

## Zusammenfassung

Die Thrombozytenwerte sind am 1. Tag der normalen Menstruation am stärksten verringert. Es kommt danach zu einem Ansteigen der Werte mit einem Gipfel am 8. Tag und einem weiteren kleineren Gipfel am 14. Tag. Nach dem 14. Tag setzt ein allmählicher Abfall der Thrombozytenzahlen ein, bis sie zum Zeitpunkt der Menstruation ihren erneuten Tiefstand erreicht haben.

Statistisch gesicherte Thrombozytenschwankungen konnten ebenfalls bei gestörten und krankhaften Zyklen nachgewiesen werden.

Während des 3wöchigen Zyklus zeigen die Thrombozytenwerte postmenstruationem einen Anstieg, der am 14. Tag den Höhepunkt erreicht, danach erfolgt ein rascher Abfall der Werte bis zum 21. Tag.

Während des 6wöchigen Zyklus erreichen die Thrombozytenwerte am 26. Tag ihren Höhepunkt. Der tiefste Wert der Thrombozytenzahlen liegt kurz vor Menstruationsbeginn.

Während des monophasischen Zyklus (Follikelpersistenz) konnten keine statistisch gesicherten Schwankungen der Thrombozytenwerte festgestellt werden.

Die Thrombozytenschwankungen bei biphasischen Zyklen mit zusätzlichen Blutungen stimmen weitgehend mit denen normaler Zyklen überein.

## Schrifttum

- Benhamou, Ed., und A. Nouchy, *Gynéc. et obstétr.* **25** (1932) 97. — Bokelmann, O., *Arch. Gynäk.* **164** (1937) 597. — Catel, und H. Schotola, *Med. Klin.* **36** (1940) 973. — Fonio, Thrombozyten des menschlichen Blutes, Berlin 1942. — Genell, S., *J. Obstetr.* **43** (1936) 1124. — Heilmeyer, L., *Blutkrankheiten, Handbuch der Inneren Medizin, Bd. II*, 1942. — Hoff, F., *Klin. Physiologie und Pathologie*, Stuttgart 1953. — Kato, M., *Zbl. Gynäk.* **57** (1933) 1804. — Pepper, H., und S. Lindsay, *Proc. II. Wld. Congr. Fertil. Steril.* **1** (1958) 551; *Ref. Ber. Gynäk.* **69** (1959/60) 121. — Pfeiffer und Hoff, *Zbl. Gynäk.* **46** (1923) 1765. — Pohle, F. J., *Amer. J. Sci.* **197** (1939) 40-47. — Rind, H., *Atlas der Phasenkontrasthämatalogie*, Berlin 1958. — Sakai, Y., *Okayama-igakkai-zasshi* **43**, 875 u. dtsh. Zusammenfassung 1931, 903. *Ref. Ber. Gynäk.* **20** (1931) 728. — Schilling, V., *Praktische Blutlehre*, Jena 1959. — Schröder, R., *Lehrbuch der Gynäkologie* 5. Aufl., Leipzig 1959. — Schulz, F. H., *Menstruation und Innere Medizin*, Leipzig 1954. — Siering, H., *Phasenopt. Thrombozytenzählung*, Yokohama, *Med. Bull.* **7** (1956) 59. — Weber, E., *Grundriß der biologischen Statistik*, 4. Aufl. Jena 1961.

Anschr. d. Verf.: Jena/Thüringen, Univ.-Frauenklinik, Bachstr. 18

Aus der Universitäts-Frauenklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. H. E. l d)

Die orale hormonale Antikonzep<sup>1</sup>

Von W. E. Schreiner

Die durch die Erfolge der modernen Medizin besonders bei den unterentwickelten Völkern erzeugte explosionsartige Bevölkerungszunahme läßt eine auf breiter Basis wirksame Geburtenregelung als notwendig erscheinen.

Prinzipiell stehen uns, medizinisch-biologisch gesehen, drei Wege zur Konzeptionsverhütung offen, wobei wir mit Parkes [37] unter Konzeption die Nidation des befruchteten Eies in der sekretorisch transformierten Korpusmukosa verstehen (Tab. I).

1. Die Verhinderung der Befruchtung.
2. Die Verhinderung der Implantation des befruchteten Eies in die transformierte Uterusschleimhaut und
3. die Verhinderung der Bildung oder Ausschüttung befruchtungsfähiger Ei- oder Samenzellen.

Die uns zur Verfügung stehenden Methoden zur Verhinderung der Befruchtung, sowohl die „non appliance“ (Knaus-Ogino-, Temperatur-, Indizin-Methode, Chromotestor Doyle usw.) wie auch die „appliance“-Methoden (Kondom, Diaphragma ± samenabtötende Salbe) haben bei breitbasiger Anwendung als Geburtenregler bisher versagt. Neue diesbezügliche Wege, wie z. B. die Immunisation des weiblichen Partners gegen das Sperma stehen zur Zeit erst im Stadium der tierexperimentellen Erprobung.

<sup>1</sup> Vortrag, gehalten am Fortbildungskurs der gynäkologischen Gesellschaft der deutschen Schweiz am 24. 11. 1962.

Letzteres gilt im wesentlichen auch für die Methoden, welche die Verhinderung der Implantation des befruchteten Eies durch Inaktivierung desselben zum Ziele haben [53].

Der dritte Weg hingegen, die Hemmung der Eireifung und der Ovulation, hat sich bei systematischer Anwendung in einer größeren Bevölkerungsgruppe als ein sehr wirksames Prinzip zur Konzeptionsverhütung erwiesen.

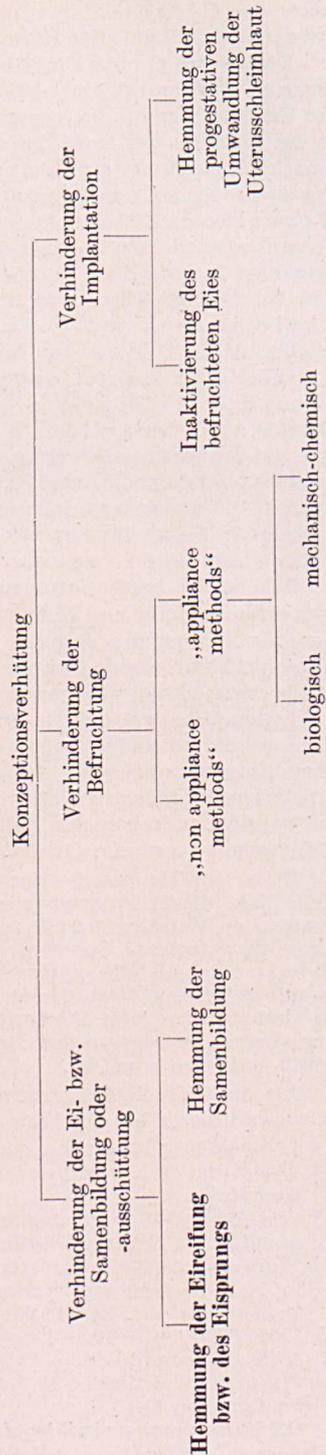
Aus dem Mechanismus der nervös-hormonalen Regulation des weiblichen Zyklus folgt zwangsläufig, daß, wenn es gelingt, die Bildung oder Ausschüttung der hypophysären Gonadotropine zu verhindern, die inkretorische und speziell auch die generative Funktion der Ovarien ausfällt. Dasselbe Ziel ist aber auch erreicht, wenn das Wachstum des Primordial-, Sekundär- oder Tertiär-Follikel verhindert werden kann. Sofern dies chemisch gelingt, wäre damit eine medikamentöse Sterilisierung der betreffenden Frau erzielt.

Der Wunsch des Menschen, medikamentös eine temporäre Infertilität zu bewirken, ist alt; schon die biblisch-talmudische Medizin kannte den „Becher der Unfruchtbarkeit“. Dieser Gedanke einer Sterilisierung auf oralem Weg erhielt in neuerer Zeit durch die Beobachtung, daß amerikanische Indianerstämme zur Schwangerschaftsverhütung die Blätter des sog. Steinsamens (*Lithospermum ruderales*) essen, erneuten Auftrieb.

Seit einigen Jahren stehen im wesentlichen zwei Gruppen von Stoffen zur oralen Ovulationshemmung in praktisch-klinischer Erprobung: gewisse pflanzliche Extrakte sowie bestimmte synthetische Hormone.

Unter den pflanzlichen Extrakten haben die aus dem erwähnten Steinsamen gewonnenen Substanzen, im Gegensatz zum Tierversuch, bei der Anwendung beim Menschen versagt. Dasselbe gilt für das von Sanyal [49] aus der Saaterbse (*Pisum sativum*) isolierte *Metaxylohydrochinon*. Sanyal und Ghosh [48] erzielten damit bei indischen Ehepaaren lediglich eine Senkung der Schwangerschaftsrate um 50 bis 75%, eine Reduktion, die den Anforderungen, die an ein solches Präparat gestellt werden müssen, nicht genügt. Auch die *Antihyaluronidase*, ein aus Zitrusfrüchten gewonnenes phosphoryliertes Hesperidin, hat bei oraler Applikation als Antikonzipiens versagt [36, 54]. Das Rottlerin, ein Extrakt aus einem philippinischen Milkraut,

Tabelle I. Wege zur medizinisch-biologischen Konzeptionsverhütung



sowie das Cirantin, ein öliger Extrakt aus der Orangenhaut, stehen zur Zeit in Indien noch in klinischer Erprobung.

Die zweite Gruppe umfaßt Hormone, welche die Eireifung und den Eisprung hemmen. Bekanntlich liegt bei der Frau physiologisch während der Schwangerschaft ein Zustand temporärer hormonaler Sterilisierung vor, indem die in großen Mengen in der Plazenta gebildeten östrogenen und gestagenen Stoffe die gonadotrope Funktion der Hypophyse und damit auch die generative Tätigkeit der Ovarien ruhigstellen. Das dieser temporären Infertilität zugrunde liegende Wirkungsprinzip wurde 1921 von Haberlandt [16] erstmals tierexperimentell nachgewiesen. Er beobachtete, daß die Transplantation von Ovarien schwangerer Labortiere auf geschlechtsreife Weibchen derselben Spezies, diese vorübergehend sterilisierte. Die dabei wirksamen Substanzen konnten wenig später von Papanicolaou [35], Philipps [39], Möller-Christiansen und Fons-Beck [31] u. a. nachgewiesen werden, indem sie zeigten, daß der Östrus von Nagern durch Verabfolgung von Progesteron verhindert und die Tiere dadurch vorübergehend sterilisiert werden. Bickenbach und Paulikovic [3] zeigten dann 1944, daß durch die tägliche Verabfolgung von 20 mg Progesteron i. m. vom 7. bis 21. Zyklustag, die Follikelreifung und die Ovulation bei der Frau gehemmt wird. Die geringe perorale Wirksamkeit — nach Pincus [40] sind mindestens 300 mg pro die zur Unterdrückung der Ovulation notwendig — verhinderte dessen praktischen Gebrauch als orales Antikonzipiens. Dasselbe gilt auch für das von Inhoffen und Hohweg [19] gefundene peroral etwas wirksamere Pregnenolon (= Äthinyltestosteron).

Bekanntlich führen östrogene und androgene Stoffe in höherer Dosierung auch bei oraler Anwendung zur Hemmung des Follikelwachstums, wobei allerdings die bei längerer Anwendung dadurch hervorgerufenen Nebenwirkungen, gastro-intestinale Störungen, Mastodynie, schwer kontrollierbare, starke Abbruchblutungen oder auch Virilisierung, deren praktische Anwendung begrenzen.

Erstaunlicherweise verstrichen mehr als 10 Jahre nach den Beobachtungen von Bickenbach und Paulikovic [3], bis die intensiven chemischen und klinischen Untersuchungen auf dem Gebiet der Steroidchemie auch zu neuen progestativ wirksamen synthetischen Steroiden führten. Diese unterscheiden sich untereinander und speziell auch von den natürlichen Gestagenen dadurch, daß bestimmte Partialwirkungen, so auch die Ovulationshemmung mehr oder weniger ausgeprägt sind.

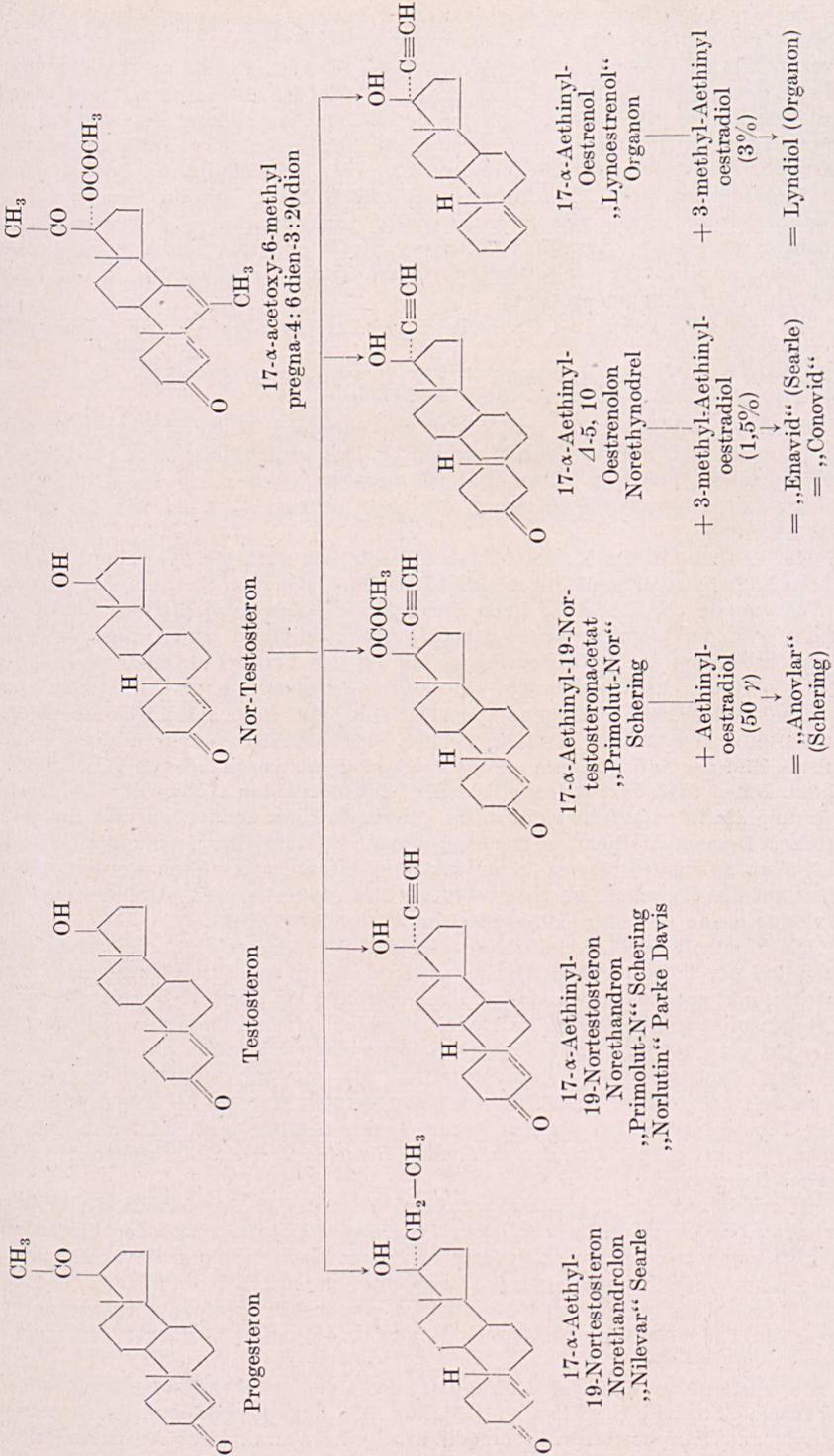
Es ist zur Hauptsache das Verdienst des Arbeitskreises um Pincus [43] eine große Zahl dieser Progestagene, vorerst im Tierversuch, bezüglich ihrer ovulationshemmenden Wirkung geprüft zu haben. Dabei erwiesen sich unter insgesamt 187 diesbezüglich getesteten Substanzen die sog. 19-Norsterioide bei oraler Verabfolgung als die wirksamsten Ovulationshemmer. Die Bezeichnung „19-Nor“ besagt, daß diesen Verbindungen, ebenso wie den Östrogenen, die am C<sub>19</sub> befindliche C<sub>19</sub>-Methylgruppe fehlt. Sie besitzen zum Unterschied zu den Östrogenen jedoch keinen aromatischen A-Ring, so daß die Bezeichnung -östrenol, die auch gebräuchlich ist, unrichtig und irreführend ist.

Als orale Ovulationshemmer haben sich unter diesen 19-Norsteroiden bis heute im wesentlichen 6 bei der Frau als sehr wirksam erwiesen (s. Tab. II):

1. 17-*a*-Methyl-19-Nortestosteron (Orgasteron, Fa. Organon Oss.),
2. 17-*a*-Äthyl-19-Nortestosteron (= Norethandrolon) (Nilevar, Fa. Searle u. Co., Chicago),
3. 17-*a*-Äthinyl-19-Nortestosteron (= ANT = Norethisteron = Norethandron) (Primolut-N, Fa. Schering, Berlin; Norlutin, Fa. Parke Davis, London),
4. 17-*a*-Äthinyl-19-Nortestosteronazetat (= ANTA = Norethisteronazetat) (Primolut-Nor, Fa. Schering, Berlin), das bei gleichem Wirkungsspektrum etwa 2- bis 3mal so wirksam ist wie das entsprechende nicht azetylierte Progestagen.
5. 17-*a*-Äthinyl- $\Delta$ 5, 10-19-Nortestosteron (-östrenolon) (= Norethynodrel; Fa. Searle & Co., Chicago),
6. 17-*a*-Äthinyl-3-Desoxo-19-Nortestosteron (= 17-*a*-Äthinylöstrenol) (Lynestrenol, Fa. Organon Oss.).

Die beiden ersten sind, trotz guter Ovulationshemmung, wegen ihrer ausgeprägten androgenen und anabolen Wirkung als Antikonzipientia verlassen worden.

Tabelle II. Chemische Struktur der zur Zeit gebräuchlichen oralen hormonalen Ovulationshemmer



Bei der Herstellung des Norethynodrel entsteht in kleinen Mengen als Nebenprodukt der 3-Methyläther des Äthinylöstradiol. Pincus u. Mitarbeiter glaubten, ursprünglich mit dem reinen Norethynodrel zu arbeiten. Als sie dann später den weitgehend gereinigten Stoff erhielten, zeigte es sich, daß dieser eine etwas schwächere ovulationshemmende Wirkung aufwies und zudem bei längerer Anwendung zu einer ausgeprägten Regression des Endometrium führte. Letztere Wirkungskomponente führte zur Anwendung der 19-Norsteroiden bei der Behandlung der Endometriose. Bei der Verwendung dieser Substanzen zum Zweck der Ovulationshemmung ist diese okkulte Regression des Endometrium jedoch unerwünscht, so daß man dazu übergegangen ist, den Norsteroiden östrogene Stoffe beizumischen. Die entsprechenden drei gebräuchlichen Ovulationshemmer zeigen dementsprechend die in der Tabelle II aufgezeichnete Zusammensetzung:

1. Enovid (= Enavid = Conovid): 5 mg Norethynodrel + 75  $\gamma$  Methoxyäthinylöstradiol,
2. Lyndiol: 5 mg Lynestrenol + 150  $\gamma$  Methoxyäthinylöstradiol,
3. Anovlar: 4 mg ANTA + 50  $\gamma$  Äthinylöstradiol.

Durch die Methylierung am C<sub>3</sub> wird die östrogene Wirkung wesentlich reduziert und entspricht nur noch der von Östrogen [9]. Der Methyläther zeigt aber, wie Untersuchungen von Rock u. Mitarbeiter [45] ergaben, ebenso wie das Äthinylöstradiol, eine ovulationshemmende Wirkung, die aber nicht so stark ist wie die des reinen Norethynodrel.

Die Wirkung dieser Kombinationspräparate wie auch die des reinen Progestagen auf das Endometrium weicht in mancher Beziehung von dem der natürlich vorkommenden Gestagene ab. Einerseits üben diese Stoffe einen ausgeprägten Effekt auf das Stroma aus, der bis zur pseudo-dezidualen Umwandlung gehen kann, andererseits kommt es infolge der Wachstumshemmung auf den Follikel zu einer gewissen östrogenen Wirkung, die, trotzdem ein Teil dieser 19-Norsteroiden zu Östrogenen abgebaut wird und zudem noch Östrogene zugesetzt sind, nur unvollständig kompensiert wird und zu einer regressiven Wirkung auf die Drüsenepithelien führen kann. Das histologische Bild des Endometrium ist das Produkt dieser verschiedenen Wirkungskomponenten. Dabei muß berücksichtigt werden, daß durch den Abbau der 19-Norsteroiden wirksame Stoffe entstehen können, die ihrerseits einen Einfluß auf das Endometrium entfalten. Dementsprechend ist das histologische Bild auffallend mannigfaltig und stark wechselnd. Es muß in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß dieser Effekt auf das Endometrium zusammen mit der progestagenen Veränderung des Zervikalschleims an sich schon konzeptionslos verhindernd wirkt.

Die Kontrolle der ovulationshemmenden Wirkung erfolgt, abgesehen von der Reduktion der Schwangerschaftsrate, an Hand der Endometriumbiopsie, des Vaginalabstrichs und speziell der Pregnandiolausscheidung, da diese 19-Nortestosterone nicht zu Pregandiol abgebaut werden. Dabei ist nach dem oben Gesagten nicht erstaunlich, daß nicht eine 100%ige Aufhebung des gestagenen Einflusses auf das Endometrium und den Vaginalabstrich gefunden wird, wie aus einer Zusammenstellung von Rock [45] hervorgeht. Anlässlich von Laparotomien konnten bei Explorandinnen, die unter Enovid-Medikation standen, weder makroskopisch noch mikroskopisch [27] in den aus anderweitiger Ursache entfernten Ovarien Zeichen stattgehabter Ovulation nachgewiesen werden.

Es erhebt sich die Frage, auf welchem Wege die 19-Norsteroiden die Ovulationshemmung bewirken, ob indirekt über Hypophyse-Zwischenhirn oder direkt auf das Ovar. Die Beantwortung wird dadurch erschwert, daß bis heute die wirksamen Stoffgruppen noch nicht bekannt sind. Die Beobachtung, daß z. B. Norethisteron und speziell Norethynodrel bei parenteraler Applikation wesentlich weniger wirksam sind, weist darauf hin, daß diese Progestagene bei peroraler Aufnahme in stärker wirksame Stoffe umgewandelt werden.

Zugunsten einer direkten Wirkung auf das Ovar sprechen die Untersuchungen von Matsumoto und Kurisaki [28], die bei hypophysektomierten Ratten unter Methyl- und Äthyltestosteronmedikation eine verminderte Ansprechbarkeit der

Ovarien auf PMS fanden. Auch die Tierversuche von Pincus [41, 43] — er verabfolgte die 19-Norsteroidoide erst nach der Paarung der Tiere — sprechen, wie Sturgis [55] betont, im Sinne eine peripheren Wirkung, indem die Ovulationshemmer dadurch jeweils höchstens 10 Stunden Zeit hatten, um die Ovulation zu verhindern. Außerdem weisen auch die Befunde von Vasicka [62], der nach Enovid eine vermehrte Zahl atretischer Follikel in den Ovarien fand, auf eine direkte ovarielle Wirkung hin. Es ist in diesem Zusammenhang daran zu erinnern, daß einige Steroide mitosehemmend, andere mitosefördernd wirken, so daß ein diesbezüglicher Einfluß der Norsteroidoide auf die Eizelle nicht außer acht gelassen werden darf. Die Ergebnisse von Vasicka [62] stehen allerdings im Gegensatz zu entsprechenden Befunden von Thornton [60], der in großen, sehr sorgfältigen Untersuchungen auch nach 20 Enovidzyklen statistisch keine Verminderung der Zahl der Primordialfollikel feststellen konnte.

Andererseits konnte Suchowsky [56] an Ratten und Kaninchen zeigen, daß die blockierende Wirkung der progestagenen Steroide auf die kupfersulfatinduzierte Ovulation dieser Tiere über hypothalamische Kerngebiete verläuft. Eine Zerstörung des Nucleus hypothalamicus lateralis (c-Zone) hebt diese Hemmwirkung auf. Auch die Aufhebung des sog. Hohlweg-Effektes und die Hemmung des Hodenwachstums bei jugendlichen Rattenmännchen sprechen im Sinn einer zentral hypophysär-diencephalen Bremswirkung.

Die Resultate bezüglich der Gonadotropinausscheidung unter Norsteroiden sind widersprechend. Während Pincus [zit. 45], Saunders u. Mitarbeiter [50], Epstein u. Mitarbeiter [10], Martin und Cunningham [26], Rosenberg und Engel [47] sowie Buchholz, Nocke und Nocke [6] eine verminderte Gonadotropinausscheidung feststellten, fanden Lorraine [23], Heller [18], Matsumoto u. Mitarbeiter [28], Nemoto u. Mitarbeiter [34], Fugii u. Mitarbeiter [12], Nelson und Patanelli [33], Apostolakis und Napp [2] wie auch wir keine signifikante Abnahme. Interessanterweise kam es bei unseren in der Menopause stehenden Probandinnen unter Northisteronazetat zu einem vorübergehenden Verschwinden der Ausfallserscheinungen.

Von Bedeutung sind im Zusammenhang mit den verschiedenen Resultaten bezüglich der Gonadotropinausscheidung Beobachtungen von Nelson und Patanelli [33] an männlichen Ratten. Seit den Untersuchungen von McArthur, Ingersoll und Worcester [24], die von Taymor [58] bestätigt wurden, wissen wir, daß im normalen Zyklus kurz vor und während der Ovulation die LH-Ausscheidung vermehrt ist. Wie nun Nelson und Patanelli [33] zeigen konnten, wird bei der männlichen Ratte zur Aufhebung der unter LH-Wirkung stehenden inkretorischen Funktion des Hodens nur halb soviel des 19-Nortestosteron benötigt wie zur Sistierung der unter FSH-Wirkung stehenden Spermio-genese. Da die Ovulation von einem bestimmten Verhältnis von FSH/LH abhängig ist, genügt schon eine geringgradige Veränderung der LH-Ausschüttung, um die Ovulation zu verhindern. Es ist denkbar, daß diese unter Umständen nur wenig verminderte LH-Produktion die Gesamtmenge der Gonadotropine nicht wesentlich beeinflusst, so daß die unterschiedlichen Ergebnisse dadurch ihre Erklärung fänden.

Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen müssen wir somit annehmen, daß die Norsteroidoide sowohl zentral wie auch direkt peripher angreifen.

Die ersten und bis heute größten praktisch-klinischen Erfahrungen mit den 19-Norsteroiden bezüglich temporärer Sterilisierung der Frau hat der Arbeitskreis um Pincus [42] in den Großversuchen im überbevölkerten Westindien gesammelt. Sie verwendeten ausschließlich das Enovid, ursprünglich mit 10 mg des Prostagin pro Tablette, später mit 5 mg und 2½ mg. Die Resultate bezüglich Ovulationshemmung waren mit allen drei Dosierungen ungefähr dieselben, wobei mit abnehmender Dosierung die Unverträglichkeitserscheinungen abnahmen, die Zahl der Durchbruchsblutungen jedoch anstieg. Die Medikation erfolgte derart, daß vom 5. Zyklustag an täglich eine „Pincuspille“ während 20 Tagen eingenommen wurde. Dieses Pincuschema gilt prinzipiell für alle heute verwendeten oralen Antikonzipientia. Durchbruchsblutungen im Sinn von Schmierblutungen werden durch Verdoppelung

der Dosis zum Stehen gebracht; bei solchen in Mensesstärke soll die Medikation abgesetzt und nach 5 Tagen wieder ein neuer Zyklus begonnen werden. Die Abbruchblutung erfolgt bei einer Dosierung von 5 mg täglich 2 bis 3 Tage nach Absetzen der Tabletten, so daß eine Zyklusdauer von 26 bis 27 Tagen resultiert. Die Blutungsintensität ist in der Regel geringer als vor der Medikation. Beginn und Ende der Blutung sind zumeist scharf umschrieben. Wenn die Abbruchblutung infolge okkulten Regression des Endometrium ausbleibt, so muß nach 6 Tagen erneut mit der Tabletten-einnahme begonnen werden, da in 70% der Fälle 10 bis 14 Tage nach Absetzen der Tabletten wieder eine Ovulation eintritt. Eine sekundäre Amenorrhoe infolge okkulten Regression des Endometrium wird nach Enovid in etwa 2% [42, 45] der Fälle, nach Anovlar in 2,5% beobachtet [29].

Die Untersuchungen von Pincus [42] in Haiti und Puerto Rico haben im Frühjahr 1956 begonnen, so daß bis heute eine Beobachtungszeit von gut 6 Jahren vorliegt. Pincus und Mitarbeiter [45] orientierten 1958 erstmals zusammenfassend über die Ergebnisse bis August 1957, Rock [45] bis November 1958 und Pincus [42] bis Oktober 1959 (entsprechend 16 250 Zyklen oder 1250 Frauenjahren). Cook, Gamble und Satterthwaite [8] berichteten zuletzt über einen Teil der Untersuchungen von April 1957 bis Februar 1960, wobei sie über Beobachtungen an 550 Frauen entsprechend 518 Frauenjahren verfügen. Die Ergebnisse der 3 Berichte entsprechen sich weitgehend und ergeben zusammenfassend folgendes Bild: Bei einem Durchschnittsalter der Probandinnen von 28 Jahren wurde unter Enovideinnahme die Schwangerschaftsrate, bezogen auf 100 Jahre Verheiratung, um 96%, nämlich von 61,2 auf 2,7 gesenkt (s. Tab. III). In diesen Zahlen sind auch diejenigen Frauen mit eingeschlossen, welche die Tabletten nicht regelmäßig eingenommen hatten, wobei er-

Tabelle III. Beeinflussung der Fertilität mit Enovid: mittleres Alter der Probandinnen und Schwangerschaftsrate vor und während der Medikation (nach J. Rock 1961)

Projekt	mittl. Alter (Jahre)	Schwangerschaftsrate pro 100 „Frauenjahre“			% Reduktion	
		Vor der Medikation		Während der Medikation	bezüglich Schwangerschaften	bezüglich Fertilität
		Heiratsjahre	Expositionsjahre			
San Juan . . . . .	27,2	60,9	244	3,2	95	98,7
Humacao-R . . . . .	26,9	68,0	272	0,9?	99	99,7
Humaco-P . . . . .	28,4	55,8	222	2,0	2,0	99,1
Haiti . . . . .	30,7	60,2	241	3,4	95	98,6
	28,0	61,2	246	2,7	96	98,9

wartungsgemäß die Zahl der Schwangerschaften mit der Anzahl der weggelassenen Tabletten ansteigt. Eindrücklich ist ein Vergleich dieser Ergebnisse mit der Wirksamkeit anderer antikonceptioneller Maßnahmen bei derselben Bevölkerung (s. Tab. IV).

Tabelle IV. Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der kontrazeptiven Methode

Kontrazeptive Methode	Schwangerschaftsrate pro 100 Jahre Verheiratung
ohne Mittel . . . . .	61,2
Kondom . . . . .	28
Pessar und Gelee . . . . .	34
Gelee oder Crème ohne Pessar . . . . .	36
Schaumtabletten . . . . .	38
Kontrazeptive Ovula . . . . .	42
Enovid . . . . .	2,7

Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der kontrazeptiven Methode.

Dieselbe effektive Ovulationshemmung wurde auch mit Anovlar erzielt, wie *Mears* und *Grant* [29] in einer Untersuchungsreihe an 166 Frauen mit 1023 Zyklen kürzlich berichten konnten.

Die praktische Bedeutung eines Präparates hängt aber nicht ausschließlich von seiner therapeutischen Wirksamkeit ab, sondern auch von seinen Nebenwirkungen. Diese sind bei den verschiedenen Präparaten relativ groß, wobei aber immer betont werden muß, daß mit fortschreitender Medikation die Zahl der Nebenerscheinungen abnimmt. Durchbruchblutungen konnten bei *Enovid* (5 mg) in 2,4% der Zyklen [8], bei *Anovlar* in 4 bis 5,1% [29, 38] beobachtet werden. 71% der Probandinnen klagten in den *Pincus*-Versuchen über gastro-intestinale Störungen wie Kopfweh, Schwindel und chloasmaähnliche Pigmentierungen der Gesichtshaut. 22 bis 27% lehnten wegen dieser Beschwerden jegliche weitere Tabletteneinnahme ab. Im Beobachtungsgut von *Tyler* [61], das amerikanische Frauen umfaßt, weigerten sich sogar 66% der Probandinnen, die Tabletten wegen der erwähnten Nebenerscheinungen weiter einzunehmen. Beim *Anovlar* wie auch beim *Lyndiol* scheint nach unseren und anderen Erfahrungen die Zahl und Intensität der Nebenerscheinungen geringer zu sein. So fanden z. B. *Mears* und *Grant* [29] im ersten Behandlungszyklus mit *Anovlar* in 25% der Fälle Nausea, die aber nicht so ausgeprägt war, daß sie zum Abbruch der Behandlung geführt hätte. Bei unseren Probandinnen standen vor allem die starken Kopfschmerzen nach Absetzen von *Anovlar* im Vordergrund, eine Beobachtung, die auch *Peeters* und Mitarbeiter [38] machten. Beim einzigen Fall von Epilepsie unter unseren Explorandinnen mußte die *Anovlar*-Behandlung wegen Zunahme der Anfälle abgesetzt werden. *Hauser* [17] machte bei 2 Fällen von Epilepsie mit *Lyndiol* dieselbe Erfahrung. Die Libido wird unter *Anovlar*, wahrscheinlich wegen Fortfall der Schwangerschaftsangst, in der Mehrzahl gesteigert.

Einzelne Untersucher berichten über cholestatische Leberveränderungen nach längerer Einnahme von Norsteroiden im Gegensatz zu *Rock* [45], der nach bis 2½ Jahre dauernder ununterbrochener *Enovide*-Einnahme in keinem Fall Zeichen einer gestörten Leberfunktion oder Blutveränderung beobachten konnte.

Durch die Untersuchungen von *Brichant* u. Mitarbeiter [5] wissen wir, daß Äthyltestosteron die Cortisol-synthese herabsetzt, und aus Tierversuchen geht hervor, daß eine länger dauernde Norsteroidmedikation das Gewicht der Nebennierenrinde herabsetzt.

Ein weiterer Punkt, der noch der Abklärung bedarf, betrifft die Frage nach einem eventuellen Kausalzusammenhang zwischen Thromboembolie und Norsteroid-einnahme. So wurde in den USA unter mehr als einer Million Frauen, die *Enovid* einnahmen, 28 Fälle von Thromboembolie beobachtet, darunter 5 Fälle mit tödlicher Lungenembolie. 4 analoge Fälle, darunter eine tödliche Embolie, wurden in Großbritannien beschrieben, und kürzlich berichteten *McIntyre*, *Phillips* und *Voigt* [25] über zwei weitere Beobachtungen. Es ist bekannt, daß die fibrinolytische Aktivität des Serum hormonal beeinflusst wird. So ist sie in graviditate herabgesetzt [4, 14]; durch Testosteronpropionat wird sie erhöht [11]. Eine Beeinflussung durch Nor-testosteron ist deshalb denkbar; entsprechende Untersuchungen fehlen unseres Wissens bis heute. Bis dahin sollte man mit der Konstruktion eines Kausalzusammenhanges zwischen Thromboembolie und Norsteroid-einnahme zurückhaltend sein, denn die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen zeitlichen Zusammentreffens mit irgendeiner Erkrankung steigt mit der Zunahme des Verbrauchs zwangsläufig.

Eine andere bedeutungsvolle Frage ist, ob diese Steroide bei längerer Anwendung karzinogen 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. *Schermund* und *Napp* [51] stellen tiereperimentell eine Hemmung des Karzinom- oder Sarkomwachstums unter Norsteroid-einwirkung fest, ohne aber eine Lebensverlängerung der Tiere zu bewirken. Zuverlässig wird sich die Frage nach der karzinogenetischen Wirkung der Norsteroide erst in 20 Jahren beantworten lassen.

Wie wir bereits erwähnten, ist es noch nicht sicher, ob eine längere Norstosteronbehandlung nicht zu einer anatomischen Schädigung des Ovar führt; auch ist noch nicht eindeutig entschieden, ob durch eine über Jahre dauernde Ruhigstellung des Ovar nicht doch funktionelle ovarielle Störungen zu erwarten sind. So beobachteten Garcia u. Mitarbeiter [13] nach bis 9monatiger Enovidbehandlung bei Endometriose nach Absetzen im ersten Zyklus schon bei 70% im zweiten Zyklus bei 100% der Frauen wieder eine Ovulation. Dabei dauerte der erste Zyklus nach Absetzen der Behandlung 36 Tage, die übrigen waren wieder von der vorhergehenden Dauer von 28 Tagen. Ebenso berichten Cook u. Mitarbeiter [8], daß von 134 Frauen, die Enovid während 7 bis 33 Monaten eingenommen hatten, 106, das sind 79%, innerhalb von 4 Monaten nach Absetzen der Medikation gravid wurden. Andererseits fand Rock [45] bei 84 Frauen mit einer Behandlungsdauer von bis zu 34 Zyklen nach Absetzen der Enovideinnahme eine verminderte Schwangerschaftsrate gegenüber vorher. Allerdings kann es sich nur um eine scheinbare Verminderung handeln, bedingt durch die kurze Beobachtungszeit.

Wie Cook u. Mitarbeiter [8] betonen, konnte bei diesen 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 dürfte jedoch interessant sein, den hormonalen Status und die Fertilität dieser Kinder in 20 Jahren zu verfolgen.

Es erhebt sich hier eine weitere praktisch wichtige Frage, nämlich die, ob durch die Verabfolgung von Norsteroiden in graviditate möglicherweise der Fetus geschädigt wird [44]. Tatsächlich konnten Allen und Wu [1] an Ratten eine abortive Wirkung von ANT nachweisen. Ferner zeigten Mey und Scheid [30], daß nach Verabfolgung von total 5,5 mg ANT vom 16. bis 19. Tag der Gravidität 84% der weiblichen Feten bei Meerschweinchen virilisiert waren. Suchowsky und Junkmann [57] konnten diese Ergebnisse an Ratten im wesentlichen bestätigen, 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 Fetus vor. So berichteten Carpentier [7], Grumbach, Ducharme und Moloshok [15], Jolly [20], Thomsen und Napp [59], Moncrieff [32] sowie Wilkins [63, 64, 65] über zahlreiche Fälle von ausgesprochener Virilisierung des weiblichen Fetus nach Verabreichung 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.

Fassen wir zusammen, so muß betont werden, daß, nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse, mehrere wichtige Fragen, speziell bezüglich einer eventuellen Schädigung bei länger dauernder Norsteroidverabfolgung, nicht beantwortet werden können.

Diese Tatsache verpflichtet uns, bestimmte Richtlinien bezüglich der Anwendung dieser differenten Hormone aufzustellen und einzuhalten. Wir sehen diese, wie schon früher erwähnt [52] darin, daß

1. diese oralen Ovulationshemmer **rezeptpflichtig** sind, wobei das betreffende Hormon nur jeweils für 2 bis 3 Monate rezeptiert werden soll, damit die Patientin in ärztlicher Kontrolle bleibt.
2. Schwangerschaft, Leberleiden und Status nach thromboembolischen Erkrankungen stellen **Kontraindikationen** dar.
3. Nach Geburten Beginn der Behandlung erst nach der ersten Blutung, um die Verabfolgung während einer eventuell erneuten Schwangerschaft zu vermeiden.
4. Ununterbrochene Behandlung während **maximal 12 Monaten**. Vor Wiederbeginn einer neuen Behandlung sollten mindestens drei spontane Ovulationen abgewartet werden.

Sicher sind die Akten über die erwähnten hormonalen Antikonzipientia noch nicht geschlossen; als ideal können sie nicht bezeichnet werden. Bereits sind gewisse Deri-

vate des natürlich vorkommenden Progesteron, das  $\Delta 6, 6$ -Methylazetoxyprogesteron (s. Tab. II) und das  $\Delta 6, 6$ -Chlorazetoxyprogesteron in klinischer Erprobung, nachdem sie sich im Tierversuch als wirksame Ovulationshemmer erwiesen haben. Entsprechend ihrer Struktur sind sie uns als Therapeutikum für die Frau a priori sympathischer. Die erst seit einigen Monaten damit gesammelten klinischen Erfahrungen sind noch zu klein, als daß daraus irgendwelche bindenden Schlüsse gezogen werden könnten.

### Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden vorerst die theoretischen Grundlagen der Ovulationshemmung mittels der Norsterioide diskutiert. Die praktisch-klinischen Erfahrungen mit den Kombinationspräparaten Enovid und Anovlar bezüglich temporärer Sterilisierung der Frau werden besprochen. Auf deren Nebenwirkungen und auf die möglichen Gefahren einer Langzeitbehandlung wird hingewiesen. Es werden Richtlinien bezüglich deren Anwendung aufgestellt.

### Schrifttum

1. Allen, W. M., und D. H. Wu, Fertility and steril. **10** (1959) 424. — 2. Apostolakis, M., und H. J. Napp, Acta endocr. **35** (1960) 51, 468. — 3. Bickenbach, W., und E. Paulikovic, Zbl. Gynäk. **68** (1944) 153. — 4. Biezenski, J. J., und H. C. Moore, J. Clin. Path. **11** (1958) 306. — 5. Brichtant, J., M. L. Brichtant, P. Ducommun, E. Engel, und A. M. Riordel, Schweiz. med. Wschr. **88** (1958) 236. — 6. Buchholz, R., L. Nocke und W. Nocke, Geburtsh. u. Frauenhk. **22** (1962) 920. — 7. Carpentier, P. J., Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. Obst. **23** (1958) 137. — 8. Cook, H. H., C. J. Gamble und A. P. Satterthwait, Amer. J. Obstetr. Gynec. **82** (1961) 437. — 9. Crosson, J. W., Fertility and steril. **10** (1959) 361. — 10. Epstein, J. A., H. S. Kupperman, und A. Cutler, Ann. N. Y. Acad. Sc. **71** (1958) 560. — 11. Fearnley, G. R., und R. Chakrabarti, Lancet **2** (1962) 128. — 12. Fugii, K., und S. Hashiguchi, zit. Matsumoto, S., u. a. Geburtsh. u. Frauenhk. **20** (1960) 250. — 13. Garcia, R. C., G. Pincus und J. Rock, Amer. J. Obstetr. Gynec. **75** (1958) 82. — 14. Gillman, T., S. S. Naidoo und M. Hathorn, Lancet **2** (1959) 70. — 15. Grumbach, M. M., J. R. Ducharme und R. E. Moloshok, J. Clin. Endocr. **19** (1959) 1369. — 16. Haberlandt, L., Münch. med. Wschr. **68** (1921) 1557. — 17. Hauser, G. A., mündl. Mitteilung. — 18. Heller, C. G., Proc. Symp. on 19-Norprogestional steroids, p. 97, Searle Research Lab. 1957. — 19. Inhoffen, H. H., und W. Hohlweg, Naturwiss. **26** (1938) 96. — 20. Jolly, H., Proc. Roy. Soc. Med., London **52** (1959) 300. — 21. Katsh, S., Amer. J. Obstetr. Gynec. **78** (1959) 276. — 22. Kistner, R. W., Postgraduate M. **24** (1958) 505; Amer. J. Obstetr. Gynec. **264** (1958) 278. — 23. Loraine, J. A., Acta endocr. **35** (1960) Suppl. 50, 85. — 24. McArthur, J., F. Ingersoll und J. Worcester, J. Clin. Endocr. **18** (1958) 1202. — 25. McIntyre, N., M. J. Phillips und J. C. Voigt, Brit. Med. J. Oct. **20** (1962) 1029. — 26. Martin, L., und K. Cuningham, J. Clin. Endocr. **20** (1960) 529. — 27. Matsumoto, S., T. Ito und S. Inoue, Geburtsh. u. Frauenhk. **20** (1960) 250. — 28. Matsumoto, S., und K. Kurisaki, zit. S. Matsumoto u. a., Geburtsh. u. Frauenhk. **20** (1960) 250. — 29. Mears, E., und E. C. G. Grant, Brit. Med. J. **15** (1962) 5297. — 30. Mey, R., und H. Scheid, Geburtsh. u. Frauenhk. **19** (1959) 783. — 31. Möller-Christiansen und Fons-Beck, Endokrinologie, Leipzig **23** (1940) H. 3. — 32. Moncrieff, A., Lanet **2** (1958) 267. — 33. Nelson, W. O., und D. J. Patanelli, Acta endocr. **35** (1960) Suppl. 51, 455. — 34. Nemoto, T. u. a., World Obstetr. Gynec. (Jap.) **10** (1958) 1254. — 35. Papanicolaou, G., J. Amer. Med. Ass. **86** (1926) 1422. — 36. Parkes, A. S., Lancet **2** (1953) 1285. — 37. Parkes, A. S., J. Reprod. Fertil. **3** (1962) 159. — 38. Peeters, F., M. van Roy und H. Oeyen, Geburtsh. u. Frauenhk. **20** (1960) 1306. — 39. Philipps, M. J., Amer. J. Physiol. **119** (1937) 623. — 40. Pincus, G., Acta endocr. Suppl. **27** (1956) 18. — 41. Pincus, G., M. Chang, M. Zarrow, E. Hafez und A. Merrill, Endocrinology **59** (1956) 695. — 41 a. Pincus, G., und Mitarbeiter, Amer. J. Obstetr. Gynec. **75** (1958) 1333. — 42. Pincus, G., Acta endocr. **34** (1960) Suppl. 48, 50, Symp. 7, 135. — 43. Pincus, G., und P. Merrill, Control of ovulation, Oxford 1961, 37. — 44. Plotz, H. J., Geburtsh. u. Frauenhk. **22** (1962) 73. — 45. Rock, J., Control of ovulation, Oxford 1961. — 46. Rock, J., C. R. Garcia und G. Pincus, Report of the proceedings of the 6th internat. Conference on planned parenthood, Febr. 1959, 212, New Delhi, India. — 47. Rosenberg, E., und I. Engel, J. Clin. Endocr., **20** (1960) 1576. — 48. Sanyal, S. N., und S. Ghosh, Acta endocr. **1956** Suppl. 28, 83. — 49. Sanyal, S. N., J. Indian Med. Ass. **35** (1960) 552. — 50. Saunders, F. J., und V. A. Drill, Ann. N.Y. Acad. **71** (1958) 516. — 51. Schermund, H. J., und J. H. Napp, Geburtsh. u. Frauenhk. **52** (1962) 83. — 52. Schreiner, W. E., Z. Praev. med. **7** (1962) 507. — 53. Segal, S. T., und W. O. Nelson, Proc. Soc. exper. Biol. Med. N.Y. **98** (1958) 431. — 54. Seliger, H., Therap. Gegenw. **92** (1953) 414. — 55. Sturgis, S. H., Control of ovulation Oxford 1961, 52. — 56. Suchowsky, G., Med. Mitt. Schering-Kahlbaum, Berlin **3** (1960) 116. — 57. Suchowsky, G., und K. Junkmann, Geburtsh. u. Frauenhk. **20** (1960) 1019. — 58. Taymor, M. L., Fertility and steril. **10** (1959) 212. — 59. Thomsen, K., und J. H. Napp, Geburtsh. u. Frauenhk. **20** (1960) 508. — 60. Thornton, R. R., Control of ovulation, Oxford 1961, 237. — 61. Tyler, G. T., J. Amer. Med. Ass. **175** (1961) 225. — 62. Vasicka, A., Control of ovulation, Oxford 1961, 52. — 63. Wilkins, L., H. W. Jones, G. H. Holman und R. S. Stempf, J. Clin. Endocr. Metab. **18** (1958) 559. — 64. Wilkins, L., J. Amer. Med. Ass. **172** (1960) 1028.

Anschr. d. Verf.: Univ.-Frauenklinik, Zürich (Schweiz), Kantonsspital