

daß neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu einer geringeren berechneten Ozonabnahme als 2 % führen könnten.

Eingegangen am 25. April 1977 [A 173]
Übersetzt von Dr. Wolf-Dieter Stohrer, Frankfurt/Main

- [1] M. J. Molina, F. S. Rowland, *Nature* 249, 810 (1974).
- [2] J. E. Lovelock et al., *Nature* 241, 194 (1973).
- [3] E. A. Martell in B. M. McCormac: *Physics and Chemistry of Upper Atmosphere*. Reidel, Dordrecht 1973, S. 24ff.
- [4] J. R. Majer, J. P. Simons, *Adv. Photochem.* 2 (1964).
- [5] M. B. McElroy, J. C. McConnell, *J. Atmos. Sci.* 30, 1465 (1973).
- [6] R. Hampson et al.: *Chemical Kinetics Data Survey VI*. National Bureau of Standards Interim Report 73-207 (1973).
- [7] S. C. Wofsy, M. B. McElroy, N. D. Sze, *Science* 187, 535 (1975).
- [8] The Possible Impact of Fluorocarbons and Halocarbons on Ozone, May 1975. A Report of the Interdepartmental Committee for Atmospheric Sciences (ICAS 18a-FY 75), S. 64.
- [9] R. L. McCarthy, F. A. Bower, J. P. Jesson, *Atmos. Environ.*, im Druck.

- [10] J. E. Lovelock, R. J. Maggs, R. J. Wade, *Nature* 241, 194 (1973).
- [11] J. P. Jesson, P. Meakin, L. C. Glasgow, *Atmos. Environ.*, im Druck.
- [12] D. H. Pack, J. E. Lovelock, G. Cotton, C. Curthoys, *Atmos. Environ.*, im Druck.
- [13] R. A. Rasmussen, persönliche Mitteilung.
- [14] P. Ausloos, R. E. Rebert, L. C. Glasgow, *J. Res. Nat. Bur. Stand.*, im Druck.
- [15] L. C. Glasgow, P. Meakin, J. P. Jesson, Winter Fluorine Conference, St. Petersburg, Florida, Jan. 1977.
- [16] J. G. Anderson, *Geophys. Res. Lett.* 3, 165 (1976).
- [17] J. G. Anderson, American Geophysical Union Meeting, San Francisco, Dez. 1976.
- [18] F. S. Rowland, J. E. Spencer, M. J. Molina, Meeting of NASA Advisory Committee on Stratospheric Research, NASA, Jet Propulsion Laboratories, 3. März 1976.
- [19] D. Murcray, persönliche Mitteilung.
- [20] J. E. Eyre, H. K. Roscoe, *Nature* 266, 243 (1977).
- [21] Halocarbons: Effects on Stratospheric Ozone. The National Research Council, Washington, Sept. 1976.

Fertilitätskontrolle als Beitrag zum Überleben der Menschheit

Von Rudolf Wiechert[*]

In diesem Aufsatz wird einleitend das Wachstum der Weltbevölkerung dargestellt. In nur 35 Jahren ist eine Verdopplung auf 8 Milliarden Menschen zu erwarten, wenn keine einschneidenden Gegenmaßnahmen getroffen werden. Am meisten Erfolg verspricht derzeit die hormonale Kontrazeption. 6,5 Tonnen eines Östrogens und 32 Tonnen eines Gestagens würden theoretisch ausreichen, um die 500 Millionen gebärfähiger Frauen ein Jahr lang vor unerwünschten Schwangerschaften zu schützen. – Neben der Geschichte, den industriellen Synthesen, der Wirkungsweise und den Nebenwirkungen der kontrazeptiven Steroide werden auch mögliche Weiterentwicklungen skizziert.

1. Einleitung

Politiker und Wissenschaftler vertreten heute einmütig die Meinung, daß das Überleben der Menschheit vorwiegend von den Folgen der Selbsterstörung unseres Lebensraumes, dem Wettrüsten und dem exzessiven Wachstum der Weltbevölkerung bedroht ist. Die Probleme der Umweltverschmutzung und der Bevölkerungsexplosion werden jedoch erstaunlicherweise nur von sehr wenigen Menschen bearbeitet.

Über beide Themen berieten 1974 in Bukarest 5000 Delegierte aus 138 Ländern. Sie beschlossen einen Weltbevölkerungs-Aktionsplan mit dem Ziel, die Geburtenziffer zu senken. Die Anstrengungen der Länder sollen koordiniert und Informationen sollen ausgetauscht werden.

Die Ergebnisse der Konferenz und die Hoffnung, daß die Regierungen diese Empfehlungen in die Praxis umsetzen, sollten für die Zukunft ein wenig optimistisch stimmen. Betrachtet man jedoch die jetzige Wachstumsgeschwindigkeit der Weltbevölkerung, so wird man ernstlich zweifeln müssen, ob wir die Möglichkeit haben, Herr des Problems zu werden. Auf der Erde leben heute ca. 4 Milliarden Menschen. Abbildung 1 zeigt das Wachstum der Weltbevölkerung und die Zeit, die jeweils zur Verdopplung der Population nötig ist. Im Jahre 1 gab es etwa 250 Millionen Menschen; die Verdopplung auf 500 Millionen Erdbewohner dauerte 1600 Jahre.

Die heutigen 4 Milliarden Menschen werden sich in nur 35 Jahren auf 8 Milliarden verdoppelt haben^[1]. Täglich werden 220 000 Kinder geboren, d. h. in 45 Minuten gibt es 6900 Kinder mehr auf der Welt oder in 250 Tagen werden 55 Millionen Menschen geboren, die Zahl aller Toten des 2. Weltkrieges.

Betrachtet man die unterschiedliche Wachstumsentwicklung in den Industrienationen und den Entwicklungsländern ab 1950, so wird deutlich, daß fast ausschließlich die letzteren die Gesamtentwicklung prägen (Abb. 2). Eindrucksvoll sind die Verdopplungszeiten der Bevölkerung von nur 21 Jahren für Pakistan und von 28 Jahren für Indien. Dagegen ist die Einwohnerzahl der Bundesrepublik Deutschland im letzten

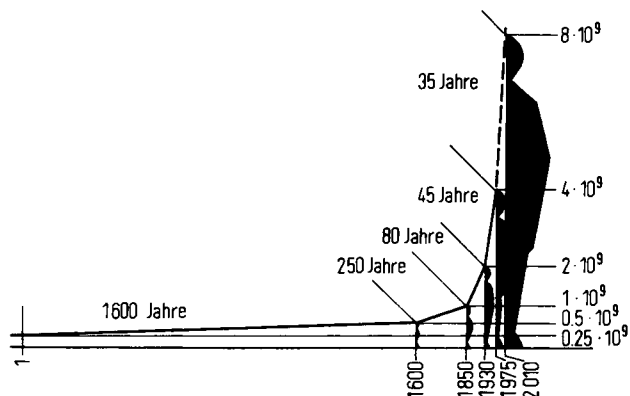


Abb. 1. Die Weltbevölkerung und die Zeit, in der sie sich verdoppelt (nach Angaben der Vereinten Nationen).

[*] Prof. Dr. R. Wiechert
Schering AG, Hauptdepartment Steroidchemie
Postfach 650311, D-1000 Berlin 65

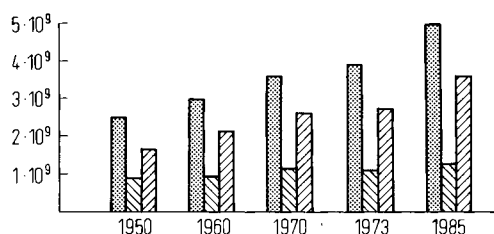


Abb. 2. Das Bevölkerungswachstum in Industrienationen und Entwicklungsländern. (■): Gesamtbevölkerung, (▨): Bevölkerung in den Industrienationen, (▩): Bevölkerung in den Entwicklungsländern. Werte für 1973 geschätzt, für 1985 hochgerechnet.

Jahrzehnt sogar leicht zurückgegangen. Die Weltkarte (Abb. 3) zeigt die geographische Verteilung des Bevölkerungswachstums. Am höchsten ist der Zuwachs in den dunkel gezeichneten Regionen.

Die Bevölkerungsexplosion der letzten hundert Jahre wurde nun nicht etwa durch eine Zunahme der Geburtenziffer, sondern ausschließlich durch die Abnahme der Sterbeziffer hervorgerufen. Die Fortschritte der medizinischen Wissenschaften in den Industrienationen und der Export dieser Erkenntnisse und Ergebnisse in die Entwicklungsländer haben dort den Bevölkerungsverlust durch Todesfälle stark abgeschwächt.

In Abbildung 5 sind die Geburten- und Sterbeziffern der Industrienationen und der Entwicklungsländer von 1850 bis 1975 skizziert. In den Industrienationen ist die Abnahme der Sterbeziffer vom Fallen der Geburtenziffer begleitet. In den Entwicklungsländern sinkt etwa seit der Jahrhundertwende nur die Sterbeziffer drastisch.

Beschauen wir noch einmal das Bild mit den Regelkreisen (Abb. 4), so wird klar, daß eine Reduzierung des Bevölkerungswachstums praktisch nur über den linken Regelkreis möglich

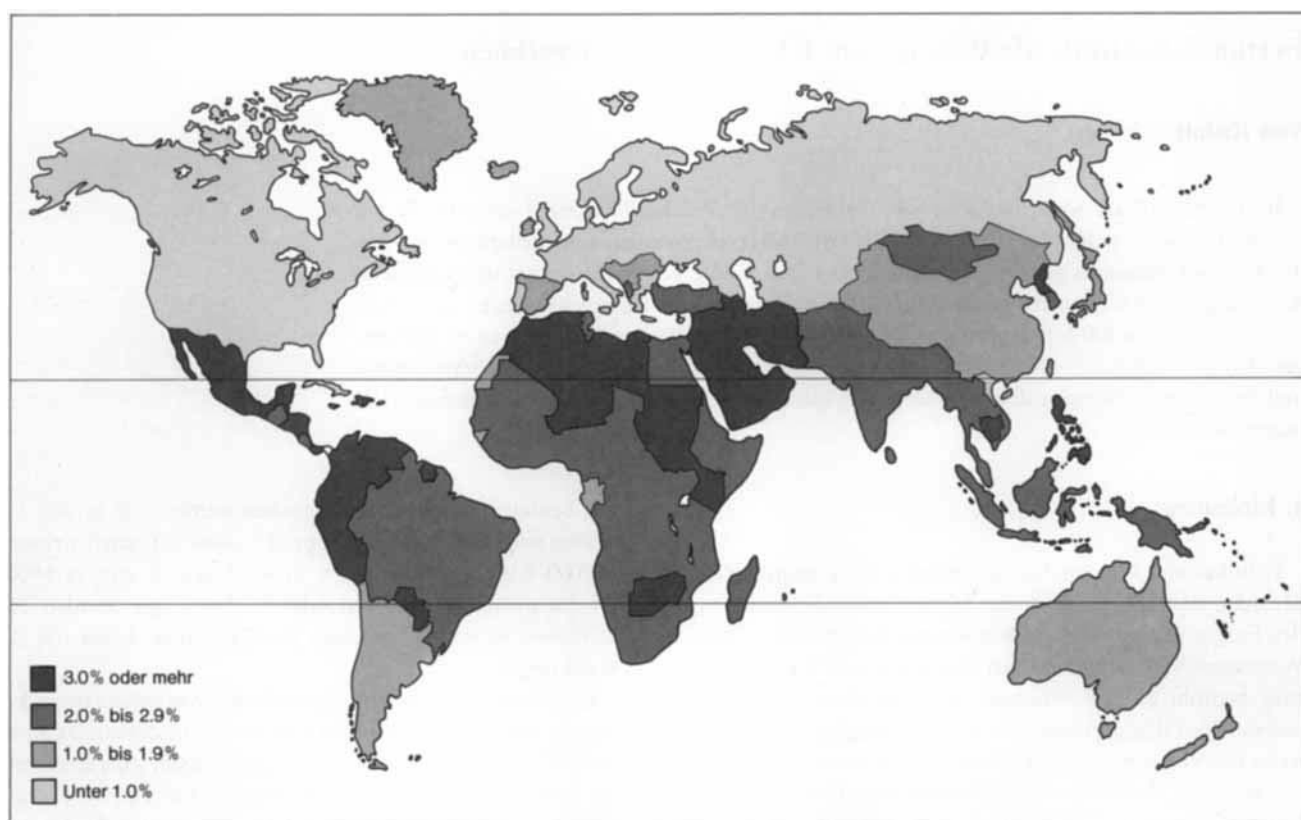


Abb. 3. Geographische Verteilung des Bevölkerungswachstums im Jahre 1972 (nach FSP Center U.S. April 1974).

Die Veränderung der Bevölkerungszahl wird von zwei Regelkreisen gesteuert, die in Abbildung 4 vereinfacht dargestellt sind. Der eine Regelkreis, der das Wachstum betrifft, hängt von der Fruchtbarkeit und dem Abstand zwischen den Generationen ab. Der andere Regelkreis betrifft die Abnahme der Bevölkerung; er spiegelt gewissermaßen die Gesundheit der Menschen wider^[2].

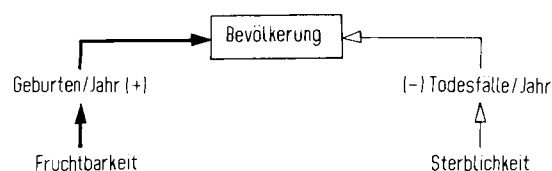


Abb. 4. Die Veränderung der Bevölkerungszahl als Resultat zweier Regelkreise.

ist, d. h. durch eine Senkung der Geburtenziffer und dies wiederum durch eine Fertilitätskontrolle.

Die Weltkarte (Abb. 3) hatte die Teile unseres Planeten gezeigt, in denen die Bevölkerung am stärksten wächst und wo eine Fertilitätskontrolle am dringendsten geboten ist. Was tut nun der homo sapiens angesichts der Bevölkerungsexplosion und aller kalkulierbaren Gefahren, die sie zur Folge hat?

Etwa 500 Millionen Frauen befinden sich weltweit im reproduktionsfähigen Alter^[3]. Das Medical Center der George Washington University gab aufgrund von Schätzungen und Verkaufsziffern Zahlen über die praktizierten Methoden zur Fertilitätskontrolle an (Tabelle 1). Interessant ist, daß sich fast 40 % der Frauen überhaupt nicht vor dauernden Schwangerschaften schützen. 55 Millionen Frauen benutzen die als

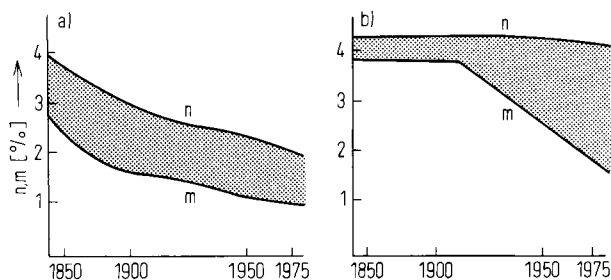


Abb. 5. Geburtenziffer (Natalität) n und Sterbeziffer (Mortalität) m in a) Industrienationen und b) Entwicklungsländern.

„die Pille“ bekannten ovulationshemmenden Steroidhormone^[4].

Die Entwicklung hormonaler Kontrazeptiva ist einer der größten wissenschaftlichen Erfolge unseres Jahrhunderts. Sie ist ein klassisches Schulbeispiel internationaler Zusammenarbeit von Naturwissenschaftlern verschiedenster Disziplinen.

Tabelle 1. Praktizierte Methoden zur Fertilitätskontrolle (geschätzt). Auf der Welt gibt es ca. 500 Millionen Frauen im reproduktionsfähigen Alter, die fertil und sexuell aktiv sind (nach [4, 11, 14]).

Pille	55×10^6
Kondom	25×10^6
Intrauterin-Pessar	15×10^6
Spermizide	12×10^6
Sterilisation (Mann und Frau)	10×10^6
Diaphragma/Pessar	3×10^6
Spritze	1×10^6
	121×10^6
Rhythmus nach Knaus-Ogino	40×10^6
Coitus Interruptus	
Vaginalduschen	
Abtreibungen (legal und illegal)	30×10^6
	70×10^6

2. Zur Biologie und Chemie der kontrazeptiven Steroide

Dem Innsbrucker Physiologen *Haberlandt* kommt das Verdienst zu, bereits 1919 den Gedanken einer möglichen hormonalen Kontrazeption postuliert zu haben^[5]. Um diese Zeit lagen zwar schon mehrere Beobachtungen, Arbeiten und Hypothesen über das Corpus luteum und das Ovargewebe vor; keiner der Autoren hatte seine Arbeiten jedoch im Zusammenhang mit einer möglichen hormonalen Empfängnisverhütung gesehen. *Haberlandt* erbrachte in den folgenden Jahren auch den experimentellen Beweis seines Postulates. Er konnte Kaninchen unfruchtbar machen, indem er ihnen den Eierstock eines anderen schwangeren Tieres unter die Haut transplantierte. Diese Arbeiten veröffentlichte er 1921 in der Münchner Medizinischen Wochenschrift unter dem Titel „Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers“.

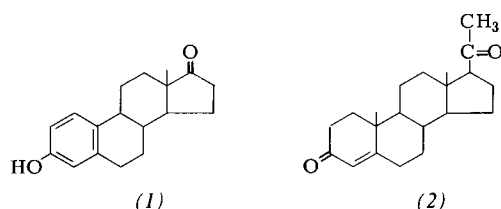
Weit vorausschauend spricht *Haberlandt* in dieser Arbeit bereits von einer möglichen klinischen Verwendung von Extrakten durch Injektion oder sogar per os. Im folgenden Jahrzehnt experimentierte er dann erfolgreich mit Extrakten des Corpus luteum, des Ovars und der Placenta. Er erklärte die erzielte Sterilität durch eine Ovulationshemmung.

Es kann hier nicht jeder Beitrag gewürdigt werden, der schließlich zur Entwicklung der oralen Kontrazeptiva geführt hat, doch sollen die Meilensteine erwähnt werden^[6–8].

1923 fanden *Aschheim* und *Zondeck* im Harn schwangerer Frauen und gravider Stuten eine relativ ergiebige Quelle für das Follikelhormon. Einen Test zur quantitativen Bestimmung der biologischen Aktivität entwickelten *Allan* und *Doisy*. Damit waren die Voraussetzungen für eine Reinisolierung gegeben.

1927 begann *Butenandt* auf Vorschlag von *Schöller* mit der Isolierung des Hormons aus Rohextrakten. Zwei Jahre später gelang ihm und unabhängig *Doisy* in den USA sowie *Laquer* in den Niederlanden die Isolierung des Östrons (1). Die Strukturaufklärung und Bestätigung folgte kurze Zeit danach.

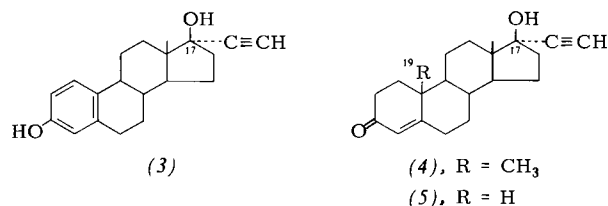
Das zweite weibliche Sexualhormon, das Gelbkörperhormon Progesteron (2), wurde nahezu gleichzeitig und unabhängig voneinander von vier Arbeitsgruppen aus Schweineovarien isoliert. Der für die Isolierung nötige Test war bereits 1929 durch *Allan*, *Corner* und *Hohlweg* entwickelt worden.



Mit beiden Hormonen Östron und Progesteron wurde bald nach ihrer Isolierung im Tierversuch bewiesen, daß sie ovulationshemmend wirken und man mit ihrer Hilfe eine Pseudoschwangerschaft erzeugen kann.

Man hätte nun mit dem Vorliegen der reinen Hormone an die Gedankengänge *Haberlandts* zur Kontrazeption anknüpfen können; es stellte sich jedoch heraus, daß beide Hormone bei oraler Gabe wegen rascher Metabolisierung nur äußerst schwach wirken. 1938 berichteten *Inhoffen* und *Hohlweg* aus Berlin über die Synthese des 17 α -Ethinyl-östradiols (3), das oral verabfolgt ein äußerst potentes Östrogen ist. Es ist noch heute nach fast 40 Jahren in den meisten hormonalen Kontrazeptiva enthalten.

Im gleichen Jahr wurde wiederum von *Inhoffen* und *Hohlweg* das erste oral wirksame synthetische Gelbkörperhormon, das 17 α -Ethinyl-testosteron (4), hergestellt. Eigentlich war man auf der Suche nach einem oral wirksamen Androgen. *Schöller* empfahl die Prüfung als Progestativum, er schreibt „nachdem sie mir (gemeint sind *Hohlweg* und *Inhoffen*) voller Betrübnis mitgeteilt hatten, daß die erhoffte männliche Wirkung ausgeblieben sei“.



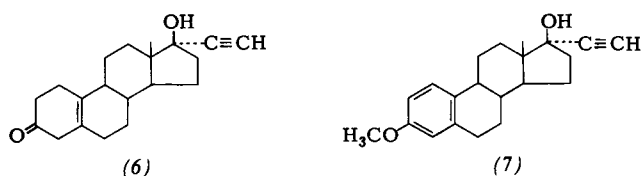
In den USA gewannen dann später *Djerassi* und *Colton* 19-Nor-Verbindungen des 17 α -Ethinyl-testosterons, z. B. (5), die Bestandteile der ersten klinisch verwendeten hormonalen Kontrazeptiva wurden.

Ab 1951 begann *Gregory Pincus* in den USA zusammen mit *Chang*, *Rock*, *Garcia* und anderen seine Arbeiten zur Entwicklung eines oralen hormonalen Kontrazeptivums. Zwei in der amerikanischen Familienplanungsvereinigung aktive

Damen, *Margaret Sanger* und die wohlhabende *Katherine Dexter McCormack*, hatten *Pincus* finanzielle Unterstützung angeboten. Als 1963 die bereits erwähnten oral stark wirksamen 17 α -Ethinyl-19-nor-Verbindungen zur Verfügung standen, konzentrierte sich das Team um *Pincus* auf diese Steroide. Zwei Jahre später hatte man mit der täglichen Gabe von 10 mg Norethynodrel (17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-19-nor-5(10)-androst-3-on) (6) über 20 Tage die erste effektive Möglichkeit zur hormonalen Geburtenkontrolle in der Hand.

Eine zufällige Beobachtung führte schließlich dazu, dem Gestagen eine kleine Menge Östrogen zuzusetzen. Kollektive, die unterschiedliche Chargen des Gestagens erhalten hatten, zeigten nämlich unterschiedliche Cyclusbäufe. Bei Einnahme einiger Chargen trat ein gewisser Prozentsatz von Zwischenblutungen auf, bei anderen nicht.

Die nähere Untersuchung des Gestagens (6) ergab, daß es manchmal von der Synthese herrührend kleine Mengen verethertes 17 α -Ethinyl-östradiol (7) enthielt. Der Cyclus der Frauen, die diese Chargen eingenommen hatten, war der wesentlich besser kontrollierte. So entstand das erste orale Kontrazeptivum aus einem Gestagen und einem Östrogen, das über eine Ovulationshemmung wirkt, aber die monatliche Menstruation ermöglicht. Kombinationspillen dieser Art werden heute am häufigsten verwendet.



Das Wirkprinzip ist einfach erklärbar. In der Mitte eines normalen weiblichen Cyclus wird jeweils ein befruchtungsfähiges Ei aus dem Eierstock abgestoßen. Es wandert durch den Eileiter in die Gebärmutter. Im unteren Teil des Eileiters kann es vor Eintritt in die Gebärmutter befruchtet werden. Ist das Ei befruchtet worden, so wird durch Hormonimpulse über zentrale Schaltstellen im Gehirn und der Hirnanhangdrüse dafür Sorge getragen, daß vorläufig keine weiteren Eier im Eierstock heranreifen.

Mit der Pille führt man der Frau nun die Hormone zu, die diesen Zustand, der einer Schwangerschaft ähnlich ist, bewirken. Die zuerst entwickelte Kombinationsmethode besteht in der Verabreichung einer Mischung von Gestagen und Östrogen, z. B. (6) und (7), vom 5. bis 24. Cyclustag.

Den natürlichen Bildungsrhythmus der Hormone während des Cyclus ahmt die später erarbeitete Sequentialmethode nach. Vom 5. bis 19. Cyclustag gibt man hier nur das Östrogen und dann vom 19. bis 24. Tag die Kombination des Östrogens mit dem Gestagen^[9, 10].

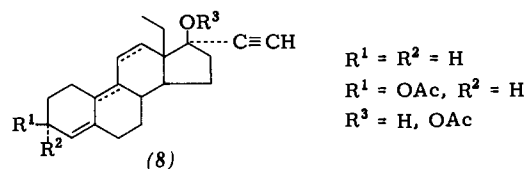
Längerwirkende Injektionsformen, Implantate oder Tabletten sind noch nicht so ausgereift wie diese beiden Möglichkeiten und haben noch erhebliche Nachteile.

Lange glaubte man, daß die alleinige Ursache des Kontrazeptions-Effektes der Steroidhormone die skizzierte Ovulationshemmung sei. Inzwischen weiß man, daß dieser Effekt das Ergebnis mehrerer Teilwirkungen ist. Neben der Ovulationshemmung beobachtete man Veränderungen des Cervicalschleims, des Endometriums und der Tubenmotilität.

Damit tauchte die Frage auf, ob man eine Kontrazeption auch ohne Ovulationshemmung erreichen kann. Die Antwort

war die Entwicklung der bekannten „Minipille“. Hier werden kontinuierlich kleine Dosen nur des Gestagens verabfolgt. Die Minipille hat jedoch die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllt und wird heute lediglich als begrenzte Alternative für besondere Fälle gesehen^[11].

Bis heute ist immer noch das bereits von *Pincus* verwendete Östrogen, das Ethinyl-östradiol (3) oder dessen 3-Methylether (7) in den Kontrazeptiva enthalten. Vom 17 α -Ethinyl-19-nor-testosteron (Norethisteron) (5) sind inzwischen dagegen mehrere verbesserte Varianten synthetisiert worden, die sich klinisch bewährt haben^[12, 13]. In der Bundesrepublik Deutschland werden heute sieben Gestagene verwendet. Die erforderliche tägliche Dosis konnte man gegenüber den ersten untersuchten Präparaten nahezu um den Faktor hundert reduzieren.

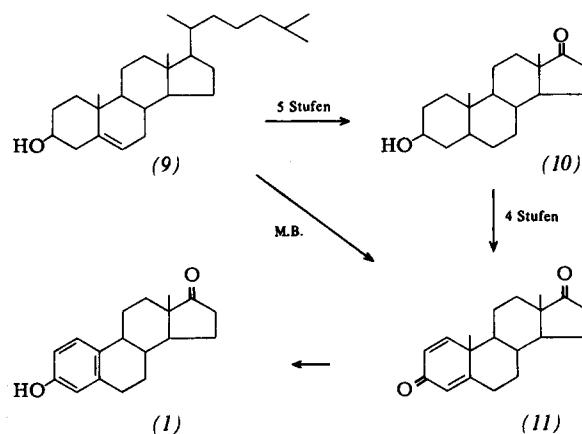


Aus Formel (8) gehen einige dieser strukturellen Veränderungen hervor. Es handelt sich z. B. um die Herausnahme der 3-Ketogruppe oder deren Reduktion und anschließende Acetylierung sowie die Einführung zusätzlicher Doppelbindungen in 9- und 11-Position. Eine besonders erwähnenswerte quantitative und qualitative Wirkungsverbesserung erhielt man durch die Einführung einer Methylgruppe in 18-Position.

Gemeinsam geblieben ist allen Verbindungen, daß sie der 19-Nor-Reihe angehören und in 17 α -Position die Ethinylgruppe tragen.

3. Synthesen der kontrazeptiven Steroide

Die Entwicklung der Synthesen des Östrons und der 19-Nor-Steroide ist eines der interessantesten Kapitel der Geschichte der Chemie. Man kann an ihr exzellent die großen Fortschritte der theoretischen und synthetischen organischen Chemie der letzten 40 Jahre verfolgen^[8, 12]. Nach der ersten Isolierung des Östrons aus dem Harn gravidier Stuten war es sofort klar, daß dieser keine Rohstoffquelle für die nun anstehende Herstellung größerer Mengen des Hormons sein konnte.



Cholesterin (9), in größeren Mengen z. B. im Wollfett enthalten, war das nächstliegende Ausgangsmaterial. Es waren zwei Probleme, die sich den Chemikern bei dieser Synthese

des Östrons aus Cholesterin stellten: der Abbau der Sterinseitenkette und die Eliminierung der nichtaktivierten 19-Methylgruppe.

Der Seitenkettenabbau mit Chromsäure zum 17-Keton (10) gelang in sehr mäßigen Ausbeuten nach intermediärem Schutz der Hydroxylgruppe und der Doppelbindung. *Inhoffen* konnte 1940 das Dien-dion (11) unter Eliminierung der angulären 19-Methylgruppe zum Östron (1) aromatisieren. Diese Reaktion, die bei ca. 600°C in Tetralin durchgeführt wird, verläuft radikalisch.

Später fand man eine ionische Aromatisierung durch Behandlung des Dienonensystems mit Lithium und Biphenyl, die bereits bei 66°C gelingt.

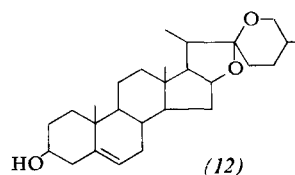
17 α -Ethinyl-östradiol (3) ist durch Umsetzung mit der entsprechenden Grignard-Verbindung aus dem Östron (1) erhältlich.

In den letzten Jahren hat sich auf dem Gebiet des Abbaus von Sterinen durch die Mikrobiologie eine interessante Neuentwicklung ergeben. Es ist heute möglich, Sterine, z. B. (9), in einem mikrobiologischen Prozeß (M. B.) direkt in guten



Abb. 6. a) Wurzel und b) Blattwerk der *Dioscorea composita*.

Ausbeuten in das Dien-dion (11) zu überführen. Durch dieses Verfahren gewinnt das z. B. in Sojabohnen reichlich vorkommende Sitosterin große Bedeutung als Rohstoff.



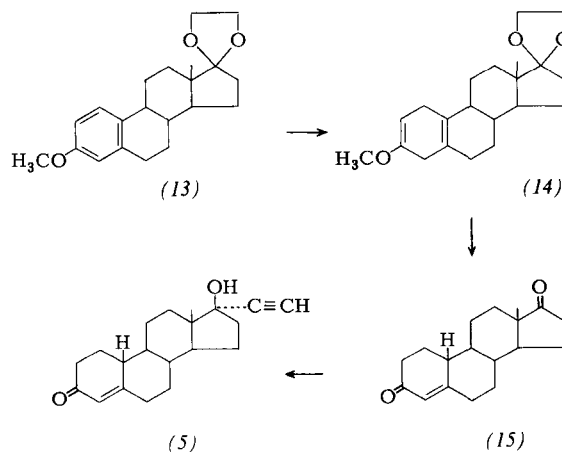
Jahrzehntelang war dann Diosgenin (12) unumstritten für alle Steroide der meist verwendete und günstigste Rohstoff. Diosgenin findet man in der Wurzel mehrerer *Dioscorea*-Arten, die z. B. in Mexico, Guatemala, Indien, Südafrika und China wild wachsen (Abb. 6). Die Erschließung dieses Naturstoffes ist *Russell E. Marker* zu verdanken.

Durch Syntheseschritte, die in ausgezeichneten Ausbeuten ablaufen, ist Diosgenin in ein Androsten-Derivat überführbar.

Das Hauptproduktionsland für Diosgenin ist Mexico. 1974 begann der mexicanische Staat, die Wurzelgewinnung selbst zu übernehmen und zu monopolisieren. Dadurch werden sicher die weltweit gut zugänglichen Sterine als Rohstoffe an Bedeutung gewinnen.

Zur Synthese von Östrogenen und Nor-Steroiden stehen außerdem seit Jahren technisch ausgereifte, wirtschaftliche Totalsynthesen zur Verfügung, deren Kapazität beliebig ausweitbar ist. Die Probleme der industriellen Steroid-Totalsynthesen werden später noch kurz referiert.

Für Synthesen der gestagenen Komponente, der 19-Nor-testosterone, ist Östron ein geeignetes Startmaterial.

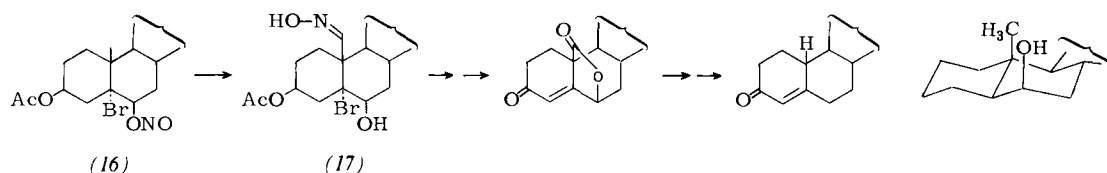


Die Schlüsselreaktion ist die von *Birch* entwickelte Reduktion von Phenolen mit Lithium in flüssigem Ammoniak. Das 17-Ketal des Östron-methylethers (13) wird so in den Enol-ether (14) überführt, der durch saure Hydrolyse 19-Nor-4-androsten-3,17-dion (15) ergibt. Diese Verbindung läßt sich stereoselektiv zum 17 α -Ethinyl-19-nor-testosteron (5) umsetzen.

1960 erschloß *Barton* eine neue Möglichkeit zur Synthese von 19-Nor-Steroiden durch intramolekulare Funktionalisierung der nichtaktivierten 19-Methylgruppe.

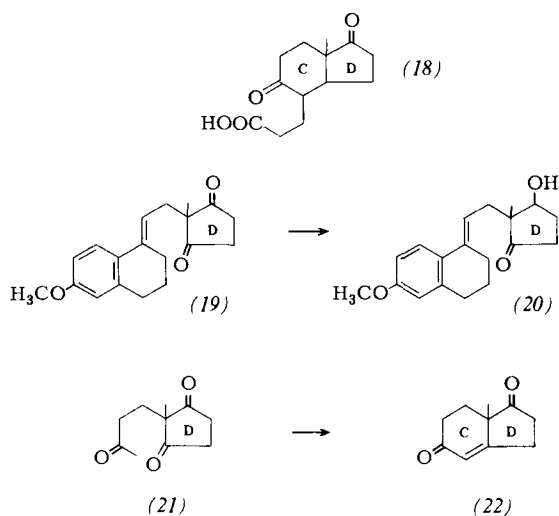
Unter Lichteinwirkung findet in (16) eine Übertragung des Nitritesters auf das δ -ständige Kohlenstoffatom der 19-Methylgruppe zu (17) statt. Dazu müssen Nitritrest und Methyl-

gruppe axial stehen. Diese Radikalreaktion gelingt unter modifizierten Bedingungen auch mit Hypioditen oder Bleiacetat und Alkoholaten. In einigen Folgestufen wird (17) dann in eine zur leichten Elimination des C-19 geeignete Struktur umgeformt.



Alle bisher besprochenen Steroid-Synthesen gingen von natürlichen Verbindungen aus, die bereits den richtigen Tetracyclus enthalten.

Bei einer Totalsynthese war letztlich das schwierige Problem der Synthese einer Substanz mit mehreren Asymmetriezentren zu lösen. Darüber hinaus mußte sie wirtschaftlich im industriellen Maßstab durchführbar sein. Obwohl bereits seit 1939 Steroid-Totalsynthesen bearbeitet werden und z. T. außerordentlich elegante Lösungen publiziert worden sind, gibt es erst seit einigen Jahren drei Synthesen, die allen Forderungen gerecht werden^[12].



Die Chiralität wird jeweils in unterschiedlichen Synthesestadien eingeführt. So läßt sich der racemische Baustein (18), der die Ringe C und D enthält, mit klassischen Methoden in die Enantiomere spalten. In einer anderen Synthese wird das prochirale Diketon (19) mikrobiell in hohen Ausbeuten asymmetrisch zum Alkohol (20) reduziert. Dabei entstehen zwei Chiralitätszentren an den späteren C-Atomen 17 und 18.

Schließlich kann man auf einer sehr frühen Synthesestufe durch eine asymmetrische Ringschlußreaktion des Triketons (21) zum optisch aktiven CD-Baustein gelangen. Diese Cyclisierung wird mit katalytischen Mengen von L-Prolin durchgeführt. Sie ergibt mit Ausbeuten von mehr als 90 % das nahezu optisch reine S-konfigurierte Inden-Derivat (22).

Abschließend läßt sich zu den Synthesen sagen, daß uns heute mit den Partial- und Totalsynthesen eine ganze Palette von Verfahren zur Verfügung steht. Diese Verfahren nutzen unterschiedliche Rohstoffquellen aus. Ein Versorgungsengpaß

für die kontrazeptiven Steroide ist auch für die Zukunft nicht zu erwarten.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß das volkreichste Land der Erde, die Volksrepublik China, inzwischen eine eigene Steroidproduktion aufgebaut hat und seinen Bedarf

selbst herstellt. Die Produktion basiert auf Diosgenin aus im Lande wachsenden Dioscoreen sowie auf Totalsynthesen.

4. Erfahrungen mit den kontrazeptiven Steroiden

Die hormonale Kontrazeption wird seit 1959 weltweit praktiziert. Wir überblicken heute also einen Anwendungszeitraum von beinahe zwanzig Jahren. In der Bundesrepublik Deutschland allein benutzten 1974 etwa 31 % der Frauen im gebärfähigen Alter die Pille. Noch niemals in der Geschichte der Menschheit sind hochwirksame Pharmaka in einem solchen Umfang nicht zu therapeutischen Zwecken, sondern zur Beeinflussung eines physiologischen Vorganges an gesunden Menschen angewendet worden. Mit dieser Tatsache und den mannigfaltigen Folgeproblemen wurden Wissenschaftler und Behörden nahezu unvorbereitet konfrontiert. Inzwischen steht umfangreiches Untersuchungsmaterial zur Verfügung, das ein Abwägen von Nutzen und möglichen Gefahren erlaubt.

Die Zuverlässigkeit der Methode übertrifft unzweifelhaft die aller vorher bekannten Mittel zur Fertilitätskontrolle. Die Versagerquote liegt bei 0,2–0,6 auf 100 Frauenjahre. Bei diesen Zahlen sind Einnahmefehler und Resorptionsanomalien z. B. durch Diarrhoe sogar noch mit berücksichtigt.

Die Unterdrückung der hypophysären Hormonstimulation durch Ovulationshemmer über lange Zeiträume ist nicht unnatürlicher als die Situation während der Schwangerschaft und der Laktation.

Die Nebenwirkungen^[14] der Ovulationshemmer müssen nach Meinung der Fachleute in Relation zu den Nebenwirkungen und Gefahren einer Schwangerschaft, Geburt oder gar Abtreibung gesehen werden. Eine Relativierung ergibt sich bei Betrachtung der Methode als präventive Medizin.

Die umfangreichste prospektive Studie zu den Nebenwirkungen wurde 1974 in England vom Royal College of General Practitioners unter dem Titel „Oral Contraceptives and Health“ veröffentlicht. Bisher liegt die Auswertung der Daten an 46000 Frauen vor, die länger als vier Jahre Kontrazeption betrieben. Man kommt zum Ergebnis, daß die Vorteile der oralen Kontrazeption größer als die Nachteile sind.

Döring^[15] unterscheidet in einer ausführlichen kritischen Betrachtung der vorliegenden Literatur zwischen harmlosen, ernstzunehmenden und nützlichen Nebenwirkungen. Es sollen nur einige wichtige Aspekte besprochen werden. Nach dem heutigen Wissensstand ist ein erhöhtes Krebsrisiko für Frauen, die Ovulationshemmer anwenden, nicht zu erkennen. Es gibt im Gegenteil sogar Anhaltspunkte, daß die Gestagene protektiv gegen das Mamma-Carcinom wirken.

Eine Begünstigung von thromboembolischen Erkrankungen bei dazu prädestinierten Frauen ist nach dem vorliegenden Untersuchungsmaterial nicht auszuschließen. Das Risiko ist jedoch erheblich geringer als bei einer Schwangerschaft. Es entspricht statistisch dem Risiko, das man beim Rauchen von $\frac{1}{3}$ Zigarette pro Tag eingeht.

Von den nützlichen Nebenwirkungen der Kontrazeptiva, die sich nach Jahren der Anwendung zur Fertilitätskontrolle herausstellten, wird heute von mehr Frauen als vermutet Gebrauch gemacht. Gute Heilerfolge erzielt man z. B. bei Dysmenorrhoe, prämenstruellen Beschwerden, Endometriose, Akne vulgaris und Zwischenblutungen. Interessanterweise werden bei Frauen während der Pillenanwendung weniger endogene Depressionen beobachtet.

5. Andere Methoden der Fertilitätskontrolle

Neben der bedeutungsvollsten Methode zur Steuerung der Fertilität, der hormonalen Kontrolle, haben in den letzten Jahren verschiedene Formen von Intrauterin-Pessaren^[9] mehr und mehr Anwendung gefunden. Für 1975 wurde bereits eine Zahl von 20 Millionen Benutzerinnen genannt.

Die Wirkungsweise ist noch nicht völlig geklärt. Durch die Auslösung einer verstärkten Peristaltik der Tuben durch die Pessare soll das Ei das Endometrium zu früh in einem noch nicht nidationsfähigen Zustand erreichen.

Mit Kupfer beschichtete Pessare haben einen höheren kontrazeptiven Effekt, wahrscheinlich weil sie kleinste Mengen des Metalls abgeben und dadurch biochemische Veränderungen in den Fortpflanzungsorganen und an den Spermien hervorrufen. Solche Pessare haben eine Wirkungsdauer von ca. zwei Jahren.

Das Auffinden neuer Möglichkeiten zur Fertilitätskontrolle, die den jetzt vorhandenen Methoden überlegen sind, hängt in erster Linie vom besseren Verständnis der physiologischen, biochemischen und immunologischen Vorgänge beim Reproduktionsprozeß ab. Bei allen diesen Überlegungen muß jedoch bedacht werden, ob solche neuen Methoden auch in allen Kulturkreisen akzeptiert werden.

Die Entwicklung eines neuen Mittels zur Geburtenkontrolle ist ein risikoreiches Unternehmen, das mit enormem finanziellem und zeitlichem Aufwand verbunden ist^[16, 17]. Man sollte sich also bei realistischer Betrachtung aller Imponderabilien davor hüten, in den Chor derer einzustimmen, die jede neue denkbare Möglichkeit zur Fertilitätskontrolle allzu schnell optimistisch und kritiklos überbewerten.

Ansatzpunkte für neue Möglichkeiten zur Kontrazeption bei der Frau bieten Eingriffe in den physiologischen Entwicklungsprozeß der Eizelle vor und nach der Befruchtung. Eine Beschleunigung oder Verlangsamung des Eitransportes führt zum Absterben der befruchteten Eizelle. Der Eitransport ist hormonell beeinflussbar.

Das Milieu der Tube und des Uterus sind entscheidend verantwortlich für die Überlebensfähigkeit des Eies. Änderungen der hormonalen Östrogen/Gestagen-Balance bewirken auch eine Änderung in der Zusammensetzung des Tuben- und Uterussekretes.

Der hormonabhängige Vorgang der Implantation (der Eieinnistung) im Endometrium kann nur dann stattfinden,

wenn die Uterusschleimhaut dementsprechend aufgebaut ist. Wirksame Antiöstrogene verhindern z. B. die Implantation.

Für den normalen Ablauf einer Reihe von Vorgängen nach der Befruchtung sind der Gelbkörper und das in ihm gebildete Hormon eminent wichtig. Fehlt Progesteron, tritt keine Schwangerschaft ein, oder es kommt zum Abbruch einer schon manifesten Gravidität.

Um in diese Vorgänge wirksam einzugreifen, sind mehrere Möglichkeiten denkbar:

1: Eine Rückbildung des Gelbkörpers, in dem das Progesteron entsteht, d. h. eine Luteolyse. Man hatte gehofft, daß gewisse Prostaglandine^[19] der F2 α -Reihe über eine Luteolyse abortiv wirken. Bei einigen Tierspezies, z. B. Rind, Schaf und Meerschweinchen, hat sich dies bestätigt, jedoch nicht bei der Frau. Hier wirken Prostaglandine nur über eine Weheninduktion abortiv. Bei der Anwendung muß man eine Vielzahl unangenehmer Nebenwirkungen in Kauf nehmen, weil die Wirkung auf den Uterus nicht selektiv ist, sondern alle anderen glattemuskulären Organe mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen werden. Es gibt Anhaltspunkte, daß man diese Nebenwirkungen durch lokale Applikation umgehen kann.

2. Den Eintritt der Schwangerschaft verhindern oder abortiv wirken müßten echte Antagonisten des Progesterons, also Antigestagene. Solche Substanzen gibt es noch nicht.

3. Erfolgsversprechend ist auch die Suche nach Verbindungen, die in die enzymatisch gesteuerte Progesteron-Biosynthese eingreifen.

Vielversprechend ist auch die Anwendung immunologischer Methoden zur Kontrazeption^[18]. Durch aktive Immunisierung mit Sperma, Samenplasma, Hoden- und Foetalextrakten hat man schon vor längerer Zeit bei einer Reihe von Tierarten eine langanhaltende Sterilität erzeugt.

Ein möglicherweise gangbarer Weg ist die aktive Immunisierung mit menschlichem Choriongonadotropin oder mit der β -Einheit, einem Bruchstück dieses Peptidhormons. Diese Immunisierung hat den großen Vorteil, daß sie ausschließlich die Schwangerschaft verhütet, weil das Hormon nur in der Placenta gebildet wird.

Neue Perspektiven zur Geburtenkontrolle verheißen die in den letzten Jahren sehr erfolgreichen Arbeiten auf dem Gebiet der Releaser-Hormone. Diese Stoffe werden im Hypothalamus erzeugt und sorgen dann über die Freisetzung der Hypophysenhormone für die Bildung der Steroidhormone. Vor einigen Jahren ist u. a. das Releaser-Hormon des Luteinisierungshormons isoliert und synthetisiert worden. Es ist ein Polypeptid aus zehn Aminosäuren. Damit ist der Weg frei für eine intensive biologische Bearbeitung.

Einen weiteren Ansatz bietet eine der Partialwirkungen der „Pille“, die wesentlich zur kontrazeptiven Wirkung beiträgt. Es handelt sich um eine Veränderung des Cervixsekretes. Diese wichtige Barriere für die Spermienpenetration kann durch Gestagene so verändert werden, daß sie von Spermien nicht durchwandert werden kann. Außerdem werden Spermien erst nach einer gewissen Verweildauer im weiblichen Genitaltrakt befruchtungsfähig. Man nennt diesen ebenfalls hormonabhängigen Vorgang Kapazitation.

Mit dieser kurzen Darlegung möglicher zukünftiger Methoden zur Fertilitätskontrolle wird deutlich, wie mannigfaltig die Ansatzpunkte bei der Frau sind. Es ist müßig zu spekulieren, welche Methode zur Anwendungsreife entwickelt werden kann. Ebenfalls noch nicht zu beantworten ist die Frage, ob eines Tages der Mann in eine chemische Fertilitätskontrolle

einbezogen werden kann^[20]. Man ist heute beim Mann noch weit entfernt vom Ziel, Potenz und Libido bei fehlender Fertilität aufrecht zu erhalten.

Einer der Gründe für diese Tatsache ist sicher in der noch ungenügenden Erforschung der Vorgänge im männlichen Reproduktionsgeschehen zu suchen.

Den Ovulationshemmern bei der Frau vergleichbar wäre ein Präparat für den Mann, das die Samenzellreifung, die Spermatogenese, hemmt. Die Ovulation läuft alle vier Wochen einmal ab, während die Spermatogenese ein kontinuierlicher Vorgang ist. Stündlich reifen Millionen Samenzellen aus. Daß hier ein Eingriff weitaus komplizierter ist, ist leicht verständlich.

Durch die Gabe hoher Dosen von Gestagenen gelingt zwar eine reversible Hemmung der Samenzellreifung, doch kommt dabei die körpereigene Testosteronproduktion zum Erliegen, und die Libido geht verloren. Man muß dann zusätzlich ein Androgen wiederum in hohen Dosen applizieren.

Abgesehen von der schlechten Verträglichkeit setzt die Wirkung einer solchen Kombination erst Wochen nach Einnahmebeginn ein. Nach Absetzen der Medikation dauert es wiederum Wochen und Monate bis zur Restaurierung der Fertilität.

Noch ungünstiger sind die Resultate mit nichthormonalen Chemikalien. Es ist zu hoffen und zu wünschen, daß die intensiven weltweiten Forschungen auf diesem so wichtigen Gebiet der reversiblen Fertilitätskontrolle beim Mann zum Erfolg führen.

Nicht unerwähnt bleiben sollte, daß in den Entwicklungsländern, aber auch in den Industrienationen, beim Mann in zunehmendem Maße operative Sterilisationen an Bedeutung gewinnen.

Die hormonale Kontrazeption für die Frau ist zweifellos eine erprobte Methode, um Herr des exzessiven Bevölkerungswachstums zu werden. Es wäre heute sicher nicht allzu schwierig, die Mengen an Hormonen zu produzieren, die den Weltbedarf decken würden. Für die 500 Millionen fertilen Frauen auf der Welt würde man für ein modernes, niedrig dosiertes Kontrazeptivum im Jahr nur ca. 6,5 Tonnen des Östrogens und 32 Tonnen des Gestagens benötigen.

Eine prägnante Antwort auf die Frage, warum dieses simple Rechenexempel nicht aufgeht, gibt die amerikanische Anthropologin *Cora Du Bois*. Demnach bleibt jede nur technisch verstandene Fruchtbarkeitsdämpfung und jede Strategie der demographischen Großbraumsanierung solange erfolglos, als es nicht gelingt, den einzelnen Menschen von der Bedeutung des Problems zu überzeugen.

6. Ausblick

Über die Jahrtausende hinweg machten Generationen von Menschen die Erfahrung, daß nur Fruchtbarkeit die Sippe

vor dem Aussterben schützt. Die Gefahr des Aussterbens ist für den Menschen erst seit drei oder vier Generationen bekannt, die ererbten Erfahrungen aber sind nicht verdrängt worden.

Die Schwierigkeit der Aufklärungsarbeit wird deutlich, wenn man daran denkt, daß auf der Welt 900 Millionen Analphabeten leben. Diese Zahl steigt trotz eines Alphabetisierungsprogramms der UNESCO sogar noch an.

In den Entwicklungsländern werden oft importierte Ansätze zur Familienplanung argwöhnisch als eine neue Variante des Kolonialimperialismus betrachtet.

Deswegen müssen die staatlichen und privaten Organisationen der Industriestaaten bei ihrer Hilfestellung in der Bevölkerungspolitik die kulturellen und gesellschaftlichen Realitäten in den Entwicklungsländern berücksichtigen. Auch in diesen Staaten wird Familienplanung heute mehr und mehr in die Entwicklungsplanung einbezogen.

Die Fertilitätskontrolle könnte einer der Wege zum Überleben der Menschen sein. Wichtigste Voraussetzung dafür ist jedoch die Einsicht der dringenden Notwendigkeit eines Eindämmens des Bevölkerungswachstums bei allen Menschen. Diese weltweite Aufklärungsarbeit ist eine der großen Aufgaben unserer Zeit.

Eingegangen am 27. September 1976 [A 142]

- [1] J. Linhard in R. Mackensen, H. Wewer: Dynamik der Bevölkerungsentwicklung. Hanser, München 1973, S. 183ff.
- [2] D. Meadows: Die Grenzen des Wachstums. Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart 1969.
- [3] J. Linhard, unveröffentlichter Bericht.
- [4] Oral Contraceptives - 50 Million Users. Population Rep. Ser. A, No. 1, April 1974. George Washington University Medical Center, Washington, D.C.
- [5] H. H. Simmer, Geburtshilfe Frauenheilkd. 35, 688 (1975).
- [6] J. W. Goldzieher, W. Rudel, J. Am. Med. Assoc. 230, 421 (1974).
- [7] R. Kaufmann: Die Pille. Diderichs, Düsseldorf 1968.
- [8] L. F. Fieser, M. Fieser: Steroide. Verlag Chemie, Weinheim 1961.
- [9] G. K. Döring: Empfängnisverhütung. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 1975.
- [10] J. Hammerstein, Gynäkologe 5, 120 (1972).
- [11] Minipill - a Limited Alternative for Certain Women. Population Rep. Ser. A, No. 3, Sept. 1975. George Washington University Medical Center, Washington, D.C.
- [12] R. Wiechert, Angew. Chem. 82, 331 (1970); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 321 (1970).
- [13] F. Neumann, R. Wiechert, Dtsch. Mus. Abh. Ber. 42, 1 (1974).
- [14] Advantages of Orals Outweigh Disadvantages. Population Rep. Ser. A, No. 2, März 1975. George Washington University Medical Center, Washington, D.C.
- [15] G. K. Döring, Fortschr. Med. 93, 1345 (1975).
- [16] C. Djerassi, Science 169, 1941 (1970).
- [17] C. Djerassi, Science 166, 468 (1969).
- [18] H. G. Friesen, Res. Reprod. 8, 1 (1976).
- [19] Prostaglandins. Population Rep. Ser. G, No. 6, Sept. 1975. George Washington University Medical Center, Washington, D.C.
- [20] B. Schenck, F. Neumann, Sexualmedizin 4, 248 (1975).