

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEgeben von der GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

74. JAHRGANG

NR. 17 · SEITE 667 – 702

7. SEPTEMBER 1962

Biologie und Biochemie der Fortpflanzung und ihre Beeinflussung

von DR. W. JÖCHLE

HAUPTLABORATORIUM DER SCHERING AG., BERLIN

Samen- und Eizellenreifung sind keine autonom verlaufenden Vorgänge. Die Tätigkeit der Keimdrüsen wird vielmehr von einer Regelzentrale im Hypothalamus aus gesteuert, um neben der Keimzellenreifung die Befruchtung und die Entwicklung des Keimes bis zur Geburt sicherzustellen. Auftragsvermittlung, Funktionsauslösung und Funktionsrückmeldung geschehen auf humoralem Weg unter Beteiligung von Gonadotropin-Releasern, Gonadotropinen und Sexualhormonen. Im Bemühen um eine Geburtenregelung hat man schon im Altertum versucht, Stoffe zu finden, welche die zur Zeugung notwendigen physiologischen und biochemischen Vorgänge im Sinne einer Konzeptionsverhinderung stören. Über neuere Untersuchungen auf diesem Gebiet wird berichtet.

1. Physiologie der Zeugung

Erfolgreiche Konzeption setzt befruchtungsfähige männliche und befruchtungsbereite weibliche Keimzellen voraus. Ihr Vorhandensein ist altersgebunden; sie sind von der Geschlechtsreife (Pubertät) an nur beim männlichen Individuum permanent nachweisbar – ausreichende Ernährung [1] und Gesundheit vorausgesetzt. Bei weiblichen Individuen sind – unter den gleichen Prämissen – konzeptionsbereite Keimzellen meist nur in rhythmischen Abständen nachzuweisen. Ihr periodisches Auftreten spiegelt sich im Menstruationszyklus, der als Folgeerscheinung der Bereitstellung einer empfängnisbereiten Eizelle (und ihrer unterbliebenen Befruchtung) aufzufassen ist.

Konstante Samenreifung und periodische Eizellenreifung verlaufen nicht autonom, d.h. unabhängig vom übrigen Organismus. Die Tätigkeit der keimbereitenden Organe, der Gonaden (Hoden = Testes, Eierstöcke = Ovarien), ist zentral geregelt und hat Rückwirkungen auf alle anderen zentralen Regelungen.

Regelzentrale ist bei männlichen und weiblichen Individuen das hypophysär-hypothalamische System. Dem Boden der Schädelkapsel auf- bzw. eingelagert ist die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) mit ihrem Vorderlappen (HVL). Sie erteilt Befehle auf Grund von Aufträgen, die aus dem darüber liegenden Zwischenhirn (Hypothalamus) mit seinem nervösen Sexualzentrum stammen.

[1] C. Lutwag-Mann, Vitamins and Hormones 16, 35 (1958).

Zur Auftragsvermittlung, Funktionsauslösung und -rückmeldung wird im gesamten, der Zeugungsphysiologie zugrundeliegenden System der humorale Weg bevorzugt.

Funktionsauslöser für die Hypophysentätigkeit sind wahrscheinlich kurzkettige Peptide (Gonadotropin-Releaser). Die aus der Hypophyse freigesetzten Wirkstoffe sind wasserlösliche Proteohormone (Gonadotropine) noch ungeklärter Konfiguration. Bekannt hingegen sind die Stoffe, welche die Gonaden unter der Wirkung dieser Hormone ausscheiden: männliche und weibliche Sexualhormone sind Steroide, die sich in C₁₈-Steroide (Östran-Derivate = Östrogene), C₁₉-Steroide (Androstan-Derivate = Androgene) und C₂₁-Steroide (Pregnan-Derivate = Gestagene) einteilen lassen. Diese Sexualhormone bewirken einmal die Rückmeldung angelaufener Sekretionen im neuro-endokrinen System, zum anderen die notwendige Vorbereitung im keimleitenden bzw. keimbewahrenden Abschnitt des Genitalsystems: Bereitstellung der sekundären Sexualdrüsensekrete für das Ejakulat beim Mann; Aufbau einer empfängnisbereiten Uterusschleimhaut (Endometrium) für das befruchtete Ei bei der Frau.

Die neuro-endokrine Regelung der Eizellenreifung besteht aus zwei Regelkreisen [1a], die nach dem Prinzip der Rückkopplung ineinander greifen [2]. Zentrum beider Kreise ist das hypothalamische Sexualzentrum, über das Umweltfaktoren, Einflüsse des vegetativen Nervensystems

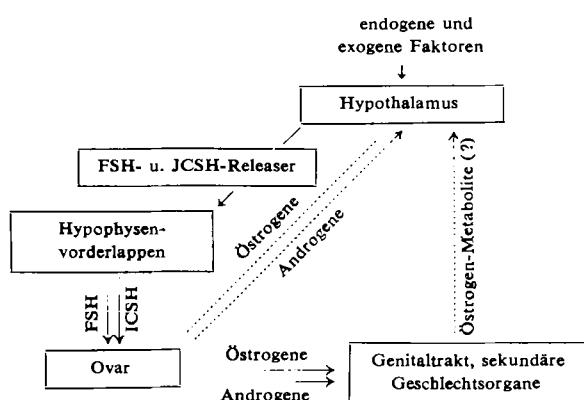
[1a] W. Hohlweg u. K. Junkmann, Klin. Wschr. 11, 321 (1932).

[2] R. Wagner, Münchener med. Wschr. 103, 717 (1961).

systems und psychische Momente auf die Sexualsphäre einwirken können. Dieses Regelzentrum ist nicht konstant auf einen individuellen Empfindlichkeitsgrad eingestellt, sondern verändert seine Empfindlichkeit im Lauf des Lebens. Im Kindesalter besitzen Sexualhormone schon in geringer Menge eine starke antigenadotrope Wirkung, d. h. sie hemmen die Gonadotropin-Produktion im Hypophysenvorderlappen [3,4]. Mit Eintritt der Geschlechtsreife wird das Regelzentrum unempfindlicher gegenüber den – wahrscheinlich bis dahin von der Nebennierenrinde stammenden – Sexualhormonen; selbst größere Mengen von Sexogenen haben jetzt nur noch geringe antigenadotrope Wirkungen. Es werden also Gonadotropin-Releaser freigesetzt, und im Hypophysenvorderlappen gebildete Gonadotropine vermögen in den Gonaden Keimzellenreifung und die Produktion von Sexualhormonen zu induzieren. Geschlechtsreife bedeutet dann eine fixierte Sensibilität des Sexualzentrums und die Funktion des rückgekoppelten Regelsystems nach folgendem Schema:

1. Phase: Ovulationsauslösung

Das von der vorangegangenen Ovulation bzw. Gravidität entlastete Sexualzentrum setzt im Hypophysenvorderlappen die Gonadotropine FSH (follikel-stimulierendes Hormon) und ICSH (interstitiellzell-stimulierendes (luteinisierendes) Hormon) frei. Diese bewirken im Ovar die Reifung eines bislang ruhenden Primärfollikels zu einem ovulationsbereiten Graaf'schen Follikel sowie die Produktion von Sexualhormonen. Östrogene und Androgene bedingen Veränderungen im Genitaltrakt, so daß ein optimales Befruchtungsmilieu entsteht (Proliferationsphase des Endometriums). Sobald der Follikelsprung (Ovulation = Ausschwemmung der reifen Eizelle in den Eileiter) stattgefunden hat, blockieren sie im Regelzentrum die Anregung der FSH- und anscheinend auch der ICSH-Produktion. Diese Blockade scheint jedoch die Gonadotropin-Erzeugung nur einzudämmen. Eine Mindestsekretion ist nach kybernetischer Vorstellung als Restreiz notwendig (siehe Schema 1). Das aus dem Eierstock entlassene Ei ist 12 Stunden befruchtungsbereit; demgegenüber beträgt die Befruchtungsfähigkeit der Spermien nach Kohabitation bis zu 72 Stunden.



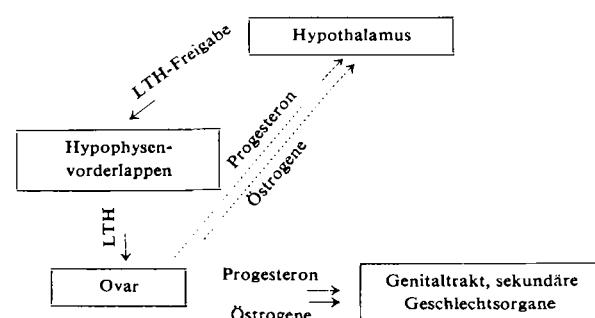
Schema 1. Erster Regelkreis: Phase der Ovulationsauslösung (Follikelreifung, Follikelsprung, Aufbau des Endometriums).
 → = stimulierende Wirkung
 → = hemmende Wirkung
 FSH = follikel-stimulierendes Hormon
 ICSH = interstitiellzell-stimulierendes Hormon

[3] W. Hohlweg in: 2. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie, Goslar 1954, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

[4] W. Hohlweg, Wiener klin. Wschr. 73, 445 (1961).

2. Phase: Nidationsvorbereitung

Der in der 1. Phase angestiegene Östrogenblutspiegel bewirkt im Regelzentrum neben der temporären FSH- und ICSH-Inhibierung die Freisetzung eines dritten hypophysären Gonadotropins, des LTH (luteotropes Hormon), unter dessen Einfluß sich die eröffnete Eifollikelhöhle in den Gelbkörper (Corpus luteum) umwandelt. Das ICSH hatte diese Entwicklung am Ende der 1. Phase bereits eingeleitet. Das LTH induziert und unterhält temporär die Gestagen- und Östrogenproduktion des Gelbkörpergewebes. Gestagene und Östrogene bereiten einem befruchteten Ei optimale Wanderungswege im Eileiter sowie optimale Nahrungs- und Nidationsbedingungen im Uterus (Transformations- bzw. Sekretionsphase im Endometrium). Sie blockieren im Zentrum weiterhin die Ausschüttung von FSH und ICSH und – in steigendem Umfang – auch die LTH-Freigabe (siehe Schema 2). Wird die Eizelle nicht befruchtet, so erlischt die Funktion des Corpus luteum. Funktionell bedeutet dies: a) Desquamation



Schema 2. Zweiter Regelkreis: Phase der Nidationsvorbereitung (Corpus-luteum-Bildung, Corpus-luteum-Blüte, Transformation des Endometriums; beim Ausbleiben der Befruchtung: Corpus-luteum-Degeneration, Desquamation des Endometriums = Menstruation).
 → stimulierende Wirkung
 → hemmende Wirkung
 LTH = luteotropes Hormon

des nidationsbereiten Endometriums (= Menstruation, Regelblutung), durchschnittlich 28–30 Tage nach vorausgegangener Menstruation; b) Wiederanlaufen der Funktionen des 1. Regelkreises zu neuerlicher Ovulation, die in der Regel 12–14 Tage nach Beginn der vorausgegangenen Regelblutung zu erwarten ist.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß neben den skizzierten Regulationen auch im Ovar selbst zwischen Östrogenen und Gestagenen als „antagonistische Ausschaltwirkungen“ bezeichnete Beziehungen bestehen [4a, b]. Ähnlich scheinen Ovar und Genitaltrakt einen eigenen Regelkreis zu bilden, in dem ovariogene Steroidmetabolite nach Uteruspassage in der 1. Hälfte der 2. Phase auf die Ovarfunktion synergistisch, in der 2. Hälfte antagonistisch wirken [4c].

3. Phase: Gravidität

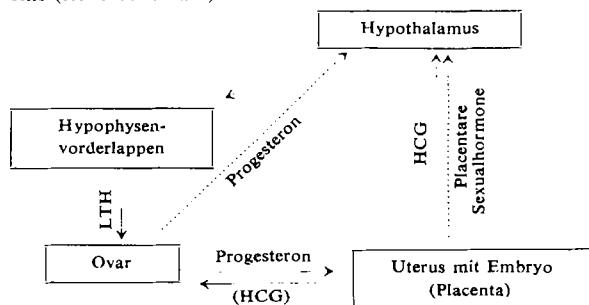
Hat eine Befruchtung stattgefunden, so produziert der Keimling wenige Tage später – noch vor der Nidation – ein choriogenes Gonadotropin (HCG), das die Corpus-luteum-Funktion aufrecht erhält, möglicherweise indem es die LTH-Ausschüttung nicht erlöschen läßt. Eine direkte HCG-Wirkung auf das Ovar ist nicht auszuschließen. Damit bleibt auch die Funktion des 1. Regelkreises unterbunden (Cycusruhe während der Gravidität). Gestagene und Östrogene, im weiteren Verlauf der Gravidität hauptsächlich von der Placenta, dem endokrinen Hilfsorgan des Embryos bzw. Foetus, gebildet, bewirken u. a. die anabole Stoffwechselbeeinflussung des mütterlichen Organismus, den Aufbau der Milchdrüsen

[4a] Fr. Hoffmann, Geburtsh. Frauenheilk. 22, 433 (1962).

[4b] S. Kullander, Acta endocrinol. 38, 598 (1961).

[4c] I. W. Rowlands, J. Endocrinology 24, 105 (1962).

und den Schutz des Uterus (bzw. seines Inhaltes) vor der weheauslösenden Tätigkeit des hypothalamischen Oxytoxins (siehe Schema 3).



Schema 3. Dritte Phase: Gravidität.

... > stimulierende Wirkung
... --> hemmende Wirkung

LTH - luteotropes Hormon

HCG - choriogenes Gonadotropin

Progesteron und Östrogen führen in der 2. Phase zu einem sekretorisch tätigen Endometrium [5]; dieses ist nidationsbereit, vermag jedoch unter der Einwirkung von Progesteron allein die Nidation nicht in Gang zu bringen. Ein kurzzeitiger Anstieg des Östrogenspiegels (Östriol aus dem Corpus luteum) setzt Histamin frei und löst die Dezidualreaktion aus [5]; der gleichzeitige Anstieg der cytolytischen Aktivität im Uteruslumen ermöglicht es dem Trophoblasten (Bezeichnung für die befruchtete Eizelle in frühen Entwicklungsstadien), sich dem benachbarten, ihm in dezidualer Entfaltung entgegenwachsenden Endometrium anzulagern und sich in dieses einzunisten. Damit ist die Nidation vollzogen [5].

Neben dieser geregelten Ovulationsfolge scheint es nicht ausgeschlossen, daß Ovulationen zu anderen Zeitpunkten beim geschlechtsreifen Individuum nervös provoziert werden können [5a-c].

Beim Mann wurden ähnlich phasenhaft ablaufende, gezielte und rückgekoppelte Vorgänge bisher nicht gefunden. Trotzdem erscheinen sie nicht ausgeschlossen, sie sind im Tierbereich bekannt. Auf jeden Fall besteht auch beim Mann zwischen Gonadotropin- und Sexualhormonproduktion ein rückgekoppeltes Gleichgewicht: Sexualhormone in hoher Dosierung hemmen im Regelzentrum die Gonadotropine FSH und ICSH, welche die Spermienrezeugung induzieren. Das LTH scheint beim Mann keine besondere Funktion zu haben. Ob die intratestikulär gebildeten Androgene beim Menschen für die Samenreifung *in loco* notwendig sind [4], oder nur für die Sekretbildung in den sekundären Geschlechtsdrüsen (Prostata, Samenblase), ist zweifelhaft [*].

[5] M. E. Shelesnyak in: Proc. Sixth internat. Conf. Planned Parenthood. London 1959, S. 151.

[5a] W. Bickenbach, G. K. Döring u. C. Hossfeldt, Arch. Gynäkol. 192, 412 (1960).

[5b] W. Foellmer, Arch. Gynäkol. 194, 355 (1961).

[5c] J. Amreich, Wiener med. Wschr. 112, 9 (1962).

[*] Die Ähnlichkeit der neuroendokrinen Regelung des Sexualgeschehens bei höheren Wirbeltieren hat diese zu bevorzugten Modellen werden lassen. Häufig werden dort erzielte Ergebnisse und Beobachtungen ohne Berücksichtigung ihrer artspezifischen Eigentümlichkeiten auf den Menschen übertragen, was unzulässig ist. Die Kenntnis biochemischer Vorgänge beruht ebenfalls weitgehend auf tierexperimentellen Erfahrungen. Bis zum Nachweis für den Menschen spezifischer Reaktionsabläufe scheint es jedoch erlaubt, diese Erfahrungen auch auf den Menschen anzuwenden.

Erwähnt sei, daß die im Hoden gebildeten Samenzellen vor einer Reifung im Nebenhoden, die mehrere Wochen dauert, trotz morphologischer Vollwertigkeit nicht befruchtungsfähig sind; für ein vollwertiges Ejakulat werden dem Nebenhoden nur gereifte Spermien entnommen.

II. Biochemie der Zeugung

Es ist eine Eigentümlichkeit der Samenzelle, daß sie ihre Lebens- und Bewegungsenergie nicht durch Atmung, sondern durch anaerobe Glykolyse gewinnt [6, 7]. Nichtsdestoweniger besitzen Spermien ein vollständiges Cytochromsystem, das den direkten Sauerstoffverbrauch erlauben würde [8, 9]; sie verhalten sich dennoch wie anaerob lebende Zellen bösartiger Tumoren [6, 10, 11]. Zum Unterschied von Tumorzellen ist dieses Verhalten aber nicht durch eine Verlustmutation bedingt, sondern als Ausdruck besonderer Anpassung an das gefäßferne und daher O₂-arme Milieu aufzufassen, in dem die Befruchtung stattfindet [12-15]. Zudem ist der Stoffwechsel im weiblichen Genitaltrakt – unter dem Einfluß von Östrogenen – bevorzugt anaerob und glykolytisch [16-21]. In dieser Umgebung müssen die Spermien eine erhebliche Distanz (ca. das 2000-fache der eigenen Länge) bewältigen [22]. Motilität, Lebensdauer und Befruchtungsvermögen der Spermien sind daher unter anaeroben Bedingungen optimal, in aerobem Milieu dagegen beeinträchtigt [7, 10, 23-28]. Anaerobe Energiequelle ist die Fructolyse, ergänzt, soweit es der minimale O₂-Partialdruck der Umgebung erlaubt, durch Milch-

[6] T. Mann in: Mammalian Germ Cells. Ciba Foundation Symposium. Little and Brown, Boston 1954, S. 1.

[7] T. Mann: The Biochemistry of Semen. Wiley, New York 1954.

[8] H. Elftman in Egle E.T.: Studies on Testes and Ovary, Eggs and Sperm. Verlag Thomas, Springfield, Ill., 1952, S. 26.

[9] T. Mann, Biochem. J. 48, 386 (1951).

[10] J. MacLeod, Amer. J. Physiol. 138, 512 (1943).

[11] T. Mann, Nature (London) 156, 80 (1945).

[12] R. S. Hotchkiss: Etiology and Diagnosis in the Treatment of Infertility in Man. Verlag Thomas, Springfield, Ill., 1952.

[13] J. MacLeod, J. gen. Physiol. 34, 705 (1951).

[13a] M. Kerly, Biochem. J. 31, 1544 (1937).

[14] R. Moricard, Nature (London) 165, 763 (1950).

[15] R. Moricard in: Mammalian Germ Cells. Ciba Foundation Symposium. Little and Brown, Boston 1954, S. 187.

[16] W. Dirscherl, H. Schriefers u. H. Brehrer, Acta Endocrinol. 20, 181 (1955).

[17] W. Eschbach, Arch. Gynäkol. 187, 337 (1956).

[18] W. Eschbach u. E. Negelein, Arch. Gynäkol. 188, 84 (1956).

[19] M. Kerly, Biochem. J. 31, 1544 (1937).

[20] V. M. Stuermer u. R. J. Stern, Amer. J. Obstetr. Gynecol. 63, 359 (1952).

[21] O. Walaas, E. Walaas u. F. Loken, Acta endocrinol. 10, 201 (1952).

[22] S. H. Sturgis, Fertil. Sterility 7, 468 (1956).

[23] D. W. Bishop in Engle, E.T.: Studies on Testes and Ovary, Eggs and Sperm. Verlag Thomas, Springfield, Ill., 1952, S. 95.

[24] E. C. Hughes, Amer. J. Obstetr. Gynec. 49, 10 (1945).

[25] H. A. Lardy, D. Ghosh u. G. W. E. Plant, Science (Washington) 109, 365 (1949).

[26] J. MacLeod, Fertil. Sterility 7, 368 (1956).

[27] G. W. Salisbury u. N. L. Vandemark, Nature (London) 180, 989 (1957).

[28] H. Shapiro, Physiol. Zoology 21, 218 (1948).

säure- und intrazelluläre Plasmalogen-Oxydation [28a]. Der Stoffwechsel reifender Spermien im Nebenhoden ist weniger stark glykolytisch als der von Spermien im Ejakulat [29]. Anscheinend enthalten Samenblasen- und Prostatasekret Faktoren, die cytochromes und phosphorylierendes System entkuppeln.

Möglicherweise ist die Fähigkeit, durch oxydativen Stoffwechsel größere Energiereserven zu gewinnen, erst wieder für die Befruchtung von Bedeutung [30]. Ob allerdings die am phylogenetisch primitiven Tiermodell (Seeigelci) gemachte Beobachtung auch für Säuger Gültigkeit hat, muß bezweifelt werden. Wahrscheinlich verlaufen hier auch Befruchtung und die erste Entwicklung der befruchteten Eizelle bis zur Nidation weitgehend anaerob. Erst nach dem Anschluß der Frucht an den mütterlichen Organismus ist eine O_2 -Versorgung gewährleistet, die wieder den aeroben Stoffwechsel ermöglicht.

Die Stoffwechselvorgänge, die im weiblichen Genitaltrakt die Ovulation begleiten, dienen neben der Induktion der Anaerobiose der Erzeugung optimaler Bedingungen für den Spermienaufenthalt und den Befruchtungsvorgang: östrogen-abhängig wird der Cervixschleim verflüssigt, vermehrt und mit NaCl angereichert und damit die Penetration und das Überleben der Spermien ermöglicht. Der pH-Wert wird alkalischer [30]; die glykolytische Stoffwechsellage erreicht mit zunehmender Proliferation des Endometriums zur Zeit des Follikelsprungs ihr Maximum [30]. Gleichzeitig steigen unter dem Einfluß der Östrogene die Aktivitäten von alkalischer Phosphatase [31–35], Adenosintriphosphatase [36, 37], β -Glucuronidase [38], Sulfatase [39], Serin-Aldolase [40], Peroxydase [41], Hexokinase [21] und verschiedenen Dehydrogenasen [42, 43] an. Möglicherweise bedingt dieses Milieu [44] die sogenannte Capacitation des Spermias, jene erst intrauterin ablaufende Spermienreifung, ohne die das Befruchtungsvermögen fehlt [30].

In der durch Progesteron beeinflußten Sekretionsphase dominiert wieder die oxydative Glykoseverwertung. Saure Phosphatase [45], Succinat-Dehydrogenase [46],

- [28a] T. Mann, Schweiz. Arch. Tierheilk. 103, 359 (1961).
- [29] I. G. White u. R. G. Wales, J. Reprod. Fertility 2, 225 (1961).
- [30] M. Gross, Fertil. Sterility 12, 245 (1961).
- [31] W. B. Atkinson u. E. T. Engle, Endocrinology 40, 327 (1947).
- [32] J. E. Hall, Amer. J. Obstetr. Gynecol. 60, 212 (1950).
- [33] G. T. Hedberg, Gynaecologia 129, 239 (1950).
- [34] H. Leeb u. U. Ploberger, Enzymologia 16, 317 (1954).
- [35] H. G. Sturz, Stanford med. Bull. 11, 210 (1953).
- [36] A. Csapo, Amer. J. Physiol. 162, 406 (1950).
- [37] H. W. Jones jr., R. Wade u. B. Goldberg, Amer. J. Obstetr. Gynecol. 64, 1118 (1952).
- [38] W. H. Fishman, J. biol. Chemistry 169, 7 (1947).
- [39] M. Hayashi, K. Shimoda, K. Ogata, T. Takamori, T. Shirogama u. O. Kawasi, Acta Histochem. 3, 277 (1957).
- [40] A. Herranen u. G. C. Mueller, Biochim. biophysica Acta 24, 223 (1957).
- [41] F. V. Lucas, H. A. Reufeld, J. G. Utterback, A. P. Martin u. E. Stotz, J. biol. Chemistry 214, 775 (1955).
- [42] A. T. Bever, J. T. Velardo, M. A. Telfer, F. L. Hisaw jr. u. C. M. Goolsby, Fed. Proc. 13, 13 (1954).
- [43] C. G. Rosa u. J. T. Velardo, Ann. N. Y. Acad. Sci. 83, 122 (1959).
- [44] D. Olds u. N. L. Van Denmark, Fertil. Sterility 8, 345 (1957).
- [45] B. Goldberg u. H. W. Jones jr., Obstetr. Gynecol. 7, 542 (1956).
- [46] M. L. Telfer u. F. L. Hisaw jr., Acta endocrinol. 25, 390 (1957).

Lactat-Dehydrogenase [47] und Carboanhydratase [48] finden sich in hoher Aktivität. Während Östrogene die Speicherung von Glykogen bewirken [49–51], führt Progesteron zur Glykogensekretion [24]. In der Sekretionsphase unterbleibt die Capacitation der Spermien und der verminderte, zähe Cervikalschleim wird wieder zur agglutininhaltigen, spermienabwehrenden Barriere [30].

Spermien-Agglutinine, die eine Kopf-an-Kopf-Agglutination von Spermien bewirken, finden sich stets im männlichen und weiblichen Genitaltrakt; bei gleicher Wirkung scheint es sich bei den beiden Geschlechtern um verschiedene Wirkstoffe zu handeln [52]. Sie sind im Samenblasensekret des Mannes enthalten, werden jedoch durch Antiagglutinine aus Nebenhoden und Prostata neutralisiert. Im weiblichen Genitaltrakt treten Antiagglutinine synchron mit der durch Follikelreifung bedingten Östrogensekretion in Erscheinung und erreichen in der Follikel- und Eileiterflüssigkeit ihren höchsten Gehalt [52]. Ei- und Samenzelle baden in antiagglutinin-haltigem Medium. Die so vor Verklumpung geschützten Spermien vermögen dank ihrer Eigenmotilität und z. T. gestützt auf ihre Hyaluronidase-Aktivität, den Weg durch die schalenförmigen Eihüllen anzutreten, durch die Interzellulärspalten der zellulären Corona radiata und durch die dicke Mucoproteidmembran der Zona pellucida. Nach kurzem Verweilen im Perivitellinspalt (geschützt vor der Konkurrenz anderer Spermien, die infolge eines ungeklärten biochemischen Blocks die Eihüllen nicht mehr zu durchstoßen vermögen) dringen die Spermien ins Cytoplasma der Eizelle ein [53].

Obwohl die Befruchtung *in vitro* wiederholt gelungen ist, können weder über die Biochemie dieses Vorganges noch die seines optimalen Milieus verbindliche Aussagen gemacht werden [53a]. Die Eizelle, nach dem Follikelsprung durch eine heparin-ähnliche Substanz vor Verklumpung mit gerinnendem Plasma geschützt [53b], erwartet im Eileiter die Spermien. Überlebenschance, Befruchtungsmöglichkeit, Eitransport uteruswärts und Entwicklungsvermögen zum Embryo im Eileiter sind von jeweils unterschiedlichen Östrogen-Progesteron-Relationen abhängig, deren zeitliches Auftreten exakt der Notwendigkeit angepaßt ist, das jeweils optimale Milieu bereitzuhalten [53c]. Dies gilt besonders für den Eintritt des Embryos in den Uterus und die sich anbahnende Nidation: Ein kurzzeitiger, termingerechter Östrogen-

- [47] A. T. Bever, Ann. N. Y. Acad. Sci. 75, 472 (1959).
- [48] C. Lutwag-Mann, J. Endocrinology 13, 26 (1955).
- [49] B. Lapan u. M. M. Friedman, Amer. J. Obstetr. Gynecol. 59, 921 (1950).
- [50] H. W. Payne u. J. P. A. Latour, J. clin. Endocrinol. 15, 1106 (1955).
- [51] O. Walaas, Acta endocrinol. 10, 175 (1952).
- [52] P. E. Lindahl u. A. Nilsson, Biochim. biophysica Acta 25, 22 (1957).
- [53] M. C. Chang in: Proc. Sixth internat. Conf. Planned Parenthood, London 1959, S. 129.
- [53a] J. M. Bedford u. M. C. Chang, Nature (London) 193, 898 (1962).
- [53b] J. E. Stangroom u. R. de G. Weevers, J. Reprod. Fertility 3, 269 (1962).
- [53c] E. S. E. Hafez, J. Reprod. Fertility 3, 14 (1962).

schub [53d] schafft am gestagen-beherrschten Endometrium die Voraussetzung dafür, daß das Ei, von Reabsorptionskräften des Endometriums angelockt [53e], mit der Uterusschleimhaut Kontakt aufnimmt. An der Kontaktstelle entwickelt sich, dem Granulationsgewebe vergleichbar, unter Mitwirkung von Histamin [5], Heparin [53f] und auch Acetylcholin [53g] ein Deciduum, das den Embryo letztlich umschließt.

III. Antikonzipientien

Als konzeptionsverhütende Mittel oder Antikonzipientien bezeichnet man Stoffe, deren Gebrauch vor oder nach Kohabitation die Befruchtung oder die Entwicklung des befruchteten Eies verhindern soll. Ihre Anwendung soll entweder die Keimzellenreifung unterdrücken, die Keimzellen befruchtungsunfähig machen

oder nach eingetretener Befruchtung die Weiterentwicklung des Keimes in frühesten Stadien unterbinden. Libido und Geschlechtsgenuss sollen voll erhalten bleiben, und nach Absetzen der Mittel soll die Bildung vollwertiger Keimzellen gewährleistet sein. Antikonzipientien nehmen eine zentrale Stellung im Bemühen um eine Geburtenregelung ein, sei es im Rahmen der Familienplanung auf Grund privater oder staatlicher Initiative (z. B. Indien, China) oder in der Absicht, die erschreckend angestiegene Zahl krimineller Aborte einzudämmen.

Weithin von Tabus verstellt waren Auffindung und Prüfung von Antikonzipientien in der Vergangenheit zu-

[53d] *A. Psychoyos, C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* 253, 1616 (1961).

[53e] *R. Vokaer u. F. Leroy, Amer. J. Obstetr. Gynecol.* 83, 141 (1962).

[53f] *C. A. Finn u. P. M. Keen, Vortrag, Annual Conference Soc. Study of Fertility, London 1962.*

[53g] *Y. Chambon, C. R. Soc. Biol. (Paris)* 155, 1351 (1961).

Tabelle I. Schwangerschaftsverhütende Pflanzen und Mineralien bei antiken Autoren

	Anwendungsweise	Herkunft bzw. Anwendungsbereich	Autoren
<i>Pflanzen oder pflanzliche Produkte:</i>			
<i>Zedernharz</i>	vaginal	griechische Antike	<i>Soranus (Sorani Ed. Ermerins, Traj. ad Rhen. 1869)</i>
<i>Honig</i>	vaginal	griechische Antike	
<i>Artemisia arborescens (Raute, Beifuß o. Wermut)</i>	vaginal	griechische Antike	
<i>Crocus sativus (Krokus)</i>	oral		
<i>Ferula oopanax (Steckenkraut)</i>	oral		
<i>Lorbeer</i>	oral		
<i>Nesselsamen</i>	oral		
<i>Myrrhe (Süßdolde)</i>	vaginal		
<i>Päonienwurzel (Pfingstrose)</i>	oral		
<i>Peucedanum officin.</i>	oral		
<i>Ruta graveolens (Weinraute)</i>	vaginal		
<i>Zypressenfrucht</i>	vaginal		
<i>Artemisia arborescens (s. o.)</i>	vaginal	griechische Antike	<i>Dioskorides [60] zit. nach [59]</i>
<i>Cheiranthus cheiri (Goldlack)</i>	oral		
<i>Lithosp. purpureoeruleum (Steinsame)</i>	oral		
<i>Aspidium filix/mas (Schildfarn)</i>	oral	römische Antike	
<i>Pteridium aquilinum (Adlerfarn)</i>	oral		
<i>Centaurium majus (Tausendguldenkraut)</i>	oral	byzantinisch, 6. Jahrhundert	<i>Plinius (Plinii Historiae mundi, Basilea 1554, L. XXVIII, C. IX, p. 485)</i> <i>Aetii Amidensis Libri med. sedec., Venetis 1534</i>
<i>Ammi copticum L.</i>	oral	byzantinisch, 7. Jahrhundert	
<i>Ammi visnaga</i>	oral		
<i>Aristolochia</i>	oral		
<i>Ruta graveolens (s. o.)</i>	oral		
<i>Veratrum album (Germer)</i>	oral		
<i>Anchusa tinctoria (Ochsenzunge)</i>	oral u. vaginal	arabisch, 13. Jahrh.	
<i>Artemisia arborescens (s. o.)</i>	als Bad		
<i>Epimedium alpinum (Sockenblume)</i>	oral		
<i>Gummi ammoniacum</i>	vaginal		
<i>Iris florentina (Schwertlilie)</i>	oral		
<i>Juniperus sabina (Sadebaum, Wacholder)</i>	oral		
<i>Lupinus termes (Lupine)</i>	oral		
<i>Pinus cedrus (Zeder)</i>	vaginal		
<i>Sesamum orientale (Sesam)</i>	oral		
<i>Seseli tortuosum (Sesel)</i>	oral		
<i>Stachys germanica (Ziest)</i>	oral		
<i>Mineralien:</i>			
<i>Misy (μύση)</i>	oral	griechische Antike	
<i>Bleweiß</i>	vaginal		
<i>Alaun</i>	vaginal		

meist Gegenstand volksmedizinischer Empirie; ihre Vermittlung war Sache der stammes-, sippen- oder familiengebundenen Tradition. So blieb das Wissen um wirksame Prinzipien häufig auf historisch oder ethnologisch scharf umgrenzbare Bezirke beschränkt. Biologie und Medizin haben sich erst in jüngster Zeit den Antikonzipientien zugewandt.

1. Historisches und Ethnologisches

Bereits in den Schriften des hippokratischen Ärztekreises findet man detaillierte Angaben über Antikonzipientien (und antikonzeptionell wirksame Praktiken) [54]. Die in Tabelle 1 – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – aufgezählten Mineralien und Pflanzen, deren Inhaltsstoffe von antiken medizinischen Schriftstellern als empfängnisverhürend beschrieben wurden, gipfeln in einer ‚Patentmedizin‘, die *Hippokrates* mehrmals erwähnt und deren einmalige Einnahme Sterilität für ein Jahr erzeugen sollte [54]: Name (μισ), Konstitution und Wirkung sind umstritten; diskutiert werden Verbindungen wie CuSO_4 , FeSO_3 oder FeSO_4 mit chronisch-toxischer Wirkung.

Tabelle 2. Schwangerschaftsverhütende Pflanzen nach [59]

Pflanzenart	Anwendungsweise	Anwendungsbereich
<i>Geranium pratense</i> (Wiesen-Storzschnabel)	oral	Sibirien
<i>Juniperus sabina</i> (Sadebaum, Wacholder)	oral	Mitteleuropa
<i>Lathraea squamaria</i>	oral	Rußland
<i>Lycopodium annotinum</i>	oral	Rußland
<i>Nerium oleander</i> L. (Oleander)	oral	Balkan
<i>Taxus baccata</i> L. (Eibe)	oral	Europa

Mehrere ausführliche Veröffentlichungen bieten eine Zusammenstellung weltweit zur Konzeptionsverhütung benutzter Pflanzen [55–58]. Sie sind in Tabelle 2 durch Angaben aus dem Buch „Fruchtabtreibung durch Gifte“ von *Lewin* [59] ergänzt. Es handelt sich dabei um Pflanzen, die neben einer abortiven eine deutliche antikonzeptionelle Wirkung zu besitzen scheinen.

Gegenüber der großen Zahl angeblich oder tatsächlich antikonzeptionell wirkender Pflanzenarten ist die Kenntnis experimentell und klinisch wirksamer, meist chemisch nicht definierter Pflanzeninhaltsstoffe gering (siehe Tabelle 5). Die systematische Suche ist durch zahlreiche Imponderabilien erschwert. In Abhängigkeit von Standort, Jahreszeit der Ernte, Lagerung, Pflanzenteil, Verar-

[54] *Hippocrates*: *Opera omnia*. Ed. van den Linden, Lugd. Bat. 1665.

[55] R. D. C. Casey, *Indian J. med. Sci.* 14, 590 (1960).

[56] R. C. D. Casey, *Indian J. med. Sci.* 15, 431 (1961).

[57] H. De Laszlo et al., *Science (Washington)* 119, 626 (1954).

[58] R. H. Dreisbach, zit. nach [56].

[59] L. Lewin: *Die Fruchtabtreibung durch Gifte und andere Mittel*. 4. Aufl., Verlag Georg Stilke, Berlin 1925.

[60] *Dioskorides*: *Comm. ab Egnatio*. Veneto 1516.

beitungs- und Aufbewahrungsweise der Extrakte schwankt ihr Wirkstoffgehalt. Chemische Strukturaufklärung und Synthese antikonzeptionell wirksamer Pflanzenbestandteile sind bis heute nur in einem Fall glücklich: Aus Erbsen konnte m-Xylohydrochinon dargestellt und geprüft werden (siehe Tabelle 5). Beschränkt ist die Anwendbarkeit von Pflanzeninhaltsstoffen darüber hinaus durch toxische Wirkungen, von denen weitgehend ungeklärt ist, ob sie Begleitstoffe oder den Wirkstoffen selbst zuzuschreiben sind.

2. Wirkung und Konstitution moderner Antikonzipientien

Man unterscheidet:

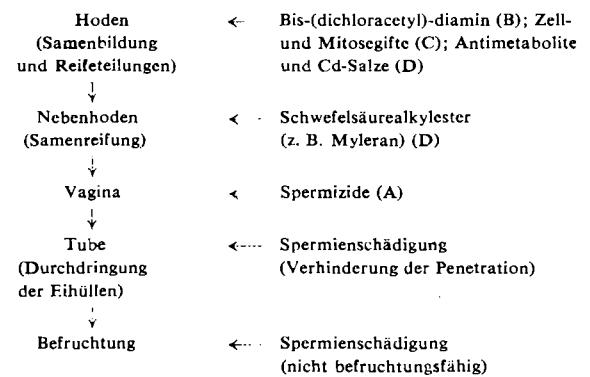
- Stoffe, die selektiv auf die männlichen oder weiblichen Keimzellen (oder ihre Entwicklungsstadien) oder auf die Frucht wirken;
- Stoffe, welche die übrigen zur Zeugung notwendigen physiologischen und biochemischen Vorgänge beeinflussen.

In die folgenden Erörterungen wurden – trotz der Anmerkung auf Seite 669 – die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen einbezogen, selbst dann, wenn sie sich nicht auf den Menschen übertragen ließen. Es soll damit ein Eindruck vom Umfang bisheriger Arbeiten vermittelt werden.

a) *Stoffe, die auf männliche oder weibliche Keimzellen oder auf die Frucht wirken*

a) Samenzellen (siehe Schema 4):

Mit Ausnahme der Spermizide (siehe Tabelle 4) erwies sich in dieser Gruppe bislang nur das Bis-(dichloracetyl)-diamin beim Menschen als erfolgversprechend. Es bewirkt den reversiblen Stillstand der Spermienerzeugung in den Hoden, ohne daß sich dafür eine Erklärung finden ließe [61]. Im Gegensatz zu den gleichartig wirkenden Nitrofuran-Derivaten sind nach der Einnahme wirksamer Dosen keine Nebenerscheinungen zu beobachten [61].



Schema 4. Schwangerschaftsverhütung durch selektive Beeinflussung der Samenzelle.

A – am Menschen geprüft, Präparate im Handel

B – am Menschen geprüft, Anwendung möglich

C – am Menschen geprüft, Erfolgsaussichten unklar oder schädliche Nebenwirkungen

D – am Tier geprüft, Anwendbarkeit beim Menschen unklar oder unmöglich

– diskutierte Verfahren

Die in Tabelle 3 aufgeführten Zell- und Mitosegifte sind ebenso wie die Antimetabolite stark toxische Stoffe, die einer besonderen Eigentümlichkeit der Spermiogenese wegen Aussichten auf Anwendung in kleinsten Dosen besitzen: die Mitosevorgänge bei der Spermienbildung –

einschließlich der Reduktionsstufe (bei der die Chromosomenzahl auf die Hälfte reduziert wird) – zeichnen sich durch besondere Langsamkeit aus. Somit bleibt toxischen Stoffen auch in geringen Dosen eine optimale Einwirkungszeit [62].

Tabelle 3. Antikonzipientien mit selektiver Wirkung auf männliche bzw. weibliche Keimzellen oder Frucht.
(K = Kategorie; Bedeutung A -D siehe Legende zu Schema 4)

Wirkstoff	K	Wirkungsweise auf männliche Keimzellen	Lit.	K	Wirkungsweise auf weibliche Keimzellen	Lit.	K	Wirkungsweise auf die Frucht	Lit.
Cadmium-Salze	D	Zerstörung des männl. Keimepithels	[63]				D	Verhinderung der Implantation des befruchteten Eies im Uterus	[65]
	D	Störung der Samenbildung	[64 - 66]	D	Schädigung der Eizelle	[84]			
Selen									
Bis-(dichloracetyl)-diamin	B	Störung der Samenbildung	[61]						
<i>Zellgifte</i>									
N-Lost-Derivate	D	Störung der Samenbildung	[67,68]				D	Fruchttod	[91 - 93]
Äthylenimino-Verbindungen	C, D	Störung der Samenbildung	[69,70]						
Schwefelsäure-alkylester (z. B. Myleran)	D	Störung der Samenbildung und der Samenreifung in Hoden und Nebenhoden	[71]	D	Absterben der Eizellen	[85]	D	Fruchttod	[85]
Nitrofuran-Derivate	C, D	Störung der Samenbildung	[72 - 78]						
2-Chlor-2-acetylthiophen	D	Störung der Samenbildung	[79]				D	Fruchttod	[94 - 96]
Triäthylen-melamin	D	Störung der Samenbildung	[79a]				D	Fruchttod	[97]
6-Azauridin									
<i>Mitosegifte</i>									
Colchicin (und Derivate)	D	Störung der Samenbildung	[80 - 82]				D	Fruchttod	[98,99]
Podophyllotoxin							D	Fruchttod	[99 - 103]
β-Aminopropionitril							D	Fruchttod	[104]
Methylcholanthren							D	Fruchttod	[105]
MER-25									
<i>Antimetabolite</i>									
Äthionin	D	Störung der Samenbildung	[83]						
6-Mercaptopurin, Thioguanin							D	Fruchttod	[106]
Aminopterin (Folsäure-Antagonist)							D	Fruchttod	[95,107]
<i>Antibiotica:</i>									
Azaserin							D	Fruchttod	[93,99, 106 - 110]
Diazo-oxo-norleucin							D	Fruchttod	[70,99,111]
Diazo-acetylserin							D	Fruchttod	[112]
<i>Spermicide Wirkstoffe:</i>									
siehe Sondertabelle 4									

[61] C. G. Heller, D. J. Moore, Y. Clermont u. C. A. Paulsen, 43rd Meeting endocrinol. Soc., New York 1961, No. 37, S. 21.

[62] T. Mann: Proc. Sixth internat. Conf. Planned Parenthood, London 1959, S. 122.

[63] M. Allanson u. R. Deanesly, J. Reprod. Fert. 2, 510 (1961).

[64] A. B. Kar u. R. P. Das, Acta biol. med. germanica 5, 153 (1960).

[65] A. B. Kar, zit. nach [56].

[66] J. Parizek, J. Reprod. Fertil 1, 294 (1960).

[67] J. Freund, M. M. Lipton u. G. E. Thompson, J. exper. Med. 97, 711 (1953).

[68] B. H. Landing, A. Goldin u. H. A. Noe, Cancer 2, 1075 (1949).

[69] H. Jackson, Pharmacol. Rev. 11, 135 (1959).

[70] W. O. Nelson, Fertil. Sterility 12, 109 (1961).

[71] H. Jackson, B. W. Fox u. A. W. Craig, J. Reprod. Fert. 2, 447, (1961).

Die durch Cadmium erzielbare Azoospermie lässt sich durch gleichzeitige Gabe von Zink verhindern. Offenbar wird durch Cadmium ein Enzym kompetitiv gehemmt [62].

Die Gruppe der Schwefelsäure-alkylester schädigt – in Abhängigkeit von der chemischen Konstitution [71] – nicht nur die frühen Stadien der Spermienentwicklung (Spermatogonien und Spermatocyten), sondern auch im Hoden bzw. Nebenhoden reisende Spermatiden und

- [72] *H. Harmsen*, Ärztl. Mittlg. 46, 145 (1961).
- [73] *W. O. Nelson*, Acta endocrinol., Suppl. 28, 7 (1956).
- [74] *W. O. Nelson* u. *E. Steinberger*, Fed. Proc. 12, 103 (1953).
- [75] *W. O. Nelson* u. *R. G. Bunge*, J. Urology 77, 275 (1957).
- [76] *J. T. Prior* u. *J. H. Ferguson*, Cancer 3, 1063 (1950).
- [77] *S. J. Segal*, zit. nach [56].
- [78] *H. E. Paul*, *M. F. Paul*, *F. Kopko*, *R. C. Bender* u. *G. Everett*, Endocrinology 53, 585 (1953).
- [79] *E. Steinberger*, *A. Boccabella* u. *W. O. Nelson*, zit. nach [56].
- [79a] *E. Steinberger*, J. Reprod. Fert. 3, 250 (1962).
- [80] *H. Barsoum*, J. Pharmacol. 115, 319 (1955).
- [81] *A. D. Bergner*, Cancer 3, 134 (1950).
- [82] *W. Fleischmann* u. *G. E. Ulyot*, Cancer 3, 130 (1950).
- [83] *N. Kaufman*, *J. V. Klavins* u. *T. D. Kinney*, Amer. J. Pathol. 32, 105 (1956).
- [84] *I. Rosenfeld* u. *O. A. Beath*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 87, 195 (1954).
- [85] *W. Bollag*, Schweiz. med. Wschr. 84, 393 (1954).
- [86] *M. C. Chang*: Proceedings Sixth internat. Conf. Planned Parenthood. London 1959, S. 129.
- [87] *C. W. Emmens*: Proceedings Sixth internat. Conf. Planned Parenthood. London 1959, S. 325.
- [88] *S. J. Segal*, Eugenic Quarterly 6, 94 (1959).
- [89] *S. J. Segal* u. *W. O. Nelson*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 98, 431 (1958).
- [90] *S. J. Segal* u. *A. Tyler*, Biol. Bull. 115, 364 (1958).
- [91] *C. H. Danforth* u. *E. Cater*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 86, 705 (1954).
- [92] *D. Haskin*, Anatom. Rec. 102, 493 (1948).
- [93] *M. L. Murphy*, *D. A. Karnofsky* u. *J. Roddy*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 1, 34 (1954).
- [94] *H. Jackson* u. *M. Bock*, Nature (London) 175, 1037 (1955).
- [95] *J. B. Thiersch*, Acta endocrinol., Suppl. 28, 37 (1956).
- [96] *J. B. Thiersch*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 94, 36 (1957).
- [97] *M. A. Sanders*, *B. P. Wiener* u. *J. Yudkin*, Nature (London) 180, 1015 (1961).
- [98] *J. B. Thiersch*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 98, 479 (1958).
- [99] *J. B. Thiersch* in: Proc. Sixth internat. Conf. Planned Parenthood. London 1959, S. 157.
- [100] *K. Didcock*, *D. Jackson* u. *J. M. Robson*, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 11, 437 (1958).
- [101] *M. G. Kelley* u. *J. L. Hartwell*, J. nat. Cancer Inst. 14, 967 (1954).
- [102] *A. Tyler* in: Proc. Sixth internat. Conf. Planned Parenthood. London 1959, S. 138.
- [103] *B. P. Wiesner*, *M. Wolfe* u. *J. Yudkin*, Stud. Fertil. 9, 129 (1958).
- [104] *F. W. Standler*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90, 294 (1955).
- [105] *D. Jackson* u. *J. M. Robson*, Brit. J. exp. Pathol. 39, 133 (1958).
- [106] *J. B. Thiersch*, Ann. N. Y. Acad. Sci. 60, 220 (1954).
- [107] *J. B. Thiersch*, Amer. J. Obstetr. Gynecol. 63, 1298 (1952).
- [108] *S. C. Hartmann*, *B. Levenberg* u. *J. M. Buchanan*, J. biol. Chemistry 221, 1057 (1956).
- [109] *M. L. Murphy* u. *D. A. Karnofsky*, Cancer 9, 954 (1956).
- [110] *J. B. Thiersch*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 94, 27 (1957).
- [111] *J. B. Thiersch*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 94, 33 (1957).
- [112] *J. B. Thiersch*, Proc. exp. Biol. Med. 97, 888 (1958).

Spermien [85, 113, 114]. Damit ist die Möglichkeit gegeben, systemisch nicht nur die Samenbildung zu blockieren, sondern auch das Sperma-Depot zu treffen [71].

Sind alle Methoden zur systemischen Beeinflussung der Spermien (mit der genannten Ausnahme) noch durch die Gefahr der Unverträglichkeit oder Toxizität diskriminiert, so zeichnen sich die vaginal applizierten Spermizide (siehe Tabelle 4) durch Gefahrlosigkeit, leichte Handhabung und relativ sichere Wirkung aus: sie dominieren daher unter den Antikonzipientien. Als Pasten, Gelees, Suppositorien, Schäume oder Tabletten vor dem äußeren Muttermund der Cervix deponiert,

Tabelle 4. Spermizide Wirkstoffe zur vaginalen Anwendung

Wirkstoffe	Handelsname	Hersteller
Milchsäure und Borsäure	Contraceptalone	Lamberts Ltd., Dalstone, England
Borsäure, Aluminium-acetotartrat, Formaldehyd und Chlorcarvacrol	Patentex	Patentex GmbH., Frankfurt
Quecksilber-phenylacetat und Milchsäure	Prophylcols	Labopharma, Berlin
Borsäure, Milchsäure, Methyl- u. Propyl-p-hydroxybenzoësäure, Hydroxycinchoin	Confidol	Pharmasal, Hannover
Quecksilber-phenylacetat	Volpar, Mycon	British Drug Houses Ltd., London Allied Laboratories Ltd., London
Quecksilber-phenyl-dinaphthyl-methandisulfonat	Penotrance	Ward Blenkinsopp and Co. Ltd., Lon- don
Ricinolsäure u. Natrium-laurylsulfat	Ortho Creme	Ortho Pharmacy, Ltd. High Wycombe, Bucks, England
Ricinolsäure und p-Diisobutyl-phenoxy-poly-äthoxy-äthanol	Ortho Jelly	Ortho Pharmacy, Ltd.,
Nonylphenoxy-polyäthoxy-äthanol, Kalium-ricinolat und Natrium-Laurylsulfat	Staycept Cream	Stayne Laboratories, Ltd., Wakingham, Bucks, England
Nonylphenoxy-polyäthoxy-äthanol u. Benzäthonium-chlorid	Emko Foam	Emko Comp., St. Louis, USA
Hexyl-resorcin	C. P. Ointment, Jelly Prentif Gels	Gilmont Products, London Prentif Ltd., London
o-Hydroxychinoisulfat	Semori	Luitpold-Werke, München
Triisopropylphenoxy-polyäthoxy-äthanol	Vol Fam Creme	Aries Ltd., London
Diocetyl-natriumsulfo-succinat und Paraform-aldehyd	Antenin	Coates and Cooper Ltd., London
Chloramin	Gynamin	Coates and Cooper Ltd., London
Chloramin und Zink-phenolsulfat	Bymeston	Lamberts Ltd., Dalstone, England
Zink-phenolsulfat	Rendell Foam	W. J. Rendell Ltd.
Cellulose-Schwefelsäure-ester	A-Gen	Dr. Herbrand, Gengenbach/Bd

[113] *A. W. Craig*, *B. W. Fox* u. *H. Jackson*, Nature (London) 181, 353 (1958).

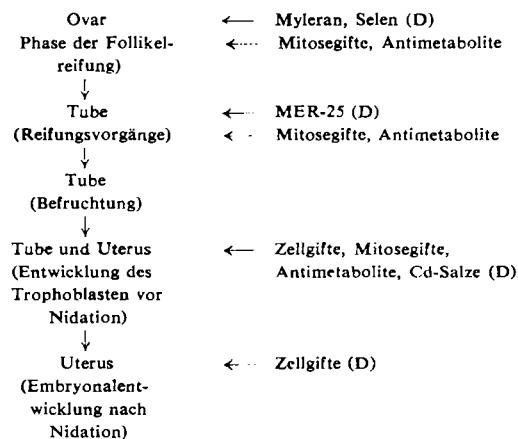
[114] *H. Jackson*, J. Faculty Radiologists 9, 217 (1958).

immobilisieren sie die Spermien [115,116]. In Tabelle 4 sind einige auf spermizide Wirkung und weitgehend auch auf vaginale Verträglichkeit geprüfte Präparate genannt. Angeregt von der Planned Parenthood Federation, wurden Prüfmethoden für Spermizide entwickelt [116a-c] und werden regelmäßig Listen brauchbarer Präparate veröffentlicht (Approved List of Contraceptives by the Family Planning Association, London SW 1; letzte Ausgabe: 1959). Mit diesen Methoden wurden in vitro zahlreiche andere Verbindungen, bevorzugt oberflächenaktive Substanzen [116d], auf spermizide Wirkungen untersucht.

Vorstellbar wäre es, schließlich durch Behandlung des männlichen Partners die Spermien so zu schädigen, daß sie (ohne morphologisch erkennbaren Defekt) nicht in der Lage sind, die Eihüllen zu durchdringen und die Befruchtung zu vollziehen. Wirkungen dieser Art wurden jedoch bisher nicht beobachtet. Dagegen ist Sterilität auf Grund von Autoantikörpern gegen eigenes Sperma beim Mann beschrieben worden [116e]; Behandlung des Samens mit experimentell erzeugten Serum-Antikörpern verhindert die Konzeption [116f].

3) Eizelle (siehe Schema 5)

Wesentlich weniger leicht zu beeinflussen ist die befruchtete oder unbefruchtete Eizelle (siehe Schema 5 und Tabelle 3). Noch ist kein beim Menschen gefahrlos anwendbares Verfahren bekannt und auch aus Tierversuchen nicht abzuleiten. Allein für Myleran konnte eine ovizide Wirkung vor dem Follikelsprung nachgewiesen werden [85]. Selen im Trinkwasser scheint die Eizelle so zu schädigen, daß eine Befruchtung nicht stattfinden kann. Beachtenswert ist die Wirkung, die dem MER [25] [1-(p-2-Diäthylaminoäthoxyphenyl)-1-phenyl-2-p-anisyläthanol] zugeschrieben wird: es soll die Eihüllen so verändern, daß eine Spermienpenetration unmöglich wird [86].



Schema 5. Schwangerschaftsverhütung durch selektive Beeinflussung der Eizelle oder der Frucht.

Symbole siehe Legende zu Schema 4

- [115] J. MacLeod, A. Sorbrero u. W. Inglis, J. Amer. med. Assoc. 176, 427 (1961).
- [116] M. E. Paniagua, P. R. Rio Piedras, A. B. Vaillant u. C. J. Gamble, J. Amer. med. Assoc. 177, 125 (1961).
- [116a] J. MacLeod et al., J. Amer. med. Assoc. 176, 427 (1961).
- [116b] W. N. Harris, J. Reprod. Fertility 3, 105 (1962).
- [116c] Cl. Harvey et al., J. Reprod. Fertility 3, 132 (1962).
- [116d] Cl. Harvey et al., J. Reprod. Fertility 3, 124 (1962).
- [116e] A. S. Parkes, J. Reprod. Fertility 3, 160 (1962).
- [116f] A. C. Menge, W. H. Stone, W. J. Tyler u. L. E. Casida, J. Reprod. Fertility 3, 331 (1962).

γ) Frucht (siehe Tabelle 3)

Umfangreiche Untersuchungen befassen sich mit der Möglichkeit, für die Mutter unschädliche embryotoxische Substanzen zu entwickeln (selektiver Fruchttod). Sie sollen vor und nach Nidation anwendbar sein. Unzureichende Dosierung hat jedoch zur Folge, daß lebende, mißgebildete Früchte geboren werden [*], was diese Gruppe von Wirkstoffen als ungeeignet erscheinen läßt.

b) Stoffe, welche die übrigen zur Zeugung notwendigen physiologischen oder biochemischen Vorgänge beeinflussen

Zahlreiche Überlegungen und systematische Untersuchungen befassen sich mit der Frage, ob es möglich ist, zur Zeugung notwendige physiologische oder biochemische Vorgänge so zu beeinflussen, daß eine Befruchtung unterbleibt. Praktisch verwertbare Ergebnisse sind bei beiden Geschlechtern nur bei direkter Einwirkung auf das Regelzentrum erzielt worden.

Bei der Frau bieten sich prinzipiell zwei Möglichkeiten:

Es ist bekannt, daß eine Morphin-Dauermedikation die reversible Blockade des hypothalamischen Sexualzentrums bewirkt [117]. Dieser Weg wurde bei Hühnern und Ratten experimentell erfolgreich beschritten, jedoch dann nicht weiter verfolgt [118,119]. Ähnlich ist die tierexperimentell belegte antiovulatorische Wirkung von Neuroleptica und Sedativa am Menschen bislang nicht geprüft worden. Man könnte also systematisch nach Morphinanalogen suchen, die keine Sucht erzeugen und von sonstigen Nebenwirkungen frei sind.

Zum anderen erscheint es möglich, die während jeder Gravidität auftretende zentrale Hemmung der phasischen Abläufe am Ovar durch ovariogene und plazentare Steroide zu imitieren. Es ist das Verdienst der Arbeitsgruppe unter Pincus [120-122], die Brauchbarkeit peroral wirksamer, gestagener Steroide für diesen Zweck bewiesen zu haben. Funktionelle und psychologische Überlegungen führten dazu, das täglich zu verabreichende Gestagen mit einem Östrogen zu koppeln: im vorgeschriebenen Rhythmus verabreicht (Medikation über 20 Tage, dann 10 Tage Pause), bewirkt diese Kombination neben der Ovulationshemmung cyclusähnliche Aufbau- und Abbruchphänomene am Endometrium. Nach bisherigen Untersuchungen unterdrückt die Medikation nicht die Induktion der Gonadotropin-Basissekretion, sondern nur die ovulationsauslösenden Blutspiegelanstiege der ersten Cyclusphase [123]. Nach Absetzen der Medikation sind normale cyclische Funktionen und voll erhaltenes Konzeptionsvermögen nachzu-

[*] Es ist dies der einzige Fall, in dem durch Antikonzipientien Mißbildungen erzeugt werden konnten. Mißbildungen nach Anwendung von Antikonzipientien anderer Art sind oft behauptet, bis heute aber nicht glaubhaft bewiesen worden. Darüber hinaus scheint keine dieser Methoden bislang mit Sicherheit ohne „Treffer“ für den mütterlichen Organismus anwendbar zu sein.

[117] M. F. Meyer, Zbl. Gynäkol. 60, 47 (1936).
 [118] G. Dörner u. W. Hohlweg, Arch. Gynäkol. 91, 463 (1959).
 [119] G. Knappe u. G. Doerner, Zbl. Gynäkol. 81, 2073 (1951).
 [120] G. Pincus, Acta endocrinol. Suppl. 28, 18 (1956).
 [121] G. Pincus, J. Rock u. C. R. Garcia, Amer. J. Obstetr. Gynecol. 75, 1333 (1958).
 [122] G. Pincus, C. R. Garcia u. J. Rock, Science (Washington) 130, 81 (1959).
 [123] R. Buchholz, Vortrag, Tagung der Nordwestdeutsch. Ges. Gynäkologie, Kiel, 1961.

Tabelle 5. Antikonzipientien, welche die übrigen zur Zeugung notwendigen Vorgänge beeinflussen.
(K = Kategorie; Bedeutung A – D siehe Legende Schema 4)

Wirkstoff	angenommene bzw. nachgewiesene Wirkungsweise						Lit.
	K	beim männl. Partner	Lit.	K	beim weibl. Partner		
<i>Steroidhormone</i>							
Äthynodiol-19-nor-testosteronacetat (Primolut (N) [®] ; Schering)				A			[70]
Äthynodiol-19-nor-testosteron und Äthynodiol-östradiol (Anovlar [®] ; Schering)				A			[124,125]
Äthynodiol-19-nor-testosteron (Nilevar [®] ; Searle)				B			[70]
Äthynodiol- Δ^5 -19-nor-testosteron und Äthynodiol-östradiol-3-methyläther (Enovid [®] , Enavid [®] , Conovid [®] ; Searle)				A			[70,122,133]
Äthynodiol-19-nor-testosteron u. Äthynodiol-östradiol-3-methyläther (Orthonovum; Ortho)				A	Ovulationshemmung durch Zwischenhirnbeeinflussung		[134]
Äthynodiol- Δ^4 -östren-17-ol (Äthynodiol-3-desoxo-19-nor-testosteron) und Äthynodiol-östradiol-3-methyläther (Lyndiol; Organon)				A			[135]
6 α -Methyl-17-hydroxyprogesteronacetat und Äthynodiol-östradiol (Protex; Leo)				A			
Testosteron	B	Störung der Samenbildung	[130–132]	B			[127,136,137]
Östrogene (Steroide oder Stilbene)	C,D	Störung der Samenbildung	[128]	B			[138]
Gestagene (19-nor-Progesteron, Gestagene)	B	Störung der Samenbildung	[70,126]	D	in kleinen Dosen: Beschleunigung des Eitransports durch die Tuben (keine Nidation möglich); in hohen Dosen: Transportblock in den Tuben (keine Nidation möglich)		[139,140]
19-Nor-gestagene				D	Nidationsverhütung am Endometrium		[141–144]
				D	Beeinflussung des Cervikalschleimes (Verhinderung der Spermienpassage); Verhinderung der Nidation im Endometrium		[177,148–150]
<i>Antihormone:</i>							
Antigonadotropine	D	Störung der Samenbildung	[132a]	D	Hypotrophie von Ovarien und Genitaltrakt		[150a]
Hypophysenhemmer (Nicht-Steroide) Dithiocarbamoylhyclazine (bes. 1-Methylallylthiocarbamoyl-2-methyl-thiocarbamoyl-hydrazin)				D	Chem. Blockade der Gonadotropin-Releaser- oder der Gonadotropinproduktion		[151]
MER 25				D	Verringerung der Eileitersekretion		[151a]
<i>Entzündungshemmende Stoffe:</i>							
Antihistaminkine				D	Verhinderung der Nidation durch Beeinträchtigung der Wirkung von Östrogenen und Gestagene		[69]
Monoaminoxydase-Inhibitoren	D	Beeinträchtigung männl. Fruchtbarkeit (Samenschädigung?)	[132a]	D			[5,152]
5-Hydroxytryptamin				D	Zusätzlich Östrus-hemmung		[153,154]
				D	Fruchttod in der 2. Hälfte der Gravidität		[153,155]
<i>Sogenannte Hyaluronidase-Inhibitoren:</i>							
Hesperidinphosphat Cirantin (Pyron-Derivat)				C, D	Befruchtungsvorgang Ovulationsverhinderg.		[102] [156,157]

Fortsetzung von Tabelle 5

Wirkstoff	angenommene bzw. nachgewiesene Wirkungsweise				Lit.
	K	beim männl. Partner	Lit.	K	
<i>Neuroplegica, Sedativa:</i>					
Reserpin				D	
Chlorpromazin				D	[158, 159]
Morphin				C, D	[160]
					[117 - 119]
<i>Parasympaticomimetica:</i>					
Pilocarpin				D	
Physostigmin				D	[160a, b]
<i>Sympaticolytica:</i>					
Mutterkornalkaloide (Neo-Gynergen)					
<i>Kontaktinsektizide:</i>					
Thiophosphorsäureester [E 625]				D	
Hexachlorcyclohexan				D	[160b]
					[160b]
<i>Pflanzenwuchs-Hormone:</i>					
Indolyl-3-essigsäure				D	Nidationsverhütung, embryotoxisch
					[160b]
<i>Pflanzen und Pflanzeninhaltsstoffe:</i>					
<i>Lithospermum ruderale, Lithospermum officinale</i> (Steinsamen)				C, D	Gonadotropin-Inaktivierung
<i>Lycopus virgin.</i> (Wolfstrapp)				D	
<i>Polygonum hydropiper</i> L. (Wasserpfeffer)				D	Gonadotropinhemm. im Hypophysenvorderlappen
Ergotoxine (aktive Bestandteile: Ergocornin und Ergocryptin)				D	Verhinderung der Nidation durch Gestagenhemmung
m-Xylohydrochinon				C, D	Östrogen- und Progesteronantagonist
					Gonadotropinhemm. in der Peripherie
<i>Embelia ribes, Piper longum</i> und <i>Asa foetida</i>				D, (B)	Blockade östrogeninduzierter Fermentaktivierung
					Lit. s. S. 678

weisen [124, 125]. Unter den in Tabelle 5 aufgeführten Gestagen-Östrogen-Kombinationen gebührt dem Enovid® der Rang des ältesten Präparates. Der Wunsch nach Verbesserung der Wirksamkeit, Verträglichkeitsprobleme und Fragen der Wirtschaftlichkeit haben zu weiteren, ähnlich gebauten Präparaten geführt. Unter ihnen zeichnet sich das Anovlar® durch gute Verträglichkeit aus [124, 125, 170a - c]. Nach Einnahme ovulationshem-

mender Steroidkombinationen sind in einzelnen Fällen (die in der Vorgeschichte Thrombophlebitiden bzw. Thromboembolien erlitten hatten) Thrombosen beobachtet worden. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Thrombose und der Medikation besteht nicht [170d]; trotzdem werden diese Fälle nicht ignoriert: Von der Verordnung derartiger Präparate an Frauen mit Thrombose-Neigung ist abzusehen.

- [124] F. Peeters, Vortrag, Tagung der Nordwestdeutsch. Ges. Gynäkologie, Kiel, 1961.
- [125] F. Peeters, M. van Roy u. H. Oeyen, Med. Klin. 56, 1679 (1961).
- [126] M. Apostolakis, Acta Endocrinol. 37, 75 (1961).
- [127] S. A. Geist, J. A. Gaines u. U. D. Salmon, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 44, 319 (1940).
- [128] H. Selye u. S. Friedman, Endocrinology 28, 129 (1941).
- [129] W. O. Maddock, R. B. Leach, I. Tokuyama, C. A. Paulsen, W. O. Nelson, E. C. Jungck u. C. G. Heller, Acta endocrinol., Suppl. 28, 55 (1956); A. Tyler, J. Reprod. Fert. 2, 473 (1961).
- [130] N. J. Heckel u. J. H. MacDonald, Fertil. Sterility 3, 49 (1952).
- [131] N. J. Heckel, W. A. Rosso u. L. Kestel, J. clin. Endocrinol. 11, 235 (1951).
- [132] D. J. Ludwig, Endocrinology 46, 453 (1950).
- [132a] J. W. Rowlands, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B. 121, 517 (1937).
- [132b] H. Tuchmann-Duplessis u. L. Mercies Parot, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 235, 712 (1961).
- [133] E. Mears, Brit. med. J. No. 5261, 1179 (1961).

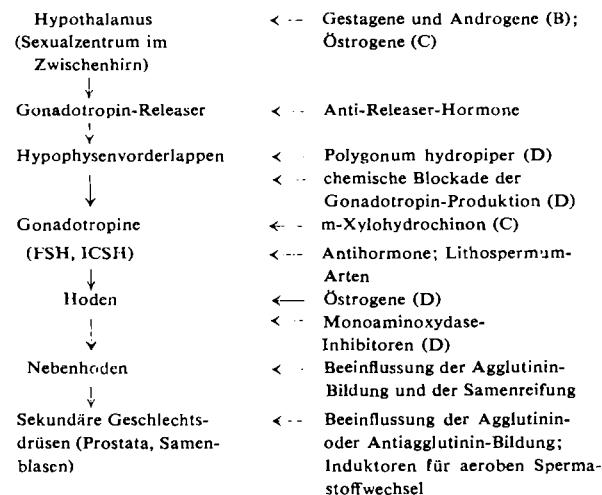
- [134] J. W. Goldzieher, L. E. Moses u. L. T. Ellis, Millbank Mem. Fund Quarterly (1960).
- [135] R. Kaiser, Geburtshilfe Frauenheilkunde 22, 122 (1962).
- [136] A. A. Loeser, Lancet I, 373 (1938).
- [137] G. N. Papanicolaou, H. S. Ripley u. E. Shorr, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 37, 689 (1938).
- [138] C. R. Austin u. H. M. Bruce, J. Endocrinology 13, 376 (1956).
- [139] H. O. Burdick, R. Whitney u. G. Pincus, Anatom. Rec. 67, 513 (1937).
- [140] R. Whitney u. H. O. Burdick, Endocrinology 22, 639 (1937).
- [141] H. O. Burdick u. G. Pincus, Amer. J. Physiol. 111, 201 (1935).
- [142] H. O. Burdick u. R. Whitney, Endocrinology 21, 637 (1937).
- [143] R. Whitney u. H. O. Burdick, Endocrinology 20, 643 (1936).
- [144] G. Pincus u. R. E. Kirsch, zit. nach [56].
- [145] C. W. Emmens, zit. nach [56].
- [146] C. W. Emmens, R. J. Cox u. I. Martin, J. Endocrinology 18, 372 (1959).
- [147] A. S. Parkes, E. C. Dodds u. R. L. Noble, Brit. med. J. 2, 557 (1938).

Auch beim Mann vermögen peroral aktive Gestagene durch zentrale Blockade die Keimzellenreifung zu unterbinden [126]. Auffällig ist die beim Mann damit verbundene Unterdrückung der Libido für die Dauer der Medikation, die bei der Frau nicht zu beobachten ist.

Östrogene und Androgene blockieren beim Mann und bei der Frau ebenfalls das hypothalamische Regelzentrum, ihre Nebenwirkungen verbieten jedoch die Einnahme in den notwendigen Dosen [127, 128].

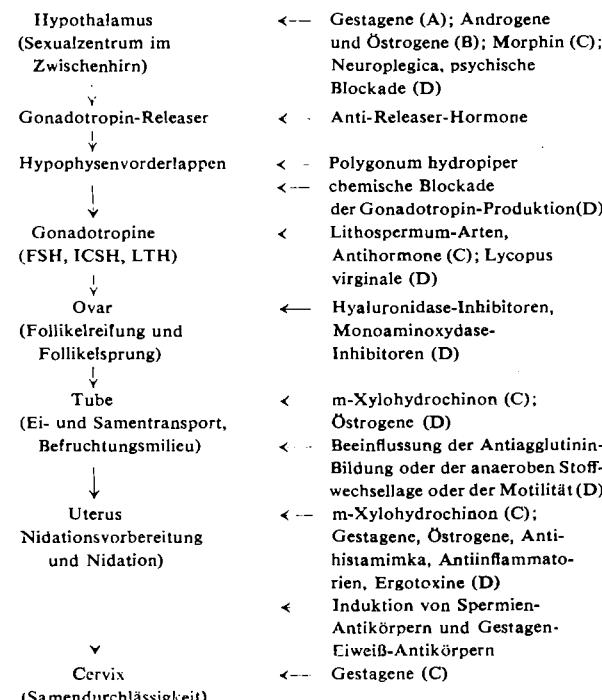
Neben der Beeinflussung des Zwischenhirns bietet sich bei beiden Geschlechtern die Möglichkeit, durch Anti-Releaser-Blockade des Hypophysenvorderlappens und durch Antigonadotropine die Anfangsglieder der jeweiligen Regelkreise zu inhibieren (siehe Schema 6 und 7 sowie Tabelle 5). Die vorübergehende Anreicherung von Gonadotropin-Antihormon mit inaktivierender Wirkung gegenüber dem Gonadotropin wurde auch beim Menschen beobachtet [129]. Der breiten Anwendung solcher Antihormone stehen jedoch erhebliche Schwierigkeiten entgegen.

- [148] J. Velardo, N. M. Raney, B. G. Smith u. S. H. Sturgis, *Fertil. Sterility* 7, 301 (1956).
- [149] R. L. Cochrane u. R. K. Meyer, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 96, 155 (1957).
- [150] F. L. Hisaw, J. T. Velardo u. H. K. Ziel, *J. clin. Endocrinol.* 14, 763 (1954).
- [150a] G. Bourdel, *Gen. Comp. Endocrin.* 1, 375 (1961).
- [151] G. E. Paget, A. L. Walpole u. D. N. Richardson, *Nature (London)* 192, 1191 (1961).
- [151a] L. Mastroianni, R. Abdul-Karim, U. Shah u. Sh. J. Segal, *Endocrinology* 69, 396 (1961).
- [152] M. E. Shelesnyak, *Endocrinology* 54, 396 (1954).
- [153] E. Poulson, M. Botros u. M. Robson, *Science (Washington)* 131, 1101 (1960).
- [154] W. G. Spector, *J. Reprod. Fertility* 2, 362 (1961).
- [155] J. M. Robson, E. Poulson u. D. Lindsay, *J. Reprod. Fert.* 2, 530 (1961).
- [156] G. Schubert u. F. X. Wohlzogen, *Wien. med. Wschr.* 109, 267 (1959).
- [157] F. X. Wohlzogen, *Acta Endocrin.* 37, 298 (1961).
- [158] V. J. DeFeo u. S. R. M. Reynolds, *Science (Washington)* 124, 726 (1956).
- [159] R. L. Meier: *Modern Science and the Human Fertility Problem*. Wiley, New York 1959.
- [160] C. A. Barracough, *Anatom. Rec.* 124, 255 (1956).
- [160a] E. Schilling, *Z. Tierzücht. Züchtungsbiol.* 60, 263 (1952).
- [160b] M. Dallmann, *Z. Tierzücht. Züchtungsbiol.* 65, 46 (1955).
- [161] Fr. Kemper, *Arzneimittelforsch.* 9, 368 (1959).
- [162] R. L. Noble in: *Proc. Sixth internat. Conf. Planned Parenthood*. London 1959, S. 243.
- [163] F. Kemper u. A. Loesner, *Acta endocrinol.* 38, 200 (1961).
- [164] J. East, *J. Endocrinology* 12, 252 (1955).
- [165] M. C. Shelesnyak, *Acta endocrinol.*, Suppl. 28, 106 (1956).
- [166] R. A. Carlsen, G. H. Zeilmaker u. M. C. Shelesnyak, *J. Reprod. Fert.* 2, 369 (1961).
- [167] S. N. Sanyal in: *Proc. Sixth internat. Conf. Planned Parenthood*. London 1959, S. 254.
- [168] S. N. Sanyal u. S. Ghosh, *Acta endocrinol.*, Suppl. 28, 83 (1956).
- [169] K. B. Batra u. S. Hakim, *J. Endocrinology* 14, 228 (1956).
- [170] J. B. Thiersch, *Acta endocrinol.*, Suppl. 28, 46 (1956).
- [170a] J. Haller, *Geburtsh. Frauenheilk.* 22, 211 (1962).
- [170b] G. J. M. Swyer, *Medizin. Mitteil. (Schering AG.)* 23, 3 (1962).
- [170c] E. Mears, *Vortrag, Annual Conference Soc. Study of Fertility*, London 1962.
- [170d] *Brit. med. J.* 53, 315 (1962).



Schema 6. Schwangerschaftsverhütung durch Störung der beim männlichen Partner zur Zeugung notwendigen Vorgänge

Symbolen siehe Legende zu Schema 4



Schema 7. Schwangerschaftsverhütung durch Störung der beim weiblichen Partner zur Zeugung notwendigen Vorgänge

Symbolen siehe Legende zu Schema 4

Erfolgversprechender erschien die vielleicht als Gonadotropin-Inaktivierung erklärbare Hypophysenblockade mit Pflanzeninhaltsstoffen: Von volksmedizinischer Erfahrung ausgehend sind *Polygonum-Hydropiper*-, *Lithospermum*-Arten, *Lycopus virginicus* und *Pisum sativum* intensiv untersucht worden. Nur aus letzterer ist es gelungen, ein stabiles und definiertes Produkt zu gewinnen: m-Xylohydrochinon [70, 167, 168, 171]. Trotz breiter klinischer Versuche ist seine antikonzeptionelle Wirkung nicht eindeutig gesichert, und der behauptete Wirkungsmechanismus ließ sich nicht beweisen. Präparate aus anderen der oben genannten Pflanzen sind mit positiven Ergebnissen in Tierversuchen als auch vereinzelt in der Klinik geprüft worden [161]. Bislang scheiterte ihre Anwendung an der mangelnden Stabilität, der schlechten Ver-

- [171] S. N. Sanyal, *Acta endocrinol.*, Suppl. 28, 72 (1956).

träglichkeit oder der Schwierigkeit, genügende Mengen Ausgangsmaterial zu beschaffen [162, 163].

Diskutiert wird die Beeinflussung der Spermien-Agglutinin- oder -Antiagglutinin-Produktion. Eine erhöhte Agglutinin-Bildung könnte das Sperma befruchtungsunfähig machen. Ob durch Änderung der Stoffwechsellage im Nebenhoden die Samenreifung – ebenfalls mit dem Ziel befruchtungsunfähigen Spermias – beeinflußt werden kann, ist noch nicht geprüft worden. Dabei wäre jedoch die Gefahr der Erzeugung von Mißbildungen nicht auszuschließen.

Beim weiblichen Partner scheint die Unterbrechung des regelrechten Funktionsablaufes mit dem Ziel der Befruchtungsverhinderung aussichtsreicher:

Im ersten Regelkreis (siehe Schema 1) verhindern Monoamino-oxydase- und Hyaluronidase-Inhibitoren im Tierversuch die durch ICSH bedingte Follikeleröffnung. Die Eizelle stirbt ab, der Follikel atrophiert oder luteinisiert [156, 157].

Im zweiten Regelkreis (Schema 2) vermögen Östrogene ausschließlich in Tierversuchen und hier wahrscheinlich auch nur auf Grund artspezifischer Mechanismen in kleinen Dosen durch Beschleunigung des Eitransportes durch die Tuben Befruchtung oder Nidation zu verhindern, in hohen Dosen den Transport im Eileiter zu blockieren; somit wird der Zeitpunkt der Nidation für das befruchtete Ei versäumt. Durch Störung der physiologischen Relation zwischen Östrogenen und Gestagenen kann damit die Nidation vereitelt werden.

Corpus-luteum-Funktion, Befruchtung und Nidation sind zeitlich so genau abgestimmt, daß die Störung eines dieser Faktoren die Nidation der befruchteten Keimzelle unmöglich macht. Vielleicht wäre eine solche Störung, wie sie z. B. beim Hund stets durch postkonzeptionelle Östrogen-Injektion zu erreichen ist, auch beim Menschen möglich, wenn sie termingerecht, d. h. nur wenige Tage post conceptionem stattfände.

Eine Graviditätsdiagnose ist jedoch erst zu einem Zeitpunkt möglich, in dem Steroide an der vollzogenen Nidation nichts mehr zu ändern vermögen.

Die Nidation kann (allerdings ebenfalls nur bei termingerechter Anwendung) durch die in Tabelle 5 und Schema 7 aufgeführten, entzündungshemmenden Substanzen verhindert werden. Sie blockieren anscheinend die

durch Gestagene und Östrogene induzierte Dezidualreaktion, die einer akuten Entzündung sehr ähnelt [5]. Durch Blockade der östrogen-induzierten Ferment-Aktivitätssteigerung verhindert eine – altindischer Medizin-Literatur entnommene – Pflanzenkombination die Konzeption [172]. Die Möglichkeit, durch Sinneseindrücke (hier Geruchsreize) das für die Nidation notwendige endokrine Gleichgewicht zu stören, ist bislang nur bei der Maus nachgewiesen worden [173]. Induktion unphysiologischer Motilität des Genitaltraktes vor vollzogener Nidation durch gezielte neurovegetative Stimulierung reduziert die Überlebenschance der Embryonen erheblich (s. Tabelle 5).

Zu diskutieren bleibt, ob die anaerobe Stoffwechsellage zu Beginn des 2. Regelkreises, die ein für die Befruchtung optimales Milieu ergibt, beeinträchtigt werden kann und mit ihr die für eine Befruchtung notwendigen Funktionen im weibl. Genitaltrakt: Antiagglutinin-Bildung und Erzeugung der zur Capacitation der Spermien notwendigen „Fertilisine“.

Versuche, ein Antigen aus Spermien zu gewinnen und Sperma-Antiserum zu erzeugen, sind bislang nur gegenüber speciesfremdem Sperma geglückt [174].

Wie weit alle hier skizzierten Maßnahmen praktische Bedeutung erlangen können, ist nicht zu übersehen. Als antikonzeptionell wirksam herausgestellte Mechanismen konkurrieren in der Praxis der Konzeptionsverhütung mit mechanisch wirksamen Praktiken und den Methoden zur Bestimmung des empfängnisfreien Intervalls im 2. Regelkreis (Kalendarium nach *Knaus* und *Onigo*; Morgentemperaturmessung zur Erfassung des postovulatorischen, progesteron-bedingten Temperaturanstieges; Pregnandiol-Bestimmung nach *Reimann* und *Hunzinger* sowie nach *Wild* [175]). Statistiken zeigen, daß gestagenen Wirkstoffen, die das Sexualzentrum hemmen und so die Ovulation unterdrücken, bei richtiger Anwendung größte antikonzeptionelle Möglichkeiten und Sicherheit (praktisch 100 %) zuerkannt werden dürfen.

Eingegangen am 24. Januar 1962 [A 225]

[172] *H. S. Chakravarti*, J. Indian med. Assoc. 37, 322 (1961).

[173] *H. M. Bruce*, J. Reprod. Fertility 2, 138 (1961).

[174] *A. S. Parkes*, J. Reprod. Fertility 3, 158 (1962).

[175] *R. Reimann-Hunziker* u. *W. Wild*, Med. Klinik 57, 440 (1962).