

(M. C. CHANG). Falls sich diese Wirkungen auch am Menschen bestätigen ließen, könnte die Behandlung mit Progesteron bzw. einem synthetischen Progestin kurz vor der Ovulation als neue kontrazeptive Methode versucht werden (PINCUS).

Von anfänglich 6 Millionen Oocyten im menschlichen Ovar ovulieren in rund 45 Jahren nur etwa 400; alle übrigen gehen zugrunde. Im Alter von 19 Jahren sind bereits nur noch etwa 1 Million vorhanden. Der Vorgang der Follikelatresie ist demzufolge ein sehr wichtiges Problem. In diesem Zusammenhang steht auch die Frage nach dem Schicksal der durch die oralen Kontrazeptiva an der Reifung bzw. Ovulation verhinderten Oocyten (E. WITSCHI).

Bei der Suche nach Substanzen, welche spezifisch die Spermatogenese schädigen, hat H. JACKSON auch das Verhalten der *fetalen* Gonadenzellen studiert. Prinzipiell bestand die Möglichkeit, daß durch indirekte embryopathische Wirkung nach Verabreichung von Pharmaka an beide Eltern vor der Zeugung oder an die Mutter während der Gravidität, die Fertilität der Nachkommen geschädigt wird, d.h. daß auf diese Weise sogar subtile chemische mutagene Wirkungen resultieren würden. So konnte gezeigt werden, daß Myleran (Busulfan) (Butylen-1,4-dimethylsulfonat) trächtigen Ratten verabreicht, die Gonaden der männlichen und weiblichen Nachkommen derart schädigt, daß diese steril bleiben, obwohl morphologisch keine Veränderungen an den Gonaden feststellbar sind. In analoger Weise schädigt Äthylen-1,2-dimethylsulfonat nur die weiblichen, nicht aber die männlichen Nachkommen.

13. Probleme der männlichen Fertilität und Sterilität

Mit 3000 i.E. HCG täglich während 3 Tagen verabreicht, kann die Ausscheidung von Testosteron am 3. Tag bedeutend gesteigert werden (Durchschnittswerte vor der Behandlung: 76 mcg/24 Std bei Männern unter 30 Jahren und 51 mcg/24 Std bei Männern über 30 Jahre; am 3. Tag der Behandlung: 152 mcg bzw. 107 mcg/24 Std). Die Therapie mit HCG über längere Zeit führte in Fällen mit sekundärem Hypogonadismus zu einem bedeutenden Anstieg von Testosteron und Epitestosteron, der auch nach dem Absetzen der Medikation für einige Monate andauern kann. Die extrem großen endogenen Mengen von HCG (bei Männern mit einem Chorionepitheliom) vermögen offenbar die Testosteronproduktion im gesunden Testikel nicht zu stimulieren. ACTH steigert in der Nebenniere die Testosteron- und insbesondere die Epitestosteronproduktion, bei orchiectomierten Patienten allerdings die Oestrogenproduktion, bzw. die renale Ausscheidung von Oestriol (M. APOSTOLAKIS).

Mit HMG (Pergonal®) konnte bei einem Teil der Patienten mit Azoospermie ein therapeutischer Erfolg verzeichnet werden. Es muß angenommen werden, daß in solchen Fällen das zuvor bestandene Leiden auf eine der folgenden Ursachen zurückgeführt werden mußte: 1. Mangel an Reaktionsfähigkeit der Testes gegenüber den normalen, von der Hypophyse abgegebenen Gonadotropinmengen oder 2. die von der Hypophyse abgegebene Gonadotropinmenge war vermindert oder 3. die Produktion an Gonadotropinen in der Hypophyse war vermindert. HCG wurde zusätzlich nur in denjenigen Fällen verabreicht, in welchen offenbar eine Insuffizienz der Leydigischen Zellen vorlag, bzw. das Volumen des Ejaculates unter 1,5 ml lag (B. LUNENFELD). Ähnlich günstig lautende Resultate bei der Behandlung von Fällen mit hypogonadotropem Hypogonadismus mit Pergonal® wurden auch von C. CONTI mitgeteilt.

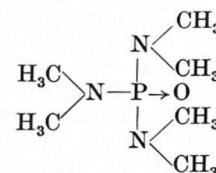
J. A. LORAINÉ bestimmte die Testosteronausscheidung über längere Zeit hinweg, wobei gewisse Fluktuationen alle 5—6 oder alle 12—14 Tage erkennbar waren. Eine Korrelation zur 17-Ketosteroid- oder Corticosteroidausscheidung bestand nicht. Es schien, daß die Testosteronausscheidung nach erfolgter Kohabitation gesteigert war, wenn eine längere Zeit der Abstinenz vorausging.

Von Interesse ist der Einfluß einer Behandlung mit einem Antiandrogen, 1,2 α -Methylen-6-chlor-6-dehydro-17 α -hydroxyprogesteron (Cyproteron), auf die Testosteronausscheidung (K. D. VOIGT und H. KLOSTERHALFEN). Nach täglicher Verabreichung von 100 mg dieses Steroids während 10 Tagen an Patienten mit Verschuß-Azoospermie stieg innert dieser Zeit die renale Testosteronausscheidung von durchschnittlich 59,3 mcg auf 223 mcg pro 24 Std an, diejenige von Epitestosteron von 35,2 auf 86,6 mcg. Die Oestrogenausscheidung stieg ebenfalls etwas an. Gleichzeitig blieb die Gesamtgonadotropinaktivität unverändert; es ist allerdings möglich, daß es zu Verschiebungen im FSH/LH-Verhältnis kommt. Die LDH-

Aktivität im Blut sank von 122 auf 78 E. ab, diejenige der sauren Phosphatase von 0,8 auf 0,34 E. Der Befund betreffend LDH steht in Übereinstimmung mit den publizierten Beobachtungen, wonach die LDH-Aktivität nach erfolgter Kastration abfällt und unter anschließender Testosteronbehandlung wieder ansteigt. Cyproteron wird zum Teil unverändert im Urin ausgeschieden.

Im Hodengewebe von zwei Fällen mit testiculärer Feminisierung war die Synthese von Testosteron aus 5-Pregnenolon in vitro gesteigert, in einen Falle (Alter: 12 Jahre) sogar extrem (37%; normal: ca. 5%), während die Anreicherung von Progesteron im Vergleich mit normalen Testes verringert war. In jenem Falle, in welchem nur eine mäßige Vergrößerung der Testosteronproduktion beobachtet werden konnte, war jedoch die Synthese von Dehydroepiandrosteron stark gesteigert (ca. 16%; normal: ca. 3%). Indessen war eine Oestrogenproduktion kaum nachzuweisen. Im Hodengewebe eines Falles mit Kryptorchismus (Alter: 17 Jahre) war ebenfalls die Produktion des Testosterons erhöht (ca. 13%), indessen aber auch gleichzeitig diejenige der Oestrogene Oestradiol und Oestron (zusammen ca. 14%; normal: ca. 2%) (I. F. SOMMERVILLE, W. P. COLLINS und F. BOTTIGLIONI).

H. JACKSON hat seine Untersuchungen mit Substanzen, welche die Spermatogenese schädigen, fortgesetzt. Dabei ist er unter anderem auf eine interessante Substanz aus der Reihe der Phosphoramide (HMPA; s. Formel) gestoßen, welche weder genetische noch sonstige Schäden beim behandelten Tier verursachen soll.



HMPA (Phosphoramid mit Spermatogenese-hemmender Wirkung)

R. A. BEATTY konnte zeigen, daß bei der Insemination eines Gemisches von gleich viel Spermatozoen zweier Männchen meistens die Spermatozoen des einen der beiden bedeutend häufiger zur Fertilisierung kommen und daß dieses Verhältnis bei wiederholten Versuchen konstant bleibt.

Eine sehr interessante Analogie zur Wirkungsweise der Oestrogene wurde von C. A. VILLEE für die Androgene gefunden. Präparate von cytoplasmatischer, ³²P-markierter RNS (aus der Samenblase androgen-behandelter juveniler Ratten) in die Samenblase anderer juveniler Ratten injiziert, bewirkte eine Gewichtszunahme. Entsprechende Extrakte aus der Leber und der Prostata hatten keine solche Wirkung. Wurden hingegen Extrakte aus den betreffenden drei Organen androgen-behandelter *adulter* Tiere in juvenile injiziert, so war stets eine positive Wirkung vorhanden. In allen Fällen verschwand diese Wirkung völlig, wenn die RNS-Extrakte mit RNase vorbehandelt wurden.

14. Kontrazeption durch Immunisierung

Kontrazeption durch Immunisierung ist bei vielen Tieren möglich, beim Menschen aber heute noch praktisch nicht durchführbar. Drei schwerwiegende und noch ungelöste Probleme werden im folgenden kurz besprochen (S. KATSH): 1. Brauchbare Adjuvantien müssen einerseits zur Stimulierung der Antikörperbildung wirksam, andererseits aber unschädlich und reizlos sein. Mineral- und Pflanzenöle, Emulgatoren, Bakterien und Produkte aus Bakterienextrakten sind versucht worden; gewisse pflanzliche Öle scheinen sich für Mammalia noch relativ am besten zu eignen, da sie durch endogene Enzymsysteme abgebaut werden können. 2. Die Aufklärung der chemischen Struktur der Antigene ist von großer Bedeutung; denn damit sollen Möglichkeiten geschaffen werden, die gekreuzte Reaktionsfähigkeit mit anderen Organen zu eliminieren und unerwünschte Nebenwirkungen dadurch zu vermeiden. Es scheint, daß ein „aspermatogenes“ Antigen von anderen Antigenen abgetrennt werden kann, welche Spermien immobilisieren oder agglutinieren. 3. Durch das Studium der Reaktionsmechanismen soll abgeklärt werden können, in welcher Weise die Antigen-Antikörperreaktion die Fertilität überhaupt beschränken kann. Der Nachweis von Antigenen in reproduktiven Geweben berechtigt zur Frage, warum wir alle denn nicht steril seien? Diese Frage muß aber dahingehend beantwortet werden, daß die Antigene oft inaktiviert werden,

bevor sie die Bildung von Antikörpern anregen können. Lipasen, Leucinaminopeptidase, Amylasen, 1-Aminosäureoxidase und andere Enzyme können „aspermatogenes“ Antigen inaktivieren; diese Enzyme wurden auch tatsächlich bei Mensch und Tier in den Fortpflanzungsorganen oder in den Sekreten solcher Organe gefunden. Mit Homogenaten von Fortpflanzungsorganen konnten denn auch aspermatogene Antigene ebenfalls inaktiviert werden.

Die Immunisierung von weiblichen Kaninchen führt zu im Blut zirkulierenden Präzipitinen und Hämagglutininen. Obwohl die Fertilität dann am stärksten reduziert ist, wenn der Titer dieser Stoffe am höchsten liegt, scheinen diese zirkulierenden Antikörper doch nicht *direkt* in Beziehung mit der Fertilitätsverminderung zu stehen; vielmehr scheinen dafür Reaktionen verantwortlich zu sein, an denen im Gewebe fixierte Antikörper beteiligt sind; solche konnten mit Hilfe fluoreszierender markierter Spermien in der oberen Vagina, in der Cervix und im Endometrium lokalisiert werden. Zur Abklärung der Frage, wie nun die Antifertilitätswirkung zustande kommt, sind die folgenden Möglichkeiten zu diskutieren: 1. Abnorme Reaktion im Uterus; 2. Beeinträchtigung des Spermientransportes; 3. Unterdrückung oder Beeinträchtigung der Ovulation; 4. Verhinderung der Penetration und Fertilisation; 5. Defekte in der Teilung des befruchteten Eies; 6. Beeinträchtigung des Transportes des befruchteten Eies und 7. Verhinderung der Implantation. Neulich erhaltene Resultate weisen auf einen Reaktionsmechanismus hin, welcher bisher nicht als wahrscheinlich erachtet worden ist, nämlich die Behinderung der Implantation. Diejenigen Blastocysten, welche dennoch implantiert werden, entwickeln sich größtenteils abnorm weiter. Die Folge dieser abnormalen Weiterentwicklung ist die Zunahme der Häufigkeit spontaner Aborte. Es war zu erwarten, daß die Bildung von Antikörpern gegenüber Spermien oder Substanzen der Samenblasenflüssigkeit bei Prostituierten besonders groß sei. In 15 Fällen wurde stets im Biopsiematerial der Cervix eine Antigen-Antikörper-Reaktion mit Sperma gefunden (Immunfluoreszenz-Methode). Bei 37 Prostituierten wurde die Häufigkeit der Spontanaborte abgeklärt und mit der Abortrate zur Zeit bevor diese Frauen Prostituierte wurden, verglichen. Dabei kam man auf die Verdoppelung der Abortrate durch die Prostitution, nämlich eine Zunahme von 31,5% auf 65,7% (S. J. BEHRMAN). Selbstverständlich sind Erhebungen über die Häufigkeit der Spontanaborte bei Prostituierten unsicher, jedoch fügen sich diese Resultate immerhin gut in das Gesamtbild ein.

R. G. EDWARDS fand auf Kaninchen- und Mäuseembryonen nach Entfernung der Zona pellucida keine Antigene gegenüber Spermien-substanzen. Induzierte Autoantikörper gegenüber Mäusespermatozoen reagierten nicht mit Mäuseblastocysten. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß die durch Immunisierung mit Spermien induzierte Sterilität im weiblichen Organismus offenbar nicht einer Zerstörung des Embryos vor der Implantation durch die induzierten Antikörper zuzuschreiben sei. Im Serum aller adulten Mammalia weiblichen und männlichen Geschlechts gibt es Antikörper gegen Hoden und Spermatozoen; der Titer ist allerdings beim Menschen am schwächsten. Dieser Serumfaktor ist wahrscheinlich ein 19-S-Globulin. Das Antigen dazu sitzt auf der Membran der germinativen Zellen der Testes und auf dem Acrosom des Spermatozoons (R. G. EDWARDS).

Beim Kaninchen konnte auch ein Antiserum gegen bovinen LH induziert werden. Wenn man dieses Antiserum gegen bovinen LH adulten Ratten injizierte, wurde der oestrische Cyclus unterbrochen, weil das LH der Ratte durch das Antiserum gegen bovinen LH neutralisiert wurde; es kam hier also zur passiven Immunisierung. Daraus konnte geschlossen werden, daß die Struktur von bovinem LH mit derjenigen von Ratten-LH immunologisch identisch ist. Dementsprechend gelang auch die aktive Immunisierung von Ratten mit Hilfe von bovinem LH und einem zugesetzten Adjuvans. Die Reproduktion in diesen Tieren war geschädigt, weil das exogene bovine LH Antikörper gegenüber dem endogenen LH erzeugte; bei diesem Vorgang handelte es sich also um eine aktive Immunisierung. Die Reaktion war aber nicht bei allen Tieren einheitlich. Wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Menge des gebildeten Antikörpers konnten drei Reaktionen beobachtet werden: 1. Die Tiere blieben in konstantem Dioestrus oder hatten unregelmäßige Cycles und wurden durch die Männchen nicht gedeckt. 2. Die Weibchen hatten zwar unregelmäßige Cycles, wurden aber gedeckt; die Blastocysten wurden aber nicht implantiert. 3. Die Blastocysten wurden zwar implantiert, aber verzögert, und die nachfolgende Geburt war er-

schwert. Aus diesen Resultaten geht hervor, daß eine auto-immune Reaktion gegenüber Gonadotropinen ausgelöst werden kann (K. A. LAURENCE).

15. Unmittelbar und auf lange Sicht zu erreichende Ziele. Soziale, ethische, moralische und religiöse Aspekte. Bewertung der gemachten Erfahrungen und Perspektiven für die Zukunft

Die Grundlagenforschung auf dem gesamten Gebiete der menschlichen und tierischen Fortpflanzungsphysiologie bedarf noch einer wesentlichen Intensivierung. Kriege, Hungersnöte und Krankheiten können und sollen das Problem der Bevölkerungsexplosion nicht lösen. Wir müssen alle Anstrengungen unternehmen, es selbst zu tun. Zur biologischen, medizinisch-klinischen und biochemischen Forschung muß auch die Untersuchung sozialer Faktoren hinzutreten. Denen muß geholfen werden können, die mitmachen wollen, aber nicht wissen wie (L. SAUNDERS). Die Motivation zur Geburtenregelung zu verbreiten ist ebenfalls von ausschlaggebender Bedeutung (A. S. PARKES). Die Lösung des Problems der Überbevölkerung muß von den Regierungen gefördert werden.

Bereits zeichnen sich einige Erfolge der in den letzten Jahren gemachten Anstrengungen auch in den Entwicklungsländern ab; in Taiwan (Formosa), Singapur und Hongkong ist die Geburtenzahl bedeutend zurückgegangen (C. TIETZE). Was kann getan werden, neue Bevölkerungsteile für die Idee der Familienplanung zu gewinnen, die eine oder andere Methode zu akzeptieren und diese auch auf lange Sicht und kontinuierlich durchzuführen? Unter welchen Voraussetzungen sind die größten Erfolge zu erwarten? R. HILL von der Ford Foundation zählte die folgenden Bedingungen als günstige auf: 1. Wenn sich eine soziale Entwicklung angebahnt hat, in deren Verlauf möglichst viele Leute mit Gruppen und Institutionen in Beziehung kommen, welche außerhalb der Verwandtschaft und außerhalb der lokalen Gemeinschaft stehen und die Ansichten über Aufgaben und Ziel des Lebens entscheidend zu beeinflussen vermögen. 2. Wenn eine politische Entwicklung genügend Stabilität und Anerkennung erreicht hat, so daß die Bevölkerung vom öffentlichen Gesundheits- und Informationsdienst kontinuierlich profitieren kann. 3. Wenn ein wirksames System zum Austausch von Informationen über Familienplanung und andere modernisierende Ideen besteht. 4. Wenn die Säuglingssterblichkeit für eine gewisse Zeit bereits genügend niedrig ist, so daß die Ehepaare die unbedingte Folge davon als einen Dauerzustand erkennen können. Außerdem muß eine bedeutende Motivierung bestehen, die Einsicht, daß kleine oder zumindest mäßig große Familien günstiger sind als große und daß die Kinder nicht zu rasch aufeinander folgen sollen. Zwischen den Ehegatten muß ein gutes Einvernehmen und die Möglichkeit des offenen Gespräches bestehen.

Wenn wir von ethischen und moralischen Aspekten sprechen, verlassen wir den Boden der exakten Wissenschaft; es ist schwierig, in einem internationalen Rahmen auf einen gemeinsamen Nenner zu kommen. Denen, die sagen, die Anwendung von Kontrazeptiva, oder zumindest gewisser Kontrazeptiva, sei unmoralisch, kann man die Auffassung entgegenhalten, daß gerade die Zeugung einer beliebigen Anzahl von Kindern als unmoralisch betrachtet werden kann, ja muß; denn ein solches Verhalten sei verantwortungslos, nicht nur — in den meisten Fällen — gegenüber der eigenen Familie, sondern auch den Mitmenschen gegenüber. Die Frage, ob der Mensch das Recht auf unbegrenzte Reproduktion hat, muß man heute — unter Würdigung der Tatsachen — doch wohl verneinen (A. S. PARKES). Mit Recht sagt aber Padre H. DE RIEDMATTEN, wo keine Verantwortung ist, sei auch keine Moral.

Obwohl heute wirksame Kontrazeptiva zur Verfügung stehen, sind alle noch mit Unzulänglichkeiten belastet. Wir brauchen jedenfalls neue Methoden für viele Menschen, für viele verschiedene Gegenden der Welt und zur Befriedigung verschiedener Motivationen (M. C. SHELESNYAK).

Für die römisch-katholischen Christen ist bis heute nur die Abstinenz oder die Durchführung der Zeitwahl-Methode nach KNAUS und OGINO erlaubt. Mgr. J. MARGEOT hat über seine Erfahrungen auf der Insel Mauritius berichtet, wo die Bevölkerungsexplosion besonders bedenkliche Ausmaße anzunehmen drohe. Dort sei es möglich gewesen, mit Hilfe der Methode nach KNAUS und OGINO eine relativ äußerst niedrige Schwangerschaftsrate von nur 8 pro 100 Frauenjahre zu erreichen; wenn alle diejenigen Schwangerschaften, die bei korrekter Berechnung der unfruchtbaren Zeit hätten vermieden werden können, nicht mitgerechnet würden, betrüge die Schwangerschaftsrate sogar nur 1,4. Solche niedrigen Zahlen sind insofern überraschend, als man allgemein sonst