

Wie die hormonelle Empfängnisverhütung funktioniert — Erste Forschungsarbeiten in den zwanziger Jahren

Vier Österreicher als Pioniere der „Pille“

Von Friedrich Katscher

Der US-Fortpflanzungsbiologe und Hormonforscher Gregory Goodwin Pincus (1903 bis 1967), der in den fünfziger Jahren nach Tierversuchen hormonelle Empfängnisverhütungsmittel bei Frauen erfolgreich erprobte und damit eine Revolution im Sexualleben vieler Millionen Menschen auslöste, gilt allgemein als der „Vater der Antibabypille“. Es ist weitgehend unbekannt, daß zwei Österreicher, ein in Graz geborener Innsbrucker Universitätsprofessor für Physiologie und ein Wiener Frauenarzt, schon in den zwanziger Jahren Pionierarbeit auf diesem Gebiet leisteten und daß zwei Wiener Chemiker, der eine in Berlin, der andere in Mexiko-Stadt, die beiden Bestandteile der meisten weltweit benutzten „oralen (durch den Mund eingenommenen) Ovulationshemmer“ schufen. Der eine von ihnen, Carl Djerassi, bezeichnet sich in einer blendend geschriebenen und hochinteressanten Autobiographie selbst als „Die Mutter der Pille“ — das ist auch der Titel seines 1992 erschienenen Buches.

Um zu verstehen, wie die Antibabypille (die richtigerweise Tablette oder Dragee heißen müßte) eigentlich funktioniert, muß man wissen, was während des Menstruationszyklus und im Falle einer Schwangerschaft im weiblichen Organismus vor sich geht: Im Jahre 1672 glaubte der niederländische Arzt Regnier de Graaf, mit einem Vergrößerungsglas im Eierstock eines Kaninchens das Säugetier entdeckt zu haben. In Wirklichkeit handelte es sich jedoch um das kugelförmige Bläschen, in welchem die eigentliche, viel kleinere Eizelle heranreift. Diese wurde 1827 von dem deutsch-baltischen Zoologen Karl Ernst von Baer im Eierstock einer Hündin zum erstenmal gesehen. Die menschliche Eizelle ist 0,11 bis 0,15 mm groß. Das beim Menschen etwa 1,5 cm große, das reife Ei enthaltende Hüllbläschen wird „Graafischer Follikel“ genannt (folliculus, lateinisch, Säckchen).

In der Mitte des Monatszyklus platzt der Follikel und stößt das Ei aus, das dann in vier bis fünf Tagen durch den rund 15 cm langen röhrenförmigen Eileiter in die Gebärmutter wandert. Am Beginn seines Weges kann es von einer Samenzelle befruchtet werden; wenn nicht, stirbt die Eizelle ab.

Ovulation fälschlich als Eisprung bezeichnet

Nach der „Ovulation“ (ovulum, lateinisch, kleines Ei), die auf deutsch fälschlich als Eisprung, korrekterweise als Eibläschen- oder Follikelsprung bezeichnet wird, entsteht aus dem Follikel ein Gebilde, das wegen seiner Farbe den Namen „Gelbkörper“, lateinisch Corpus luteum, erhielt. Im Falle einer Schwangerschaft bleibt der Gelbkörper einige Monate lang erhalten und bildet sich dann langsam zurück. Kommt es zu keiner Befruchtung, verkümmert er innerhalb von zwei Wochen.

Zwei bedeutende „Hormonfabriken“

Der Gedanke, daß im Körper Drüsen existieren, die Botenstoffe erzeugen, welche in winzigsten Mengen durch das Blut zu einem „Zielorgan“ transportiert werden und dort bestimmte Vorgänge auslösen, entstand Ende des 19. Jahrhunderts. Die für die Drüsenwirkstoffe gebräuchliche Bezeichnung „Hormon“ (von dem griechischen Zeitwort „horman“, in Bewegung setzen, erregen, antreiben) wurde 1905 geprägt. Im Laufe der Zeit fanden die Forscher, daß sowohl der Follikel mit der heranreifenden Eizelle als auch der daraus entstehende Gelbkörper Hormonfabriken sind, die weibliche Geschlechtshormone absondern, welche die Vorgänge während des

Menstruationszyklus und einer Schwangerschaft steuern.

Die Follikelhormone und künstlich hergestellte Substanzen mit ähnlicher Wirkung wurden „Östrogene“ (Estrogene) — brunnstherbeiführende Hormone — getauft, weil sie bei Tieren (nicht beim Menschen) heftige geschlechtliche Erregung und erhöhte Paarungsbereitschaft hervorrufen. Die Gelbkörperhormone ihrerseits heißen „Gestagene“ — schwangerschaftserbeiführende Hormone —, weil sie die Schleimhaut der Gebärmutterinnenwand auf die Einnistung eines befruchteten Eies vorbereiten und für die Erhaltung und den Schutz einer eingetretenen Schwangerschaft sorgen — auch durch die Verhütung weiterer Eifreisetzungen.

Hormone fördern Schleimhautbildung

Natürliche Follikelhormone sind das 1936 zum erstenmal in reiner Form isolierte Östradiol und von schwächerer Wirkung Östron (1929) und Östriol (1929). Sie führen die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsmerkmale herbei und fördern den Aufbau der Gebärmutterinnenwand in der ersten Hälfte des Monatszyklus. Das eigentliche gestagene Gelbkörperhormon des weiblichen Körpers ist das 1934 erstmals rein abgedehnte Progesteron, doch erzeugt das Corpus luteum auch Östrogene. Im Körper werden die Östrogene über mehrere Zwischenstufen aus Progesteron hergestellt. Kommt es zu keiner Befruchtung, dann wird die Hormonproduktion eingestellt und das führt zur Abstoßung der für eine Schwangerschaft vorbereiteten und nun nicht mehr gebrauchten, stark durchbluteten Gebärmutterinnenwand — zur Monatsblutung. Danach beginnt ein neuer Zyklus.

Mehr Östrogene bis zur Ovulation

Die beiden Arten weiblicher Keimdrüsenhormone werden keineswegs dauernd in gleicher Menge produziert, sondern die Östrogenausschüttung steigt vom Beginn des Monatszyklus bis zur Ovulation (erster Gipfel) und fällt dann mit einem zweiten Gipfel während der „Blüte“ des Gelbkörpers wieder ab, während die Progesteronproduktion erst mit der Gelbkörperbildung einsetzt, anschwillt und danach bei Nichtbefruchtung zurückgeht und nach 14 Tagen ganz eingestellt wird. Gesteuert wird die Hormonerzeugung in den beiden Eierstöcken durch zwei Hormone („Gonadotropine“), die von der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) in wechselnder Menge ausgesandt werden: ein

das Wachstum und die Reifung eines Follikels und die Östrogenproduktion bewirkendes, „Follikelstimulierendes Hormon“ (FSH) und ein die Ovulation auslösendes und die Gelbkörperbildung anregendes, also „Luteinisierendes Hormon“ (LH; luteus, lateinisch, gelb).

Hirnanhangsdrüse wird „getäuscht“

Die Rückmeldung an die Hypophyse, daß die Östrogene und das Progesteron in entsprechender Menge hergestellt wurden, erfolgt durch die erzeugten Hormone selbst, die durch den Blutkreislauf ins Gehirn gelangen. Daraufhin wird weniger oder gar kein weiteres FSH oder LH ausgeschickt. Und hier haben wir schon den Haupttrick, wie man die Ovulation verhindern kann: Wenn man dem Körper eine genügende Menge Östrogen oder Gestagen von außen zuführt, dann wird der Hirnanhangsdrüse durch diese Hormone vorgetäuscht, daß es nicht notwendig ist, das Signal zur Ovulation abzuschicken. Folglich unterbleibt die Freisetzung der Eizelle.

Gelbkörper für Drüse gehalten

Ende des vergangenen Jahrhunderts wußte man von alledem noch nichts. Doch 1897 und 1898 sprach der englische Embryologe und Anatom John Beard die Vermutung aus, daß eine weitere Ovulation in höheren Säugetieren während der Trächtigkeit unterdrückt wird — sonst käme es ja zu noch einer Trächtigkeit — und daß dies möglicherweise durch das Corpus luteum geschieht. 1898 ging der französische Professor für Histologie (Zellgewebslehre) Auguste Prenant noch einen Schritt weiter. Er vertrat die Meinung, daß der Gelbkörper eine Drüse sei, die eine Substanz absondert, welche unter anderem auch den Follikelsprung verhindert. Die Aufgabe der Zukunft sei es, deren chemische Natur aufzuklären und ihre biologische Wirkung zu studieren.

Der Anatom und spätere Wiener Gesundheits- und Wohlfahrtsstadtrat (1920 bis 1934) Julius Tandler hatte 1910 bei einem Vortrag vor der k. k. Gesellschaft der Ärzte darauf hingewiesen, daß es bei der Kuh nicht gerade selten zu einer Vergrößerung und Nichtrückbildung, also zu einem Bestehenbleiben eines Gelbkörpers kommt. In diesem Fall tritt die alle 21 Tage erscheinende Brunst nicht ein. Zerdreht der Tierarzt durch den Mastdarm hindurch die großgeförmige Corpus-luteum-Zyste, so stellt sich schon einige Tage nach der Operation die Brunst in typischer Weise wieder ein.

1910 zeigte der deutsch-amerikanische Pathologe Leo Loeb bei Meerschweinchen, daß die nächste Ovulation beschleunigt wird, wenn man den Gelbkörper entfernt. 1914 berichteten zwei Amerikaner, daß Hühner, denen man die Gelbkörpersubstanz einer Kuh in den Bauch injiziert, mehrere Tage bis einige Wochen lang keine Eier legen, und 1916 Edmund Herrmann und Marianne Stein vom I. Anatomischen Institut in Wien (Vorstand: Prof. Tandler), daß Gelbkörperextrakte den Follikelsprung bei Ratten und Kaninchen unterdrücken.

Experimente mit Kaninchen

Aus der Beard-Prenant-Hypothese und den vorgenann-

ten Erkenntnissen und Experimenten zog der Innsbrucker Universitätsprofessor Dr. Ludwig Haberlandt (1885 bis 1932) den Schluß, daß es möglich sein müsse, die Ovulation zu verhindern und auf diese Weise eine vorübergehende, wie er es nannte, „hormonale Sterilisierung“ (Unfruchtbarmachung) des weiblichen Körpers zu erzielen. Am 1. März 1919 verpflanzte er unter die Rückenhaut eines nicht-trächtigen Kaninchenweibchens die Eierstöcke eines trächtigen Tieres. Obwohl die Empfängerin vorher leicht und mehrfach trächtig geworden war, blieb sie trotz 15maliger Begattung bis 19. Mai, also ungefähr zweieinhalb Monate lang, unfruchtbar. Erst eine Paarung am 24. Mai war erfolgreich. Haberlandt führte bis 1921 insgesamt acht Versuche mit Kaninchen und acht mit Meerschweinchen durch und berichtete am 18. November 1921 vor der Wissenschaftlichen Ärztegesellschaft in Innsbruck darüber.

Am Ende seines Vortrages sagte Haberlandt, „daß eventuell das Prinzip der von mir eingeschlagenen Sterilisierungsmethode in der praktischen Heilkunde nutzbringend angewendet werden könnte“. Das wäre in vorbeugender und eugenetischer (die Erbgesundheit betreffender) Hinsicht von großer Bedeutung. Dabei läge es am nächsten, an Injektionsversuche mit Extrakten von Eierstöcken trächtiger Tiere und auch an eine Verabreichung durch den Mund zu denken.

Versuche an Kühen waren erfolgreich

Tierexperimente Haberlandts mit Injektionen bei Meerschweinchen und Kaninchen, im Juli 1920 begonnen, blieben zuerst negativ, weil ein Präparat nicht-trächtiger Tiere verwendet wurde, das offenbar zu wenig wirksame Hormone enthielt. Erst Experimente mit Extrakten von Eierstöcken trächtiger Kühe im Jahr 1922 waren erfolgreich. Im Herbst 1924 begann Haberlandt auch Fütterungsversuche mit ein bis zwei Monate täglich der Milch zugesetzten Eierstockpräparaten bei weißen Mäusen, und tatsächlich konnte eine zeitweilige Unfruchtbarkeit erzielt werden.

Geburtenregelung

Der Innsbrucker Forscher hielt viele Vorträge und veröffentlichte mehr als 20 Abhandlungen und ein Buch über die hormonale Sterilisierung. Dabei hatte er stets von der nutzbringenden Anwendung seiner Methode in der praktischen Medizin und in Sozial- und Sexualhygiene gesprochen, doch beim vierten Kongreß der Weltliga für Sexualreform am 19. September 1930 in Wien verwendete er zum ersten Mal den Ausdruck „Geburtenregelung“.

Beginn der modernen Empfängnisverhütung

Haberlandt starb 1932, nur 47 Jahre alt. Er erlebte die weitere Hormonforschung und die Pille nicht mehr. Wie sein Biograph, der deutsche Medizinhistoriker Hans H. Simmer, in der US-Zeitschrift „Contraception“ schrieb, sollte Haberlandt als Pionier in Erinnerung bleiben, und das Jahr 1919, als er seine Transplantationsversuche begann, sollte als Beginn der modernen Empfängnisverhütung betrachtet werden.

Präparat wurde „Feminin“ genannt

Der Wiener Gynäkologe Otfried Otto Fellner (1873 bis

1942), der seit 1912 Experimente mit Geschlechtshormonen durchgeführt hatte, machte in der Freizeit von seinem Beruf seit 1922 Meerschweinchen, Kaninchen und Mäuse vorübergehend unfruchtbar, indem er ihnen Östrogenextrakte von Eierstöcken injizierte oder zu trinken gab. Er nannte sein Präparat „Feminin“ (femina, lateinisch, Frau, Tierweibchen) und nahm — wie sich später herausstellte, zurecht — an, daß eine große Dosis davon die Eizelle schädigt und die Ovulation unterdrückt. Fellner bestätigte auch die Ergebnisse Haberlandts und unterstützte ihn in seinen Bemühungen für eine hormonale Sterilisierung.

Fellner, ein vergessener Pionier der Empfängnisverhütung, war zwar katholisch, aber nach den antisemitischen „Nürnberger Gesetzen“ der Nazis Jude. Er entging nur deshalb der Verschickung in ein Vernichtungslager und starb 1942 in seiner Heimatstadt Wien an Herzversagen, weil er in einer sogenannten „Mischehe“ mit einer „Vollarierin“ lebte.

Hauptproblem war Abbau in der Leber

Das stärkste natürliche Östrogen, Östradiol, und Progesteron haben einen großen Nachteil für eine Verwendung als orale Empfängnisverhütungsmittel: Beide werden in der Leber abgebaut, bevor sie ihre Wirkung entfalten können. Doch 1938 fanden der Leiter des Hormonlabors der Pharmafirma Schering in Berlin, der 1902 in Wien geboren und 1992 in Graz gestorbene Chemiker Walter Hohlweg, und sein Mitarbeiter Hans Herloff Inhoffen, daß das Anhängen sogenannter Äthinylen (Ethinylen)gruppe aus einem Wasserstoffatom an das Kohlenstoffatom Nr. 17 des Östradiolmoleküls eine Substanz liefert, die auch durch den Mund eingenommen äußerst wirksam ist: Äthinylostradiol oder Ethinylostradiol (EE).

Als die Schering-Chemiker kurz darauf den gleichen Vorgang beim männlichen Geschlechtshormon Testosteron durchführten, das sich vom Östradiol nur geringfügig unterscheidet, zeigte die dabei gebildete Substanz Ethinyltestosteron oder kurz Ethisteron völlig unerwartet eine merkwürdige gestagene Wirkung. Im Jahre 1951 wurde diese Wirkung durch Wegnahme des Kohlenstoffatoms Nr. 19 mitsamt den drei daranhängenden Wasserstoffatomen (ein solches Gebilde heißt Methylgruppe) so sehr gesteigert, daß ein superstarkes, oral aktives Gestagen entstand.

Ideales orales Verhütungsmittel

Die Wegnahme einer Methylgruppe wird in der Chemie durch die Vorsilbe Nor angezeigt. Das neue künstliche Hormon heißt daher Norethisteron. Es erwies sich als idealer oraler Ovulationshemmer (richtiger Ovulationsverhinderer), also als optimales Empfängnisverhütungsmittel.

Der Mann, dem die Welt das Norethisteron verdankt, Carl Djerassi, Professor für Chemie an der berühmten kalifornischen Stanford-Universität, wurde 1923 als Sohn jüdischer Eltern in Wien geboren. Nach dem Hitler-Einmarsch in Österreich emigrierte er mit seiner Mutter in die USA. Dort erhielt er

die Möglichkeit, Chemie zu studieren.

„Mutter der Pille“

Wie es dazu kam, daß seine Forschergruppe, noch dazu bei einer winzigen Firma in Mexiko, 1951 den Hauptbestandteil der Antibabypille entwickelte, muß man selbst in Djerassis fesselnder, humorvoller und menschlicher Autobiographie „Die Mutter der Pille“ (Haffmanns Verlag, Zürich, 521 Seiten) lesen, in der sich der Wissenschaftler auch als exzellenter Schriftsteller erweist.

Zusätzliches Östrogen verhindert Blutungen

Die tägliche Einnahme des Gestagens Norethisteron (oder einer ähnlichen Substanz) allein würde für eine Ovulationshemmung genügen, doch wird dann die Gebärmutterinnenwand nicht alle vier Wochen abgestoßen, sondern sie bleibt dauernd erhalten. Die Monatsblutung tritt infolgedessen nicht mehr ein und die Frauen glauben daher schwanger zu sein. Außerdem kommt es häufig zu sogenannten Durchbruchblutungen — leichten Schmier- und Kleckerblutungen —, die Besorgnis auslösen können. Sie werden durch das auch von dem Wiener Walter Hohlweg entwickelte Östrogen EE verhindert, das daher in fast allen Pillen mitenthalten ist.

Forscher erzeugte künstlichen Zyklus

Da die Frauen ihre regelmäßige vierwöchige Periode wiederhaben wollten, erzeugte Pincus einen künstlichen Monatszyklus: Er legte nach dreiwöchiger Einnahme der Kombination Gestagen/Östrogen eine Pause ein, die zwei bis vier Tage später eine der normalen Menstruation ähnliche Abbruchs- oder Hormonentzugsblutung bewirkt. Am 5. Tag des „Unwohlseins“ beginnt die nächste Pilleneinnahmeperiode.

Von 60 Millionen Frauen verwendet

Die erste Pincus-Pille, Enovid, kam 1960 in den USA auf den Markt. 1961 wurde Anovlar von Schering in Europa eingeführt. Heute benutzen 60 Millionen Frauen auf der ganzen Welt diese Form der Schwangerschaftsverhütung.

Dosis wurde immer weiter herabgesetzt

Um Nebenwirkungen zu vermindern, wurde die Menge der beiden Wirkstoffe im Laufe der Zeit immer weiter herabgesetzt, so daß schließlich in vielen Fällen gar keine Ovulationsverhinderung mehr eintritt. Daß die hormonellen Kontrazeptiva trotzdem ihren Zweck erfüllen, ist auf andere Mechanismen zurückzuführen: Erstens wird der „Zervixschleim“, der Schleim vor dem äußeren Muttermund, dem Eingang von der Scheide in die Gebärmutter, so verdickt, daß die Samenzellen nicht oder nur erschwert hindurchkommen, und zweitens die Gebärmutterinnenwand so verändert, daß die Einnistung einer befruchteten Eizelle unmöglich ist. Auch dürfte es schädliche Einwirkungen auf Eizelle und Samenzellen geben.

Im Unterschied zu den beiden Wiener Mitschöpfern der Pille, Hohlweg und Djerassi, hatten Haberlandt und Fellner keinen direkten Einfluß auf die Entwicklung der heutigen hormonellen Empfängnisverhütungsmittel. Trotzdem könnte man sie als die „Großväter der Antibabypille“ bezeichnen.