

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-MANAUTOU, RUDEL u. a. berücksichtigt, wonach unter der Behandlung mit ganz geringen Mengen Chlormadinonacetat (z. B. 250  $\gamma$ /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 <sup>131</sup>I-Aufnahme war normal (O. KÄSER). Zwischen den mit Enavid® behandelten Frauen und einer Kontrollgruppe war kein Unterschied in bezug auf

die Varicenhäufigkeit zu finden; in 50% der Fälle mit vorbestandene Varicen verschwanden diese unter der Behandlung. Ebenso war kein Unterschied in bezug auf suspekta vaginalabstriche festzustellen. Knotige Veränderungen in den Mammæ wurden vor Beginn eines Versuches in 11,3% der Patientinnen gefunden, in der gleichen Zeit unter der Behandlung in 8,6%; bei einer anderen Gruppe betrug die entsprechenden Zahlen: vor Beginn 10,8%, in der folgenden gleich lang dauernden Zeit unter Anwendung vaginaler Kontrazeptiva aber 14,8% (G. PINCUS). Diese Befunde sind doch sehr ernstzunehmende Hinweise darauf, daß die Häufigkeit von pathologischen Veränderungen in den Mammæ unter oralen Kontrazeptiva nicht zunimmt.

Die Untersuchung von Frauen, welche nach Absetzen der Medikation gravid wurden, ergab keine Besonderheiten in bezug auf den Verlauf der Schwangerschaft, und ebensowenig war irgendetwas Auffälliges bei den Kindern zu beobachten, insbesondere auch wenn mit einer gleich großen Anzahl von Frauen verglichen wurde, welche zuvor ein nicht-orales Kontrazeptivum verwendet hatten. Das Geschlechtsverhältnis ♂:♀ der nach einer Behandlung mit oralen Kontrazeptiva geborenen Kinder war normal: nämlich 1,03 (bei einer entsprechenden „Kontrollgruppe“: 1,13) (R. C. GARCIA).

R. HERTZ vom National Institute of Health forderte Intensivierung der Forschungsarbeiten, um drei der immer wiederkehrenden Bedenken, nämlich hinsichtlich einer carcinogenen Wirkung der oralen Kontrazeptiva, eines Thromboembolie-Risikos und einer genetischen Schädigung zu begegnen. HERTZ betonte, daß die bisherigen Untersuchungen und die bis jetzt vorliegenden Resultate trotz ihrer Vielzahl nicht genügen, um sagen zu können, daß hinsichtlich der Langzeitbehandlung über viele Jahre hinweg die Unschädlichkeit nach menschlichem Ermessen erwiesen wäre.

Andererseits ist weder am Menschen noch am Tier je eine carcinogene Wirkung der als orale Kontrazeptiva verwendeten Präparate festgestellt worden und überhaupt gehören die Steroide zu den am wenigsten toxischen Substanzen (PINCUS). Eine physiologische Substanz kann nur dann carcinogene Wirkung entfalten, wenn sie kontinuierlich und in hoher Dosierung verabreicht wird. Außerdem gilt als gesichert, daß Frauen, die viele Kinder geboren haben, nicht häufiger an einem Mammacarcinom erkranken als diejenigen ohne Kinder; eher das Umgekehrte scheint der Fall zu sein (SWYER).

Eine beschränkte Zahl von Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft mehr oder weniger lang mit oralen Kontrazeptiva behandelt wurden, sind zwar untersucht worden, aber diese Zahl sei viel zu gering. Außerdem war es bisher nicht möglich, diese Kinder als Erwachsene zu untersuchen. Um zu einer adäquaten Analyse dieses Problems zu gelangen, müßten 100000 Kinder genau untersucht werden (HERTZ).

Eine andere Möglichkeit der oralen „Kontrazeption“ wurde von W. H. HERRMANN, L. R. SPADONI und J. N. LEIN studiert. Mit Clomiphen sollte es prinzipiell möglich sein, den menstruellen Cyclus regelmäßiger zu machen und damit die Zeitwahlmethode zuverlässiger zu gestalten. Nach Studien an 35 Frauen und einer Beobachtungszeit von 265 Cyclen kamen die Autoren zu folgender Schlußfolgerung: Obwohl einige Patientinnen regelmäßigeren Cyclen während der Behandlung hatten als vorher, muß von dieser Möglichkeit als Methode zur Familienplanung abgeraten werden: sieben Frauen wurden gravid; eine der Patientinnen hatte Drillinge, eine andere Zwillinge.

#### 6. Zur Funktion des Corpus luteum

Autotransplantate von Corpora lutea sezernieren zwar Oestrogene, aber überraschenderweise kein Progesteron, wie an Ratten gezeigt wurde (P. F. KRAICER und M. C. SHELESNYAK). So konnte beispielsweise die Trächtigkeit nur dann erhalten werden, wenn wenigstens ein Ovar in situ belassen wurde. Die Ursache, weshalb isoliertes und transplantiertes Corpus luteum-Gewebe kein Progesteron mehr zu sezernieren vermag, konnte nicht abgeklärt werden; es wurde die Möglichkeit der Existenz eines Inhibitors diskutiert, der normalerweise, d. h. solange das Corpus luteum in situ belassen wird, die Umwandlung von Progesteron in Oestrogene bis zu einem gewissen Grade hemmt. Dieser Inhibitor würde in Transplantaten aber wegfallen (KRAICER). Andererseits könnte in den Transplantaten die Konversion von Pregnenolon in Progesteron behindert sein (SWYER).

Die Gründe für das Altern des Corpus luteum bzw. dessen allmähliche Funktionsverminderung, sind noch nicht bekannt. Nach D. T. ARMSTRONG ist die graduelle Abnahme der Pro-

gesteron- und Oestrogenproduktion dadurch bedingt, daß die Konversion von Cholesterin in Pregnenolon gestört bzw. die Cholesterin-Desmolase-Aktivität vermindert werde. Die Ursache hierzu müsse man in vermindelter Sauerstoffzufuhr erblicken. Diese Verminderung sei durch hämodynamische Veränderungen innerhalb des Ovars bedingt. Dadurch komme es zu einem Mangel an Pregnenolon, den Vorläufer des Progesterons. Von anderer Seite wurde allerdings darauf aufmerksam gemacht, daß im alternden Corpus luteum eine erhöhte Konzentration von Pregnenolon gefunden worden sei (G. PINCUS). Eine solche erhöhte Pregnenolon-Konzentration im alternden Corpus luteum wurde allerdings auch bestritten (ARMSTRONG).

Die neuen radiogaschromatographischen Methoden erlauben, genaue und richtige Bestimmungen des Progesterons (R. FORLEO) und dessen 20-Dihydroderivate im Plasma während des menstruellen Cyclus und in der Schwangerschaft. Die gemessenen Durchschnittswerte für Progesteron betragen 0,05 mcg/100 ml Plasma in der ersten Woche des Cyclus und 1,5 mcg/100 ml als Maximum während der Corpus luteum-Phase. In diesem zweiten Teil des Cyclus wurde auch der 20 $\alpha$ -Hydroxymetabolit meßbar (0,13 mcg/100 ml) (H. J. VAN DER MOLEN).

#### 7. Zur Wirkungsweise der Oestrogene

Aus den Uteri oestrogenbehandelter Ratten und Mäuse läßt sich eine biologisch aktive RNS extrahieren. Injiziert man dieses Material kastrierten Versuchstieren, so kommt es zur Proliferation des Endometriums, Blastocysten werden implantiert, die Aktivität der alkalischen Phosphatase und der  $\beta$ -Glucuronidase im Uterus wird gesteigert. RNS-Extrakte aus der Leber, Niere oder Vagina oestrogenbehandelter Tiere besitzen keine solchen Eigenschaften. Diese Befunde unterstützen die Hypothese, wonach die Oestrogene in den Zellen des Uterus das Muster der RNS-Biosynthese so verändern, daß diese die eigentlich „oestrogene“ Wirkung übernehmen und die Oestrogene selbst für die dann folgenden Reaktionsabläufe nicht mehr notwendig sind (S. J. SEGAL).

Für Oestradiol sollen zwei Bindungsarten in den Zellen des Endometriums bestehen: eine feste, woraus Oestradiol mit einem Alkohol-Äther (3:1)-Gemisch nicht mehr extrahiert werden kann, und eine lockere. Eine feste Bindung relativ geringer Mengen kommt dann zustande, wenn den Zellen das Oestradiol in einer physiologischen Konzentration ( $10^{-11}$  bis  $5 \cdot 10^{-11}$  M) in der Inkubationslösung angeboten wird. Die lockere Bindung größerer Mengen aber entsteht, wenn Oestradiol in erhöhter Konzentration angeboten wird. Im Myometrium ist nur die lockere Bindung feststellbar. Injiziert man ovariectomierten Ratten 0,1 mcg Oestradiol-H<sup>3</sup>, so beträgt die Konzentration 30 min später im Endometrium  $10^{-8}$  M, im Myometrium  $10^{-9}$  M, im Plasma aber nur  $5 \cdot 10^{-10}$  M (E.-E. BAULLEU und A. ALBERGA).

#### 8. Probleme des Eitransportes und der Implantation

Der Eitransport durch den Eileiter beansprucht eine bestimmte Zeitdauer, die weder über- noch unterschritten werden darf. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen über die Spontanmotilität und Suszeptibilität wesentlich. Wie in-vitro-Studien gezeigt haben, variiert die Spontanmotilität individuell stark, und die Fähigkeit, auf Acetylcholin und Adrenalin mit Kontraktionen zu reagieren, hängt davon ab, zu welchem Zeitpunkt im Leben der Frau die Eileiter operativ entfernt worden sind. Progesteron vermindert offensichtlich die Reaktionsfähigkeit bedeutend (R. WENNER).

Die medikamentöse Beeinflussung des Eitransportes ist wohl eine weitere potentielle kontrazeptive Technik. Injiziert man Kaninchen i.m. 25 mcg Oestradiolcyclopentylpropionat (ECP), so wird der Eitransport beschleunigt und die Eier werden per vaginam ausgestoßen. Nach Verabreichung höherer Dosen (50–100 mcg) wird das Ei am ampullär-isthmischen Übergang zurückgehalten. In beiden Fällen wird eine Implantation verhindert, obschon ECP sicher keine toxische Wirkung auf das Ei selbst oder auf die Blastocyste hat; Eier von Tieren, die mit ECP behandelt worden waren, entwickelten sich nämlich normal, wenn sie in den Genitaltrakt eines nichtbehandelten pseudograviden Tieres gebracht wurden (G. S. GREENWALD).

Bei der Ratte sowie auch beim Primaten konnte die Blockierung der Ova im Eileiter nicht beobachtet werden (G. S. GREENWALD, L. MASTROLIANI, jr.).

PINCUS u. Mitarb. haben gefunden, daß die Eigenschaft, den Eitransport zu beschleunigen, nicht notwendigerweise mit