

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, Duker 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] *Peters* 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. E. 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

vid. Anovlar und Lyndiol bezüglich temporärer Sterilisierung der Frau werden besprochen und auf deren Nebenwirkungen und die möglichen Gefahren einer Langzeitbehandlung hingewiesen. Es werden Richtlinien bezüglich deren Anwendung aufgestellt und schließlich die weitere Entwicklung auf dem Gebiet der medikamentösen Geburtenregelung erwähnt.

les réactions secondaires et les dangers éventuels d'un traitement de longue durée. Il propose les lignes de conduite en ce qui concerne l'emploi des norstéroïdes comme médicaments anticonceptionnels. Il mentionne enfin quel sera le développement du «birth control».

Wenn wir mit *Parkes* [33] unter Konzeption die Nidation des befruchteten Eies im Uterus verstehen, so stehen uns medizinisch-biologisch gesehen praktisch drei Wege zur Verhütung der Konzeption offen:

1. die Verhütung der Befruchtung,
2. die Verhinderung der Implantation des befruchteten Eies in die Gebärmutter Schleimhaut und
3. die Verhinderung der Bildung oder Ausschüttung befruchtungsfähiger Ei- beziehungsweise Samenzellen.

Die *Verhütung der Befruchtung* hat als Methode zur Geburtenregelung auf breiter Basis aus Gründen, die hier nicht diskutiert werden sollen, versagt. Das betrifft sowohl die «non-appliance» (Knaus-Ogino-, Temperatur-, Indizin-Methode, Chromotestor Doyle usw.) wie auch die chemisch-mechanischen Methoden (Condom, Pessar + samenabtötende Salbe). Die entsprechenden biologischen Prinzipien (zum Beispiel Immunisation) zur Verhütung der Befruchtung stehen zur Zeit erst im Stadium der tierexperimentellen Erprobung.

Letzteres gilt auch für die Methoden, welche die *Verhütung der Implantation des befruchteten Eies* zum Ziele haben (Inaktivierung des befruchteten Eies, Verhinderung der sekretorischen Umwandlung der Corpusmucosa). Auf die ethischen Bedenken gegen diesen Weg der Geburtenregelung, der einer Abtreibung entspricht, kann im Rahmen dieses Referates nicht eingegangen werden.

Der dritte Weg, die *Hemmung der Eireifung beziehungsweise der Ovulation* stellt zur Zeit das bei breitbasiger Anwendung wirksamste Prinzip der Konzeptionsverhütung dar; denn wo ein reifes Ei fehlt, kann keine Befruchtung eintreten.

I. Theoretische Grundlagen der medikamentösen Ovulationshemmung

Die *Abbildung 1* vermittelt eine einfache, schematische Übersicht der hormonalen Regulation des weiblichen Zyklus. Das zyklische Geschehen bei der geschlechtsreifen Frau wird nervös-hormonal vom Zwischenhirn-Hypophysensystem reguliert. Die im Hypophysenvorderlappen gebildeten gonadotropen Hormone, das FSH, LH und LTH bewirken die Tätigkeit der Ovarien. Sie sind geschlechtsunspezifisch, erst die in den Ovarien beziehungsweise Hoden gebil-

deten Hormone sind geschlechtsspezifisch. Unter der Einwirkung der Gonadotropine spielt sich in den Ovarien etwa folgendes ab:

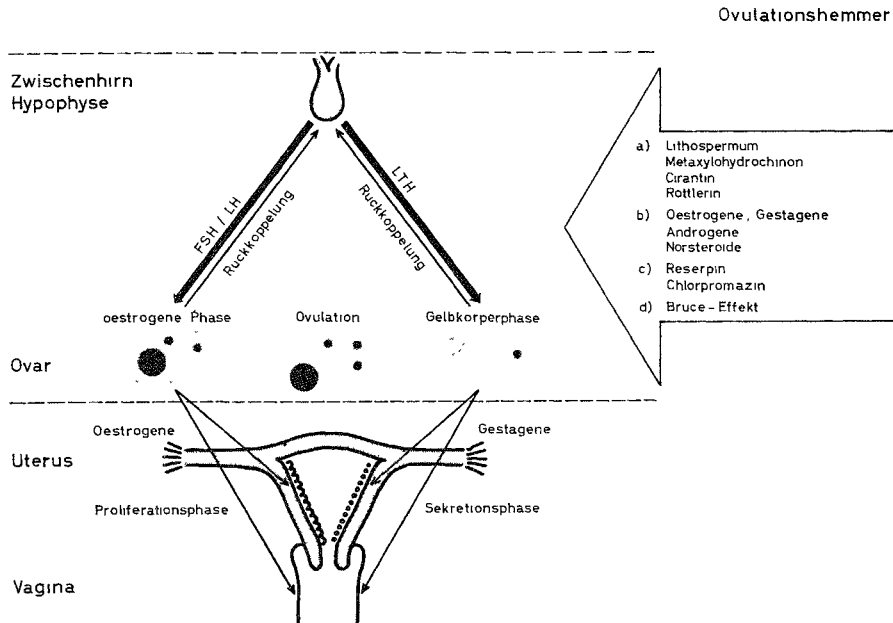


Abbildung 1 Schema der hormonalen Regulation des weiblichen Zyklus.

FSH führt zum beginnenden Follikelwachstum und zusammen mit dem etwas später ausgeschütteten LH zur Follikelreifung und Oestrogenbildung im Ovar. Die zunehmende Oestrogenbildung bewirkt dann einerseits rückläufig eine Hemmung der FSH-Bildung, während gleichzeitig die LH-Ausschüttung gefördert wird, andererseits kommt es zur Proliferation der Gebärmutter Schleimhaut. Ein bestimmtes Mischungsverhältnis von FSH zu LH bewirkt offenbar den Eisprung, wobei dann die Ausschüttung des dritten gonadotropen Hormons, des LTH, einsetzt. Die durch letzteres in der Gelbkörperdrüse gebildeten gestagene Hormone führen einerseits zur sekretorischen Umwandlung, das heißt zur Bereitstellung der Gebärmutter Schleimhaut für die Aufnahme des befruchteten Eies, andererseits bremsen sie gleichzeitig die LH- und LTH-Ausschüttung aus der Hypophyse und regen wahrscheinlich gleichzeitig die FSH-Bildung an. Dadurch kommt es zur Rückbildung der Gelbkörperdrüse, zur Regression der Gebärmutter Schleimhaut und damit zum Einsetzen der Menstruation. Durch den weiteren Anstieg der FSH-Ausschüttung beginnt dann ein neuer Zyklus.

Aus dem kurz geschilderten Prinzip der zyklisch-hormonalen Regulation des weiblichen Zyklus ist leicht ersichtlich, daß wenn es gelingt, die Bildung oder Ausschüttung der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens, zum

Beispiel medikamentös (siehe *Abbildung 1*, a–c) zu verhindern, beziehungsweise die Ansprechbarkeit der Ovarien auf die Gonadotropine zu blockieren, die vegetative und speziell auch die generative Funktion der Ovarien wegfällt. Sofern dies auf chemischem Wege gelänge, so wäre damit eine medikamentöse Sterilisierung der betreffenden Frau erzielt.

Ein derartiger Zustand temporärer hormonaler Sterilisierung der Frau liegt physiologischerweise während der Schwangerschaft vor. Die in großer Menge in der Placenta gebildeten Hormone unterdrücken die Gonadotropinbildung in der Hypophyse vollständig, so daß die Eierstöcke in der Gravidität ruhig gestellt werden, das heißt eine Eireifung ausbleibt.

An sich ist der Gedanke einer medikamentösen Sterilisation uralte, indem schon die biblisch-talmudische Medizin den «Becher der Unfruchtbarkeit» kannte. Die Beobachtung, daß amerikanische Indianerstämme zur Schwangerschaftsverhütung die Blätter von *Lithospermum ruderales* (Steinsamen) essen, gab dem Gedanken einer oralen Sterilisierung in neuerer Zeit erneuten Antrieb.

Heute sind im wesentlichen zwei Stoffgruppen zur oralen temporären Ovulationshemmung praktisch in Erprobung:

1. *Pflanzliche Extrakte*. Dazu gehören Substanzen aus dem schon erwähnten *Lithospermum*, die im Tierversuch gut wirksam sind, bei der Anwendung beim Menschen aber im wesentlichen enttäuscht haben. Zu dieser Gruppe gehört auch das von *Saynal* [42] aus der Saaterbse (*Pisum sativum*) isolierte Metaxylohydrochinon beziehungsweise das weniger toxische m-Diaethylhydrochinon. *Sanyal* [42] konnte mit dieser leicht gewinnbaren und billigen Substanz bei indischen Ehepaaren die Schwangerschaftsrate um 50–75% senken. Eine derartig unvollständige Aufhebung der Fertilität steht einer allgemeinen Verbreitung entgegen. Ebenso hat die aus Citrusfrüchten gewonnene Antihyaluronidase, ein phosphoryliertes Hesperidin, bei oraler Anwendung versagt.

Zwei weitere Stoffe pflanzlicher Herkunft stehen zur Zeit in Indien in klinischer Erprobung, das *Cirantin*, ein öliger Extrakt aus der Orangenhaut, und das *Rottlerin*, ein Extrakt aus einem philippinischen Milchkraut.

2. Die zweite, zur Zeit praktisch bedeutendere Gruppe, umfaßt *Hormone*, welche die Eireifung und Ovulation hemmen.

Die ersten diesbezüglichen Beobachtungen gehen auf *Haberlandt* [15] zurück, der schon 1921 zeigen konnte, daß die Transplantation von Ovarien schwangerer Labortiere auf geschlechtsreife Weibchen derselben Spezies, diese vorübergehend sterilisierte. *Papanicolaou* [31], *Philipps* [32], *Möller-Christiansen* und *Fons-Bech* [26] und Andere wiesen wenig später nach, daß der Oestrus von Meerschweinchen und anderen Nagern durch Progesterongaben verhindert und die Tiere dadurch vorübergehend hormonal sterilisiert werden. 1944 zeigten dann *Bickenbach* und *Paulikovic* [3], daß durch die tägliche Verabfolgung von 20 mg Progesteron i. m. die Follikelreifung bei der Frau gehemmt wird. Die geringe perorale Wirksamkeit des Progesterons, es sind zur Unterdrückung der

Ovulation per os etwa 300 mg pro die notwendig, verhinderte dessen praktischen Gebrauch zum Zwecke der Ovulationshemmung. Dasselbe gilt für das einzig peroral etwas besser wirksame *Pregneninolon* (= Aethinyltestosteron).

Bekanntlich können auch Oestrogene und Androgene in höherer Dosierung das Follikelwachstum hemmen. Beiden Stoffgruppen haften aber bedeutende Nachteile an. Die Oestrogene bewirken bei oraler Verabfolgung sehr häufig gastro-intestinale Störungen, schmerzhafte Schwellung der Brüste und, infolge der Hyperplasie des Endometriums, langdauernde und starke Abbruchblutungen, wobei zudem der Zeitpunkt des Blutungsbeginns unsicher ist. Die androgenen Stoffe führen in der zur Unterdrückung der Ovulation notwendigen Dosierung, über längere Zeit verabfolgt, zu den bekannten Virilisierungserrscheinungen.

Die intensiven chemischen und klinischen Forschungen auf dem Gebiet der Steroidchemie haben in den letzten Jahren nun auch auf dem Gebiet der progestativ wirkenden Steroide zu neuen Erkenntnissen und klinisch interessanten Stoffgruppen geführt. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen mit diesen zum Teil oral wirksamen synthetischen Progestagenen haben gezeigt, daß sich diese Stoffe untereinander und speziell auch vom natürlichen Progesteron unterscheiden, indem bestimmte Partialwirkungen mehr oder weniger ausgeprägt sind. Im Zusammenhang mit dem Thema interessiert in erster Linie die *ovulationshemmende Wirkung dieser Progestagene*.

Es ist hauptsächlich das Verdienst des Arbeitskreises um *Pincus* [36] in Shrewsbury, eine große Zahl synthetischer Steroide, systematisch, vorerst am Kaninchen, bezüglich ihrer ovulationshemmenden Wirkung geprüft zu haben. Unter insgesamt 187 untersuchten Substanzen, Oestrogenen, Androgenen und Progestativa und deren Derivaten, erwiesen sich bei *oraler Verabfolgung* die sogenannten *19-Norsterioide* als die wirksamsten Ovulationshemmer. Die Bezeichnung «19-Nor» besagt, daß diesen Verbindungen ebenso wie den Oestrogenen, die am C_{10} befindliche C_{19} -Methylgruppe fehlt. Zum Unterschied von den Oestrogenen besitzen die 19-Norsterioide jedoch keinen aromatischen A-Ring, so (siehe *Tabelle 1*) daß die Bezeichnung «-oestrenol», die auch gebräuchlich ist, irreführend ist.

In der Gruppe dieser 19-Norsterioide haben sich bezüglich Ovulationshemmung bei der Frau bis heute 5 als oral sehr wirksam erwiesen, das 17- α -Aethyl und 17- α -Aethinyl-19-Nortestosteron (ANT) sowie das zwei- bis dreimal wirksamere Acetat des letzteren (ANTA), dann das 17- α -Aethinyl- Δ^5 , 10-Oestrenolon (AO), das sich vom 5,10-Isomeren des 19-Nortestosterons ableitet und das 17- α -Aethinyl-oestrenol. Das Methylnortestosteron oder Methyl-oestrenolon, wie es auch genannt wird, ist trotz guter Ovulationshemmung wegen seiner ausgeprägten androgenen Wirkung verlassen worden. Alle 5 Substanzen sind heute im Handel erhältlich, wobei allerdings das 17- α -Aethyl-Nortestosteron wegen seiner starken anabolen Komponente verlassen ist. Chemisch werden sie aus

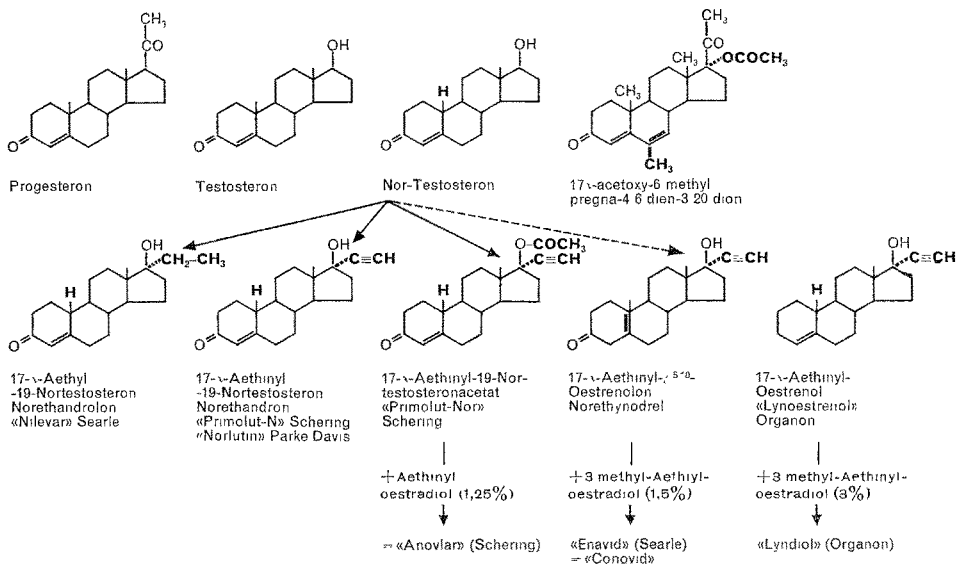


Tabelle 1 Chemische Ableitung der als Ovulationshemmer wirksamen Steroide.

Dehydro-iso-Androsteron hergestellt, wobei der Grundstoff heute in der Regel nicht mehr Cholesterin, sondern Diosgenin ist.

Bei der Herstellung des Aethinylloestrenolons entsteht in kleinen Mengen als Nebenprodukt der 3-Methylaether des Aethinylloestradiols. Ursprünglich glaubte man mit dem reinen Norethynodrel zu arbeiten. Als man dann später den weitgehend gereinigten Stoff erhielt, zeigte es sich, daß dieser bezüglich der Ovulationshemmung weniger wirksam war und zudem bei längerer Anwendung gehäuft zu ausgeprägter Regression des Endometriums und damit zur Amenorrhöe führte. Daher wird heute dem Norethynodrel bewußt ein Oestrogen beige-mischt. So enthält das Enovid oder Conovid (Searle & Co. Chicago) außer 5 mg Aethinylloestrenolon noch 75 γ -Methoxyaethinylloestradiol und das Lyndiol (Organon, Oss) neben 5 mg Lynoestrenol noch 150 γ -Methoxyaethinylloestradiol. Das Anovlar (Schering, Berlin), besteht aus dem Progestagen Norethisteronacetat (4 mg) und einem noch wirksameren Oestrogen, dem Aethinylloestradiol (50 γ). Durch die Methylierung am C₃-Atom wird die oestrogene Wirkung des Aethinylloestradiols wesentlich reduziert und entspricht nur noch ungefähr derjenigen von Oestron [8]. Wie entsprechende Untersuchungen bei der Frau gezeigt haben, [39] besitzt dieser Methylaether ebenfalls eine ovulationshemmende Wirkung, die allerdings nicht so ausgesprochen ist, wie diejenige des reinen Norethynodrels.

Wie bereits erwähnt, weicht der progestative Effekt dieser Norsteroiden auf das Endometrium in mancher Beziehung von der des Progesterons ab. Die mit den 19-Norsteroiden auf das Endometrium erzielte Wirkung ist das Resultat

einer starken progestativen und gleichzeitig oestropriiven Wirkung infolge Hemmung des Follikelwachstums. Dazu kommt noch eine gewisse oestrogene Wirkung, indem ein Teil dieser Norsterioide intermediär zu Oestrogenen abgebaut wird und zudem ein Teil der Präparate, wie bereits erwähnt, Oestrogene beigemischt erhalten. Das histologische Bild des Endometriums ist das Produkt dieser verschiedenen Wirkungskomponenten. Die durch die Norsterioide bei der Frau bewirkten Verhältnisse mit dem anovulatorischen Zyklus oder der Gravidität zu vergleichen, ist deshalb unrichtig. Die unter der Einwirkung der Norsterioide am Endometrium zu beobachtenden Veränderungen sind charakterisiert einerseits durch die ausgeprägte Stromaveränderung, die bis zur pseudo-decidualen Umwandlung geht und andererseits durch die zunehmende Regression der Drüsenepithelien. Durch die Beimischung oestrogenen Stoffe wird dieser Oestrogen-Entzugseffekt, der wie erwähnt bis zur Atrophie der Schleimhaut gehen kann, gemildert. Es sei hier nur nebenbei bemerkt, daß dieser Einfluß der Norsterioide auf das Endometrium bei der Behandlung der Endometriose therapeutisch Anwendung findet [17]. Basierend auf der Beobachtung, daß durch eine Gravidität Endometriosebeschwerden häufig verschwinden, hat man mittels einer Monate dauernden Norsteroid-Medikation einen pseudograviden Zustand hervorgerufen und durch die regressive Wirkung auf die Drüsenepithelien die Endometriose gewissermaßen «ausgebrannt».

Die Kontrolle der ovulationshemmenden Wirkung dieser Stoffe bei der Frau erfolgt anhand der Endometriumsbiopsie, des Vaginalabstriches und der Pregnanoliolausscheidung. Bei einer Anzahl von Probandinnen wurde nach Norsteroidmedikation aus anderweitiger Indikation eine Laparotomie durchgeführt, wobei sich makroskopisch keine Zeichen einer Ovulation nachweisen ließen. *Matsumoto und Mitarbeiter* [22] bestätigten diese Resultate, indem sie auch mikroskopisch in den entfernten Ovarien keine Zeichen einer stattgefundenen Ovulation feststellen konnten.

Auf welchen Wegen die Norsterioide die Ovulationshemmung bewirken, ob über das Hypophysen-Zwischenhirnsystem oder direkt auf das Ovar, weiß man bis heute noch nicht mit Sicherheit. Auch diejenigen, die Ovulation hemmenden Stoffgruppen sind nicht bekannt. Die Tatsache, daß zum Beispiel ANT und speziell das AO bei parenteraler Verabreichung wesentlich schwächer wirksam sind, läßt darauf schließen, daß sie bei peroraler Aufnahme in stärker wirksame Stoffe umgewandelt werden. Die Resultate bezüglich der Gonadotropinausscheidung unter Norsteroidmedikation sind widersprechend. *Pincus* [39], ferner *Saunders und Mitarbeiter* [43], *Epstein und Mitarbeiter* [10], *Martin und Cunningham* [21] sowie *Rosenburg und Engel* [41] stellten eine verminderte Gonadotropinausscheidung unter Norsteroidmedikation fest. Andere Untersucher, wie zum Beispiel *Lorraine* [18], *Heller* [16], *Matsumoto und Mitarbeiter* [22], *Nemoto und Mitarbeiter* [30], *Fugii und Mitarbeiter* [11], *Nelson und Patenelli* [29] und *Apostolakis und Napp* [2] wie auch wir, konnten keine signifikante Abnahme

beobachten, obschon es, zum Beispiel bei unseren menopausierten Probandinnen, zu einem, allerdings vorübergehenden, Verschwinden der Ausfallserscheinungen kam.

Für einen peripheren Angriffspunkt der Norsterioide bezüglich der Ovulationshemmung spricht die Beobachtung, daß im Gegensatz zum Progesteron, die ovulationshemmende Wirkung von ANTA auch durch hohe intravenöse Dosen von Gonadotropin nicht aufgehoben werden kann [45]. Auch die Untersuchungen von *Vasicka* [52], der im Gegensatz zu *Thornton* [56] nach Enovid-medikation eine Zunahme der atretischen Follikel feststellte, sprechen im Sinne einer direkten peripheren Wirkung. Ferner spricht die Tatsache, daß in den Tierversuchen von *Pincus* [36] – er verabfolgte das Norsteroid immer erst unmittelbar nach der Paarung der Tiere – die oral verabfolgten Ovulationshemmer nur höchstens 10 Stunden Zeit hatten, um die Ovulation zu verhindern, zugunsten einer direkten Wirkung auf den Follikel und gegen den Umweg über die Hypophyse [46].

Kürzlich berichteten *Matsumoto* und *Kurisaki* [23] über Versuche an hypophysektomierten Ratten, bei denen die Ansprechbarkeit der Ovarien auf PMS nach Methyl- oder Aethylnortestosteronverabreichung herabgesetzt war, eine Beobachtung, die ebenfalls für eine periphere Beeinflussung der Ovarien durch diese Norsterioide spricht. *Suchowsky* [47] konnte demgegenüber in ausgedehnten Tierversuchen zeigen, daß die blockierende Wirkung der Norsterioide auf die Ovulation bei Ratten und Kaninchen zentral über den Nucleus hypothalamicus verläuft.

Interessant sind im Zusammenhang mit der Frage nach dem Wirkungsweg der Norsterioide die folgenden Beobachtungen. Durch die Untersuchungen von *McArthur*, *Ingersoll* und *Worcester* [19], die von *Taymor* [49] bestätigt wurden, wissen wir, daß im normalen Zyklus kurz vor und während der Ovulation die LH-Ausscheidung vermehrt ist. Diese vermehrte LH-Ausscheidung geht parallel mit dem raschen Follikelwachstum des reifenden Follikels, während der letzten 2 Tage vor dem Eisprung. Wie nun *Nelson* [27] an Ratten zeigen konnte, braucht es für die LH-Hemmung nur die Hälfte der Dosis wie für die FSH-Hemmung, so daß man sich vorstellen könnte, daß durch die Norsterioide die LH-Sekretion vermindert wird ohne wesentliche Reduktion der Gesamtgonadotropinmenge. Da das LH für die Ovulation wahrscheinlich von Bedeutung ist, würde dadurch die Ovulation unterdrückt. Tatsächlich konnten *Nelson* und *Patanelli* [29] zeigen, daß bei männlichen Ratten durch die Norsterioide die unter LH-Einfluß stehende hormonale Funktion des Hodens aufgehoben, während die unter FSH-Wirkung stehende Spermiogenese nicht wesentlich beeinflußt wird. Fassen wir die bisherigen Ergebnisse zusammen, so scheint es wahrscheinlich, daß die Ovulationshemmung durch die Norsterioide sowohl indirekt über die Hypophyse wie auch direkt auf das Ovar erfolgt. Es muß in diesem Zusammenhang auch berücksichtigt werden, daß einige Steroide mitoseför-

dernd, andere hingegen mitosehemmend wirken. Welche Wirkung diese ovulationshemmenden Steroide auf die Eientwicklung und Reifung haben, wissen wir bis heute aber ebenfalls noch nicht.

II. Praktisch-klinische Erfahrungen mit der medikamentösen Ovulationshemmung

In bezug auf die bisherigen praktisch-klinischen Erfahrungen bei der temporären Sterilisierung der Frau mit diesen Substanzen stütze ich mich in erster Linie auf die Erfahrungen, die der Arbeitskreis um *Pincus* [39] in Großversuchen auf Puerto Rico und Haiti gewonnen hat. Zur Anwendung kam dabei das amerikanische Präparat der Firma Searle, das Enovid, zur Hauptsache als Tabletten zu 10 mg, später auch zu 5 beziehungsweise 2,5 mg. Die Resultate bezüglich Ovulationshemmung waren bei allen 3 Dosierungen ungefähr dieselben, wobei bei niedriger Dosierung die Zahl der Durchbruchblutungen größer, die Nebenerscheinungen geringer waren. Die Einnahme der Tabletten, der sogenannten Pincuspillen, erfolgt immer derart, daß die Probandinnen vom 5. bis 24. Zyklustag inklusive, täglich 1 Tablette abends einnehmen. Dieses sogenannte Pincusschema gilt auch für alle anderen peroralen Ovulationshemmer. Durchbruchblutungen werden durch Erhöhung der Dosis um 5 mg jeweils zum Stehen gebracht. Die Abbruchblutung erfolgt bei einer Dosierung von 10 mg täglich 4–5 Tage nach Absetzen der Tabletten, bei der niedrigeren Dosierung 1–2 Tage nachher. In einer gewissen Zahl von Fällen kann diese Blutung infolge der erwähnten Regression des Endometriums ausbleiben. Es ist dabei praktisch von größter Wichtigkeit, daß, sofern 5 Tage nach Absetzen der Tabletten die Blutung nicht eintritt, mit der Medikation erneut begonnen wird. Wie die Untersuchungen nämlich gezeigt haben, tritt in 70% der Fälle 10–14 Tage nach Absetzen der Medikamente erneut eine Ovulation ein.

Die Versuche von *Pincus* und *Mitarbeiter* [39] in Westindien haben im Frühjahr 1956 begonnen, so daß heute eine Beobachtungszeit von 6 Jahren vorliegt. *Rock* [40] orientierte 1960 erstmals zusammenfassend über die Ergebnisse bis November 1958, *Pincus* [35] faßte kurz darauf die Resultate bis Oktober 1959 zusammen, und kürzlich berichteten *Cook* und *Mitarbeiter* [7] über die Beobachtungen bis Februar 1960. Die zuletzt genannten Autoren verfügen über die Beobachtung an 550 Frauen mit über 18000 Zyklen. Die Ergebnisse dieser 3 Berichte, die nur quantitativ, nicht aber qualitativ voneinander abweichen, ergeben zusammengefaßt das folgende Bild:

Bei einem durchschnittlichen Alter von 28 Jahren betrug die Schwangerschaftsrate vor der Medikation auf 100 Jahre Verheiratung gerechnet 61,2% beziehungsweise 246 auf 100 Jahre Exposition (Exposition = Zahl der Jahre Verheiratung minus je 10 Monate pro Schwangerschaft und 4 Monate pro Abort). Unter der Tabletteneinnahme sank die Schwangerschaftsrate auf 2,7, was der

eindrücklichen Reduktion um 96% beziehungsweise 98,9% entspricht, eingeschlossen diejenigen, welche die Tabletten nicht immer zuverlässig eingenommen hatten. Die Wirksamkeit von Enovid, wie übrigens auch der anderen vier in *Tabelle 1* enthaltenen Norsteroiden, bezüglich Ovulationshemmung in der geschilderten Dosierung steht damit außer Zweifel. Ein Vergleich der Wirksamkeit von Enovid mit andern von derselben Bevölkerung verwendeten kontrazeptiven Mitteln zeigt deutlich den ausgesprochen guten Effekt der oralen Antikonzeption (*Tabelle 2*).

Die praktische Bedeutung eines Präparates wird aber nicht nur von seiner therapeutischen Wirksamkeit, sondern auch durch seine Nebenwirkungen bedingt. Diese sind beim Enovid relativ groß. Durchbruchblutungen im Sinne von Schmierblutungen traten in durchschnittlich 2,4% der Zyklen [7, 39] auf, wobei mit fortschreitender Medikation die Häufigkeit abnimmt. Bei niedriger Dosierung beobachtete *Mears* [24] aber schon 20% Durchbruchblutungen.

Wie bereits erwähnt, kann es unter Norsteroidmedikation, selbst nach Zugabe von kleinen Mengen oestrogenen Stoffe, zu einer gewissen Regression des Endometriums kommen. Diese sogenannte okkulte Regression des Endometriums kann so ausgeprägt sein, daß sie zur Amenorrhöe führt. Eine solche wurde in den Versuchen von *Pincus* [39] in rund 2% der Zyklen beobachtet. Es stellt sich hier die praktisch bedeutungsvolle Frage, ob eine länger dauernde, das heißt über 1 Jahr erfolgende hormonale Ovulationshemmung nicht eventuell zu einer anatomischen oder funktionellen Schädigung des Ovars beziehungsweise der Hypophyse führt, wie wir das zum Beispiel beim Chiari-Frommel- oder Sheehan-Syndrom kennen. An sich wäre es denkbar, daß durch den betreffenden Ovulationshemmer nicht nur die Sekundär- und Tertiärfollikel zur Atrophie gebracht werden, sondern auch die Primordialfollikel. Um die Frage der anatomischen Schädigung abzuklären, wurden die Ovarien von Patientinnen, die aus irgendeinem Grund entfernt werden mußten und die vorher längere Zeit Enovid eingenommen hatten, in Stufenserien verarbeitet und die Zahl der Primärfollikel mit denjenigen von Ovarien unbehandelter Frauen verglichen. Die Erkenntnisse dieser Untersuchungen sind leider nicht eindeutig. Während *Thornton* [56] in sehr großen, sorgfältigen Untersuchungen eine Verminderung der Zahl der Primordialfollikel auch nach 20 Enovidzyklen statistisch nicht feststellen konnte, fand *Vasicka* [52], wie bereits erwähnt, in den Ovarien behandelter Frauen eine größere Zahl atretischer Follikel.

Auch die Frage einer funktionellen ovariellen Schädigung ist heute noch nicht eindeutig entschieden. So beobachteten *Garcia*, *Pincus* und *Rock* [12] nach bis 9monatiger Enovid-Dauerbehandlung bei Endometriose nach Absetzen im ersten Zyklus schon bei 70%, im zweiten Zyklus bei 100% der Frauen wieder eine Ovulation. Dabei dauert der erste Zyklus nach Absetzen der Behandlung 36 Tage, die übrigen waren wieder von der vorhergehenden Dauer von 28 Tagen. Andererseits berichten *Cook* und *Mitarbeiter* [7], daß von 134 Frauen, die Eno-

vid während 7–32 Monaten eingenommen hatten, 106, das sind 79%, innerhalb von 4 Monaten nach Absetzen der Medikation gravid wurden. Auf den ersten Blick eine unerwartet große Anzahl. Vergleicht man aber die Schwangerschaftsrate bezogen auf 100 Jahre Expositionszeit dieser Frauen nach Absetzen der Enovid-Einnahme mit derjenigen vorher, so ergibt sich eine Verminderung von 246 auf 186. Diese Verminderung kann allerdings nur scheinbar sein, bedingt durch die kurze Beobachtungszeit.

Wie *Cook* und *Mitarbeiter* [7] betonten, konnten bei diesen 58 nachher konzipierten Kindern keine vermehrte Mißbildungsquote festgestellt werden. Darunter befanden sich auch 4 Kinder, bei deren Mutter die Enovidbehandlung während der ersten zwei Schwangerschaftsmonate noch weitergeführt wurde.

Es erhebt sich hier eine weitere praktisch wichtige Frage, die, ob durch die Verabfolgung von Norsteroiden in graviditate möglicherweise der Foetus geschädigt wird. Tatsächlich konnten *Allen* und *Wu* [1] an Ratten eine abortive Wirkung von ANT nachweisen. Ferner zeigten *Mey* und *Scheid* [25], daß nach Verabfolgung von total 5,5 mg ANT vom 16.-19. Tag der Gravidität 84% der weiblichen Feten bei Meerschweinchen virilisiert waren, Ergebnisse, die von *Suchowsky* und *Junkmann* [48] an Ratten im wesentlichen bestätigt wurden, indem sie nach Verabfolgung von 12 mg ANT an das Muttertier in 27% der weiblichen Jungtiere Vaginalaplasien feststellten. Es liegen zudem mehrere klinische Beobachtungen über eine virilisierende Wirkung von Norsteroiden auf den weiblichen Foetus vor. *Carpentier* [6], *Grumbach*, *Ducharme* und *Moleshock* [14], *Plotz* [38], *Thomsen* und *Napp* [50] sowie *Wilkins* [53, 54, 55] und andere berichten über zahlreiche Fälle von ausgesprochener Virilisierung des weiblichen Foetus nach Verabfolgung von Norsteroiden in graviditate. Wir möchten hier deshalb ausdrücklich betonen, daß wir, entgegen gewisser pharmazeutischer Reklame, die Gravidität als Kontraindikation für die Verabfolgung von Norsteroiden erachten.

Was nun die weiteren Nebenerscheinungen des Enovid anbelangt, so ist die große Zahl derselben von seiten des Magen-Darmtraktes, des Nervensystems, der Reproduktionsorgane und der Haut auffallend. Insgesamt klagten 71% der Probandinnen in den Pincusversuchen über eines der geschilderten Symptome. Diese waren zum Teil immerhin so ausgeprägt, daß 22–27% der Patientinnen definitiv die Einnahme der Tabletten ablehnten. *Tyler* [51] fand sogar, daß in seinem Beobachtungsgut, das amerikanische Frauen umfaßte, 66% wegen der Nebenerscheinungen die Enovidmedikation verweigerten. Es muß hier allerdings betont werden, daß die Nebenerscheinungen

1. mit fortdauernder Anwendung abnehmen und
2. starke Schwankungen bei den verschiedenen Untersuchungsgruppen beobachtet werden.

Ob dabei rassische oder ernährungstechnische Faktoren eine Rolle spielen, weiß man noch nicht.

Über die Verträglichkeit der beiden anderen, zur Zeit kommerziell hergestellten oralen Ovulationshemmer *Anovlar* und *Lyndiol* liegen noch keine so ausgedehnten Erfahrungen vor wie mit *Enovid*. Nach unseren bisherigen klinischen Beobachtungen, die mit denjenigen der englischen Family Planning Association, wie sie von *Mears* [24] publiziert wurden, übereinstimmen, weist das *Anovlar* bei gleicher therapeutischer Wirksamkeit bezüglich Ovulationshemmung weniger Nebenerscheinungen auf wie das *Enovid*. Als Nebenerscheinung steht nach unseren Beobachtungen das Kopfwahl, besonders nach Absetzen der Tabletten, im Vordergrund, wie das auch *Peeters* und Mitarbeiter [34] in ihren Untersuchungen feststellten. Eine gegenüber *Enovid* bessere Verträglichkeit scheint nach unseren bisherigen Erfahrungen auch das *Lyndiol* zu kennzeichnen.

Einzelne Untersucher berichten über cholestatische Leberveränderungen nach längerer Norsteroideinnahme.

Rock [39] konnte auch nach bis 2½jähriger ununterbrochener *Enovide*innahme bei seinen Probandinnen, im Gegensatz zu diesen Mitteilungen, in keinem Fall weder Zeichen einer gestörten Leberfunktion noch Blutveränderungen beobachten.

Aus Untersuchungen von *Brichant* und Mitarbeiter [4] wissen wir, daß Aethylnorsteroide die Cortisolsynthese der Nebennierenrinde (= NNR) vermindert, und aus Tierversuchen geht hervor, daß nach länger dauernder Norsteroide-Medikation das Gewicht der NNR abnimmt.

Eine andere sehr wichtige Frage ist, ob diese Norsteroide bei längerer Anwendung carcinogen wirken. *Pincus* verneint auf Grund seiner Untersuchungen diese Frage, wobei allerdings die Beobachtungszeit viel zu kurz und die Zahl der kontrollierten Fälle zu klein ist, um bindende Schlüsse zu erlauben. *Schmermund* und *Napp* [44] stellten tierexperimentell sogar eine Hemmung des Carcinom- beziehungsweise Sarkomwachstums unter Norsteroideinwirkung fest, ohne daß dadurch aber eine Lebensverlängerung der Tiere bewirkt worden wäre. Zuverlässig wird man die Frage der carcinogenetischen Wirkung der Norsteroide erst in 20 Jahren beantworten können.

Fassen wir zusammen, so muß betont werden, daß wir nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse auf mehrere wichtige Fragen, speziell bezüglich einer eventuellen Schädigung bei länger dauernder Norsteroideverabfolgung, keine bestimmte Antwort geben können.

Diese Tatsache auferlegt uns die Pflicht, bestimmte Richtlinien bezüglich der Anwendung dieser differenten Hormone aufzustellen beziehungsweise einzuhalten. Wir sehen diese wie folgt:

1. Rezeptzwang, wobei das betreffende Hormon nur jeweils für 2 Monate rezeptiert werden soll, damit
2. die Patientin in ärztlicher Kontrolle steht.
3. ½ jährliche Leberfunktionsprüfungen.

4. Gravidität, Leberleiden und vorausgegangene thrombolische Erkrankungen sind Kontraindikationen.

5. Beginn nach einer Geburt erst nach der ersten Blutung, um die Verabfolgung während einer eventuell erneuten Schwangerschaft zu vermeiden.

6. Genaue Aufklärung der Patientin über die Art der Einnahme und die möglichen Nebenwirkungen.

7. Ununterbrochene Behandlung während maximal 12 Monaten. Vor Beginn einer erneuten Behandlung sollten mindestens drei spontane Menstruationen abgewartet werden.

III. Perspektiven der Antikonception

Sicher sind die Akten über diese höchst aktuellen Hormonderivate speziell in klinisch-therapeutischer Hinsicht noch lange nicht geschlossen, denn ideal sind die bisherigen Ovulationshemmer nicht. Es werden deshalb auch dem Kliniker von der pharmazeutischen Industrie dauernd neue, im Tierversuch wirksame, ovulationshemmende Steroide zur klinischen Erprobung zur Verfügung gestellt. Es hat sich dabei vorerst im Tierversuch gezeigt, daß gewisse Derivate des natürlich vorkommenden Progesterons, wie das Δ -6,6-Methylacetoxyprogesteron (siehe *Tabelle 1*) und das Δ -6,6-Chloracetoxyprogesteron sehr wirksame orale Ovulationshemmer sind. Entsprechend ihrer chemischen Struktur sind sie uns als Therapeutikum für die Frau a priori sympathischer. So haben wir zur Zeit an der Zürcher Frauenklinik das Δ -6,6-Methylacetoxyprogesteron der Firma

Kontrazeptive Methode	Schwangerschaftsrate per 100 Jahre Verheiratung
Ohne Mittel	61,2
Condom	28
Pessar + Gelée	34
Gelée oder Creme ohne Pessar	36
Schaumtabletten	38
Kontrazeptive Ovula	42
Enovid	2,7

Tabelle 2 Wirkung verschiedener kontrazeptiver Methoden.

Novo in klinischer Erprobung. Die Zahl der Untersuchungen ist aber noch zu klein, um irgendwelche bindenden Schlüsse zu rechtfertigen.

Bestimmt sind die erwähnten Hormonderivate zur Ovulationshemmung nur eine Stufe einer Weiterentwicklung.

Bereits sind Stoffe in klinischer Erprobung, die über die Beeinflussung des

Nucleinsäurestoffwechsels die Spermiogenese hemmen, so daß in absehbarer Zeit wahrscheinlich auch eine Pille für den Mann zur Verfügung steht [20, 28]. Dadurch wird es möglich sein, beim weiblichen oder männlichen Partner abwechselungsweise über eine kürzere Zeitspanne eine temporäre Infertilität zu erzielen, wodurch die Gefahr einer Dauerschädigung der Gonade erheblich vermindert wird. Bereits zeichnet sich ein weiterer Weg zur temporären Sterilisation der Frau mittels einer Impfung mit Samen ab, indem *Edwards* [9] im Tierversuch die Bildung von Antikörpern gegen Spermatozoen nach Injektion von artfremden Samenfäden nachweisen konnte. Dieser Weg wäre besonders zur Geburtenregelung bei unterentwickelten Völkern geeignet, bei denen die korrekte Tabletteneinnahme immer wieder auf Schwierigkeiten stößt. Schließlich wäre hier noch der Bruce-Effekt zu erwähnen, dessen Entdeckung der Engländerin *Bruce* [33] den Oliver Bird Price 1959 eingetragen hat. Bruce beobachtete, daß die Mehrzahl frisch befruchteter Mäuse nicht gravid wurde, wenn sie anschließend in die Nähe von männlichen Mäusen eines anderen Stammes verbracht wurden. Die weitere Abklärung dieser Beobachtung zeigte, daß der Geruch dieser fremden Männchen die Hypophyse blockierte (siehe Abbildung 1, d), wobei die Gelbkörperbildung beziehungsweise die sekretorische Umwandlung der Gebärmutterschleimhaut zur Aufnahme des befruchteten Eies ausblieb. Ein kontrazeptives Parfüm ist, wie *Parkes* [33] betont, nicht «just round the corner», ist aber auch nicht mehr völlig utopisch.

Dadurch, daß die erwähnten Mittel dem Menschen vielleicht in Bälde zur Verfügung stehen, wird eine große Zahl neuer ethischer, sozialer und medizinischer Probleme geschaffen. Wie diese gelöst werden, hängt von uns ab.

Literaturverzeichnis

- [1] *Allen W.M.* and *Wu D.H.*: *Fertil. and Steril.*, 10, 424 (1959).
- [2] *Apostolakis M.* und *Napp H.J.*: *Acta endocrin.* 35, LI Nr. 468 (1960).
- [3] *Bickenback W.* und *Paulikovic E.*: *Zbl. Gynaek.* 63, 153 (1944).
- [4] *Brichant J.*, *Brichant M.L.*, *Ducommun P.*, *Engel E.* et *Riordel A.M.*: *Schw. med. Wschr.* 88, 236 (1958).
- [5] *Buchholz R.*: *Acta endocrin. (Kbh.)* 35: LI Nr. 466 (1960).
- [6] *Carpentier P.J.*: *Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. Obst.* 28: 137 (1958).
- [7] *Cook H.H.* et al.: *Amer. J. Obst. Gynec.* 32, 437 (1961).
- [8] *Crosson J.W.*: *Fertil, Steril.* 10, 361 (1959).
- [9] *Edwards R.G.*: *J. Reprod. Fertil.* 1, 335 (1960).
- [10] *Epstein J.A.*, *Kupperman H.S.* and *Cutler A.*: *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 71, 560 (1958).
- [11] *Fugii K.* und *Hashiguchi S.*: zit. *Matsumoto, S.* et al.: *Gebh. u. Frhkd.* 20, 250 (1960).
- [12] *Garcia R.C.*, *Pincus G.* and *Rock J.*: *Amer. J. Obst. Gynec.* 75, 82 (1958).
- [13] *Graham R.C.* et *Noble R.I.*: *Endocrinol.* 56, 239 (1955).
- [14] *Grumbach M.M.*, *Ducharme J.R.* and *Moloshok R.E.*: *J. Clin. Endocrin. Metab.* 19, 1369 (1959).
- [15] *Haberlandt*: *Münch. med. Wschr.* 1557 (1921).
- [16] *Heller C.G.*: *Proc. Symp. on 19-Norprogestional steroids*, p. 97, Searle Research Lab. (1957).
- [17] *Kistner R.W.*: *Postgrad. Med.* 24, 505 (1958); *Amer. J. Obst. Gynec.* 264, 278 (1958).
- [18] *Lorraine J.A.*: *Acta endocrin.* 35, Suppl 50, 85 (1960).
- [19] *McArthur J.*, *Ingersoll F.* and *Worcester J.*: *J. Clin. Endocrinol.* 18, 1202 (1958).
- [20] *McLeod J.*: *Rapport am Symposium über Sterilität*, Varenna, Italien (1961).
- [21] *Martin L.* and *Cunningham K.*: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 20, 529 (1960).

- [22] *Matsumoto S., Ito T. und Inoue S.*: Gebh. u. Frhkd. 20, 250 (1960).
 [23] *Matsumoto S. und Kurisaki K.*, zit. Matsumoto S. et al.: Gebh. u. Frhkd. 20, 250 (1960).
 [24] *Mears E.*: Brit. Med. J. 1179 (1961).
 [25] *Mey R. und Scheid H.*: Gebh. u. Frhkd. 19, 783 (1959).
 [26] *Möller-Christiansen und Fons-Beck*: Endokrin. 23, H. 3 (1940).
 [27] *Nelson W.O.*: in Control of ovulation (edit. Claude A. Villee, Pergamon Press, Oxford), (1961)
 [28] *Nelson W.O.*: Rapport an Meeting of Society for study of Fertility, Cambridge, England (1961).
 [29] *Nelson W.O. und Patanelli D.J.*: Acta endocrin. 35, Suppl. LI Nr. 455 (1960).
 [30] *Nemoto T. et al.*: The world of Obstet. Gynec. (Jap.) 10, 1254 (1958).
 [31] *Papanicolaou G.*: J. A. M. A. 86, 1422 (1926).
 [32] *Phillips*: Amer. J. Physiol. 119, 623 (1937).
 [33] *Parke A.S.*: J. Reprod. Fertil. 3, 159 (1962).
 [34] *Peeters F., van Roy, M. and Oeyen H.*: Gebh. u. Frhkd. 20, 1306 (1960).
 [35] *Pincus G.*: Acta endocrin. 34, Suppl. 48-50, Symp. 7, p. 135 (1960).
 [36] *Pincus G. und Merrill P.*: Control of ovulation (edit. Claude A. Villee, Pergamon Press, Oxford) (1961) p. 37.
 [37] *Pincus G., Chang M., Zarrow M., Hafez E. and Merrill A.*: Endocrinology 59, 695 (1956).
 [38] *Plotz H.J.*: Gebh. u. Frhkd. 22, 73 (1962).
 [39] *Rock J.*: Control of ovulation (edit. Claude A. Villee, Pergamon Press, Oxford) (1961).
 [40] *Rock J., Garcia C.R. und Pincus G.*: Report of the proceedings of the 6th internat. Conference on planned parenthood, Febr. 1959, pp. 212, New Delhi, India.
 [41] *Rosenberg E. und Engel I.*: J. Clin. Endocrin. 20, 1576 (1960).
 [42] *Sanyal, S.N.*: J. Indian Med. Ass. 35: 552 (1960)
 [43] *Saunders F.J. und Drill V.A.*: Ann. N. Y. Acad. Sc. 71, 516 (1958).
 [44] *Schmermund H.J. und Napp J.H.*: Gebh. u. Frhkd. 52, 83 (1962).
 [45] *Staemmler H.J.*: Med. Klin. 52, 20 (1957); 52, 55 (1957).
 [46] *Sturgis S.H.*: Control of ovulation (edit. Claude A. Villee, Pergamon Press (1961), p. 52.
 [47] *Suchowsky G.*: Mediz. Mitteilg. (Schering) 3, 116 (1960).
 [48] *Suchowsky G. und Junkmann K.*: Gebh. u. Frhkd. 20, 1019 (1960).
 [49] *Taymor M.L.*: Fertil. and Steril. 10, 212 (1959).
 [50] *Thomsen K. und Napp J.H.*: Gebh. u. Frhkd. 20, 508 (1960).
 [51] *Tyler G.T.*: J. A. M. A. 175, 225 (1961).
 [52] *Vasicka A.*: Control of ovulation (edit. Claude A. Villee, Pergamon Press) (1961) p. 52.
 [53] *Wilkins L.*: J. A. M. A. 72, 1028 (1960).
 [54] *Wilkins L., Jones H. W., Holman G. H. und Stempfel R. S.*: J. Clin. Endocr. Metab. 8, 559 (1958).
 [55] *Wilkins L. et al.*: J. Clin. Endocrinol. 8: 559 (1958).
 [56] *Thornton R.R.*: Control of ovulation (edit. Cl. A. Villee, Pergamon Press, Oxford) (1961) p. 237.

Aus dem Ortsspital Grenchen (Chefarzt Dr. A. Guggenbühl)

Indikation, Technik und Erfolgsstatistik der Tubensterilisation

Von *Fred Branger*¹

Zusammenfassung

Nach einem Überblick über die Indikationen zur Tubensterilisation wird besonders auf die in den letzten Jahren in den Vordergrund getretene und von den meisten Gynä-

Résumé

Après avoir fait une revue des indications de stérilisation par ligature des trompes l'auteur approfondit l'étude de l'indication sociale qui a préoccupé les gynécologues au

¹ Adresse: Dr. med. *F. Branger* FMH, Gynäkologie und Geburtshilfe, Bielstraße 19, Grenchen. Médecin adjoint am Ortsspital Grenchen