroiden ist dieser Effekt sogar in noch stärkerem Maße zu beobachten [33].

Wenn die Verabreichung von Prägestagenen nur zu einer Hemmung der endogenen Progesteronausscheidung führte, sollte man ferner erwarten, daß die eigenen Östrogene der Patientin für den monatlichen Aufbau des Endometriums verfügbar bleiben. Tatsächlich bewirkt aber die zyklische Verabreichung von Prägestagenen allein keine zufriedenstellende Entwicklung des Endometriums. Das geschieht nur, wenn man gleichzeitig Östrogene verabreicht, weshalb die Annahme gerechtfertigt erscheint, daß die Vorgänge der endogenen Östrogenproduktion ebenfalls unterdrückt werden [30]. Bei klinischen Versuchen ergab sich, daß sowohl zum Aufbau des Endometriums als auch zur Unterdrückung der Ovulation eine gewisse Verminderung der progestativen Dosis durch Erhöhung der östrogenen Komponente ausgeglichen werden kann [30].

Dies hat tatsächlich zu der Vermutung geführt, daß die ovulationshemmende Wirkung der Steroide teilweise von ihren östrogenen Eigenschaften abhängt. *Klopper* nimmt selbst an, daß die Hauptaktivität der für die Ovulationshemmung angewendeten Prägestagene erst nach ihrer Umwandlung in Östrogene entfaltet würde [28].

Overbeek hat jedoch im Tierversuch deutlich gezeigt, daß Lynestrenol ein beträchtlich stärkerer Ovulationshemmer ist, als auf Grund seiner östrogenen

Aktivität allein erklärt werden kann [33], und daß selbst ein antiöstrogenes Prägestagen die Ovulation hemmen kann [34].

Kriterien der Ovulation [35]

Was sind nun die Kriterien, mit deren Hilfe der Kliniker entscheiden kann, ob ein Präparat die Ovulation unterdrückt oder nicht? *Die Diagnose Schwangerschaft* weist natürlich deutlich auf ein Mißlingen hin, wogegen das Ausbleiben einer Konzeption nur an großem klinischen Material fertiler Frauen, die der Möglichkeit einer Befruchtung ausgesetzt waren, als Beweis für einen Erfolg dienen können wird. Gelegentlich wird eine Patientin zufällig oder absichtlich wegen einer therapeutischen Laparatomie ins Krankenhaus aufgenommen, wenn sie sich in der frühen zweiten Hälfte eines künstlich herbeigeführten Zyklus befindet. In solchen Fällen kann die *makroskopische Inspektion der Ovarien* die Frage beantworten, ob ein Corpus luteum vorhanden ist; es muß jedoch daran gedacht werden, daß ein Follikel, ohne jemals ein Ei freigelassen zu haben, luteinisiert werden kann. Dieses bei Nagetieren beobachtete Phänomen kann offensichtlich auch beim Menschen vorkommen.

Ein drittes wichtiges Kriterium wird die Bestimmung des *24-Stunden-Pregnanndiolgehaltes des Urins* sein [17]. Seine normale physiologische Ausscheidung, es ist bekanntlich das Abbauprodukt des endogenen Progesterons, liegt in der Größenordnung von 1,5–6 mg täglich. Da die gebräuchlichen oralen Progestativa nicht in Pregnanndiol umgesetzt werden, wird sich die Unterdrückung der Progesteronbildung durch das Corpus luteum in einem Absinken des Harn-Pregnanndiols widerspiegeln.

Man kann im allgemeinen sagen, daß, falls zwischen dem 20. und 24. Tag des Zyklus täglich 1 mg oder weniger Pregnanndiol im Urin ausgeschieden wird, kein Corpus luteum gebildet wurde; eine hohe Pregnanndiolausscheidung wird jedoch die Möglichkeit, daß die Ovulation gehemmt und der Follikel luteinisiert wurde, wie oben erwähnt, nicht ausschließen.

Die restlichen Kriterien, die für die Ovulationshemmung vorgeschlagen wurden, haben alle ihre Nachteile, obwohl sie manchmal nützliche zusätzliche Anhaltspunkte verschaffen können [30]. Es handelt sich insbesondere um *Endometrium*-Biopsien, die Bestimmung der *Basaltemperaturkurve* und die histologische Untersuchung des *Vaginalabstrichs*, alles Phänomene, die im physiologischen Zyklus von der endogenen Progesteronausscheidung abhängen oder von ihr mitbeeinflusst werden. Der Wert dieser Kriterien wird jedoch durch den Umstand stark vermindert, daß Prägestagene ebenso imstande sein können, einen Anstieg der Basaltemperatur zu bewirken, eine Karyopyknose und Acidophilie im Vaginalabstrich zu verursachen und ein proliferiertes Endometrium sekretorisch umzuwandeln (wenngleich sich das histologische Bild des Endometriums stets von dem einer Sekretionsphase nach Progesteron unterscheidet).

Die Bestimmung der *Gonadotrophinausscheidung* ist oben erörtert worden: selbst ein deutlicher Hinweis auf eine Unterdrückung der Gonadotrophinproduktion wird jedoch niemals mit Sicherheit die Frage beantworten, ob der herabgesetzte Gonadotrophinspiegel für das Hervorrufen einer Ovulation zu niedrig war oder nicht. Welches der obigen Kriterien man in der Praxis anwendet, wird notwendigerweise an erster Stelle von den verfügbaren Möglichkeiten, den pharmakologischen Eigenschaften des untersuchten Präparates und dem Umfang des Versuches abhängen; das Ideal wird nicht oft erreichbar sein.

Nebenwirkungen

Selbst aus den frühesten Berichten ging hervor, daß bei den Ovulationshemmungsversuchen in Puerto Rico (*Pincus*) und andernorts bestimmte Nebenwirkungen regelmäßig vorkamen. Insoweit diese Nebenwirkungen als Zeichen einer ungünstigen Reaktion auf die Herbeiführung eines unphysiologischen Zustandes betrachtet werden können, werden sie hier behandelt.

Tyler führte an, daß bei 25% seiner Patientinnen (Norethynodrel und Östrogene) in den frühen Behandlungsstadien Nausea vorkam [44]. Eine kleinere Zahl von Frauen bekam Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen; ein paar Frauen nahmen an Gewicht zu, und es bestanden einige Hinweise dafür, daß Wasserretention auftrat; vereinzelt blieb eine Abbruchblutung aus.

Berichte über Erfahrungen mit anderen oralen ovulationshemmenden Präparaten ergaben hinsichtlich des Umfanges der Nebenwirkungen ein sehr ähnliches Bild: eine geringe Stimulierung der Brüste wird bei einem kleinen Prozentsatz der Fälle in den meisten Serien gefunden. Hierbei ist auffallend, wie diese Nebenwirkungen in vielen Fällen zurückgehen und bei bestimmten Präparaten nach den ersten wenigen Behandlungszyklen praktisch verschwinden [21], [29], [48].

Man muß daraus folgern, daß eine einfache und rasche Anpassung des endogenen endokrinen Gleichgewichts eintritt [37]; die offensichtliche Leichtigkeit, mit der die neue Situation vom Körper akzeptiert wird, weist zumindest auf eine große Ähnlichkeit mit einem physiologischen Zustand hin.

Zweifel und Fragen

Die Aussicht, stark wirkende progestative und östrogene Substanzen viele Jahre lang einer großen Anzahl völlig gesunder Frauen zu verabreichen, wirft für den Arzt notwendigerweise mehrere Probleme auf.

Die erste Frage muß lauten, ob sich nicht der Organismus auf die Dauer so an die betreffenden Steroiddosen gewöhnt, daß ihre Wirksamkeit hinsichtlich der Ovulationshemmung abnehmen wird. Alle bisher verfügbaren Ergebnisse deuten darauf hin, daß dies nicht der Fall ist; in allen Serien, über die berichtet

wurde, blieb die Zahl der Schwangerschaften während der Anwendungszeit der Präparate, selbst wenn diese sich auf mehrere Jahre erstreckte, äußerst niedrig.

Die zweite Frage lautet, ob der auf solche Weise herbeigeführte Zustand einer Sterilität reversibel ist.

Hier sind die Zahlen ermutigend; Schwangerschaften traten nach Beendigung der Behandlung mindestens mit der Frequenz auf, die auf Grund der Wahrscheinlichkeit ohne Behandlung zu erwarten war; man hat sogar darauf hingewiesen, daß Frauen mit geringer Fertilität von einem «Rebound Effekt» der Gonadotrophinausschüttung Nutzen ziehen können. Diese Wiederherstellung der Hypophysenfunktion ist zu erwarten, wenn man vergleichsweise an die Hypophysenhemmung denkt, die als normaler physiologischer Effekt während der Schwangerschaft besteht [11]. Speziell bei der ununterbrochenen Behandlung mit prägestagenen Stoffen wird die Frage auftauchen, ob nicht nur eine Atrophie des Endometriums, sondern auch der Vaginalschleimhaut und des Myometriums zu befürchten sei. Die beiden ersteren Erscheinungen sind dadurch zu vermeiden, daß man ein prägestagenes Mittel mit eigenen östrogenen Eigenschaften anwendet [13]. Von einer Atrophie des Endometriums wurde bislang noch nie berichtet.

Schließlich muß man die allgemeine Frage behandeln, ob diese Art der Behandlung auf die Dauer zu pathologischen und insbesondere zu malignen Veränderungen führen kann. Eine Literaturübersicht auf dem Gebiet der Prägestagene liefert keine Anhaltspunkte dafür, daß diese schädlich sein könnten [22]. Die Angst vor den eventuellen karzinogenen Eigenschaften der Östrogene tauchte zuerst im Anschluß an die Arbeit von *Lacassagne* (1932) [4] auf, der mit hohen Östrogendosen ein Karzinom in der Brustdrüse von männlichen Mäusen mit sehr hoher erblich bedingter Krebsneigung verursachte. Die Beobachtung bestimmter Östrogen-abhängiger Tumoren der menschlichen Mamma weist in die gleiche Richtung. Die jetzige Ansicht der Fachleute scheint zu sein, daß obwohl Östrogene beim Menschen das Wachstum eines bestehenden und spezifisch östrogenabhängigen Prozesses begünstigen können, ein Zusammenhang zwischen Östrogenverabreichung und der Entstehung neoplastischer Veränderungen bisher nicht nachgewiesen wurde [4], [8], [20], [23].

Die klinische Schlußfolgerung von *Rock* in seiner ausgedehnten Analyse der Versuche von Puerto Rico lautet in der Tat, daß . . .

«most importantly, if its use bears any relation to malignancy, all signs so far point to its being anticarcinogenic, as indeed one expects of a simple progestin, which norethynodrel is, [40]»;

wobei überdies nicht vergessen werden darf, daß neben diesem «einfachen Progestin» in ihrem Präparat ein aktives Östrogen enthalten ist. Die durch *Pincus* veröffentlichten Daten scheinen ebenfalls darauf hinzuweisen, daß das Auftreten von Brust- und Zervixkarzinomen durch Behandlung mit oralen antikonzeptionellen Mitteln eher verringert wird [41a].

Die Gruppe von *Tyler* aus Los Angeles fand bei 1004 Patientinnen, die durchschnittlich 31 Monate lang mit ovulationshemmenden Steroiden behandelt worden waren, keine erhöhte Zahl positiver Papanicolaou-Vaginalabstriche im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Auch stellten sie keinerlei sonstige signifikante Veränderungen in der Histologie des Endometriums fest [44]. *Kelley* und *Baker* (1961) verwendeten sogar mit Erfolg prägestative Stoffe für die Behandlung des Endometriunkarzinoms.

Die obigen Erwägungen und die Tatsache, daß in Schwangerschaften, die während oder nach einer Periode der Empfängnisverhütung entstanden, nach den veröffentlichten Berichten noch kein einziger Fall eines schädlichen Einflusses auf Mutter oder Kind vorgekommen ist [2], führen zu einer weitgehenden Beruhigung hinsichtlich der verschiedenen, gegen die orale Antikonzeption gerichteten Argumente.

Kontraindikationen

Natürlich stellt das Vorliegen eines östrogenabhängigen Karzinoms eine Kontraindikation für die Empfängnisverhütung auf oralem Wege dar. Der Einfluß der meisten oralen Ovulationshemmer auf die Laktation scheint bisher noch nicht untersucht worden zu sein; zu erwarten wäre jedoch, daß eine Langzeitbehandlung allein mit Prägestagenen während dieses Zeitraums vorzuziehen sei, da mit einem östrogenhaltigen Präparat die Gefahr der Unterdrückung der Laktation gegeben wäre. Angaben hinsichtlich der Möglichkeit, daß diese Stoffe mit der Milch ausgeschieden werden, scheinen nicht verfügbar zu sein.

Vor kurzem wurde die Möglichkeit erwähnt [12], daß ein Zusammenhang zwischen dieser Behandlung und der Wiederkehr einer Thrombophlebitis bei Patientinnen mit entsprechender Anamnese vorliegen könne. Obwohl dieser Zusammenhang von anderen Klinikern mit Nachdruck bestritten wurde [39], [41], ist es bis zur Klärung dieser Frage vielleicht empfehlenswert, bei Patientinnen, in deren Anamnese eine Thrombose oder Thrombophlebitis vorkommt, bei der Behandlung mit Ovulationshemmern etwas zurückhaltend zu sein.

Schlußfolgerungen

Das Interesse an oralen Ovulationshemmern und deren Anwendung hat in den letzten Jahren enorm zugenommen. Zur Zeit steht wahrscheinlich weit mehr als 1 Million Frauen unter Behandlung mit diesen Medikamenten.

Wo es notwendig oder erwünscht ist, daß eine Schwangerschaft verhindert wird, sucht der Arzt nach einer Möglichkeit hierzu, die sowohl einfacher als auch zuverlässiger ist als die üblichen empfängnisverhütenden Methoden, von denen berichtet wird, daß die Schwangerschaftszahl 1 bis 3 pro 10 Frauenjahre beträgt [45]. In den oralen Prägestagenen hat man nun Mittel gefunden, mit

denen bei sorgfältiger Beachtung der Anwendungsvorschriften, eine praktisch vollständig reversible Hemmung der Fertilität erreicht werden kann. Wo die Vorschriften nicht genau eingehalten werden, steigt das Risiko einer Schwangerschaft mit der Zahl der nicht eingenommenen Tabletten [37].

Eine verhältnismäßig leichte Verschiebung im endogen-endokrinen Zustand reicht aus, um die Ovulation zu verhüten. Man denke hierbei an ihr häufig vollständiges Fehlen während der Laktation (*Sharman* 1956), ihre Unregelmäßigkeit während der Jugendzeit (*Angle* 1934) und die Leichtigkeit, mit der sie bei Stress, Geisteskrankheit (*Kelley* 1942) und bei körperlicher Schwäche unterbleiben kann [47]. Nach *De Allende* (1956) und *Bergmann* (1949) hat die durchschnittliche fertile Frau 3 bis 4 anovulatorische Zyklen pro Jahr. Die Grundlage für die zukünftige Entwicklung auf diesem Gebiet bildet wahrscheinlich, zumindest hinsichtlich der Steroide, die zyklische Therapie mit prägestativen Mitteln in Kombination mit Östrogenen, da sie einen Zustand erzeugt, der ungefähr den Verhältnissen bei normalen Frauen entspricht und vom Durchschnitt der Frauen persönlich am ehesten akzeptiert wird.

Außerdem wird es ratsam sein, weitere Erfahrungen mit der ununterbrochenen Zufuhr prägestativer Stoffe in besonderen Fällen zu sammeln; bei Schwächezuständen kann die Unterdrückung der Menstruation für die Wiederherstellung der Gesundheit ebenso wesentlich sein wie die Verhütung einer Schwangerschaft. Eine bessere Kenntnis der dem Ovulationszyklus zugrunde liegenden Vorgänge scheint notwendig, ehe Abschließendes über den Wirkungsmechanismus der medikamentösen Ovulationshemmung gesagt werden kann. Vielleicht entfalten sie ihren empfängnisverhütenden Effekt durch gleichzeitige Beeinflussung verschiedener Mechanismen und nicht nur durch Ovulationshemmung?

Holmes und *Mandl* (1952) haben zum Beispiel gezeigt, daß Norethynodrel unter bestimmten Bedingungen Sterilität bei der Ratte herbeiführt, ohne immer gleichzeitig die Ovulation zu hemmen: ein Effekt auf den Zervixschleim kann hierbei z. B. eine Rolle spielen.

Wie immer in der Medizin ist Wachsamkeit geboten: erst wenn viele Frauen orale empfängnisverhütende Mittel während des größeren Teils des fortpflanzungsfähigen Alters ohne Schaden eingenommen haben, wird jeder Arzt von ihrer Brauchbarkeit überzeugt sein. Selbstverständlich wird man niemals irgendeine Arznei einem Gesunden leichtfertig verabreichen. Selbst die vielfältigen Erfahrungen, die bisher gemacht wurden, sind noch relativ unbedeutend im Vergleich zu dem universellen Gebrauch, zu dem derartige Mittel auf lange Sicht herangezogen werden könnten.

Alle zur Zeit vorliegenden Resultate scheinen uns aber heute schon die Aussage zu gestatten, daß die medikamentöse Ovulationshemmung, wie sie in jüngster Zeit entwickelt und angewendet wird, einen sicheren, einfachen und zuverlässigen Weg zur Lösung des Problems der Empfängnisverhütung darstellt.

Literatur

- [1] *Banks* c.s.: Year Book of Drug Therapy 437-8 (1960 I). - [2] *Beecham*: J. A. M. A. 178/1, 95 (1961). - [3] *Bernhard*: Die Sterilität des Weibes, 1947. - [4] *Best and Taylor*: The Physiological Basis of Medical Practice, New York 1961. - [5] *Bickenbach* u.M.: Zbl. Gynäk. 153 (1944). - [6] *Bishop*: Practitioner 185, 1106, 158-162 (1960). - [7] *Brown and Blair*: Proc. Roy. Soc. Med. 53, 433 (1960). - [8] *Cook*: Am. J. Obst. Gynec. 82, 437-445 (1961). - [9] *Drill*: Fed. Proc. 18, 1040 (1959). - [10] *Editorial*: Brit. Med. J. 5211, 1537 (1960 II). - [11] *Editorial*: Brit. Med. J. 5254, 754-755 (1961 I). - [12] *Editorial*: Brit. Med. J. 5300, 315 (1962 II). - [13] *Ferin*: St. Luc. 67/1, 6-12 (1961). - [14] *Ferin*: Acta End. 39/1, 47-67 (1962). - [15] *Gaarenstroom*: Ned. Tijds. Geneesk. 104, 7, 321-324 (1960). - [16] *Gemzell* u.M.: Colloquia on Endocrinology, CIBA foundation no. 13, 5, 181 London (1960). - [17] *Gesenius*: Empfängnisverhütung, München 1959. - [18] *Graham and Noble*: Endocrinology 56, 239 (1955). - [19] *Haberlandt*: Die hormonale Sterilisierung des weiblichen Organismus, Jena 1931. - [20] *Holmes and Mandl*: Lancet (1962) I, 1174-1177. - [21] *IJzerman, Dukes and Kopera*: 4th World Congress of Fertility and Sterility, Rio 1962 - [22] *Jackson*: Proc. Roy. Soc. Med., 54 N. 11, 984-7 (1961). - [23] *Jaffe*: Brit. Med. J. 5244, 112, (1961 II). - [24] *Jongh, de*: Ned. T. Geneesk. 103, 1873 (1959). - [25] *Kelley and Baker*: New Eng. J. Med. 204, 3, S. 216-222 (1961). - [26] *Kirchoff* u.M.: Dtsch. Med. Wsch. 84, 49, 2189-2192 (1959). - [27] *Kirchoff* u.M.: Med. Klin. 56, 7, 290-1 (1961). - [27a] *Kistner*: Fert. and Steril. 13, 237 (1962). - [28] *Klopper*: Brit. Med. J. 5263, 1354-1355 (1961 II). - [29] *Kopera and Hui*: International Conference on Hormonal Steroids, Milano 1962. (im Druck). - [30] *Mears*: Lancet 7122, 491-2 (1960 I). - [31] *Morris*: Am. J. Obst. 82, 2, 428-436 (1961). - [32] *Nelson*: Fert. and Steril. 12, 2, (109-120) 1961. - [33] *Overbeek* u.M.: Acta Endocr. (im Druck). - [34] *Overbeek*: Proceedings of the 4th World Congress of Fertility and Sterility, Rio 1962 (im Druck). - [35] *Peeeters* u.M.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, Nr. 12, 1306-1314 (1960). - [36] *Pincus* u.M.: Postgrad. Med. 24, 654-660 (1958). - [37] *Pincus*: Science, 10. Juli 1959, 81. - [38] *Rees, van*: Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 8, 195 (1959). - [39] *Rivlin*: Brit. Med. J. 5303, 547 (1962 II). - [40] *Rock*: J. A. M. A. 177/1, 58-60 (1961). - [41] *Satterthwaite*: Round-Table Discussions, 4th World Congress on Fertility and Sterility, Rio de Janeiro, August 1962. - [41a] *Sturgis*: Fert. and Steril. 13, 3 (1962) s. 217. - [42] *Tietze*: Arch. Gynäk. 161, 284 (1936). - [43] *Train*: Medicinal Uses of Plants by the Indian Tribes of Nevada, Washington 1941. - [44] *Tyler*: J. A. M. A. 175, 3, 225-6 (1961). - [45] *Fenning*: Brit. Med. J., 20. Sept. 1961, 899. - [46] *Wide*: 4th Acta Endocrinologica Congress, Genf, Juli 1962. - [47] *Young* u.M.: Sex and Internal Secretions, Baltimore 1961. - [48] Dokumentation: Klin. Forschungsabteilung, N. V. Organon, Oss.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. F. Held)

Die medikamentöse Geburtenregelung mit den modernen Ovulationshemmern

Von W. E. Schreiner¹

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden vorerst die theoretischen Grundlagen der Ovulationshemmung mittels der Norsterioide diskutiert. Die praktisch-klinischen Erfahrungen mit den Kombinationspräparaten Eno-

Résumé

Dans cet aperçu l'auteur examine la base théorique de l'inhibition de l'ovulation par les norstéroïdes. Il expose les expériences faites avec l'Enovid, l'Anovlar et le Lyndiol comme inhibiteurs de l'ovulation. Il indique

¹Adresse: Dr. W. E. Schreiner, Oberarzt, Universitäts-Frauenklinik Zürich