

Aus dem Frauenambulatorium der Steiermärkischen Gebietskrankenkasse Graz
(Leiter: Doz. Dr. E. T s c h e r n e)

Zur Frage der Ovulationshemmung

Von E. Tscherne

Herrn Prof. Dr. E. Navratil zum 60. Geburtstag gewidmet

Seit Pincus, Rock, Garcia und andere amerikanische Forscher gezeigt haben, daß die Norsteroide, wenn man sie vom 5. bis 25. Zyklustag in einer täglichen Dosis von 5 mg — allein oder noch besser mit einer kleinen Östrogendosis gemischt — verabreicht, die Ovulation hemmen und damit auch eine sichere Konzeptionsverhütung ermöglichen, wird dieses Problem auch bei uns — und zwar vor allem und mehr als nötig in der Laienpresse — lebhaft diskutiert. Wenn ich trotz noch nicht sehr langer eigener Erfahrungen bei der Österreichischen Gynäkologentagung 1962 in Bad Aussee zu dieser Frage Stellung genommen habe, so hatte dies seinen Grund vor allem darin, daß das Anovlar der Fa. Schering, das eine Mischung von 4 mg Äthinylnortestosteron-Azetat mit 0,05 mg Äthinylöstradiol darstellt, nun auch in Österreich in den Handel kommt und daß dieses Präparat ja nicht nur zur Konzeptionsverhinderung, sondern auch für die Therapie verschiedener gynäkologischer Störungen in Betracht kommt.

Beim Problem der Ovulationshemmung zum Zweck der Schwangerschaftsverhütung scheinen mir 3 Fragen von besonderer Wichtigkeit:

1. Ist diese Methode notwendig?
2. Ist sie verläßlich?
3. Ist sie harmlos?

Was ihre Notwendigkeit betrifft, so gibt es sicher auch für den zu dieser Frage sehr kritisch Eingestellten eine Reihe von Fällen medizinischer und gemischt medizinisch-sozialer Art, die eine Schwangerschaftsverhütung als dringend angezeigt erscheinen lassen. Nun steht uns bisher keine Methode zur Verfügung, die man jeder Patientin mit absoluter Sicherheit empfehlen kann. Alle Schutzmittel haben einen zweifelhaften Wert, die wohl gebräuchlichste Methode des Coitus interruptus hat ihre Versagermöglichkeiten, und die physiologischste Methode der zeitweisen Enthaltbarkeit nach K n a u s eignet sich zwar — besonders wenn man sie noch durch die Basaltemperaturkontrolle ergänzt — hervorragend für einigermaßen intelligente und einigermaßen regelmäßig menstruierende Frauen mit verständnisvollen Männern und wird auch in zunehmendem Maße ausgenützt; bei starker Zykluslabilität, die allerdings nur für 10% der Frauen zutrifft, ist sie aber schon schwer anwendbar, außerdem kann man sie bei Patientinnen mit hochgradiger Erschöpfung durch zu rasch aufeinanderfolgende Geburten nicht vorschlagen, weil man ja vorher die Zyklusverhältnisse eines Jahres kontrollieren müßte. Eine auch für solche Fälle geeignete Methode der Konzeptionsverhütung wäre also sicher erwünscht und würde auch die Zahl der kriminellen Abortus herabsetzen.

Für die Entscheidung der Frage, ob die Methode verläßlich ist, fehlen uns in Österreich noch genügend große Erfahrungen. Die wenigen Frauen, welchen ich das Anovlar seit einigen Monaten wegen dringender Notwendigkeit einer Konzeptionsverhinderung gegeben habe, hatten keinen Versager zu verzeichnen. Die ausgedehnten Untersuchungen in Amerika sprechen jedenfalls für eine große Verläßlichkeit, wenn wir etwa die Beobachtungen von G a r c i a berücksichtigen, der bei Anwendung von Enovid in 24143 Zyklen bei regelmäßiger Einnahme

der Tabletten nur in 0,1% von 100 Frauenjahren Versager festgestellt hat, oder wenn wir den Vortrag von Rice-Wray heranziehen, die bei 12000 Fällen, die mit Norethisteron, Norethisteronazetat und Norethynodrel behandelt waren und diese Präparate genau nach Vorschrift eingenommen hatten, keine Schwangerschaft beobachtete. Aus dem europäischen Schrifttum möchte ich die Mitteilung von Peeters aus Belgien erwähnen, der bei 90 Frauen mit 3 bis 12 Kindern mit Anovlar in 815 Zyklen keinen Versager sah.

Auch durch operative Kontrollen bei Frauen mit ovulatorischen Zyklen, die etwa wegen tubarer Sterilität operiert werden mußten, und bei welchen die Laparotomie zwischen dem 20. und 26. Zyklustag im unmittelbaren Anschluß an eine Norsteroid-Behandlung angesetzt wurde, konnte das Ausbleiben des Follikelsprungs demonstriert werden. Beim Gestagen-Symposium des III. Weltkongresses für Gynäkologie in Wien berichtete Rauscher über 10 und Whitelaw über 5 derartige Fälle.

Zusammenfassend kann man die Frage 2 wohl dahingehend beantworten, daß der Methode nach den bisherigen Erfahrungen bei verlässlicher Einhaltung der Vorschriften eine weitgehende Sicherheit zukommt. Man muß solchen Frauen aber die Dringlichkeit einer täglichen Einnahme der Tabletten einschärfen. Bei Auftreten von Zwischenblutungen muß weiter eingenommen und evtl. die Dosis erhöht werden. Bei der letzten Österreichischen Gynäkologentagung hat Rauscher darauf hingewiesen, daß man in solchen Fällen die Patientinnen doch sicherheitshalber gleich zu einer Kontrolle bestellen sollte. — Bei fast allen Frauen werden während der Behandlung die Regeln schwächer. In den wenigen Fällen, in welchen sie ganz ausbleiben, wird empfohlen, 6 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme neuerlich mit der Behandlung zu beginnen. Ich glaube aber, daß man in solchen Fällen die Methode doch lieber durch eine andere ersetzen sollte, damit man nicht eine Schwangerschaft, die durch fehlerhaftes Einnehmen der Tabletten einmal zustande kommen könnte, übersieht. Eine zu lang dauernde Nortestosteron-Behandlung sollte aber in der Gravidität wegen der Möglichkeit der Virilisierung einer weiblichen Frucht vermieden werden (Wilkins).

Damit kommen wir schon zur 3. Frage, den Komplikationen dieser Methode und allfälligen ovariellen Dauerschäden. An Komplikationen werden im Schrifttum angegeben: Übelkeit, Kopfschmerzen, Depressionen, Libidoverminderung, Brustschmerzen, Zwischenblutungen und dysmenorrhische Beschwerden.

Was meine eigenen Erfahrungen betrifft, so habe ich das Anovlar bisher in 61 Fällen zu prophylaktischen und therapeutischen Zwecken gegeben und im allgemeinen eine sehr gute Verträglichkeit feststellen können. Nur bei einer Patientin, die während ihrer zahlreichen Schwangerschaften an einer nahezu unbeeinflussbaren Hyperemesis gelitten hatte und der ich das Anovlar nun zur Konzeptionsverhinderung geben wollte, traten so starke Übelkeiten auf, daß die Methode nicht anwendbar war. Bei den übrigen Patientinnen kam es einmal zu einer stärkeren, 4mal zu einer leichten Übelkeit, einmal zu vorübergehenden Kopfschmerzen, 2mal zu Brustschmerzen, 2mal zu Zwischenblutungen und 2mal zu dysmenorrhischen Beschwerden.

Die letzteren sind verwunderlich, weil die Norsteroid-Ostrogenmischung gerade ein souveränes Mittel zur Behandlung schwerster Dysmenorrhöen darstellt. Von 21 derartigen Patientinnen — es handelt sich vorwiegend um juvenile Dysmenorrhöen bei hypoplastischem Uterus mit wirklich hochgradigen Beschwerden — waren während der Behandlung 17 völlig beschwerdefrei, 3 fast beschwerdefrei und nur eine psychisch sehr labile Patientin sprach auf die Behandlung nicht an. — Ob wirklich die Ovulationshemmung für diese Besserung verantwortlich ist, scheint mir fraglich. Unter 15 meiner Dysmenorrhöikerinnen,

welche die Basaltemperatur gemessen hatten, hatten nämlich 4 auch schon vor der Anovularbehandlung einen monophasischen Zyklus und trotzdem die hochgradigen Beschwerden, die nach dem Anovular völlig verschwanden; 8 hatten verkürzte Gelbkörperphasen und nur 3 normale 13- bis 14tägige Corpus-luteum-Phasen. Ich würde also glauben, daß der günstige Einfluß der Norsteroid-Ostrogentabletten bei der Dysmenorrhoe auf eine direkte Wirkung dieser Stoffe auf die Uterusschleimhaut und ihre Gefäße zurückzuführen ist. In diesem Sinn spricht auch eine Feststellung von B o r e l l, der mit Duphaston, einem Retroprogesteron, das sicher keine ovulationshemmende Wirkung ausübt und das auch die Basaltemperatur nicht beeinflußt, bei Dysmenorrhoeen in über 80% sehr gute Resultate erhielt, obwohl die Morgentemperaturen biphasisch verliefen. — Leider sind die Dauererfolge — zumindest nach kurzdauernder Dysmenorrhoe-Therapie mit Norsteroiden — nicht sehr häufig, der augenblickliche Effekt, der in vielen Situationen doch sehr erwünscht sein kann, ist aber verblüffend.

Günstige Ergebnisse habe ich mit dem Anovlar in Übereinstimmung mit anderen Autoren bei Hypermenorrhoeen und kurz aufeinanderfolgenden Polymenorrhoeen erzielt, wobei allerdings der Einfluß auf das Endometrium im Vordergrund stehen dürfte. Diesen Stoffen kommt ja auch eine direkte Wirkung auf den Uterus zu, die wir immer wieder mit Vorteil ausnützen. So wollte ich für meinen Vortrag bei der Österreichischen Gynäkologentagung das Ausbleiben der Ovulation nach Norsteroid-Ostrogenbehandlung in einem Farbphoto festhalten und habe zu diesem Zweck einer sterilen Patientin mit schönen biphasischen Basaltemperaturen und einem beiderseitigen interstitiellen Tubenverschluß ab 5. Zyklustag täglich eine Lyndiol-Tablette der Organon (5 mg Lynöstrenol mit 0,15 mg 3-Methoxy-Äthinylöstradiol) gegeben und die Operation für den 24. Zyklustag in Aussicht genommen. Ich hatte allerdings der Patientin, die sich wegen eines seinerzeitigen Ileus sehr schwer zu diesem Eingriff entschlossen hatte, versprochen, daß ich für den Fall, als die vor der Operation geplante neuerliche Pertubation eine Durchgängigkeit der Tuben ergeben sollte, die Operation unterlassen würde. Tatsächlich ergab die Pertubation nach der Lyndiol-Behandlung eine ideale Durchgängigkeit der Eileiter und ich mußte auf die Demonstration der Ovulationshemmung verzichten.

Auf Grund der Mitteilung über den günstigen Einfluß der Norsterioide bei der Endometriose sowohl bei zyklischer Anwendung vom 5. bis 24. Tag wie bei Dauermedikation mit Ausschaltung von Ovulation und Menstruation (K i s t n e r, L a x) habe ich die Norsterioide auch bei dieser Indikation versucht. In 2 Fällen, die ich bisher durch 4 Monate pausenlos mit täglich 5 mg Orgametril (einem Äthinylöstrenol der Organon) behandelt habe, sind die Tumoren (im einen Fall eine walnußgroße, derbwandige Endometriose in einem Ovarialrest bei einer schon 3mal operierten Frau und im 2. Fall ein derbes, höckriges retrouterines Infiltrat) bis auf minimale Reste zurückgegangen und die Beschwerden verschwunden. Es ist aber zu langdauernden Durchbruchblutungen von fast 4 Wochen gekommen, die in dem einen Fall erst nach Erhöhung der Dosis und im 2. Fall nach Anwendung von Lyndiol zum Stillstand kamen. Durch zyklische Anwendung oder durch die von L a x empfohlene Methode der steigenden Dosierung von 2mal täglich 5 mg im 1. Monat bis 3mal täglich 10 mg im 5. und 6. Monat dürften solche Zwischenfälle zu vermeiden sein. Da die Patientinnen noch in Behandlung stehen ist der Effekt nach Absetzen der Behandlung noch nicht abzusehen.

Schließlich wird die Ovulationshemmung auch bei funktioneller Sterilität (anovulatorische Zyklen, Gelbkörperinsuffizienz) empfohlen, wobei natürlich in den 2 bis 3 geforderten Behandlungszyklen eine Konzeption wegen der ausge-

schalteten Ovulation unmöglich ist, nach Absetzen der Therapie aber in Form eines Reboundphänomen eine Besserung der Ovarialfunktion eintreten soll. Die Ausschaltung der Ovulation während der Behandlung ist sicher ein Nachteil der Methode gegenüber der von D ö r i n g und von A r t n e r, B r a i t e n b e r g und G i t s c h vorgeschlagenen mit der Norsteroidverabreichung nur in der 2. Zyklushälfte. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welche der beiden Methoden sich im Gesamtergebnis besser bewähren wird.

Bei 21 mit Anovlar behandelten Fällen von Kinderwunsch mit monophasischen und verkürzt biphasischen Zyklen habe ich im unmittelbaren Anschluß an die Behandlung eine normale Gravidität nicht erzielt. Einmal ist es nach 4jähriger Sterilität zu einer Extrauterin gravidität gekommen, aber nicht als Reboundfolge, sondern offenbar durch direkte Schleimhautwirkung und Verbesserung der Sekretionsphase, weil die Patientin mit der Einnahme der Tabletten irrtümlich erst am 19. Zyklustag begonnen hat.

Bemerkenswert ist aber, daß doch in der Hälfte der Fälle mit verwertbaren Basaltemperaturen eine Besserung der Ovarialfunktion zu verzeichnen war. So waren bei 2 vorher monophasischen und 4 vorher verkürzt biphasischen Zyklen nach Absetzen der Anovlartherapie 13- bis 14tägige Gelbkörperphasen vorhanden und bei 2 vorher monophasischen Zyklen zeigten die Basaltemperaturen nach dem Anovlar verkürzte Gelbkörperphasen. Diesen 8 Besserungen stehen 9 unveränderte Befunde gegenüber: 4 verkürzte Gelbkörperphasen waren auch nach der Behandlung verkürzt, und 5 monophasische Zyklen blieben auch nach der Behandlung monophasisch.

Diese teilweise Besserung einer mangelhaften Ovarialfunktion nach vorübergehender Norsteroidanwendung ist aber ein Hinweis dafür, daß die von manchen Seiten geäußerte Angst vor einem Schaden am Ovarium nicht sehr begründet sein dürfte. Auch nach langdauernder Norsteroidanwendung sind bisher keine ernststen ovariellen Störungen beobachtet worden. Die amerikanischen Statistiken haben gezeigt, daß nach Absetzen der Behandlung Schwangerschaften ohne Schwierigkeiten eintreten und normale Kinder geboren werden. So erwähnt S a t t e r t h w a t e 72 normale Kinder nach längerdauernder Enovid-Behandlung und R i c e - W r a y berichtet, daß von 42 Frauen, die längere Zeit mit Norethindrel behandelt waren und dann den Wunsch hatten, wieder schwanger zu werden, 26 im ersten Zyklus nach Absetzen des Ethinodrel gravid wurden und normale Kinder zur Welt brachten. Aus dem europäischen Schrifttum ist in dieser Hinsicht die Mitteilung von R a u s c h e r wichtig, daß 7 Frauen, die wegen schwerer Dysmenorrhoe durch mindestens 1 Jahr vom 5. bis 25. Zyklustag 2mal täglich eine Primosistontablette erhalten hatten, nach Absetzen der Behandlung gesunde Kinder bekamen.

Das Fehlen eines Dauerschadens am Ovarium scheint darauf zurückzuführen zu sein, daß die Ovulationshemmung durch Bremsung der Hypophysen-Zwischenhirn-Funktion zustandekommen dürfte. B u c h h o l z hat das dadurch demonstriert, daß die zur Zeit der Ovulation vermehrte Gonadotropinausscheidung bei Norsteroidbehandlung unterbleibt. Er konnte aber eine daneben bestehende direkte Wirkung auf das Ovar nicht ausschließen und hat zur Klärung dieser Frage weitere Untersuchungen in Aussicht gestellt. So lange wir also nicht sicher wissen, ob nicht doch auch ein direkter Einfluß dieser Stoffe auf das Ovar besteht oder die dauernde Belastung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems bei labilen Frauen zu endokrinen Störungen führt, und solange wir nicht über größere eigene Erfahrungen nach mehrjähriger Norsteroidbehandlung verfügen, sollte man mit einer längerdauernden Anwendung bei jungen Frauen vorläufig möglichst zurückhaltend sein und bei Frauen im mittleren Alter von Zeit zu Zeit eine

Pause einschalten und durch Messen der Morgentemperaturen feststellen, ob die Ovarialfunktion ungestört weiterläuft.

Auf eine Gefahr der Konzeptionsverhütung möchte ich jedoch noch besonders hinweisen, die allerdings auf ethisch-moralischem Gebiet liegt und die darin besteht, daß die Präparate leichtfertig jungen Mädchen verschrieben werden, die bisher den vorehelichen Verkehr wenigstens noch aus Angst vor einer Schwangerschaft unterlassen haben und nun im Vertrauen auf die Tabletten auch diese letzte Scheu noch verlieren könnten. Es wäre also sehr traurig, wenn die Methode dazu beitragen würde, die durch den üblen Einfluß der vielen schlechten Filme und eines Teils der modernen Literatur ohnehin schon so angeschlagene Moral vieler Jugendlicher noch mehr zu erschüttern. Gerade in diesem Punkt müßte durch ein erhöhtes Verantwortungsbewußtsein jedes Arztes ein Riegel vor Mißbräuche geschoben werden.

Es scheint mir in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß Haller in seinem Vortrag auf der Tagung der nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie im Oktober 1961 in Kiel den Vorschlag gemacht hat, die Konzeptionsverhütung mit Norsteroiden auch bei unverheirateten gesunden Frauen nicht anzuwenden.

Die Ovulationshemmung durch die Norgestagene stellt uns also noch vor eine Reihe von Problemen, zu deren Lösung viel weitere Erfahrung nötig sein wird.

Zusammenfassend stelle ich vorläufig noch einmal folgendes fest:

1. Die Zufuhr von Norsteroiden vom 5. bis 24. Zyklustag scheint eine sehr verläßliche Methode zur Hemmung der Ovulation darzustellen. Die damit erzielbare Konzeptionsverhütung bedeutet für ausgewählte Fälle einen wertvollen Fortschritt.
2. Die neuen Norsteroidkombinationen bewähren sich auch in der Therapie verschiedener gynäkologischer Störungen (Regelanomalien, Dysmenorrhoe, Endometriose, Sterilität).
3. Dauerschäden am Ovarium sind bisher nicht berichtet worden. Sie sind deshalb nicht sehr zu befürchten, weil die Ovulationshemmung über das Hypophysen-Zwischenhirnsystem zustandekommen dürfte. Zur besseren Beurteilung allfälliger Gefahren sollten aber gut untersuchte Beobachtungen über Schäden dieser Behandlung mitgeteilt werden. Bis zur endgültigen Klärung dieser Frage soll die Behandlung jugendlicher Patientinnen nur in dringlichen Fällen und über nicht zu lange Zeit erfolgen.
4. Die Verschreibung dieser Stoffe für unverheiratete Jugendliche zum Zweck der Konzeptionsverhütung sollte streng verpönt sein.

S c h r i f t t u m

Artner, J., H. Braitenberg und E. Gitsch, Berichte III. Weltkongreß für Gynäkologie, Bd. II, S. 296. Wien 1961. — Borell, U., Gestagen-Symposium III. Weltkongreß für Gynäkologie. Wien 1961. — Buchholz, H., Tagung der deutschsprechenden Professoren und Dozenten Hamburg 1962. — Döring, G. K., Tagung der Dtsch. u. Österr. Ges. z. Studium d. Fertilität und Sterilität. München 1960. — Garcia, C. R., Television Symposium New York City 18. 1. 1961. — Haller, Tagung d. nordwestdtsch. Ges. für Gynäk. 21. u. 22. 10. 1961 Kiel. — Kistner, R. W., Internat. J. Fertility 1961, 1, 1. — Lax, H., Zbl. Gynäk. 83 (1961) 524. — Peeters, F., Gestagen-Symposium III. Weltkongreß für Gynäk. Wien 1961. — Pincus, G., J. Rock und C. R. Garcia, Proc. of the 6. Internat. Conf. on Planned Parenthood New Delhi India 1959, S. 216. — Rauscher, H., Gestagen-Symposium III. Weltkongreß für Gynäk. Wien 1961. — Rice-Wray, E., Vortrag vor der Pro Familia, Dt. Ges. f. Ehe u. Familie. — Satterthwaite, A. P., Investigators Clinical Report March 11. 1959. — Whitelaw, M. J., Gestagen-Symposium III. Weltkongreß für Gynäkologie. Wien 1961. — Wilkins, L. J., Amer. Med. Ass. 172, 10.

Anschr. d. Verf.: Graz (Österr.), Brandhofgasse 13.