

DIE MEDIZINISCHE WELT



Schriftleitung: Prof. Dr. E. Volhard · Prof. Dr. P. Matis · Dr. F. Knüchel

Nr. 9/1965

Beirat: R. Ammon, Homburg/Saar · K. J. Anselmino, Wuppertal · C. E. Benda, Boston · W. Berblinger, Muri-Bern · H. E. Bock, Tübingen · H. Boeminghaus, Düsseldorf · H. Bürkle de la Camp, Dottingen ü. Freiburg i. Br. · W. Dick, Tübingen · A. W. Fischer, Kiel · A. Fleckenstein, Freiburg/Br. · M. R. Francillon, Zürich · H. A. Gottron, Mainz · R. Gross, Köln · W. H. Hauss, Münster/Westf. · F. Hoff, Frankfurt · O. Hug, München · D. Jahn, Nürnberg · W. Kikuth, Düsseldorf · H. Kleinschmidt, Honnef/Rh. · F. Koller, Basel · L. Lendle, Göttingen · Th. Naegeli, Tübingen · R. Nissen, Basel · E. Rehn, Freiburg/Br. · F. Rintelen, Basel · H. Roemer, Tübingen · W. Sandritter, Gießen · H. Schoen, Karlsruhe · H. Schulten, Köln · W. Staehler, Tübingen · A. Sturm, Wuppertal · E. A. Zimmer, Bern

FORTBILDUNG

Klinische Grundlagen der hormonalen Ovulationshemmung

Aus der Univ.-Frauenklinik Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. H. Limburg)
Priv.-Doz. Dr. G. HEINEN

Die medikamentöse Ovulationshemmung und ihre Problematik stellt heutzutage sowohl im wissenschaftlichen als auch im allgemein-medizinischen Bereich eines der aktuellsten und interessantesten Gebiete dar. Insbesondere haben die letzten Fortschritte auf dem Gebiet der hormonalen Ovulationshemmung in praktischer Hinsicht die Möglichkeiten der gynäkologischen Hormontherapie außerordentlich bereichert, sowohl zum Zwecke der temporären Konzeptionsverhütung als auch zur Behandlung der verschiedensten Zyklusstörungen und der funktionellen Sterilität der Frau.

I. Die Entwicklung der hormonalen Ovulationshemmung

Bei der medikamentösen Hemmung der Ovulation kommen genuine Steroidhormone bzw. neue synthetische Steroide zur Anwendung, die die Ovulationsauslösung verhindern. Schon lange weiß man, daß die Sexualhormone wie Östrogene, Androgene und Progesteron, wenn sie zu Beginn eines Zyklus und in ausreichend hoher Dosierung verabreicht werden, die Ovulation zu verhüten vermögen.

Östrogene allein sind zu diesem Zweck ungeeignet, weil sie einerseits zu Durchbruchblutungen führen und andererseits eine Leberschädigung und schließlich eine ko-karzinogene Wirkung gefürchtet wird.

Die **Androgene** scheiden wegen ihrer virilisierenden Wirkung aus.

Über die Ovulationshemmung durch das **Corpus luteum-Hormon** berichtete erstmals Haberlandt (9). In seiner im Jahre 1921 veröffentlichten Arbeit „Über die hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers“ er-

brachte er den Nachweis, daß bei Tieren, denen man die Ovarien schwangerer Tiere der gleichen Art — also Ovarien mit einem hohen Progesterongehalt — transplantierte, eine temporäre Ovulationshemmung ausgelöst werden konnte. Danach berichteten v. Massenbach (18) und andere über klinische Untersuchungen, in denen sie die Unterdrückung der Ovulation durch eine im Zyklus früh einsetzende und lang anhaltende parenterale Progesteronbehandlung nachwiesen. Nach den Ergebnissen von Bickenbach und Paulicovics (1) aus dem Jahre 1944 ist hierfür eine tägliche intramuskuläre Dosis von 20 mg Progesteron erforderlich. Die orale Medikation muß dagegen nach Pincus (22) mindestens 300 mg Progesteron täglich betragen, um den gleichen Effekt zu erreichen. Allerdings konnte sowohl die parenterale als auch die orale Progesteronmedikation in der Folge keine praktische Bedeutung erlangen, da in hohem Maße Durchbruchblutungen auftraten und daneben eine derartige Progesteronbehandlung außerordentlich kostspielig war. Erst die Fortschritte der modernen Hormonforschung führten den entscheidenden Wandel in der hormonalen Ovulationshemmung herbei, nachdem Substanzen synthetisiert wurden, die oral verabreicht, eine besonders hohe gestagene Wirksamkeit entfalten und die natürliche Ovulation zu hemmen vermochten.

Obwohl Inhoffen und Hohlweg (11) bereits 1938 über ein von ihnen synthetisiertes und oral wirksames Gestagen, das 17 α -Äthinyltestosteron, berichteten, gelang erst in den letzten 10 Jahren die Herstellung von Steroiden mit hoher Gestagenwirkung. Die pharmazeutische Industrie hat in den letzten Jahren weit über 100 gestagene wirksame Substanzen entwickelt, die jeweils einen unterschiedlichen antigonadotropen, östrogenen, antiöstrogenen, androgenen und anabolen Effekt entfalten.

Im Rahmen der hormonalen Ovulationshemmung interessiert uns ausschließlich diejenige Gestagen-

gruppe, die einen antigonadotropen Faktor aufweist. Hierbei handelt es sich insbesondere um Derivate des 19-Nortestosteron und neuerdings auch um Abkömmlinge des Progesteronmoleküls. Abb. 1 demonstriert die uns in diesem Zusammenhang interessierenden und bekanntesten Derivate des 19-Nortestosteron: das Norethynodrel, das Norethisteronacetat, das Lynoestrenol und das Ethynodiol-Diacetat.

In Abb. 2 sind die bekannten, für die hormonale Ovulationshemmung in Frage kommenden Derivate des Progesteron aufgezeichnet: das Medroxyprogesteron, das Chlormadinonacetat und das Megestrolacetat.

Die alleinige Verabreichung von Progesteron bzw. von modernen progestativen Hormonen in zyklusgerechter Dosierung vom 5. bis 24. Zyklus ist nach den Untersuchungen von Pincus und Mitarbeitern (24) imstande,

die Ovulation zu unterdrücken und einige Tage nach Abschluß der Behandlung eine menstruationsähnliche, hormonelle Entzugsblutung auszulösen. Bald mußte jedoch festgestellt werden, daß sich die ausschließliche Progesteron- oder Gestagenbehandlung nachteilig auf das Endometrium auswirkt und zwar derart, daß nach mehreren behandelten Zyklen die Uterusschleimhaut atrophiert und schließlich die hormonelle Entzugsblutung ausbleibt. Außerdem wurde die reine Gestagentherapie durch eine hohe Rate von Durchbruchsblutungen außerordentlich erschwert. Zur Vermeidung dieser unangenehmen Komplikationen kombinierte man deshalb das Gestagen mit einem oral wirksamen Östrogen, das neben der proliferativen Endometriumwirkung gleichfalls eine ovulationshemmende Wirkung besitzt. Somit konnte bei einem Östrogenzusatz die Gestagendosis des ovulationshemmenden Kombinationspräparates wesentlich niedriger gewählt werden.

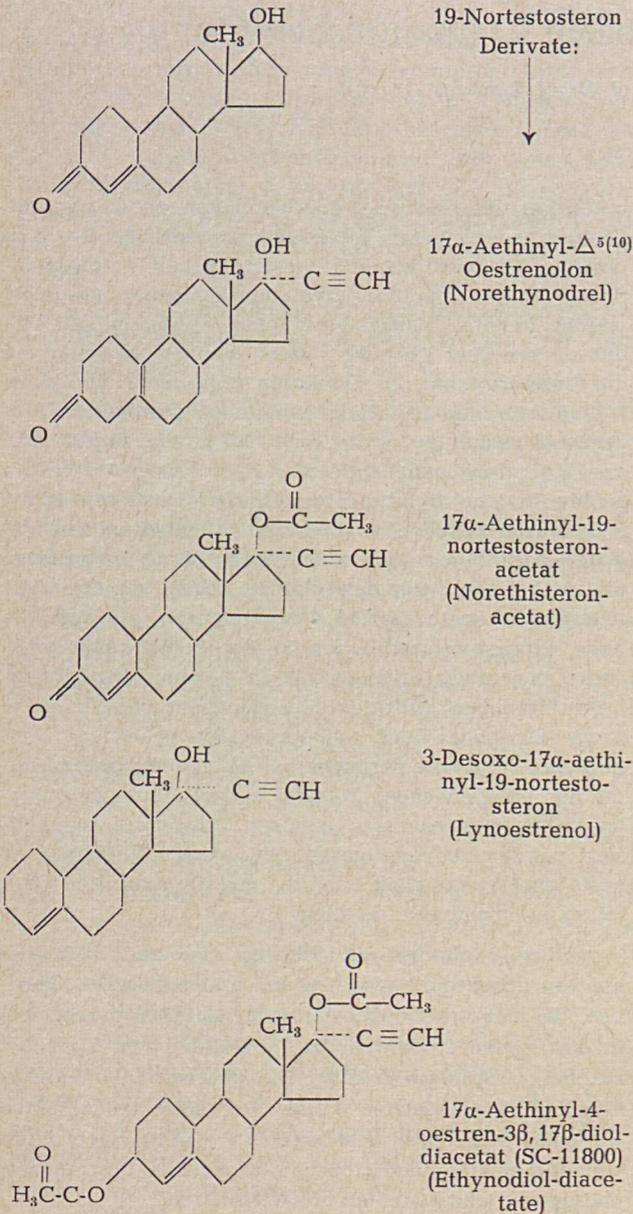


Abb. 1: Die Derivate des 19-Nortestosteron, die für die hormonale Ovulationshemmung von Bedeutung sind.

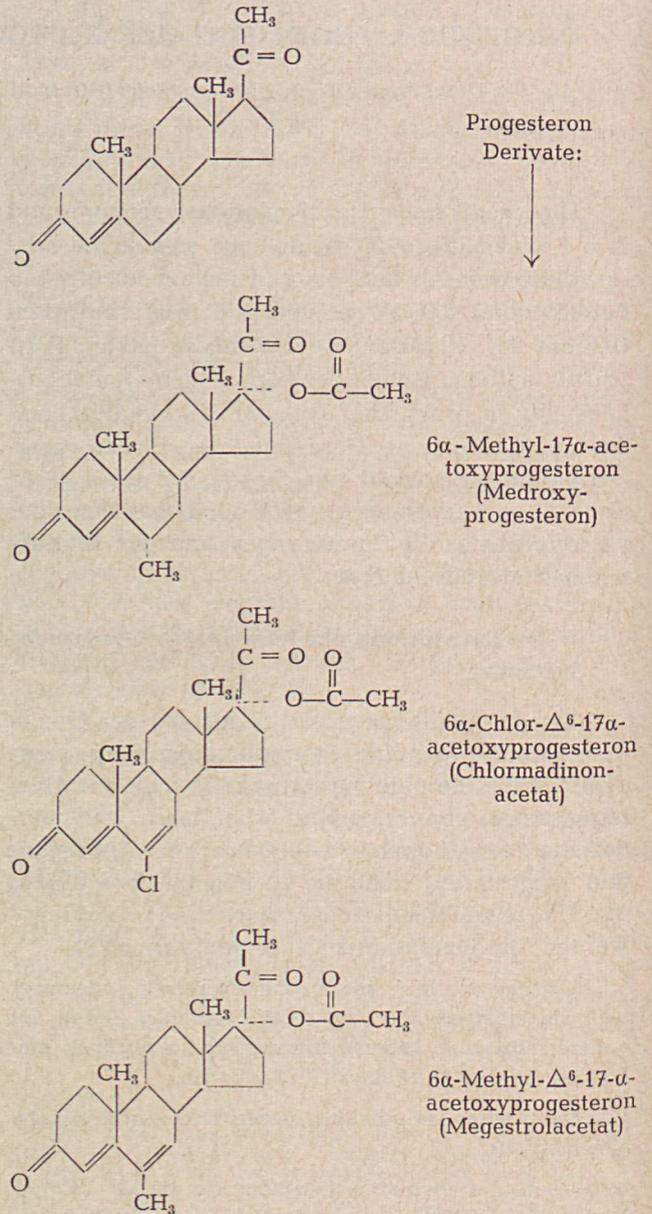


Abb. 2: Die Derivate des Progesteron, die im Rahmen der hormonalen Ovulationshemmung interessieren.

In der Abb. 3 sind die Strukturformeln der heute gebräuchlichsten oral wirksamen Östrogene, das 17 α -Äthinyloestradiol und das Mestranol aufgeführt. Derartige Östrogen-Gestagen-Kombinationen bezeichnen wir als „Ovulationshemmer“. Die klinisch bewährtesten Präparate sind in Tabelle 1 zusammengestellt, ohne daß ein Anspruch auf eine vollkommene Aufzählung der im Handel befindlichen Ovulationshemmer erhoben wird. Außerdem stehen Kombinationen von Chlormadinonazetat mit Aethinyloestradiol bzw. Mestranol im Versuchsstadium.

II. Die Wirkungen der Ovulationshemmer

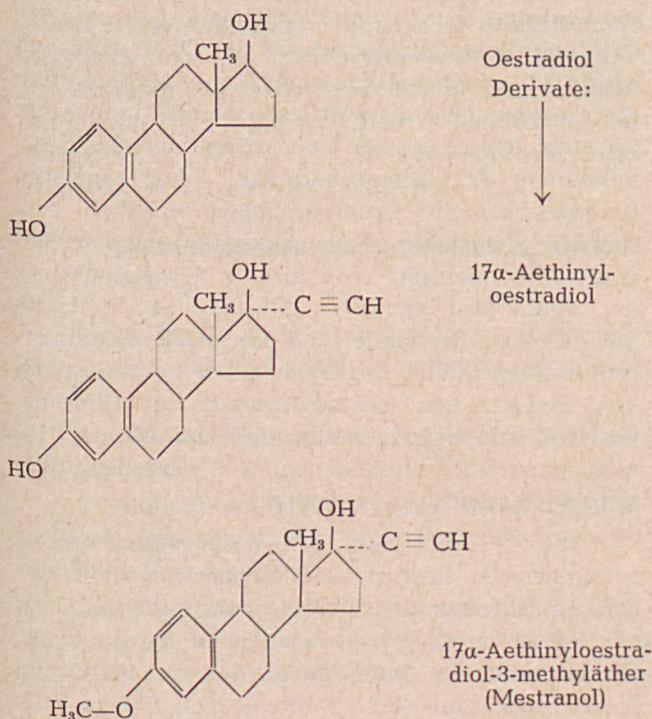
Die Ovulationsunterdrückung läßt sich durch folgende Wirkungen der Ovulationshemmer nachweisen:

1. Die Gesamtgonadotropinausscheidung im Urin ist vermindert.
2. Ein Pregnandiolanstieg in der 2. Zyklushälfte ist nicht vorhanden, da das Gestagen der Ovulations-

Tab. 1: Zusammenstellung der bekanntesten Ovulationshemmer

Name des Präparates	Zusammenstellung pro Tablette	
	Gestagen	+ Oestrogen
1. Enovid (Searle)	9,85 mg Norethynodrel	0,15 mg Mestranol
Enavid (Searle)	5,0 mg Norethynodrel	0,075 mg Mestranol
Conovid E (Searle)	2,5 mg Norethynodrel	0,10 mg Mestranol
2. Ovulen (Searle, Boehringer-Mannh.)	1,0 mg Ethynodiol-Diazetat	0,10 mg Mestranol
3. Anovlar (Schering)	4,0 mg Norethisteronazetat	0,05 mg Aethinyloestradiol
Etalontin (Parke-Davis)	2,5 mg Norethisteronazetat	0,05 mg Aethinyloestradiol
Ortho-Novum (Ortho)	5,0 mg Norethisteronazetat	0,06 mg Mestranol
4. Lyndiol (Organon)	5,0 mg Lynoestrenol	0,15 mg Mestranol
Norazyklin (Ciba)	5,0 mg Lynoestrenol	0,15 mg Mestranol
5. Volidan (Brit. Drug. Hous.)	4,0 mg Megestrolazetat	0,05 mg Aethinyloestradiol
6. Provest (Upjohns)	10,0 mg Medroxyprogesteron (Provera)	0,05 mg Aethinyloestradiol

Abb. 3: Die gebräuchlichsten, oral wirksamen Östradiol-abkömmlinge, die in den Östrogen-Gestagen-Kombinationen Verwendung finden.



hemmer im Gegensatz zum Progesteron nicht als Pregnandiol ausgeschieden wird.

3. Der Anstieg der Basaltemperatur in der 2. Zyklushälfte fehlt. Allerdings besitzen einige Ovulationshemmer einen eigenen thermogenetischen Effekt, so daß dann die Basaltemperatur mit Beginn der Tabletteneinnahme ansteigt und über den Zyklus monophasisch und hypertherm verläuft.

4. Die typischen zytologischen Veränderungen des Vaginalzyklus entfallen.

5. Das Farnkraut- und das Spinnbarkeitsphänomen des Zervixschleims ist in behandelten Zyklen nicht nachweisbar.

6. Im histologischen Bild des Endometrium fehlt die typische prämenstruelle Transformation. Es unterbleibt die volle sekretorische Umwandlung der Drüsen, so daß man von einer sogenannten „starrten Sekretion“ spricht. Allerdings unterscheiden sich die histologischen Endometriumveränderungen je nach der Zusammensetzung des verabreichten Gestagen-Östrogen-Gemisches [Siegel und Heinen (29)].

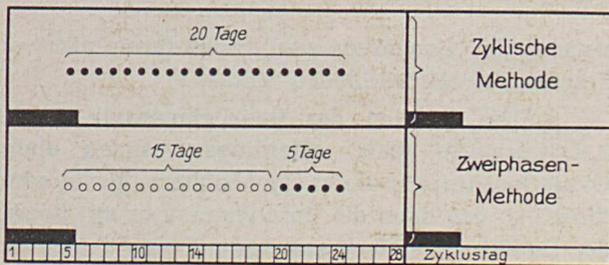
7. Das Fehlen von Corpora lutea bei der operativen oder endoskopischen Besichtigung der Ovarien in der 2. Zyklushälfte und

8. schließlich das Ausbleiben der Konzeption in behandelten Zyklen.

Während uns der Nachweis der hormonalen Ovulationshemmung ohne weiteres gelingt, müssen wir feststellen, daß die eigentlich wirksamen Stoffgruppen bisher noch unbekannt sind. Es besteht ein Hinweis, daß die 19-Nortestosteron-Derivate bei peroraler Verabreichung in stärker wirksame Stoffe umgewandelt werden, da Norethisteron und Norethynodrel parenteral weniger wirksam sind [Richter und Schreiner (26)]. Ob dabei möglicherweise eine Umwandlung des Gestagens in ein Östrogen erfolgt, ist unklar. Jedenfalls möchten wir glauben, daß bei einer niedrigen Gestagendosis der Östrogenanteil des Kombinationspräparates ausschlaggebend für eine sichere Ovulationshemmung ist.

III. Methoden der Ovulationshemmung

Neben der allgemein bekannten, von Pincus inaugurierten zyklischen Methode der Ovulationshemmung, worunter wir die 20tägige Verabreichung des Östrogen-Gestagen-Präparates vom 5. bis 24. Zyklustag verstehen, sind in der letzten Zeit von einigen Autoren [Goldzieher und Mitarb. (8), Kaiser (12)] Versuche mit einer Zweiphasenmethode, der „sequential method“, unternommen worden (Abb. 4). Bei der letzteren erfolgt eine 15tägige Östrogenverabreichung (z. B. Äthinylöstradiol oder Äthinylöstradiol-3-methyläther) vom 5. bis 19. Zyklustag und anschließend eine 5tägige Verabreichung einer Östrogen-Gestagenkombination vom 20. bis 24. Zyklustag.



- = 1 Tabl. Östrogen
- = 1 Tabl. Östrogen - Gestagen - Gemisch

Abb. 4: Die Methoden der hormonalen Ovulationshemmung. Oben die zyklische Methode (Pincus); unten die Zweiphasenmethode (Goldzieher, Kaiser).

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen scheint die Zweiphasentherapie ebenfalls eine sichere Ovulationshemmung zu ermöglichen und außerdem soll unter der Behandlung ein physiologischeres Endometrium resultieren.

IV. Wirkungsmechanismen der Ovulationshemmer

1. Ein besonderes Problem stellt der eigentliche Wirkungsmechanismus der ovulationshemmenden Substanzen dar. Im Vordergrund steht unseres Er-

achtens der zentrale antigonadotrope Effekt dieser Steroide, der sich klinisch durch Gonadotropinbestimmungen eindeutig nachweis enließ. So fanden Buchholz und Mitarb. (4, 5), Kaiser (12) u. a., Kupperman und Epstein (13), Pincus (23), Saunders und Mitarb. (27) in behandelten Zyklen eine signifikante Verminderung der Gesamtgonadotropinausscheidung im Urin. Demgegenüber stellten andere Autoren wie Brown und Mitarb. (3), Loraine und Mitarb. (14), Schreiner (28) u. a. eine unveränderte Gonadotropinausschüttung fest. Die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse dürften zumindest teilweise auf die bekannten Schwierigkeiten exakter Gonadotropinbestimmungen zurückzuführen sein. Außerdem können die einzelnen Gonadotropinfraktionen durch den für die Gesamtgonadotropinbestimmung üblichen Mäuseuterustest naturgemäß nicht erfaßt werden. Dies scheint uns deshalb sehr bedeutungsvoll, weil nach unseren heutigen Kenntnissen die Ovulation von dem Verhältnis FSH/LH abhängig ist. Somit könnte möglicherweise schon eine geringgradige Depression der LH-Exkretion zu einer Ovulationshemmung führen, ohne daß die Gesamtgonadotropine wesentlich vermindert sein müssen. Für einen solchen Mechanismus der ovulationshemmenden Steroide sprechen die tierexperimentellen Untersuchungen von Nelson und Patanelli (20), die feststellten, daß zur Hemmung der LH-Wirkung nur halb soviel 19-Norsteroide erforderlich sind wie zur Hemmung der FSH-Wirkung.

Einen hypophysären Wirkungseffekt lassen auch die interessanten tierexperimentellen Untersuchungen von Haller (10) erkennen, der mit Hilfe des Milzovar-Planimetertestes die Wirkungsweise der Ovulationshemmer überprüfte.

2. Ein zweiter vielfach diskutierter Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer ist die direkte Wirkung dieser Substanzen auf das Ovar. Während einige Untersucher keine signifikante Veränderung der Oozyten unter Ovulationshemmern nachweisen konnten, fanden andere beim Menschen eine Verminderung der Primordialfollikel. Morphologische tierexperimentelle Untersuchungen sprechen zum Teil für [Matsumoto und Kursaki (19)] und zum Teil gegen [Eckstein (6)] eine direkte Ovarialwirkung der ovulationshemmenden Steroide. Andererseits läßt sich nach Staemmler (30) das medikamentös erreichte Ruhestadium des Ovars durch Verabreichung von menschlichen Gonadotropinen unterbrechen, während demgegenüber Lunenfeld und Mitarb. (16) nach ihren Untersuchungen eine direkte Beeinflussung der Keimdrüsen vermuten.

Obwohl somit nach den vorliegenden Untersuchungen der wirkliche Wirkungsmechanismus der ovulationshemmenden Steroide noch nicht endgültig geklärt ist, möchten wir annehmen, daß wohl im Vordergrund die antigonadotrope Hemmwirkung dieser Substanzen steht, während eine direkte Wir-

kung auf die Keimdrüsen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

3. Neben dem vielfach diskutierten hypophysären und ovariellen Wirkungsmechanismus scheinen für das Zustandekommen der temporären Sterilität die Endometriumveränderungen eine gewisse Rolle zu spielen. Ebenso wie Maqueo und Mitarb. (17) konnten wir [Siegel und Heinen (29)] in über 120 Endometriumbiopsien an verschiedenen Zyklustagen und bei Verabreichung verschiedener Ovulationshemmer feststellen, daß im allgemeinen alle Präparate zu einer frühen Sekretion führen, die von einer Drüseninvolution, einem späteren Stromaödem und einer gelegentlichen Pseudodezidua-Bildung gefolgt ist. Dabei wird die Drüsenregression als anti-östrische Wirkung der Gestagenkomponente des Präparates gewertet, die auch durch den Östrogenzusatz nicht kompensiert werden kann.

Im einzelnen finden sich nach Verabreichung ovulationshemmender Substanzen recht unterschiedliche histologische Effekte am Endometrium, die naturgemäß abhängig sind vom Präparat, von der verabreichten Dosis, von dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes und natürlich von der individuellen Ansprechbarkeit der Probandin. Die erheblichen regressiven Erscheinungen am Endometrium lassen es durchaus verständlich erscheinen, daß für ein befruchtetes Ei unter einer ovulationshemmenden Behandlung keine ideale Implantationsmöglichkeit bestehen würde.

4. Daneben sollte der für das Zustandekommen der Antikonzeption nicht unbedeutende Zervixfaktor in Erwägung gezogen werden und noch eingehender untersucht werden. Da unter der ovulationshemmenden Behandlung das Farnkraut- und Spinnbarkeitsphänomen des Zervixschleims fehlt bzw. herabgesetzt ist, muß mit einer biochemischen Veränderung des Zervixsekretes gerechnet werden, wodurch unter Umständen das Penetrationsvermögen der Spermien im Zervixschleim gestört wird. Entsprechende Untersuchungen, die zur Klärung dieser Fragestellung beitragen sollen, werden zur Zeit mit Hilfe der Penetrationsteste bei uns durchgeführt.

V. Die Indikationen zur hormonalen Ovulationshemmung

Wann sind nun die ovulationshemmenden Substanzen angezeigt? Zweckmäßigerweise unterscheiden wir:

1. Indikationen bei Frauen mit normaler Ovarialfunktion und
2. Indikationen bei Frauen mit bestimmten hormonalen Dysregulationen und bestimmten gynäkologischen Erkrankungen.

Die erste Gruppe umfaßt ausschließlich die temporäre hormonale Sterilisierung der Frau mit dem Ziel der Konzeptionsverhütung. Nachdem der Ar-

beitskreis von Pincus im Frühjahr 1956 in den über-völkerten Gebieten von Haiti und Puerto-Rico mit umfassenden Untersuchungen über die kontrazeptive Wirkung des ältesten Ovulationshemmers Enovid begonnen hatte, wurde bald nach den ersten Erfolgsstatistiken in vielen über-völkerten Ländern die medikamentöse Ovulationshemmung zur amtlich sanktionierten Methode der Konzeptionsverhütung erklärt.

Wenn das Problem der modernen Kontrazeption sowohl in der Fach- als auch in der Laienpresse zu ersten Diskussionen Anlaß gibt, so sei daran erinnert, daß die Empfängnisverhütung keineswegs ein Novum unseres Zeitalters darstellt. Bereits in den alten medizinischen Schriften der Ägypter, vor nunmehr viertausend Jahren, sind Gedankengänge über die temporäre Sterilisierung der Frau zu finden. Die Indianer kannten den Steinsamen als Kontrazeptivum; in Südostasien sind die mehr oder weniger wirkungsvollen kontrazeptiven Effekte der Felderbse und der Zitrusrindenextrakte seit langem bekannt.

Andererseits stellt heute die drohende „Bevölkerungsexplosion“ ein sehr ernstes bevölkerungspolitisches Problem dar. So ist bei dem gegenwärtigen täglichen Geburtenüberschuß von 140 000 Menschen in knapp 50 Jahren mit einer Verdoppelung der Weltbevölkerung zu rechnen, wobei sich die Maxima des Bevölkerungszuwachses in den heute noch unterentwickelten Ländern finden. Als wirksamste Methode der Konzeptionsverhütung und damit zur Regelung des Bevölkerungszuwachses empfiehlt sich die moderne orale Antikonzeption. Sie ist allen bisher bekannten Maßnahmen wie der physiologischen Unfruchtbarkeit, dem Coitus interruptus, den chemischen Antikonzipientien und den mechanischen Schutzmitteln eindeutig überlegen. Als Vorteil der hormonalen Kontrazeption gilt ihre 100%ige Sicherheit und die jederzeit mögliche Unterbrechung des Konzeptionsschutzes. Demgegenüber müssen wir bisher als Nachteile der medikamentösen kontrazeptiven Behandlung die 20tägige und regelmäßige Tabletteneinnahme und die möglichen Nebenerscheinungen der Präparate in Kauf nehmen. Unseres Erachtens stellt die medikamentöse Kontrazeptionsverhütung auf breiter Basis ein überaus vielschichtiges Problem dar, wobei insbesondere soziologische und moraltheologische Fragen einer Beantwortung bedürfen. Während wir als Kliniker die kritik- und indikationslose Verabreichung ovulationshemmender Substanzen grundsätzlich ablehnen, stimmen wir der oralen Kontrazeption aus medizinischer Indikation in vollem Umfange zu und glauben, daß man die Entscheidung über die medikamentöse Kontrazeptionsverhütung aus sozialer und eugenischer Indikation dem gewissenhaften und verantwortungsbewußten Arzt selbst überlassen sollte. Allerdings erfordert die Verordnung solcher Präparate an Unverheiratete eine besonders strenge Indikationsstellung. Wir werten die orale Kontrazeption als einen bedeutsamen medizinischen Fortschritt, der insbesondere eine wirksame Waffe gegenüber der Abtreibung darstellt.

Weitaus interessanter und klinisch bedeutungsvoller erscheinen uns die Indikationen der hormonalen Ovulationshemmung bei bestimmten gynäkologischen Erkrankungen. Wir kennen folgende Indikationsgebiete:

1. Unter den **Zyklusstörungen** lassen sich die sekundäre Amenorrhoe diencephaler und ovarieller Genese durch die Ovulationshemmer gut beeinflussen. Nach einer provozierten Abbruchblutung mit Hilfe des Progesteron-Ostrogentestes führen wir im allgemeinen eine zyklische Substitution für die Dauer von 3 bis 6 Monaten durch.

Die früher oft therapieresistenten Oligo- und Polymenorrhoeen bei ovulatorischen Zyklen sprechen auf die Behandlung mit ovulationshemmenden Substanzen recht gut an.

Bei den funktionellen Blutungen kommt insbesondere für die ovulationshemmende Therapie die Hormonprophylaxe bei der zystisch-glandulären Hyperplasie des Endometrium in Frage. Allerdings lehnen wir prinzipiell die Blutungsbehandlung ohne diagnostische Abrasio ab, es sei denn, es handelt sich um rezidivierende oder juvenile Blutungen.

Während wir also die Zyklusanomalien unter der ovulationshemmenden Behandlung in vorzüglicher Weise auszugleichen vermögen, bleibt nach unseren Erfahrungen die endgültige Behebung der hormonalen Störungen in einem großen Prozentsatz aus.

2. Die **Endometriose** ist unseres Erachtens ebenfalls ein ideales Indikationsgebiet für Ovulationshemmer. Wir bevorzugen die zyklische Verabreichung ovulationshemmender Substanzen, wodurch die monatliche Blutung als günstiger psychologischer Effekt erhalten bleibt und andererseits die dysmenorrhoeischen Beschwerden schwinden. Im Gegensatz zu anderen Autoren [Peeters und Oeyen u. a. (21)] konnten wir bei unseren Endometriosefällen, die alle operativ gesichert waren, einen Befundrückgang nicht feststellen. Auch mit Hilfe der Dauertherapie über 3 bis 4 Monate ließen sich in unserem Krankengut keine Rückbildungen der Endometrioseherde nachweisen.

Wenn wir auch eine objektive Besserung des Palpationsbefundes vermissen, so sehen wir doch in der Möglichkeit der Erzeugung völlig schmerzfreier Blutungen einen bedeutsamen Fortschritt in der konservativen Endometriosetherapie.

3. Die **funktionelle Sterilität**, worunter wir die Konzeptionsschwierigkeiten bei anovulatorischen Zyklen oder bei Corpus luteum-Insuffizienzen verstehen, stellt eine weitere Indikation dar. Hierbei nützen wir nach 2 oder 3 durchbehandelten Zyklen, die offenbar durch die antigonadotrope Steroidwirkung bedingte reaktive Ausschüttung von Gonadotropinen — den sogenannten „Rebound-Effekt“ — aus. Als Folge der möglichen Ovulationsinduktion erreichen wir eine klinisch nachweisbare Fertilitätssteigerung. Ebenso wie Goldzieher (7), der in 62% während des ersten unbehandelten Zyklus Schwangerschaften beobachtete, sahen wir in einem fast gleich hohen Prozentsatz Konzeptionen.

4. Die **funktionelle Dysmenorrhoe**, ein weitverbreitetes Krankheitsbild, läßt sich erfahrungsgemäß durch die Verhinderung der Ovulation ausgezeichnet behandeln. Allerdings rezidiert die Dysmenorrhoe in den meisten Fällen nach späteren unbehandelten Zyklen.

Ein weiteres nützlich Anwendungsbereich der Ovulationshemmer scheinen die klimakterischen Beschwerden zu sein, sofern die Ausfallserscheinungen durch die hypergonadotrope Phase der Postmenopause bedingt sind. Außerdem eignen sich die ovulationshemmenden Substanzen vorzüglich sowohl zur Menstruationsverschiebung als auch zur Menstruationsvorverlegung. Inwieweit die Krankheitsbilder der Myomatosis uteri und der Uterushyperplasie durch Ovulationshemmer zu beeinflussen sind, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Der große Vorteil der zyklischen ovulationshemmenden Behandlung bei den oben angeführten gynäkologischen Indikationen liegt unseres Erachtens darin, daß die früher recht problematische gynäkologische Hormontherapie wesentlich vereinfacht wird und nahezu jeder Praktiker eine derartige Behandlung durchführen kann.

VI. Die Nebenwirkungen der Ovulationshemmer.

Die Nebenwirkungen der Ovulationshemmer imponieren im wesentlichen als Veränderungen im Zyklusverlauf und als allgemeine Nebenerscheinungen. Für die bisher im Handel befindlichen Ovulationshemmer differieren die im Schrifttum angegebenen Nebenwirkungen je nach dem Präparat und insbesondere je nach der subjektiven Auffassung des Untersuchers. Wir kennen folgende **Varianten im Zyklusverlauf**:

1. Zwischenblutungen, die unter der ovulationshemmenden Behandlung vorwiegend in der zweiten Zyklushälfte auftreten. Je nach der Blutungsstärke wird vielfach zwischen der starken Durchbruchblutung und der leichten Schmierblutung, auch Spotting genannt, unterschieden. Während in den bisher publizierten Statistiken die Quote der Durchbruchblutungen mit 1,5 bis 30% der Zyklen angegeben wird, variiert der Prozentsatz der Spottings in gleichem Maße. Diese erheblichen statistischen Diskrepanzen sind insbesondere durch die sich ergebenden Schwierigkeiten in der Beurteilung des Blutungstypus und nicht zuletzt bei retrospektiven Erhebungen durch insuffiziente Angaben der Patientinnen bedingt.

Durch die rechtzeitige Erhöhung, also durch Verdoppelung der täglichen Östrogen-Gestagendosis, läßt sich die beginnende Zwischenblutung weitgehend beherrschen. Außerdem scheint die Zwischenblutungsfrequenz mit zunehmender Behandlungsdauer abzunehmen.

2. Ein Ausbleiben der Entzugsblutung wird in der Literatur in 1 bis 4% der Zyklen angegeben. Solche Amenorrhöen nach behandelten Zyklen, sind naturgemäß recht unerfreulich und beunruhigen vielfach die Frauen. Tritt die Blutung 6 Tage nach Absetzen der Medikation nicht ein, also handelt es sich um eine sogenannte „silent menstruation“, so wird von vielen Autoren eine sofortige Weiterbehandlung propagiert. Ein Vorgehen, dem wir uns nicht ohne weiteres anschließen möchten, da unter Umständen bei einem Therapieversager eine Frühgravidität therapiert würde. Bemerkenswert erscheint uns die Beobachtung, daß der erste unbehandelte Zyklus nach längerer Behandlung aus kontrazeptiver Indikation meist verlängert ist. Die Ursache hierfür liegt vorwiegend in einer verlängerten Follikelphase. Dennoch beobachtete man in über 90% der Fälle Ovulationen im ersten unbehandelten Zyklus.

Die allgemeinen Nebenerscheinungen der Ovulationshemmer manifestieren sich als Magen-Darmsymptome wie Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen oder in Form einer Mastodynie — also einem Spannungsgedühl in den Brüsten — oder gelegentlich in einer nervösen Symptomatik. Außerdem sind Gewichts- und Libidoveränderungen, Fluorbeschwerden, Hautaffektionen (Akne, Chloasma uterinum) und Allergien bei der ovulationshemmenden Therapie bekannt geworden. Im Grunde handelt es sich vorwiegend um die gleichen Beschwerden, wie sie vielfach bei Frühgraviditäten beobachtet werden. In diesem Zusammenhang war es für uns nicht uninteressant, festzustellen, daß gerade Frauen mit vorangegangener Hyperemesis gravidarum später unter der ovulationshemmenden Behandlung an einer besonders schweren Nausea litten. Allerdings scheint die Häufigkeit der verschiedenen Formen der allgemeinen Nebenerscheinungen in den späteren Behandlungszyklen gegenüber dem ersten Zyklus deutlich abzunehmen. Die in der Literatur mitgeteilten Häufigkeitsquoten der allgemeinen Nebenerscheinungen zeigen außerordentlich große Schwankungen, so daß ein Vergleich des Zahlenmaterials wenig sinnvoll erscheint. Obwohl die eigentlichen Ursachen der Nebenerscheinungen unbekannt sind, dürfte ein Teil der Symptome als Folge einer östrogenbedingten Wasserretention zu werten sein. Andererseits scheint die sympathikotonische Wirkung der Gestagenkomponente als weiterer Störungsfaktor aufzutreten. Schließlich meinen wir, daß sowohl das exogen zugeführte Östrogen-Gestagenverhältnis des Präparates als auch die endogene Östrogen-Gestagenrelation der Frau für das Zustandekommen der Nebenwirkungen bedeutungsvoll sind.

Eine dritte Gruppe möglicher Nebenwirkungen betrifft in den letzten Jahren lebhaft diskutierte, zum Teil sehr problematische Fragestellungen.

So konnte eine Beeinflussung der Leberfunktion durch Ovulationshemmer bisher bei gesunden Frauen nicht beobachtet werden. Zur Zeit halten wir bei manifesten Leberparenchymschäden die Verabreichung ovulationshemmender Substanzen solange für kontraindiziert, bis wir über ihren Stoffwechsel näher unterrichtet sind.

Die Frage eines Kausalzusammenhanges zwischen Thromboembolie und Ovulationshemmern konnte in neuerer Zeit nach den eingehenden Untersuchungen von Ludwig (15) und Brehm (2) verneint werden. Wenn auch die fibrinolytische Aktivität des Blutes hormonal gesteuert und in der Schwangerschaft herabgesetzt ist, so liegen doch die bei der hormonalen Ovulationshemmung verabreichten Östrogen- und Gestagendosen weit unter den in der Schwangerschaft produzierten Hormonmengen.

Ein karzinogener Effekt der Ovulationshemmer ist zumindest unwahrscheinlich, da einerseits eine ko-kanzerogene Wirkung der Östrogene beim Menschen nicht nachgewiesen ist und andererseits den Gestagenen sogar eine mitosehemmende Wirkung zugeschrieben wird. Da die behandelten Frauen in einem gestagenbeherrschten Zustand stehen, müßte eigentlich eine Verminderung von Genitalkarzinomen die Folge sein.

Ein Einfluß auf die Nebennierenrindenfunktion ließ sich in mehreren exakten Untersuchungen bisher nicht feststellen [Rice-Wray (25), Wallach und Mitarbeiter (31)]. Ebenso besteht für eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion bisher kein Anhaltspunkt.

VII. Allgemeine Richtlinien.

Unseres Erachtens sind folgende Richtlinien bei der hormonalen Ovulationshemmung zu beachten:

1. Die Ovulationshemmer sollen rezepturpflichtig bleiben, damit die ärztliche Überwachung gewährleistet ist.

2. Entsprechend der normalen Schwangerschaftsdauer stimmen wir einer fortlaufenden ovulationshemmenden Behandlung für die Dauer von 9 Monaten zu. Danach sollte ein behandlungsfreies Intervall von 1 bis 3 Monaten eingeschaltet werden, bis ein ovulatorischer Zyklus nachgewiesen ist.

3. Kontraindikationen stellen Lebererkrankungen und akute Thromboembolien dar.

4. Bei einem Ausbleiben der Abbruchblutung und bei schweren Durchbruchblutungen sollte nicht weiter behandelt werden.

5. Der Therapiebeginn post partum sollte frühestens nach dem ersten ovulatorischen Zyklus erfolgen. Eine Behandlung während der Laktation sollte demnach unterbleiben.

6. Wird die orale Kontrazeption angestrebt, so ist die Patientin darüber zu informieren, daß im ersten Behandlungszyklus kein vollkommener Kon-

zeptionsschutz besteht, da mit der Möglichkeit einer Frühovulation gerechnet werden muß.

Noch ungeklärt erscheint die Frage der erlaubten Gesamtdauer der ovulationshemmenden Behandlung, die unseres Erachtens 2 Jahre nicht überschreiten sollte. Wir meinen, daß man zur endgültigen Beantwortung dieser Fragestellung die Ergebnisse langfristiger Behandlungen abwarten muß, so daß frühestens in etwa 20 Jahren mit einem abschließenden Urteil gerechnet werden kann. Insbesondere können wir in diesem Zusammenhang diejenigen optimistischen Vorhersagen einiger Autoren nicht zustimmen, die glauben, daß bei längerer Verwendung der Ovulationshemmer aus anti-konzeptioneller Indikation die Fertilitätsphase der geschlechtsreifen Frau über den bisher bekannten Termin des beginnenden Klimakteriums auf das Senium verschoben werde.

Zusammenfassung

Es wird zunächst auf die Entwicklung der ovulationshemmenden Substanzen eingegangen und eine Übersicht der bekanntesten Ovulationshemmer gegeben. Eine sichere Ovulationshemmung ist mit allen derartigen Gestagen-Östrogen-Kombinationen zu erreichen sowohl mit der von Pincus inaugurierten zyklischen Verabreichung als auch mit der neuartigen Zweiphasenmethode. Läßt sich die Ovulationsunterdrückung durch die Wirkungsweise der Ovulationshemmer klinisch ohne weiteres nachweisen, so stellt der eigentliche Wirkungsmechanismus ein umstrittenes Problem dar. Der zentrale antigonadotrope Effekt dieser Steroide steht offenbar im Vordergrund, während der direkten Wirkung auf das Ovar, das Endometrium und den Zervixfaktor eine sekundäre Bedeutung beigemessen wird.

Neben der hormonalen Antikonzepktion hat sich die Verabreichung ovulationshemmender Steroide bei bestimmten Zyklusstörungen (sekundäre Amenorrhoe, Oligo- und Polymenorrhoe, funktionellen

Blutungen), zur konservativen Endometriose-therapie und zur Behandlung der funktionellen Sterilität und Dysmenorrhoe bewährt. Die Entwicklung der neuen Ovulationshemmer bedeutet für die gynäkologische Hormontherapie einen wertvollen Fortschritt, während die sicher wirksame hormonale Konzeptionsverhütung bei gesunden Frauen dem behandelnden Arzt eine besonders schwere Verantwortung aufbürdet.

Literatur

- (1) Bickenbach, W., und E. Paulicovics: *Zbl. Gynäk.* **38**: 153 (1944). — (2) Brehm, H.: *II. Symp. Int. Fert. Assoc., Brüssel 1963.* — (3) Brown, J. B., K. Fotherby and J. A. Loraine: *Proc. roy. Soc. Med.* **53**: 431 (1960). — (4) Buchholz, R., L. Nocke and W. Nocke: *Geburtsh. Frauenheilk.* **22**: 923 (1962). — (5) Buchholz, R., L. Nocke and W. Nocke: *Int. J. Fertil.* **9**: 231 (1964). — (6) Eckstein, P., and A. M. Mandl: *Endocrinology* **71**: 964 (1962). — (7) Goldzieher, J. W., E. Rice-Wray, M. Schulz-Contreras and A. Aranda-Rosell: *Amer. J. Obstet. Gynec.* **84**: 1474 (1962). — (8) Goldzieher, J. W., J. Martinez-Manautou, N. B. Livingston, L. E. Moses and E. Rice-Wray: *West. J. Surg.* **71**: 187 (1963). — (9) Haberlandt, L.: *Münch. med. Wschr.* **68**: 1577 (1921). — (10) Haller, J.: *Geburtsh. Frauenheilk.* **22**: 211 (1962). — (11) Inhoffen, H. H., und W. Hohlweg: *Naturwissenschaften* **26**: 96 (1938). — (12) Kaiser, R.: *Dtsch. med. Wschr.* **88**: 2325 (1963). — (13) Kupperman, H. S., and J. A. Epstein: *Proceedings of a symposium on 19-nor progestational steroids.* Chicago, Searle Res. Lab. 1957. — (14) Loraine, J. A., and E. T. Bell: *Lancet* **7314**: 902 (1963). — (15) Ludwig, H.: *Vortrag: Bayer-Österr.-Schweiz. Gynäkologen-Tagung, Luzern 1963.* — (16) Lunenfeld, B., S. Sulimovici and E. Rabau: *J. clin. Endocr.* **23**: 391 (1963). — (17) Maqueo, M., E. Perez-Vega, J. W. Goldzieher, J. Martinez-Manautou and H. Rudel: *Amer. J. Obstet. Gynec.* **85**: 427 (1963). — (18) Massenbach, W., Frhr. v.: *Dtsch. med. Wschr.* **67**: 513 (1941). — (19) Matsumoto, S., und K. Kurisaki: *zit. in: Matsumoto, S., T. Ito und S. Inoue: Geburtsh. Frauenheilk.* **20**: 250 (1960). — (20) Nelson, W. O., and D. J. Patanelli: *Acta endocr. Suppl.* **51**: 905 (1960). — (21) Peeters, F., und R. Oeyen: *Vortrag: Bayerisch-Österreich-Schweiz. Gynäkologen-Tagung, Luzern, Oktober 1963.* — (22) Pincus, G.: *Acta endocr. Suppl.* **28**: 18 (1956). — (23) Pincus, G.: *Proceedings of a symposium on 19-nor progestational steroids.* Chicago, Searle Res. Lab., 1957. — (24) Pincus, G., J. Rock, C.-R. Garcia, E. Rice Wray, M. Paniagua and I. Rodriguez: *Amer. J. Obstet. Gynec.* **75**: 1333 (1958). — (25) Rice-Wray, E.: *Vortrag: Dtsch. Gesellsch. f. Ehe und Familie e. V. pro Familia, Berlin 13. 3. 1962.* — (26) Richter, R. H. H., und W. E. Schreiner: *Ther. Umsch.* **20**: 489 (1963). — (27) Saunders, F. J., and V. A. Drill: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **71**: 516 (1958). — (28) Schreiner, W. E.: *Zbl. Gynäk.* **85**: 500 (1963). — (29) Siegel, P., und G. Heinen: *Die Reaktion des Endometrium auf die zyklische Behandlung mit Ovulationshemmern (im Druck).* — (30) Staemmler, H.-J.: *Geburtsh. Frauenheilk.* **20**: 753 (1960). — (31) Wallach, E. E., G.-R. Garcia, R. W. Kistner and G. Pincus: *Amer. J. Obstet. Gynec.* **87**: 991 (1963).