

relativ reich an FSH-Aktivität (HPFSH = human pituitary FSH; HPG = human pituitary gonadotropin; HHG = humanes hypophysäres Gonadotropin). GEMZELLS Behandlungsschema lautet: 10 Tage „FSH“, dann HCG, worauf ca. 24 Std später eine Ovulation stattfindet. Um die Reaktionsfähigkeit des Ovars zu bestimmen, werden Hormonanalysen vor Beginn der Behandlung sowie am 10. Tage der Behandlung durchgeführt. Nach durchschnittlich zwei solchen Behandlungskuren tritt eine Gravidität ein. Da bekanntlich bei der Gonadotropinbehandlung die Gefahr der Hyperstimulation besteht, wurde versucht, mit einer geringeren als der üblichen Dosierung auszukommen. Damit konnte die Häufigkeit von Mehrlingsgeburten zwar herabgesetzt werden; doch wurden relativ weniger Schwangerschaften erreicht, und die Abortrate war größer.

Die Reaktion der Patientin hängt von verschiedenen Faktoren ab: 1. von Stoffwechsel und Ausscheidung der applizierten Gonadotropine, 2. vom Zustand der Ovarien, 3. vom Blutspiegel an endogenem Gonadotropin, 4. von evtl. vorhandenen Gonadotropin-hemmenden bzw. inaktivierenden Substanzen, 5. vom Verhältnis der Aktivitäten FSH:LH im verwendeten Präparat, 6. von der insgesamt applizierten Aktivität an FSH, LH und HCG, und 7. vom Zeitfaktor. Leider sind nur die drei zuletzt genannten Faktoren frei wählbar (C. A. GEMZELL).

Verschiedene Forscher versuchen, die Gefahr der Hyperstimulation zu eliminieren oder wenigstens zu verringern; doch scheint es sehr schwierig, diesem Problem beizukommen. Vorbehandlung mit Oestrogenen, gleichzeitige Behandlung mit Progesterinen oder Corticosteroiden blieben erfolglos. Gute Aussichten scheinen zu bestehen, wenn man das bisher stets verwendete HCG durch hypophysäres LH ersetzt (G. BETTENDORF, M. BRECKWOLDT und P. J. CZYGAN).

Anhand von Messungen der Oestriol- und Pregnanoliol-ausscheidung unter der Behandlung mit verschiedenen Mengen von Gonadotropinen wurde zunächst die ED₅₀ individuell festgestellt. Es zeigte sich, daß die Empfindlichkeit bei den verschiedenen Patientinnen um den Faktor 7 variieren kann. Die durchschnittliche Dosis, bei welcher eine Schwangerschaft eintrat, lag bei $1,5 \times ED_{50}$, während bereits eine Dosis von $2,0 \times ED_{50}$ zu Hyperstimulation führte (A. C. CROOKE). Aus diesen Untersuchungen geht deutlich hervor, wie nahe die wirksame Dosis bei der exzessiven liegt. Es zeigt sich dabei auch, daß eine einmalige Injektion von HPFSH wirksamer ist, als wenn die gleiche Menge auf mehrere Injektionen an mehreren Tagen verteilt wird, wahrscheinlich weil die Stimulierung der Follikelreifung mit FSH in einem sehr frühen Stadium erfolgen muß, während die spätere Entwicklung vom FSH unabhängig ist (CROOKE).

An Stelle eines aus Hypophysen gewonnenen Präparates kann auch eines der im Handel erhältlichen Gonadotropinpräparate verwendet werden, welche aus Urin klimakterischer Frauen hergestellt werden (Pergonal®, Humegon®). So sind über schöne Erfolge unter der Behandlung mit Pergonal® berichtet worden: 61 Schwangerschaften inklusive 12 mit Zwillingen; allerdings abortierten 25% der Frauen (B. LUNENFELD). Auch bei der Verwendung von Pergonal® waren Hyperstimulationen zu beobachten. Es wurden sechs Möglichkeiten verschiedenen Schweregrades geschildert: 1. vergrößerte Ovarien, 2. palpable Cysten (7%), 3. Nausea, 4. Diarrhoe, Erbrechen, 5. Ascites, Hydrothorax, 6. Veränderung des Blutvolumens, der Viscosität und der Coagulationszeit (LUNENFELD).

Es scheint, daß eine zuverlässige Bestimmung des Oestriols allein (in einer 12 Std-Urinprobe) mit Hilfe der Gaschromatographie genügt, um die ovarielle Östrogenproduktion hinreichend zu charakterisieren und die Hyperstimulierung rechtzeitig zu erkennen (W. L. HERRMANN, L. R. SPADONI, A. E. SCHINDLER und VANNEE RATANASOPA). Es wurde empfohlen, unter der Pergonal®-Behandlung täglich Oestriolbestimmungen durchzuführen. Damit eine Ovulation erwartet werden kann, muß die Oestriolausscheidung Werte zwischen 15 und 200 µg/24 Std erreichen (12 Ovulationen, 1 Hyperstimulierung). Steigen die Ausscheidungswerte über 200 µg, so ist mit einer Überstimulierung zu rechnen (4 Ovulationen, 3 Hyperstimulierungen). Bleiben die Werte unter 15 µg, so tritt keine Ovulation ein (3 Fälle). HERRMANN et al. fanden im ersten Cyclus der Behandlung die stärkste Stimulierung, im zweiten und dritten eine schwächere. Dieser letztgenannte Befund steht im Gegensatz zu den Angaben von BETTENDORF et al., denen es nicht gelang, Mehrlingsschwangerschaften dadurch zu verhüten, daß der Eintritt einer Gravidität im ersten Cyclus der Behandlung vermieden und auf einen späteren Zeitpunkt verlegt wurde. Eine Beurteilung des Stimulierungsgrades und der Ovulation

war durch die Untersuchung des Cervixschleimes nicht möglich; diese lieferte falsche Resultate (HERRMANN et al.).

Es ist schwierig, bei einer normal ovulierenden Frau mit Hilfe von Gonadotropinen eine Superovulation zu erreichen. Die Ursachen für die relativ häufigen Hyperstimulierungen bei Frauen mit anovulatorischen Cyclen oder lange bestehenden Amenorrhöen sind deshalb völlig unklar. Wahrscheinlich sei diese Reaktionsbereitschaft eine besondere Eigenschaft des „pathologischen“ Ovars (GEMZELL).

In Fällen von Stein-Leventhal-Syndrom ist mit einer besonders starken Stimulierung der Hormonproduktion zu rechnen (GEMZELL). Von fünf Fällen reagierten drei mit Ovulation und Ausbildung eines Corpus luteum, wobei die 17-Ketosteroidausscheidung zurückging; die restlichen zwei Fälle reagierten nicht auf die Behandlung, und ihre 17-Ketosteroidwerte stiegen an (JUSTISZ et al.).

4. Die renale Ausscheidung der Gonadotropine und der Steroidhormonmetaboliten während des menstruellen Cyclus

Über die Gonadotropinausscheidung liegen noch keine einheitlichen Ergebnisse vor. Dies ist bedingt durch die Verschiedenheit der Extraktionsmethoden, der Anordnung des Biotests (3-, 4- oder 6-Punktetest), der Eigenschaften verschiedener Mäuse- und Rattenstämme, der Endpunkte der biologischen Reaktion, der verwendeten Standards und der Sammeltechnik der zu untersuchenden Urine (vertikales oder horizontales „pooling“). Während BUCHHOLZ und seine Mitarbeiter in der Mitte des Cyclus ein typisches Maximum der Gonadotropinausscheidung im Maus-Uterus-Test nachweisen konnten, STEVENS u. Mitarb. zwar ebenfalls eine erhöhte Ausscheidung von LH um die Zeit der erwarteten Ovulation, ein Maximum der FSH-Ausscheidung aber am Anfang des Cyclus bzw. um die Zeit der Menstruation fanden, ROSEMBERG, sowie auch SCHMIDT-ELMENDORFF ein FSH-Maximum jedoch in der Mitte des Cyclus beobachteten, fanden J. A. LORAIN, E. T. BELL, S. MURKERJI und S.-F. LUNN erneut keine genau definierte und stets wiederkehrende Beziehung zwischen der FSH- und LH-Ausscheidung einerseits und der Ovulation oder Menstruation andererseits, wobei die Ovulation jeweils anhand der Oestrogenausscheidung festgelegt wurde. Untersucher, welche die LH-Ausscheidung immunologisch messen, finden — wie bereits bekannt — in der Mitte des Cyclus einen starken Anstieg. Auch INGIULLA u. Mitarb. fanden um die Zeit der erwarteten Ovulation häufig eine erhöhte LH-Ausscheidung. Indessen wurde keine sichere Korrelation zwischen dem FSH und dem Cyclusgeschehen gesehen. In der Menopause war die FSH-Ausscheidung stark erhöht, besonders stark oszillierend hingegen in chirurgisch bedingter Menopause (INGIULLA).

Wenn sich das Maximum der Oestrogenausscheidung nicht mit demjenigen der LH-Ausscheidung deckt, kann natürlich die Frage erhoben werden, welches Maximum für die zeitliche Festlegung der Ovulation zuverlässiger ist (A. L. SOUTHAM), obschon J. BROWN ja vor einigen Jahren gezeigt hat, daß das Maximum der Oestrogenausscheidung mit der Ovulation zeitlich zusammenfällt (LORAIN).

LORAIN u. Mitarb. sowie auch GEMZELL berichteten, daß sie gelegentlich zwei LH-Maxima pro Cyclus gefunden hatten, wobei nach GEMZELL das eine offenbar jeweils mit einer Kohabitation im Zusammenhang stand. Wenn auch die Zuverlässigkeit der immunologischen LH-Bestimmung gelegentlich in Zweifel gezogen wird (BORTH, CROOKE, LORAIN), so zeigte es sich doch, daß auch mit der radioimmunologischen Methode ebenfalls ein Ausscheidungsmaximum in der Cyclusmitte zu beobachten ist (G. PINCUS). Mit der radioimmunologischen Methode wurde — bis jetzt allerdings nur in einem einzigen Falle — die LH-Aktivität im Plasma gemessen, und am 15. und 16. Tag des Cyclus wurde dabei eine starke Zunahme gefunden (PARLOW). — Insgesamt ist das Problem, ob und gegebenenfalls in welcher Weise ein Zusammenhang zwischen der Gonadotropin-Ausscheidung und der Ovulation besteht, aber z. Z. noch offen.

Für die Testosteronausscheidung wurden zwei Maxima während des menstruellen Cyclus gemessen (M. APOSTOLAKIS), das eine in der Mitte um die Zeit der erwarteten Ovulation, das zweite gegen Ende der lutealen Phase. Die geringsten Mengen wurden in den ersten Tagen (5.—9.) des Cyclus gemessen, durchschnittlich 9,1 mcg/24 Std. In der Menopause lag der Durchschnittswert noch signifikant tiefer, nämlich bei 6,6 mcg. Diese Befunde weisen darauf hin, daß auch die Testosteronausscheidung in Beziehung zu den Geschehnissen im Ovar steht. In Fällen von Alopecie waren die gefundenen Werte über

c3901

die Norm erhöht, gingen unter der Behandlung mit Lynoestrenol zurück, nicht aber nach Chlormadinon (APOSTOLAKIS).

Fälle mit anovulatorischen Cyclen und sog. Pseudomenstruation können nach der Oestrogenausscheidung in 3 Gruppen eingeteilt werden (J. HAMMERSTEIN): 1. hohe Oestrogenausscheidung während der letzten 7—10 Tage vor Blutungsbeginn; 2. hohes Ausscheidungsmaximum in der Mitte des Cyclus, aber ohne anschließende Corpus luteum-Aktivität; 3. gleichmäßige niedrige Oestrogenausscheidung über den ganzen Cyclus hinweg. Dieser letztgenannte Typ entspricht der Tatsache, daß es Fälle mit glandulär-cystischer Hyperplasie bei gleichzeitig dauernd niedrigem Oestrogen Spiegel gibt (G. I. M. SWYER). Schon kleine Mengen an Oestrogenen, über längere Zeit verabreicht, können ebenfalls zu glandulär-cystischer Hyperplasie führen (H. DE WATTEVILLE). Vielleicht sind Metaboliten der Oestrogene in gewissen Fällen für die Entstehung einer Hyperplasie verantwortlich, wie ja auch bekannt sei, daß z. B. methylierte Oestrogene sich in ihrer Wirkung von den entsprechenden freien Oestrogenen unterscheiden (G. PINCUS).

5. Probleme der oralen Kontrazeption

Die Auswirkungen der oralen Oestrogen-Progestin-Präparate auf die Ausscheidung der Steroidhormonmetaboliten sind allgemein bekannt. Die diesbezüglichen Befunde lauten überall und für alle Präparate weitgehend gleich: starke Erniedrigung der Oestrogen- und Pregnandiolausscheidung, insbesondere Wegfall der für den normalen menstruellen Cyclus typischen Exkretionsmaxima. Nach Absetzen der Medikation zeigt das Ausscheidungsmuster sehr rasch wieder das normale Bild eines ovulatorischen Cyclus, selbst wenn die vorangegangene Behandlung sehr lange (bis zu 89 Cyclen) gedauert hat (J. A. LORAINÉ, E. T. BELL, A. L. HERBST und M. KRISHNAMURTI).

Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide und der Corticosteroide ist, wie wiederholt beschrieben, unter der Behandlung mit Oestrogenen oder Oestrogen-Progestin-Kombinationspräparaten leicht vermindert; doch gehen die Werte nach Absetzen der Behandlung zur Ausgangslage zurück. Diese Tatsachen wurden erneut bestätigt (J. HALLER). Die geringfügigen Veränderungen sind offenbar durch die Wirkung der Oestrogene bedingt, die Bindung der Corticosteroide an Proteine zu erhöhen, und erlauben somit keine Rückschlüsse auf eine Verminderung der Nebennierenrindenaktivität (PINCUS). Der Plasmaspiegel an aktiven, nicht gebundenen Corticosteroiden scheint unter der Behandlung nicht verändert zu sein.

Indessen sind die bisher beschriebenen Befunde über die Einwirkung oraler Kontrazeptiva auf die Gonadotropinausscheidung uneinheitlich. LORAINÉ u. Mitarb. konnten erneut keine Erniedrigung der Gesamtgonadotropinaktivität im Urin — auch während sehr lang dauernder Behandlung — entdecken. Verminderung der LH- und der FSH-Ausscheidung (beide biologisch separat bestimmt) wurden jedoch in einem Teil der Patientinnen gefunden. Es scheint, daß die Art des Präparates bzw. des Progestins, die verabreichte Gesamtdosis und die Dauer der Behandlung einen Einfluß auf die Resultate haben (LORAINÉ et al.). NOCKE berichtet, daß das von ihm, BUCHHOLZ u. Mitarb. im normalen menstruellen Cyclus zur Zeit des Basaltemperaturanstieges gefundene LH-Ausscheidungsmaximum unter Behandlung mit Anovlar® völlig verschwand. Allerdings waren diese Resultate nur mit Vereinigung des Urins von je etwa sieben Frauen („vertical pooling“) möglich.

Verschiedene Untersucher haben früher schon gefunden, daß das mit einer immunologischen Methode festgestellte LH-Ausscheidungsmaximum durch Behandlung mit oralen Kontrazeptiva ausgeglichen wird; doch wird der Wert von Resultaten, die mit einer immunologischen Methode gewonnen wurden, angezweifelt, besonders wenn die Untersuchungen zur Abklärung der Fragen nach dem Wirkungsmechanismus durchgeführt werden (s. o.).

Trotz dieser Widersprüche ist man heute allgemein der Ansicht, daß die Oestrogen-Progestin-Präparate die Ovulation auf dem Umwege über die Hypophyse bzw. den Hypothalamus zu unterdrücken vermögen, auch wenn dabei viele Einzelheiten des Reaktionsmechanismus noch nicht völlig abgeklärt sind. Andererseits ist auch eine direkte Wirkung auf das Ovar in Betracht zu ziehen.

Wenn trotz der Behandlung mit einem Progestin oder einem Oestrogen-Progestin-Kombinationspräparat — z. B. wegen zu spät begonnener Therapie — eine Ovulation stattfand bzw. am 24. Tag des Cyclus ein frisches Corpus luteum durch Laparotomie gefunden wurde, so war jedoch die Pre-

gnandiolausscheidung trotzdem sehr niedrig, nämlich unter 1 mg geblieben (E. ØSTERGAARD). Es wurde angenommen, daß das in diesen Versuchen verwendete Progestin (Megestrolacetat) offenbar den Steroidstoffwechsel im Ovar bzw. die Progesteronsynthese stört oder der Stoffwechsel des Progesterons beeinträchtigt. Das letztere scheint eher zuzutreffen, wenn man die neueren Arbeiten von MARTÍNEZ-MANAU TOU, RUDEL u. a. berücksichtigt, wonach unter der Behandlung mit ganz geringen Mengen Chlormadinonacetat (z. B. 250 γ /die) die Ovulation zwar nicht gehemmt und ein Corpus luteum sowie eine normale Sekretionsschleimhaut ausgebildet wird, die Pregnandiolausscheidung aber in der Regel unter 1 mg pro 24 Std bleibt, obschon gleichzeitig eine Antifertilitätswirkung erzielt wird („luteal supplementation“). Wie diese Antifertilitätswirkung zustandekommt, ist noch nicht völlig abgeklärt; wahrscheinlich spielt die Wirkung auf den Cervixschleim eine wesentliche Rolle.

Entsprechende Versuche wurden auch mit Noräthisteronacetat allein (1 mg/die) gemacht (H. HUSSLEIN). Mit dieser Dosierung wurde die Ovulation in 43% der Fälle unterdrückt, und Spermien konnten trotz dieser offensichtlich bereits zu hohen Dosierung des Cervixschleim durchdringen.

Wesentlich mehr Untersuchungen werden noch notwendig sein, um die Wirkungsweise der Kombinationstherapie mit Oestrogen-Progestin-Mischpräparaten (der sog. „Pille“), der Sequenztherapie und insbesondere der „luteal supplementation“ hinreichend abzuklären.

ØSTERGAARD hat mit Hilfe der Laparotomie festgestellt, daß keine von 42 Frauen, welche am 5., 6. oder 7. Cyclustag mit der Einnahme von Delpregnin® (= 5 mg Megestrolacetat + 0,1 mg Mestranol) begonnen hatten, am 24. Cyclustag irgendwelche Zeichen einer kurz zurückliegenden Ovulation bzw. ein frisches Corpus luteum aufwiesen. Je ein frisches Corpus luteum wiesen jedoch zwei von acht Frauen auf, die mit ihrer Kur am 8. Cyclustag begonnen hatten, sieben von neun, welche am 9. Cyclustag begonnen hatten, und alle sechs, die erst am 10. oder 12. Cyclustag ihre erste Pille eingenommen hatten.

Um die im Handel erhältlichen sowie neue zunächst für die klinische Forschung bestimmten oralen Kontrazeptiva miteinander vergleichen zu können, müssen diese nach dem strengen Zufall, zu gleicher Zeit und von der gleichen Untersuchergruppe an die Probandinnen abgegeben werden; alle Bedingungen für alle zu vergleichenden Präparate müssen absolut die gleichen sein. Nur unter diesen Voraussetzungen dürfen die erforderlichen statistischen Tests angewendet werden. Solche vergleichende Untersuchungen wurden von fünf Zentren in einer Gemeinschaftsarbeit durchgeführt (R. H. H. RICHTER, M. ARNOLD, MARIANNE MALL, F. ROTH, H. STAMM, H. WYSS, STELLA CLOEREN und E. MORF). Es wurden die folgenden fünf Präparate miteinander verglichen: Lyndiol®-2,5, „Ovulen“®-0,5 (mit 0,5 mg Äthinodioldiacetat), Planovin®, Etalontin® und Sequens® bzw. Estirona®. Nach je 6, 12 und 18 Behandlungscyclen hatte jede Probandin von einem Kombinationspräparat zu einem andern hinüberzuwechseln. In bezug auf Blutungsphänomene waren die Unterschiede am größten zwischen der Sequenztherapie mit Estirona® einerseits und allen Kombinationspräparaten zusammen andererseits; Durchbruchblutungen und „spotting“ kommen viel weniger vor unter Estirona®-Behandlung (unter 2%) als mit den Kombinationspräparaten (12,1%—23,6%). Einige Unterschiede zwischen den vier bis jetzt ausgewerteten Zentren sind signifikant, z. B. Nausea: 8—37%. Wie bedeutend der psychische Einfluß ist, konnte daran gezeigt werden, daß die Häufigkeit von Nausea nach je sechs Cyclen wieder anstieg, wenn die Probandinnen auf ein anderes Präparat gesetzt wurden und offenbar einen Teil ihres Vertrauens in die „Pille“ und vielleicht auch in den Arzt vorübergehend verloren. Ein ähnliches Bild wurde hinsichtlich der Libidoveränderungen gefunden. Die Untersuchungen zeigen, daß Blutungsphänomene und die Häufigkeit der Nebenwirkungen sowohl durch psychische Faktoren als auch durch das Präparat bestimmt werden.

In bezug auf die Beeinflussung der Leberfunktion wurden keine neuen Daten zu den bisher bekannten hinzugefügt. Außer einer leichten Steigerung der Bromsulphthaleinretention bei einigen Patientinnen (O. KÄSER) wurden keine Veränderungen gefunden (G. PINCUS, O. KÄSER, J. HALLER). Die Thrombocytenagglutination war unter der Behandlung kaum verändert (O. KÄSER). Die PBI-Werte bewegten sich an der unteren Grenze der Norm, und die ¹³¹I-Aufnahme war normal (O. KÄSER). Zwischen den mit Enavid® behandelten Frauen und einer Kontrollgruppe war kein Unterschied in bezug auf