

# Wiener Medizinische Wochenschrift

Separatabdruck aus 113. Jahrg., 1963, Nr. 39 (S. 716—719)

Alle Rechte vorbehalten · Verlag Brüder Hollinek · Wien

Aus der II. Universitäts-Frauenklinik Wien  
(Supplierender Leiter: Dozent Dr. H. Braitenberg)

## Zur therapeutischen Verwendbarkeit der hormonellen Ovulationsblockade

Von H. Braitenberg und L. Velikay

Die Ausschaltung aller Vorgänge, welche im Eierstock zur Heranreifung eines Follikels, zum Sprung desselben und zur Bildung eines Corpus luteum führen, bezeichnet man als Ovulationsblockade. Die Durchführung einer solchen Ovulationsblockade ist erst durch die Einführung der neueren Gestagene in die Therapie in den letzten Jahren in befriedigender Form gelungen. In befriedigender Form deshalb, weil die dabei auftretenden Nebenwirkungen geringfügig und unbedeutend sind und andererseits nach Beendigung der Blockade eine Spontanovulation wieder eintritt. Es hat sich dabei erwiesen, daß durch die Kombination dieser Gestagene mit geringen Mengen Follikelhormon eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen, welche durch eine alleinige Gestagen- oder Östrogenmedikation auftreten, vermieden werden können. Die Verträglichkeit und Reversibilität der Ovulationsausschaltung haben die therapeutische Verwendbarkeit möglich gemacht. Die bereits als klassisch zu bezeichnende Versuchsanordnung von *Pincus* ist mehrfach nachgeprüft worden, und die Ovulationsausschaltung konnte von allen Untersuchern bestätigt werden. Nur *Peeters* und *Haller* haben die Ovulationsblockade — soweit uns bekannt ist — auch bei anderen medizinischen Indikationen als nur zur Antikonzeption therapeutisch verwendet. Nachdem die Ovulation einen hochqualifizierten Vorgang des Lebens darstellt, ist die

Ausschaltung derselben, auch wenn das Fehlen der Ovulation nicht nur unter pathologischen Bedingungen, sondern auch unter physiologischen Verhältnissen, wie z. B. während der Gravidität und der Laktation, zu beobachten ist, ein sehr differenter Eingriff. Die sich daraus ergebenden Probleme sind:

1. Wie ist der Wirkungsmechanismus der Ovulationsblockade?
2. Was geschieht an den Ovarien und am Uterus?
3. Wie ist die Reaktion des generativen Funktionskreises auf die Ovulationsblockade?

*Ad 1:* Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen läßt sich sowohl durch hormonanalytische Bestimmungen (Gonadotropine, Östron, Östradiol, Östriol und Pregnandiol) vor allem von *Buchholz* u. Ma. sowie durch tierexperimentelle Versuche am Milzovar (*Haller*) und klinische Untersuchungen mittels der vegetativen Querschnittsuntersuchungen von *Artner* der Schluß ableiten, daß die Ovulationsblockade über das Hypophysenvorderlappen-Zwischenhirnsystem abläuft. *Buchholz* und *Artner* sehen auf Grund ihrer Untersuchungen keine Atrophiegefahr für das Ovar und den Hypophysenvorderlappen. Wenn auch *Lorraine* und andere gegenteiliger Meinung sind, möchten wir uns auf Grund unserer klinischen Erfahrungen den erstgenannten Autoren anschließen.

*Ad 2:* Die Untersuchung der Ovarien hat von allen Untersuchern ein Fehlen der Follikelzysten und frischer Gelbkörper ergeben. Mikroskopisch fanden sich in Rückbildung begriffene Follikel und Primordialfollikel, während frische Corpora lutea fehlten, was auch wir durch eigene Untersuchungen bestätigen können. Ebenso wie die Untersuchung der Ovarien ergab auch die histologische Untersuchung des Endometriums von allen Untersuchern ein gleichartig beschriebenes Bild einer sekretorischen Umwandlung mit geradlinig verlaufenden Drüsen mit geringer Sekretion und einem Ödem des Stromas.

*Ad 3:* Was die Reaktion des generativen Funktionskreises auf die Ovulationsblockade anlangt, wird derzeit vermutet, daß es zur Auslösung eines sogenannten Rebound-Effektes nach Beendigung der Ovulationsblockade kommt. Man versteht darunter eine vermehrte Ausschüttung von gonadotropen Hormo-

nen aus dem Hypophysenvorderlappen und eine dadurch konsekutiv auftretende Normalisierung der Ovarialtätigkeit. Dieser Effekt konnte aber beim Menschen nicht sicher nachgewiesen werden.

Auf Grund dieser vorliegenden Untersuchungen kann festgestellt werden, daß die Ovulationsunterdrückung mit der genannten Hormonkombination möglich ist und, soweit dies nach einer nur relativ kurzen Anwendungszeit beurteilbar ist, keinerlei regressive Veränderungen im generativen System der Frau eintreten.

Diese Feststellung hat uns veranlaßt, die therapeutische Verwendbarkeit der Ovulationsunterdrückung in der gynäkologischen Therapie zu überprüfen, nachdem durch eine Ruhigstellung des generativen Funktionskreises, welcher bisher in einer reversiblen Form nicht möglich war, ein therapeutischer Effekt bei bestimmten Indikationen zu erwarten war.

### *Eigene Untersuchungen*

Wir verwendeten zu unseren Untersuchungen das Mischhormonpräparat Anovlar (Schering, Berlin), welches in Dragée-Form vorliegt und aus 4 mg Nor-ethisteronazetat und 0,05 mg Äthinylöstradiol zusammengesetzt ist. Verabreicht haben wir entsprechend dem Vorschlag von *Pincus* vom 5. bis zum 24. Zyklustag täglich 1 Dragée auf vollen Magen. Wir haben in einem Zeitraum von 13 Monaten 127 Fälle behandeln können; 4 Fälle sind zu den Kontrollen nicht erschienen, so daß wir 123 Fälle auswerten konnten. Bei unserem Krankengut, welches sich vornehmlich aus ambulant behandelten Patientinnen zusammensetzt, haben wir neben der zyklischen Behandlung in 214 Zyklen auch in 7 Fällen eine Scheinschwangerschaftsbehandlung durchgeführt und in 7 Fällen Anovlar zur Regelverschiebung verwendet (Tab. 1). Bei der Scheinschwangerschaftsbehandlung sind wir so vorgegangen, daß wir in der 3. Zykluswoche mit der Therapie begannen und für 20 Tage täglich eine Tablette Anovlar und für die weiteren Tage je 2 Tabletten Anovlar bis zum 50. Behandlungstag gaben. Zweimal trat im Anschluß an die Behandlung eine Schwangerschaft auf.

Zur Feststellung der Verträglichkeit des Präparates haben wir lediglich die von den Patientinnen spontan geäußerten Be-

Tab. 1. Indikationen

1. Blutungen bei entzündlichen Erkrankungen der Adnexe	2
2. Blutung bei Uterus myomatosus	5
3. Blutung post partum et abortum	15
4. Funktionelle Blutung	46
5. Tempoanomalie	11
6. Sterilität	12
7. Hypoplasie	4
8. Endometriose	2
9. Dysmenorrhoe	11
10. Antikonzeption	2
11. Mittelschmerz, Ovulationsblutung	2
12. Zustand nach Metrorrhagie und Prophylaxe	4
13. Regelverschiebung	7
4., 5 und 6. generative Ovarialinsuffizienz	123
5., 6. und 7. vegetative Ovarialinsuffizienz	

schwerden registriert und die Patientinnen vor der Verabreichung in keiner Weise auf irgendwelche möglichen Unverträglichkeitserscheinungen aufmerksam gemacht. Wir haben uns zu diesem Vorgehen deshalb entschlossen, weil wir der Meinung sind, daß lediglich solche Störungen, welche die Probanden spontan äußern, ein echtes Bild über die Verträglichkeit abgeben. Wir haben solche spontan geäußerten Beschwerden über Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Spannen in der Brust und Brechreiz in 5 Fällen registrieren können. Es entspricht dies im Gegensatz zu anderen Autoren, vor allem den angelsächsischen, welche bis zu 35% obiggenannter Symptome feststellen konnten, in unserem Krankengut nur 4%. Diesen Gegensatz möchten wir damit erklären, daß es sich bei unserem Versuchsgut ausschließlich um Spontanäußerungen der Patientinnen handelte, welche sich sofort erhöhen würden, wenn man auf die geschilderten Beschwerden vor der Medikation aufmerksam macht, wie dies aus dem Material von *Mears* hervorgeht, bei dem bei ungefähr gleich großer Zahl von Fällen (140) lediglich eine Patientin sich durch die Übelkeitserscheinungen veranlaßt sah, den Arzt zu konsultieren. Möglicherweise kommt auch noch ein individueller Unterschied zwischen den Frauen bei uns und denen in den angelsächsischen Ländern dazu.

Als *Nebenerscheinungen* konnten wir bei 13 Fällen (11,5%) eine Durchbruchblutung geringen Grades feststellen und in 4 Fällen (1,5%) eine geringe Vorblutung vor der Abbruchblutung, das ergibt rund 13%. Dieser relativ hohe Anteil gegen-

über den Angaben im Schrifttum, welche zwischen 2,8% und 8,3% liegen, ergibt sich daraus, daß in unserem Material lediglich 2 Patientinnen zur Konzeptionsverhinderung behandelt wurden und alle übrigen Patientinnen gynäkologisch erkrankte Frauen, vor allem Frauen mit Blutungsstörungen waren. *Peeters* gibt auch bei seinem Krankengut bei Menometrorrhagie einen wesentlich höheren Anteil von Durchbruchblutungen an als bei Fällen zur Geburtenkontrolle. Diese betragen bei letzteren 2,8% und bei ersteren 8,3%. Durch Zugabe von 0,02 mg Äthinylöstradiol (Progynon C) oder Erhöhung des Nor-ethisteronazetats um 2 mg konnten die Durchbruchblutungen zum Stillstand gebracht werden. Lediglich ein einziges Mal ist uns dies mit Progynon C nicht gelungen. Weiters konnten wir einmal eine verstärkte und in einem anderen Fall eine schmerzhaft Abbruchsblutung beobachten. In 2,4%, das ist bei 3 Patientinnen, kam es zu keiner Abbruchsblutung, darunter bei einer Patientin bei zwei aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen.

Zusammenfassend kann das verwendete Präparat Anovlar als sehr gut verträglich bezeichnet werden, wobei die Nebenerscheinungen, abgesehen von den Durchbruchblutungen, äußerst selten sind und uns weder zu einem Absetzen der Behandlung noch zu einer Behandlung der Nebenerscheinungen gezwungen haben. Die Durchbruchs- und die Vorblutungen können leicht beherrscht werden und geben bei Aufklärung der Patientinnen kaum Anlaß zu einer Zusatzmedikation.

### *Ergebnisse*

Wegen der verschiedenen Behandlungsziele, welche verfolgt wurden, möchten wir die Besprechung der Ergebnisse in Indikationsgruppen abhandeln. Es ist dabei hervorzuheben, daß eine absolute Einteilung in die einzelnen Gruppen nicht möglich ist, wie das aus dem Schema der Tabelle 1 ersichtlich ist, speziell was die Trennung der generativen von der vegetativen Ovarialinsuffizienz anlangt, weil diese oft miteinander kombiniert erscheinen.

Da ungefähr bei der Hälfte unserer Patientinnen bei Behandlungsbeginn eine Blutung bestand und diese die Indikation zur Behandlung abgab, haben wir als erstes Behandlungsziel in Tabelle 2 den blutungsstillenden Effekt zusammengestellt. Der

blutungsstillende Effekt tritt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bereits am 2. Tag der Behandlung auf und ist bei unserem Material bis zum 5. Behandlungstag in vereinzelt Fällen zu beobachten gewesen. Bei 10 Fällen war bei täglich 1 Tablette Anovlar keine Blutstillung zu erreichen. Bei vier von ihnen haben wir die Dosis verdoppelt und damit prompt die Blutstillung erreicht. Bei den restlichen 6 Fällen haben wir einmal wegen Überängstlichkeit der Patientin am 5. Behandlungstag eine Curettage durchgeführt, bei einer Patientin am 11. Behandlungstag die Behandlung abgesetzt, und bei zwei Patientinnen mit einer funktionellen Blutung war nur eine geringe Schmierblutung ähnlich einer Durchbruchblutung — welche die Patientin nicht störte — bestehen geblieben. Bei den restlichen zwei Patientinnen — beides funktionelle Blutungen — ergab die Blutgerinnungsuntersuchung im Blutgerinnungslabor der I. Medizinischen Klinik Wien bei Professor *Deutsch* lediglich in einem Fall eine herabgesetzte Thrombozytenzahl als Ursache der Blutung. Sämtliche übrigen Untersuchungen ergaben bei beiden Fällen normale Werte, so daß der eine Fall ungeklärt bleibt. Der Blutstillungseffekt kann somit als ausgezeichnet beurteilt wer-

Tab. 2.

Behandlungstage vor Blutstillung	Zahl der Patienten
2	47
3	4
4	3
5	3
6—10	1
keine Blutstillung	10
Summe	68

den, zumal in unserem Material auch 6 funktionelle Blutungen enthalten sind, bei welchen eine Primosistonbehandlung nicht zum Erfolg führte, die Anovlarbehandlung aber erfolgreich war. Einen Unterschied, ob es sich um funktionelle Blutungen oder um Blutungen im Anschluß an eine Gravidität, gleichgültig, ob durch einen Partus oder Abort beendet, handelte, konnten wir nicht beobachten. Auch war der Blutstillungseffekt bei Blutungen bei einem Uterus myomatosus sehr gut. Unsere 5 Fälle waren durchaus als Testfälle zu bezeichnen, weil es sich bei allen

5 um doppeltfaustgroße und größere Uteri myomatosi handelte. Bei Blutungen durch einen submukösen Sitz des Myoms ist ein Erfolg nicht zu erwarten. Auffallend war die gute Blutstillung bei Metrorrhagien im Rahmen einer Adnexitis bei allerdings nur zwei Fällen.

Was die einzelnen Indikationen in der Gruppe 4 unserer Tabelle 1 betrifft, war der erwünschte Effekt bei jeder einzelnen Indikation erreicht worden. Bei den 7 Regelverschiebungen haben wir 5mal die Regel hinausgeschoben und zweimal nach der Ovulation die Regel vorzuverlegen versucht. Das Hinausschieben der Regel ist in jedem Fall mit täglich 1 Tablette Anovlar, 3 Tage vor dem zu erwartenden Regeltermin beginnend, bis zu 14 Tagen mühelos gelungen. Die Vorverlegung der Regel nach der Ovulation ist auch mit 2 Tabletten täglich erwartungsgemäß nicht zu erreichen gewesen.

Bei der Endometriose haben wir mit einer zyklischen Behandlung in einem Fall Erfolg gehabt, aber im zweiten Fall nach 3 Zyklen die Dysmenorrhoe, welche äußerst schwer war, vorerst nicht beseitigen können. Wir haben diesen Fall einer Pseudograviditätsbehandlung durch 203 Tage unterzogen und sind dabei so vorgegangen, daß beim Auftreten einer Schmierblutung die Dosis um eine Tablette pro Tag erhöht wurde. Es wurden insgesamt 577 Tabletten in folgender Form verabreicht: 10 Tage 1 Tablette, 74 Tage 2 Tabletten, 57 Tage 3 Tabletten und 62 Tage 4 Tabletten. Die Abbruchsblutung dauerte 3 Wochen, sie war schwach und zeitweise sehr schmerzhaft. Allerdings waren die bisher darauf gefolgten zwei Blutungen vollkommen schmerzfrei. Wie lange dieser Behandlungseffekt nach Absetzen der Therapie in beiden Fällen anhalten wird, bleibt abzuwarten.

Bei unseren 11 Dysmenorrhoe-fällen war während der zyklischen Behandlung die Abbruchsblutung 10mal schmerzfrei und einmal beträchtlich verringert. Die Behandlung dauerte zu meist zwei bis drei Zyklen. Nach Absetzen der Behandlung war der Schmerzstillungseffekt, je mehr Zyklen verstrichen waren, bei den Fällen mit normalem gynäkologischem Tastbefund gut, aber bei den Fällen mit einer Uterushypoplasie nicht befriedigend.

Bei allen in den Gruppen 2 und 3 zusammengefaßten Indikationen handelt es sich entweder um eine generative oder

eine vegetative Ovarialinsuffizienz bzw. um eine Kombination beider. Die Beobachtungszeit für diese Indikationen ist allerdings zu kurz, um ein endgültiges Urteil über die Spätresultate dieser Behandlungsform abzugeben, aber wir haben den Eindruck, daß die generative Ovarialinsuffizienz besser reagiert als die vegetative, zumindest was den Behandlungserfolg in den ersten Monaten nach der Behandlungszeit anlangt. Von diesem Gesichtspunkt aus sind die Resultate bei der Sterilitätsbehandlung, den Tempoanomalien und der Hypoplasie zu betrachten. Bei unseren 12 Sterilitätsfällen haben wir einmal eine Gravidität bereits im ersten Zyklus nach Pseudograviditätsbehandlung erreicht, und zwar bei einer Hypoplasie des Uterus mit normalem biphasischem Zyklus vor der Behandlung. Bei den Hypoplasien, welche wir zumeist einer Pseudograviditätsbehandlung unterzogen, trat in der Regel eine Größenzunahme des Uterus um 1 cm oder höchstens um 2 cm auf, welche aber in einigen Monaten wieder völlig verschwunden war, wie dies auch bei den anderen Methoden der Scheinschwangerschaftsbehandlung bekannt ist. Bei den Tempoanomalien ist das Wiedereinsetzen der Störungen bald nach dem Aussetzen der Behandlung zu erwarten, wenn es sich um Formen einer Zyklusdebität handelt. Auf Grund dieser klinischen Beobachtung haben wir den oben angeführten Eindruck gewonnen, daß die generative Ovarialinsuffizienz besser reagiert als die vegetative, und dieser erfuhrt durch die durchgeführten Basaltemperaturmessungen eine Unterstützung. Bei 20 in diese Indikationsgruppen hineinfallenden Patientinnen haben wir vor, während und nach der Behandlung die Basaltemperatur gemessen und dabei festgestellt, daß in 10 Fällen im ersten Zyklus nach der Behandlung ein biphasischer Zyklus vorhanden war, in 3 Fällen ein biphasischer Zyklus mit der Verkürzung der Corpus-luteum-Phase und in 7 Fällen ein monophasischer Zyklus. Im zweiten Zyklus trat von den 10 Fällen mit biphasisch gewordenem Zyklus in 4 wieder ein monophasischer auf und bei einem weiteren Fall wurde im dritten Zyklus nach der Behandlung die Basaltemperatur monophasisch. Bei zwei Fällen konnten wir keinen thermogenetischen Effekt des Nor-ethisteron-azetats feststellen.

*Komplikationen:* Am 4. Tag der Behandlung wurde bei einer Patientin wegen eines Cholelithiasisanfalles vom beigezogenen Hausarzt die Anovlarmedikation abgesetzt. Die da-

nach durchgeführte röntgenologische und interne Fachuntersuchung ergab keinerlei pathologischen Befund an der Leber und den Gallenwegen. Es dürfte sich um eine Dyskinesie der Gallenwege bei der kurz nach der Geburt sich befindenden Patientin gehandelt haben. Bei einem zweiten Fall haben wir am 11. Behandlungstage die Anovlarbehandlung abgesetzt, nachdem erstens kein kompletter Blutstillungseffekt eingetreten war — es handelte sich um eine Adnexitis mit Metrorrhagie — und zweitens eine Schwellung mit Schmerzen im linken Unterschenkel, welche wir als eine beginnende Thrombose ansahen, auftrat. Bei einem weiteren Fall, den wir durch 4 Zyklen wegen einer funktionellen Blutung behandelt haben und bei dem wir keinen Erfolg hatten, sahen wir 42 Tage nach Absetzen der Behandlung ebenfalls eine Thrombose am linken Unterschenkel auftreten. Wir kommen auf diese beiden Fälle noch besonders zurück. Andere Komplikationen haben wir nicht beobachten können.

*Zusätzliche Untersuchungen:* Soweit es möglich war, haben wir Basaltemperaturmessungen durchführen lassen und bei einem Fall, welchen wir am 20. Behandlungstage operierten, haben wir eine histologische Untersuchung der Uterusschleimhaut und der Ovarien durchgeführt, wobei die bereits in der Literatur bekannten und eingangs erwähnten Feststellungen bestätigt werden konnten. Bei dem Fall mit der 203 Tage dauernden Pseudograviditätsbehandlung haben wir eine Strichcurettage am 203. Tage der Behandlung gemacht und dabei folgenden histologischen Befund erheben können: Spärlich Material eines, soweit es das Stroma anbelangt, völlig zur Decidua umgewandelten Endometriums. Von der echten Decidua graviditatis unterscheidet sich diese Schleimhaut nur dadurch, daß die Drüsenschläuche nur ganz angedeutete Sekretionserscheinungen erkennen lassen. Ebenfalls bei diesem Fall ergab am Ende der Behandlung die Blutzuckeruntersuchung 100 mg%, die Blutungszeit 30 Sekunden, das Kneiffphänomen und die Retraktion des Blutkuchens waren normal. Ebenso konnten normale Leberfunktionsproben erhalten werden. Bei zwei Fällen, wo kein Sistieren der funktionellen Blutung zu erreichen war, haben wir eine Blutgerinnungsuntersuchung im Blutgerinnungslaboratorium der I. Medizinischen Klinik (Leiter: Professor *Deutsch*) durchführen lassen. Bei beiden konnten vollkommen normale Verhältnisse der Blutgerinnung festgestellt werden, lediglich bei

einem Fall war eine verminderte Thrombozytenzahl zu finden, was uns das Versagen der Therapie eventuell erklären konnte. Wir glauben auf Grund dieser Nebenuntersuchungen aussagen zu können, daß eine kurzfristig durchgeführte Ovulationsausschaltung mit Anovlar keine erkennbaren schädlichen Nebenwirkungen hat, insbesondere keine Störung der Blutgerinnung zeigt.

### *Schlußfolgerung*

Für die Behandlung von Blutungsstörungen stellt die Ovulationsblockade, kurzfristig angewendet, unseres Erachtens einen großen Vorteil in der ambulanten gynäkologischen Praxis dar, was wir damit begründen wollen, daß neben dem bereits geschilderten sicheren Blutstillungseffekt, vor allen bei den funktionellen Blutungen, die im Hypophysenvorderlappen-Zwischenhirnsystem ablaufenden pathologischen Vorgänge durch eine auf Grund der bisher durchgeführten Untersuchungen und der eigenen klinischen Beobachtungen anzunehmende Blockade unterbrochen und die bei diesen Vorgängen bekannte Selbstheilung gefördert wird. Es werden damit die Rezidivgefahr und der Blutverlust eingedämmt, wobei sich insbesondere letzteres für die Patienten günstig auswirkt, weil ja bei der physiologischen vierwöchentlichen Blutung der Frau der erythropoetische Apparat auf eine entsprechend rasche Blutneubildung abgestimmt ist. Zusätzlich ist diese Form der Behandlung geeignet, nach stärkeren Blutungsanämien mit Sicherheit vierwöchige Intervalle zu garantieren. Auch die Menorrhagie und die Hypermenorrhoe können günstig beeinflusst werden, da bei den meisten Fällen die Abbruchsblutung schwächer als normal ist. Wertvoll ist die Ovulationsblockade auch in der Behandlung der Endometriose und der Dysmenorrhoe, wenn auch noch Spätresultate abgewartet werden müssen. Bei allen Formen der generativen Ovarialinsuffizienz, welche nicht mit einer vegetativen Form kombiniert erschienen, sind die Behandlungsergebnisse erfolgversprechend. Bei der vegetativen Ovarialinsuffizienz sind die erzielten guten Behandlungsergebnisse lediglich vorübergehend.

Zusammenfassend kann man sagen, daß bei allen Zyklusstörungen, welchen eine konstitutionelle Ursache zugrunde liegt, kein Dauererfolg hinsichtlich der Normalisierung des Zyklus

zu erreichen ist. Es ist auch gar nicht zu erwarten, daß durch eine zeitliche Ruhestellung der übergeordneten Zentren eine dauernde Besserung der konstitutionell minderwertigen Funktion erreicht werden kann. Damit ist bereits die Frage eines Rebound-Effektes angeschnitten, welchen wir zumindest für die konstitutionell bedingten Störungen auf Grund unserer Beobachtungen nicht in einer therapeutisch wirksamen Form annehmen wollen.

Eine besondere Stellungnahme verdient noch die Frage der Entstehung von Thrombosen. Wir haben bei zwei Fällen blutgerinnungsphysiologische Untersuchungen anstellen lassen, wobei der eine Fall 4 Zyklen lang und der andere 2 Zyklen hindurch behandelt wurde, und dabei keinerlei Veränderungen in der Blutgerinnungsphysiologie feststellen könnten. Auch am Ende einer 203 Tage dauernden Scheinschwangerschaftsbehandlung mit insgesamt 577 Tabletten ergab die Blutungszeit, das Kneiffphänomen und die Retraktion des Blutkuchens normale Werte, woraus angenommen werden kann, daß es zu keinen größeren Veränderungen im Blutgerinnungsvorgang durch die Anovularbehandlung kommt. Wenn wir die bei unserem Material beobachteten zwei Fälle von Thrombose näher analysieren, so können wir den einen Fall, welcher 62 Tage nach der durch 4 Zyklen dauernden Behandlung auftrat, in keinen Zusammenhang mit der Anovulartherapie bringen, zumal bei dieser Patientin die Thrombose nach einer eine Woche lang dauernden ungewohnt schweren körperlichen Arbeit in einem varikösen Unterschenkel auftrat und gerade bei dieser Patientin eine Blutgerinnungsuntersuchung durchgeführt wurde, welche normale Verhältnisse ergab. Beim zweiten Fall handelte es sich um eine beiderseitige Adnexitis, wo es zu einem linksseitigem orangen-großen Adnextumor kam und am 11. Tag der Behandlung eine Thrombose am linken Unterschenkel auftrat. Diese Patientin lag schon seit 3 Wochen im Bett und war im Anschluß nach einer Sectio caesarea vor 6 Jahren an einer beiderseitigen Venenentzündung erkrankt, weshalb sie an beiden Beinen Zinkleimverbände erhielt. Nun stellt eine Thrombose im Bereich des kleinen Beckens und der unteren Extremitäten als Komplikation einer Adnexitis wohl nicht gerade eine Häufigkeit dar, ist aber durchaus möglich. Bei unserem Fall hat es sich um

einen Adnextumor links, welcher der Beckenwand anlag, gehandelt und gleichzeitig bestand eine mehrwöchige Bettruhe bei einer bereits an beiden unteren Extremitäten durchgemachten Thrombose. Es ist nun ein neuerlicher thrombotischer Schub aufgetreten in einem Zeitpunkt, bei dem gerade eine Hormonbehandlung (Anovlar) 11 Tage gedauert hat. Einen direkten Zusammenhang hier anzunehmen, ist wohl schwer, weil ihm durch die vorhandenen disponierenden Faktoren eine wissenschaftliche Beweiskraft fehlt. Auch diesen Fall würden wir eher als zufällig, als durch Anovlar bedingt betrachten. Weitere blutgerinnungsphysiologische Untersuchungen im Zusammenhang mit der Anwendung neuer Gestagene werden diese Frage einer endgültigen Klärung zuführen.

#### Literatur

*J. Artner*: Gestagen-Symposium in Cairo, Juli 1962, Egypt. med. J. (im Druck). — *R. Buchholz, L. Buchholz, Nocke* und *W. Nocke*: Gebh. Frauenheilk. 22 (1962): 929. — *J. Haller*: Tagung der norddeutschen Ges. f. Gynäk., 21. u. 22. 10. 1961 in Kiel. — *I. A. Lorraine*: Periodica Copenhagen (1960): 185. — *E. Mears*: Brit. med. J. 2 (1961): 1179. — *E. Mears* und *E. C. G. Grant*: Brit. med. J. 2 (1962): 75. — *F. Peeters, M. Roy* und *H. Koeyen*: Gebh. Frauenheilk., 20 (1960): 1306. — *G. Pincus*: Acta endocrin. Suppl. 28 (1956): 18. — *G. Pincus*: Amer. J. Obstetr. Gynec., 75 (1958): 1330. — *G. Pincus, C. R. Garcia* und *I. Rock*: Amer. J. Obstetr. Gynec. 73 (1958): 82.

*Anschrift der Verfasser*: Doz. Dr. H. Braitenberg und Dr. L. Velikay, II. Universitäts-Frauenklinik, Wien IX, Spitalgasse 23.