

Bakkalaureatsarbeit

Autorin:

Veronika Ecker MN: 0512465

Titel:

Östrogen

die Entwicklung eines Kontrazeptivums
mit seinen Vor- und Nachteilen

Medizinische Universität Graz
Gesundheits- und Pflegewissenschaften

Begutachterin:

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Gries Anna

Institut für Physiologie

Harrachgasse 21/V

8010 Graz

Lehrveranstaltung:

Physiologie

Abgabetermin:

Juli 2009

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bakkalaureatsarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die vorliegenden Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen, als solche kenntlich gemacht habe.

Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Altenfelden am 22. 07. 2009

Veronika Ecker

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
1. Funktion und Arbeitsweise der Hormone	7
1.1 Einordnung in das Hormonsystem	7
1.2 Hierarchie der hormonellen Sekretion	10
1.3 Biosynthese der Steroidhormone	12
1.3.1 Abbau der Steroidhormone	14
2. Östrogen	15
2.1 Hauptaufgaben und Wirkweisen	15
2.1.1 Grundlegende Aspekte	15
2.1.2 Hauptwirkungen der Östrogene	16
2.2 Hormonelle Regelung des Menstruationszyklus	18
2.2.1 Grundlagen und Wechselwirkungen	18
2.2.2 Ablauf des Menstruationszyklus	19
2.3 Hormonelle Regelung der Schwangerschaft	22
2.3.1 Vorbereitung auf die Schwangerschaft	22
2.3.2 Plazentahormone während der Schwangerschaft	23
2.3.3 Hormonelle Regelung der Geburt	25
3. Die Entwicklung „der Pille“	26
3.1 Die „Mutter der Pille“: Carl Djerassi	26
3.2 Am Anfang war das Cortison...	30
3.2.1 Wichtige Grundlagen	30
3.2.2 Cortisonsynthese	31
3.3 Die Entwicklung „der Pille“	32
3.3.1 Aller Anfang ist schwer	32
3.3.2 Über Umwege zum Ziel	34
4. Orale Kontrazeptiva	36
4.1 Grundlagen	36
4.1.1 Der Regelkreis	36
4.1.2 Wirkungsweise der Steroidhormone	37
4.1.3 Östrogene	38
4.1.4 Progesteron	39
4.2 Verwendung oraler Kontrazeptiva	40
4.2.1 Wirkungsweise	40
4.2.2 Unterschiedliche per os Präparate	40
4.2.3 Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva	41

Zusammenfassung	46
Schlussfolgerung	50
Literaturverzeichnis	51
Abbildungsverzeichnis	53
Glossar	54

Einleitung

In der heutigen Zeit ist es für junge Frauen, einschließlich mir, geradezu selbstverständlich, in Fragen der Verhütung und Familienplanung, in den meisten Fällen auf „die Pille“ zurückzugreifen.

Ich verwende hier auch bewusst das Wort „zurückgreifen“, denn Tatsache ist, dass es seit der bahnbrechenden Erfindung „der Pille“ in den 1950er Jahren des vorigen Jahrhunderts keine wirklichen Neuerungen auf diesem Forschungsgebiet gibt (vgl. Djerassi C. 1992, S. 476ff). Die Frage, die sich mir stellte ist: Warum war diese Erfindung so besonders wie revolutionär und vor allem, wie kam es zu diesem wissenschaftlichen Durchbruch?

Mit dieser Arbeit will ich einen Überblick über das große und komplexe Thema der hormonellen Regelung des weiblichen Menstruationszyklus geben, sowie den sich daraus ergebenden Möglichkeiten zur hormonellen Verhütung darlegen.

Zu Beginn meiner Arbeit beschreibe ich einige Grundlagen, die als Rahmen dienen sollen und helfen sollen, das Thema dieser Arbeit in einen größeren Zusammenhang einzubetten.

Im dem zweiten Kapitel nähere ich mich dem Schwerpunkt meiner Arbeit, den Östrogenen: welche Funktionen sie bei der hormonellen Regelung des Menstruationszyklus und der Schwangerschaft haben und welche Ansätze für die Verwendung oraler Kontrazeptiva sich daraus ergeben.

Im dritten Abschnitt mache ich einen Blick in die Vergangenheit und versuche der Faszination und Bedeutung dieser Erfindung Tribut zu zollen, indem ich die Geschichte ihrer Entstehung erzähle.

Mit dem letzten Kapitel gelange ich wieder in die Gegenwart und zwar in jene der oralen Kontrazeption: Die Wirkmechanismen welche in diesem komplexen Ablauf eine Rolle spielen und die unterschiedlichen Präparate, die zur Anwendung zur Verfügung stehen.

Bei allem Respekt und aller Achtung vor dieser Erfindung, dürfen aber auch die Nebenwirkungen, welche mit der Einnahme dieser Medikamente verbunden sind,

nicht verharmlost werden und somit komme ich zur grundlegenden Frage, die ich dieser Arbeit voranstelle:

Werden durch die Vorteile dieser bahnbrechenden Erfindung ihre Nachteile beziehungsweise Nebenwirkungen verharmlost?

1. Funktion und Arbeitsweise der Hormone

1.1 Einordnung in das Hormonsystem

Hormone sind Signal- und Botenstoffe, die ähnlich wie das Immun- und Nervensystem die Kommunikation zwischen Zellen und Organen ermöglichen, und auf diesem Wege die biologischen Abläufe im Körper, sowie das Verhalten und die Empfindungen der Menschen maßgeblich beeinflussen (vgl. Huch. 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 238).

Bei der Einteilung der Hormone gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen. Sehr häufig werden sie anhand ihres Bildungsortes, des chemischen Aufbaus sowie ihr Wirkprinzip unterschieden:

Beim Bildungsort wird unterschieden zwischen glandulären Hormonen und Gewebshormonen.

Glanduläre Hormone werden von speziellen endokrinen Drüsen gebildet und von diesen in den umgebenden interstitiellen Raum abgegeben. Dieser ist meist von dichtem Kapillargeflecht durchzogen und die Hormone diffundieren vom Interstitium in die Kapillaren, werden vom Blutstrom über den gesamten Körper verteilt und gelangen so zu ihren Zielzellen, welche über geeignete Rezeptoren die Hormone „erkennen“ können. Im Vergleich mit der schnellen Leitung der Nervensignale, arbeiten Hormone relativ langsam und es kann Minuten oder Stunden dauern, bis eine Wirkung eintritt.

Auch die Eierstöcke zählen als Hauptbildungsort der Östrogene und des Progesterons zu den endokrinen Drüsen.

Gewebshormone hingegen werden von spezialisierten Zellen anderer Körpergewebe gebildet, welches zusammenfassend als endokrines Gewebe bezeichnet wird.

An dieser Stelle, soll hier auf die Mittelstellung zwischen endokrinen Drüsen und endokrinem Gewebe, welche die Plazenta während der Schwangerschaft hat, hingewiesen werden. Sie kann fast alle Hormone des Körpers synthetisieren und

zusätzlich noch einige Hormone, die nur während der Schwangerschaft gebildet werden (vgl. Huch. 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 238f).

Beim chemischen Aufbau wird unterschieden zwischen:

Aminosäure, Peptid- und Proteohormonen die sich von einer Aminosäure beziehungsweise einer Aminosäurekette unterschiedlicher Länge ableiten und daher vornehmlich wasserlöslich (hydrophil) sind. Als Ausnahme dieser Gruppe sind die Schilddrüsenhormone zu nennen, welche fettlöslich sind.

Arachidonsäureabkömmlinge sind als mehrfach ungesättigte Fettsäuren Ausgangspunkt einiger Gewebshormone, wie etwa der Prostaglandine, die fettlöslich sind.

Steroidhormone sind Abkömmlinge des Cholesterins und daher fettlöslich. Die Geschlechtshormone und somit auch die Östrogene gehören zu dieser Gruppe.

Von Bedeutung ist der chemische Aufbau vor allem bei der therapeutischen Verwendung der Hormone und er bestimmt ihre Applikationsform. So würden Peptid- und Proteohormone bei der oralen Einnahme im Magen-Darm-Trakt zerlegt und dadurch wirkungslos sein. Deshalb müssen sie parenteral verabreicht werden, wie etwa die Insulinspritze. Steroidhormone hingegen werden in der Magen-Darm-Passage nicht abgebaut und können deshalb in Tablettenform eingenommen werden, wie etwa die „Pille“ als orales Kontrazeptivum (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 239).

Alle fettlöslichen und viele wasserlöslichen Hormone müssen im Blut an Albumin oder andere spezielle Transportproteine gebunden werden, damit sie zu den Zielzellen gelangen können. Biologisch wirksam ist allerdings nur das freie, nicht proteingebundene Hormon (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 240).

Die dritte Zuordnungsmöglichkeit bietet das Wirkprinzip der Hormonrezeptoren.

Um ein bestimmtes Hormonsignal empfangen zu können, braucht die Zielzelle spezielle Hormonrezeptoren, an welche das Hormon andocken kann. Das Hormon und der Hormonrezeptor passen zusammen wie Schlüssel und Schloss. Ist das Hormon an die Zelle gebunden, werden in weiterer Folge verschiedenste komplizierte Stoffwechselforgänge ausgelöst, welche zur gewünschten Hormonwirkung führen.

Ein bestimmtes Hormon kann an Zellen verschiedener Gewebe oder Organe mehrere passende Rezeptoren haben, so dass es in Folge zu ganz unterschiedlichen Hormonwirkungen kommen kann. Vergleichbar ist dies mit den, im Nebennierenmark gebildeten Neurotransmittern, da sie als nervale Botenstoffe den Hormonen sehr nahe stehen. Adrenalin zum Beispiel bewirkt an den einen Gefäßen über α -Rezeptoren eine Gefäßverengung und über β -Rezeptoren eine Gefäßerweiterung.

Andererseits ist jede Zelle Zielzelle für mehrere unterschiedliche Hormone und besitzt demnach die entsprechend verschiedenen Hormonrezeptoren. So kann jede Körperzelle über unterschiedliche Hormone zu unterschiedlichen und gar gegensätzlichen Reaktionen veranlasst werden (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 239).

Die Hormonrezeptoren können entweder in der Zellmembran oder intrazellulär vorkommen:

Membranständige Rezeptoren sind vor allem für die meisten Aminosäureabkömmlinge, sowie Peptid- und Proteohormone, wegen ihrer guten Wasserlöslichkeit, aber schlechten Fettlöslichkeit, die geeigneten Rezeptoren. Auf Grund ihres chemischen Aufbaus, können sie nicht durch die lipophile Zellmembran durchtreten. Deshalb binden sie von außen an den membranständigen Rezeptor. Dieser ändert dadurch seine räumliche Struktur, wird „aktiviert“ und setzt eine Reaktionskette in Gang, an deren Ende die Zellantwort steht (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 239).

Intrazelluläre Rezeptoren sind auf Grund der lipophilen Eigenschaften der Steroid- und Schilddrüsenhormone, deren geeignete Andockstelle. Die Hormone können die Zellmembran durchdringen und an intrazelluläre Hormonrezeptoren binden, wo sie schließlich den Zellkern erreichen und dort direkt auf die DNA einwirken und über die Proteinsynthese die Zellfunktion beeinflussen (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 239f).

1.2 Hierarchie der hormonellen Sekretion

Die von den Hormondrüsen ins Blut abgegebene Hormonmenge ist minimal und trotzdem können bereits geringe Konzentrationsänderungen schwerwiegende Folgen haben. Deshalb ist eine exakte Steuerung der Hormonsekretion unabdingbar.

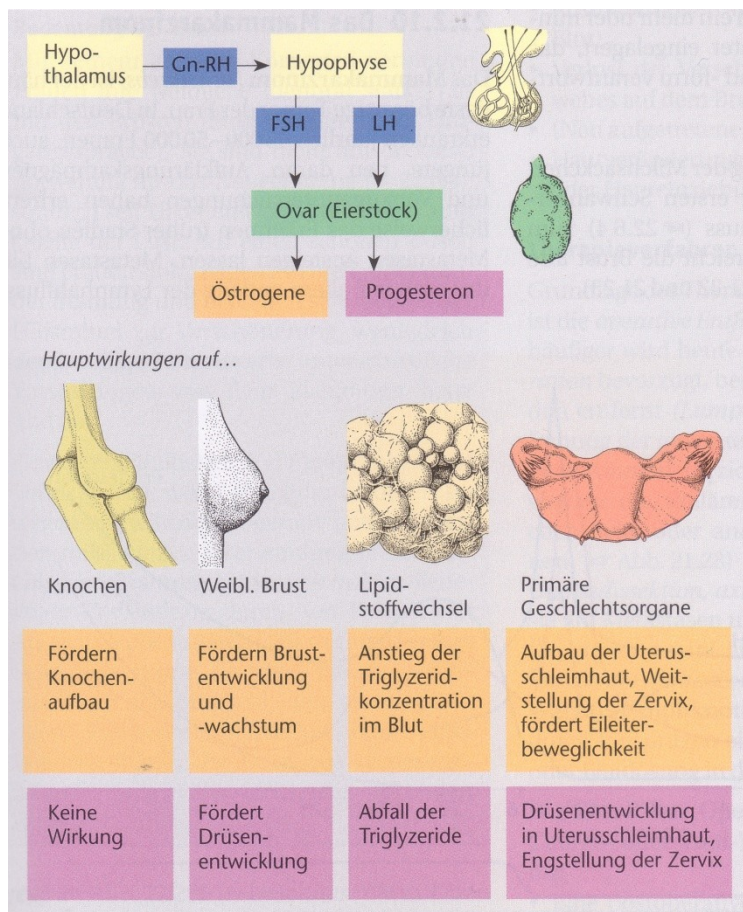


Abb. 1: Hierarchie der hormonellen Sekretion (Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007)

Dieser wiederum gibt glandotrope Hormone ab, welche auf die weiter untergeordneten Hormondrüsen wirken. Als letzte in der Hierarchie sind die Hormondrüsen zu finden, die über periphere Hormone direkt die ihnen zugeordneten Zielzellen beeinflussen.

Aber nicht alle Hormone unterliegen dieser Ordnung. Manche überspringen eine Ebene oder sind sogar weitgehend unabhängig von Hypothalamus und Hypophyse. So überspringen die Hormone des Hypophysenhinterlappens Oxytocin und Adiuretin, sowie einige Hormone des Hypophysenvorderlappens wie das Wachstumshormon und Prolaktin, eine Ebene und wirken direkt auf die Zielzellen.

Diese Aufgabe wird von Regelkreisen in unserem Organismus erfüllt, wobei mehrere Regelkreise gleichzeitig auf ein Hormon einwirken.

Als oberster Regler agiert häufig der Hypothalamus, da hier viele Informationen der Außenwelt und des inneren Milieus zusammenlaufen. Über Releasing-Hormone (RH) beeinflusst er fördernd und über Inhibiting-Hormone (IH) hemmend, den Hypophysenvorderlappen (HVL) als zweiten Regler.

In der hypophysetropen Zone der Hypothalamus werden die Releasing-Hormone und Inhibiting-Hormone gebildet, welche die Hypophyse beeinflussen. Über den hypophysären Portalkreislauf werden die Hormone transportiert und gelangen über den Hypophysenstiel zur Hypophyse.

Im Hypophysenvorderlappen stimulieren oder hemmen sie die Sekretion von HVL-Hormonen.

Die wichtigsten Releasing- und Inhibiting-Hormone sind:

Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), stimuliert die Ausschüttung des thyreoideastimulierenden Hormons (TSH).

Corticotropin-RH (CRH) stimuliert die Ausschüttung von Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

Growth-Hormon-RH (GH-RH) stimuliert die Wachstumshormonausschüttung.

Growth-Hormon-IH (GH-IH) hemmt die Wachstumshormonausschüttung.

Prolaktin-RH (PRL-RH) stimulieren die Prolaktinausschüttung.

Proaktin-IH (PRL-IH) hemmen die Prolaktinausschüttung.

Gonadotropin-RH (Gn-RH) stimuliert die Ausschüttung von follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon (LH) (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 240f).

Der Hypophysenvorderlappen bildet viele verschiedene Peptid- und Proteohormone. Einerseits sind das glandotrope Hormone, welche auf eine untergeordnete Hormondrüse wirken und andererseits Hormone, die direkt auf die Zielzelle wirken. Ich gehe im Rahmen dieser Arbeit nur auf die glandotropen Hormone ein, da sich unter diesen auch jene befinden, die in weiterer Folge auf die Produktion der Geschlechtshormone wirken.

Die wichtigsten glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens sind:

TSH (thyreoideastimulierendes Hormon), das die Schilddrüsentätigkeit fördert

ACTH (Adrenokortikotropes Hormon), das die Ausschüttung der Nebennierenhormone fördert, im Besonderen die der Glukokortikoide.

FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) fördern die Keimdrüsentätigkeit und steuern die Produktion der Geschlechtshormone bei Mann und Frau (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 242).

Die Sekretion zahlreicher Hormone des Hypophysenvorderlappens erfolgt nicht kontinuierlich, sondern intermittierend, periodisch oder pulsatil mit einer endogenen Rhythmik, die auch als „innere Uhr“ bezeichnet wird. Vermutet wird dieser Rhythmusgeber im Hypothalamus. Aber auch die Ausschüttung aus Hormondrüsen oder –geweben erfolgt mit diesen Rhythmen.

Die Längen der Rhythmen sind sehr unterschiedlich:

Es gibt ultrakurze, pulsatile Rhythmen mit etwa vier Pulsen pro Minute, wie es zum Beispiel beim Gn-RH der Fall ist.

Weiters gibt es zirkadiane Rhythmen, wie den Kortisol- oder Melatoninpiegel im Blut, aber auch längere Rhythmen, wie die 28 Tage während des Menstruationszyklus, welcher die Sexualhormone betrifft und sogar monats- oder lebenslange Rhythmen wie die Schwangerschaftshormone während der Schwangerschaft oder Sexualhormone beim Eintritt der Pubertät oder des Klimakteriums (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 241).

1.3 Biosynthese der Steroidhormone

Die Muttersubstanz aller Steroidhormone ist das Cholesterin. Es entsteht vor allem in der Leber über mehrere Zwischenstufen aus Acetyl-Coenzym-A. Durch Lipoproteine wird es zu den endokrinen Drüsen transportiert. Aber auch in der Nebenniere kann Cholesterin synthetisiert werden (vgl. Silbernagl 2003, S. 294). Die Plazenta hingegen, kann im Gegensatz zu anderen endokrinen Organen die Hormone Progesteron und die Östrogene nur produzieren, wenn sie die entsprechenden Vorstufen, also Cholesterin beziehungsweise Androgene, aus der mütterlichen oder fetalen Nebennierenrinde zugeliefert bekommt (vgl. Silbernagl 2003, S. 294 u. 304).

Grundsätzlich werden die Steroidhormone aber nur in geringer Menge an ihren Produktionsorten, wie Nebennierenrinde, Ovar, Hoden, Plazenta gespeichert. Sie müssen bei Bedarf aus dem zellulären Cholesterinvorrat synthetisiert werden.

In allen Steroidhormondrüsen ist aber die Ausgangssubstanz für die Steroidhormonsynthese vorhanden. Welches Hormon schlussendlich wo produziert wird, ist einerseits davon abhängig, welche Rezeptoren für die übergeordneten Steuerhormone Adrenokortikotropes Hormon, Follikelstimulierendes Hormon,

Lutheinsierendes Hormon und andere, vorhanden sind und andererseits, welche Enzyme zur Veränderung des Steroidmolekülgerüsts in der jeweiligen Hormondrüsenzelle dominieren (vgl. Silbernagl 2003, S. 294).

Das Cholesterin besteht aus 27 Kohlenstoffatomen und wird über mehrere Zwischenstufen die Ausgangssubstanz der Steroidhormone, dem Pregnenolon mit 21 Kohlenstoffatomen. Aus diesem wird Progesteron gebildet, welches nicht nur ein wirksames weibliches Sexualhormon ist, sondern das wiederum als Ausgangsstoff für die Synthese anderer Steroidhormone dient:

Zum einen, die Hormone der Nebennierenrinde mit 21 Kohlenstoffatomen (in der Abbildung die gelben und orangen Felder), weiters die männlichen Sexualhormone, die Androgene in den Hoden, im Ovar und in der Nebennierenrinde, mit 19 Kohlenstoffatomen (die grünen und blauen in der Abbildung) und außerdem noch weitere weibliche Sexualhormone, die Östrogene mit 18 Kohlenstoffatomen im Ovar (in der Abbildung in den roten Feldern) (vgl. Silbernagl 2003, S. 294).

Die Nebennierenrinde enthält 17-, 21- und 11-Hydroxylasen. Das sind Enzyme, welche dem Steroidhormon eine OH-Gruppe zufügen und zwar an jenem Kohlenstoffatom, welches durch die Zahl beschrieben wird.

Kommt es zu einer Hydroxilierung am Kohlenstoffatom 21, wird es dadurch für eine 17-Hydroxylase unangreifbar und es können in weiterer Folge nur noch Mineralcortikoide, genauer gesagt Corticosteron und Aldosteron, gebildet werden.

Wird hingegen zuerst am Kohlenstoffatom 17 eine OH-Gruppe angehängt, so werden in weiterer Folge einerseits Glucocorticoide, andererseits auch die sogenannten 17-Ketosteroide, bei denen am Kohlenstoffatom 17 eine Ketogruppe zu finden ist, gebildet.

Aus den 17-Ketosteroiden können auf direktem Weg die beiden Östrogene, Östron und Östradiol gebildet werden, oder aber auch durch einen Umweg über das androgene Hormon Testosteron (vgl. Silbernagl 2003, S. 294).

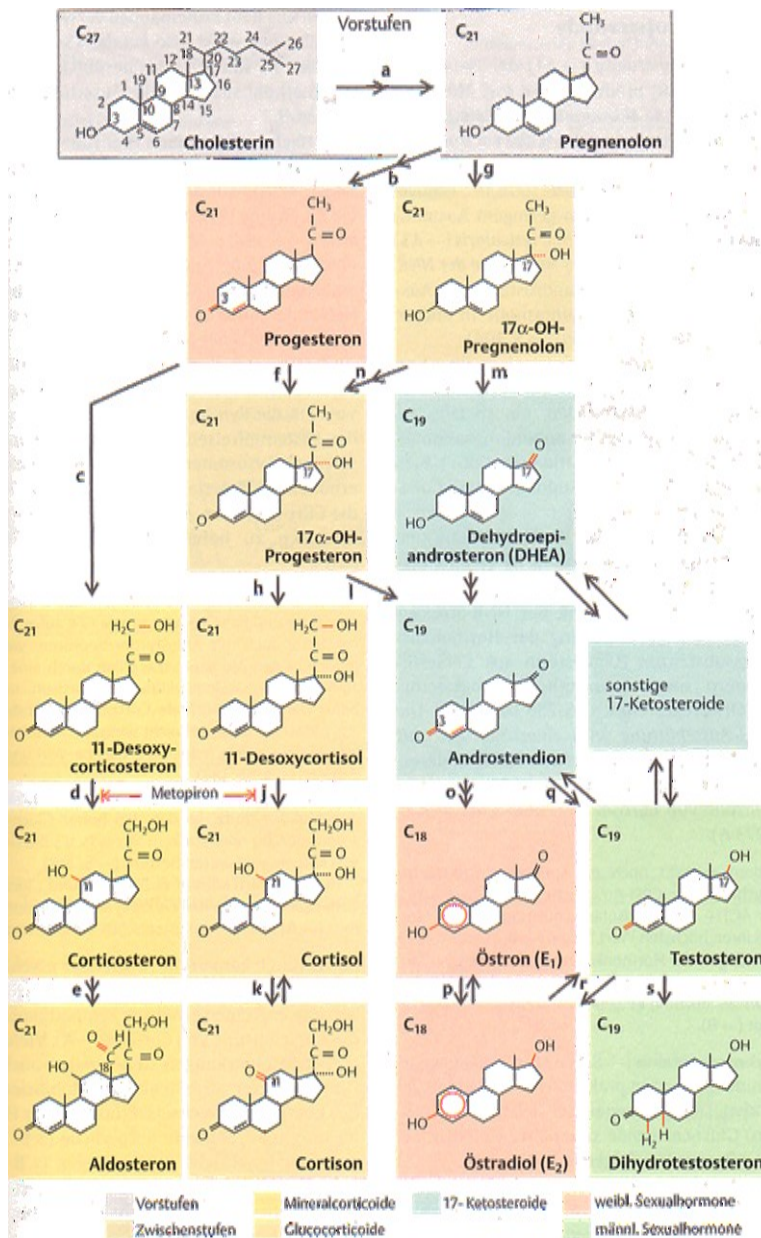


Abb. 2: **Biosynthese der Steroidhormone** (Silbernagl 2003)

1.3.1 Abbau der Steroidhormone

Im Körper wird Östradiol, vor allem in der Leber, schnell inaktiviert. Die Abbauprodukte Östron und Östriol werden, nach Koppelung mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure besser wasserlöslich und anschließend renal eliminiert (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 394).

Gestagene werden hauptsächlich als Pregnan diol ausgeschieden. Die Messung der Konzentration im Urin kann als Schwangerschaftsnachweis dienen (vgl. Silbernagl 2003, S. 294).

2. Östrogen

2.1 Hauptaufgaben und Wirkweisen

2.1.1 Grundlegende Aspekte

Östrogene sind Steroidhormone mit 18 Kohlenstoffatomen und werden vor allem aus dem 17-Ketosteroid Androstendion und zum Teil auch über die Zwischenstufe Testosteron gebildet (siehe auch Kapitel 1.2 „Biosynthese der Steroidhormone“)

Das wichtigste Östrogen ist Östradiol, aber auch Östron und Östriol haben eine, wenn auch schwächere, Wirksamkeit (vgl. Silbernagl 2003, S. 302).

Wichtig zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass oral aufgenommenes Östradiol praktisch wirkungslos ist, da es schon bei der ersten Leberpassage weitgehend aus dem Blut entfernt wird. Deshalb müssen Östrogene, die oral wirksam sein sollen, einen etwas differenzierten chemischen Aufbau aufweisen (vgl. Silbernagl 2003, S. 302).

Die geschlechtsspezifischen Hormone der Frau haben einen breiteren Wirkungsbereich als jene des Mannes, wobei für die nichtschwangere Frau Östrogene und Gestagene die wichtigsten Hormone darstellen. Diese werden in wechselnden Konzentrationen in den Ovarien gebildet und ihre Freisetzung und Hemmung wird über das Gonadotropin Releasinghormon Gn-RH gesteuert, da dieses Hormon die Produktion des Follikelstimulierenden Hormons FSH und die des Luteinisierenden Hormons LH überwacht (vgl. Bartels/Bartels 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S. 338f).

Bei Mädchen setzt mit Beginn der Pubertät, durch Vermittlung des Gn-RH, die Sekretion von FSH und von LH ein, welche ihrerseits weitere Vorgänge auslösen:

Das FSH bewirkt in der ersten Zyklushälfte die Follikelreifung zum Graaf-Follikel und die Östrogenausschüttung aus den Ovarien und somit einen Konzentrationsanstieg an Östrogen. Übersteigt die Östrogenkonzentration jedoch einen bestimmten Schwellenwert, so kommt es zu einer positiven Rückkoppelung zum Hypothalamus, und in weiterer Folge zu einem sprunghaften Anstieg der FSH- und LH- Konzentration.

Dies bewirkt in der Zyklusmitte den Eisprung, sowie die Umwandlung des Graaf-Follikels in den Gelbkörper, auch Corpus luteum genannt.

Vom Gelbkörper wird wiederum Progesteron produziert sowie Östrogen, wenn auch in geringeren Mengen. Das Progesteron wirkt negativ rückkoppelnd auf den Hypothalamus und bewirkt den Rückgang der LH- und FSH-Ausschüttung auf einen basalen Wert. Dieser Rückkoppelungsmechanismus ist eine wichtige Voraussetzung für den Ablauf des Menstruationszyklus (vgl. Bartles/Bartles 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S. 338 & Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 422).

Weitere Bildungsorte des Östrogens sind neben den Granulosa- und Thekazellen im Ovar, die Plazenta, die Nebennierenrinde und die Leydig-Zwischenzellen des Hodens. Es wird aber in einigen Zielzellen des Testosterons in Östradiol umgewandelt, um als solches wirksam zu werden.

Im Blut transportiert werden die Hormone durch Bindung an ein Trägerprotein, das Sexualhormon-bindende Globulin SHBG (vgl. Bartels/Bartles 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S. 338 & Silbernagel 2003, S. 302).

2.1.2. Hauptwirkungen der Östrogene

Ähnlich wie die Androgene für die männliche Geschlechtsentwicklung zuständig sind, sind es die Östrogene für die weibliche, allerdings bei weitem nicht in dem Umfang. Außerdem steht die Wirkung von Östrogenen und Progesteron in starkem Zusammenhang. So antagonisiert Progesteron zwar einerseits viele Östrogenwirkungen, andererseits ist für die optimale Wirkung von Progesteron oft ein vorbereitender Einfluss von Östrogenen notwendig: Progesteron fördert nach vorangegangenem Östrogeneinfluss das Wachstum der Uterusmuskulatur und bewirkt den drüsigen Umbau der Uterusschleimhaut, welche unter Östrogen Einfluss aufgebaut wurde (vgl. Silbernagel 2003, S.302f).

Während des Menstruationszyklus fördern die Östrogene die Follikelreifung im Ovar. Weiters kommt es unter ihrem Einfluss zur Proliferation, also zum Aufbau der Uterusschleimhaut und sie verstärken die Kontraktion der Uterusmuskulatur.

In der Vagina führen Östrogene zu einer Verdickung der Schleimhaut und vermehrter Abstoßung glykogenhaltiger Epithelzellen. Der Umbau und die Veränderung der Konsistenz dieses Schleimes bewirken vor allem am Ovulationstermin, dass die Wanderung der Spermien gefördert und ihre Überlebenszeit erhöht wird.

Eine weitere wichtige Aufgabe kommt ihnen während des Befruchtungsvorgangs zu, weil sie die Spermien auf das Eindringen in die Eihülle vorbereiten und die Wanderungsgeschwindigkeit des Eies durch den Eileiter regeln.

Um die Vielfältigkeit der Östrogenwirkungen zu illustrieren sind sie im Folgenden kurz beschrieben:

Während der Pubertät fördern die Östrogene die Ausprägung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale wie Brustwachstum, Veränderungen an der Vagina, sowie gemeinsam mit den Androgenen die Scham- und Achselbehaarung. Außerdem beeinflussen sie die subkutane Fettverteilung und vermehren Fettablagerungen in der Unterhaut. Sie senken aber auch die Konzentration von LDL und erhöhen jene von VLDL und HDL. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass Frauen vor der Menopause seltener von Arteriosklerose betroffen sind, als Männer.

Am Knochen bremsen Östrogene das Längenwachstum und fördern die Osteoblastentätigkeit, also den Knochenaufbau. Das ist ein Grund dafür, wieso es bei Frauen nach der Menopause zu einem Verlust der Knochenmasse, auch Osteoporose genannt, kommt.

Die Haut wird durch die Östrogene dünner und weicher und die Talgdrüsen werden reduziert.

Des Weiteren führen sie sowohl in der Niere als auch lokal zu Wasser- und Salzretention, wobei die Salzretention zu einem lokalen Ödem führt. Diesen Umstand machte sich etwa die Kosmetikindustrie durch die Entwicklung östrogenhaltiger Hautstraffungscremen zu Nutze.

Nicht vergessen darf man aber, dass Östrogene auch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes erhöhen. Daher kann durch Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva die Thrombosegefahr erhöht werden (vgl. Bartels/Bartels 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S. 338 & Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 422 & Silbernagl 2003, S.302).

2.2 Hormonelle Regelung des Menstruationszyklus

2.2.1 Grundlagen und Wechselwirkungen

Nach Eintritt der Geschlechtsreife treten im Bereich des Endometriums periodische Veränderungen auf und die Sekretion folgender Hormone unterliegt einem ungefähr 21-35-tägigen Zyklus: GnRH, Dopamin aus dem Hypothalamus, FSH, LH und Prolactin aus der Hypophyse, sowie Progesteron, die Östrogene (vor allem Östradiol) und Inhibin aus dem Ovar.

GnRH steuert die pulsatile Freisetzung von FSH und LH, welche ihrerseits wiederum ausschlaggebend für die Regulation der Ausschüttung von Östradiol und Progesteron sind. Diese periodische Hormonausschüttung verfolgt ein Ziel:

durch die Steuerung der weiblichen Sexualfunktion soll einmal pro Monat ein befruchtungsfähiges Ei im Ovar heranreifen und die Geschlechtsorgane der Frau sollen auf die Samenaufnahme und mögliche Einnistung eines befruchteten Eis vorbereitet werden.

Die Auswirkungen dieser periodischen Hormonausschüttung zeigen sich aber nicht nur anhand des Menstruationszyklus, sondern stehen auch mit dem Gesamtorganismus in Verbindung:

Über das limbische System wird durch psychische Faktoren die Gn-RH-Ausschüttung beeinflusst. Dadurch kann auch erklärt werden, warum viele Frauen bei zu viel Stress oder in Notzeiten von einem Ausbleiben der Monatsblutung betroffen sind.

Andererseits beeinflussen die vom Ovar ausgeschütteten Sexualhormone nicht nur die Geschlechtsorgane, sondern sie wirken auch auf die übrigen Zellen des Körpers. Da sie in diesem Sinne auch auf das ZNS einwirken, bestimmen sie auch das gesamte menschliche Verhalten mit (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 422 & Silbernagel 2003, S.298).

2.2.2 Ablauf des Menstruationszyklus

Der weibliche Zyklus dauert zwischen 21 und 35 Tagen. Er beginnt mit dem ersten Tag der Menstruationsblutung und endet mit dem Tag vor dem Einsetzen der nächsten Menstruation.

Grundsätzlich kann der Zyklus in zwei Phasen geteilt werden, wobei die Ovulation die Trennung zwischen diesen beiden Phasen darstellt. Der erste Teil, auch Follikelphase oder proliferative Phase kann zwischen 7 und 21 Tagen dauern. Der zweite Zyklusteil, die Lutealphase auch sekretorische- oder Gelbkörperphase dauert regelmäßig ungefähr 14 Tage (vgl. Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 423 & Silbernagl 2003, S. 298).

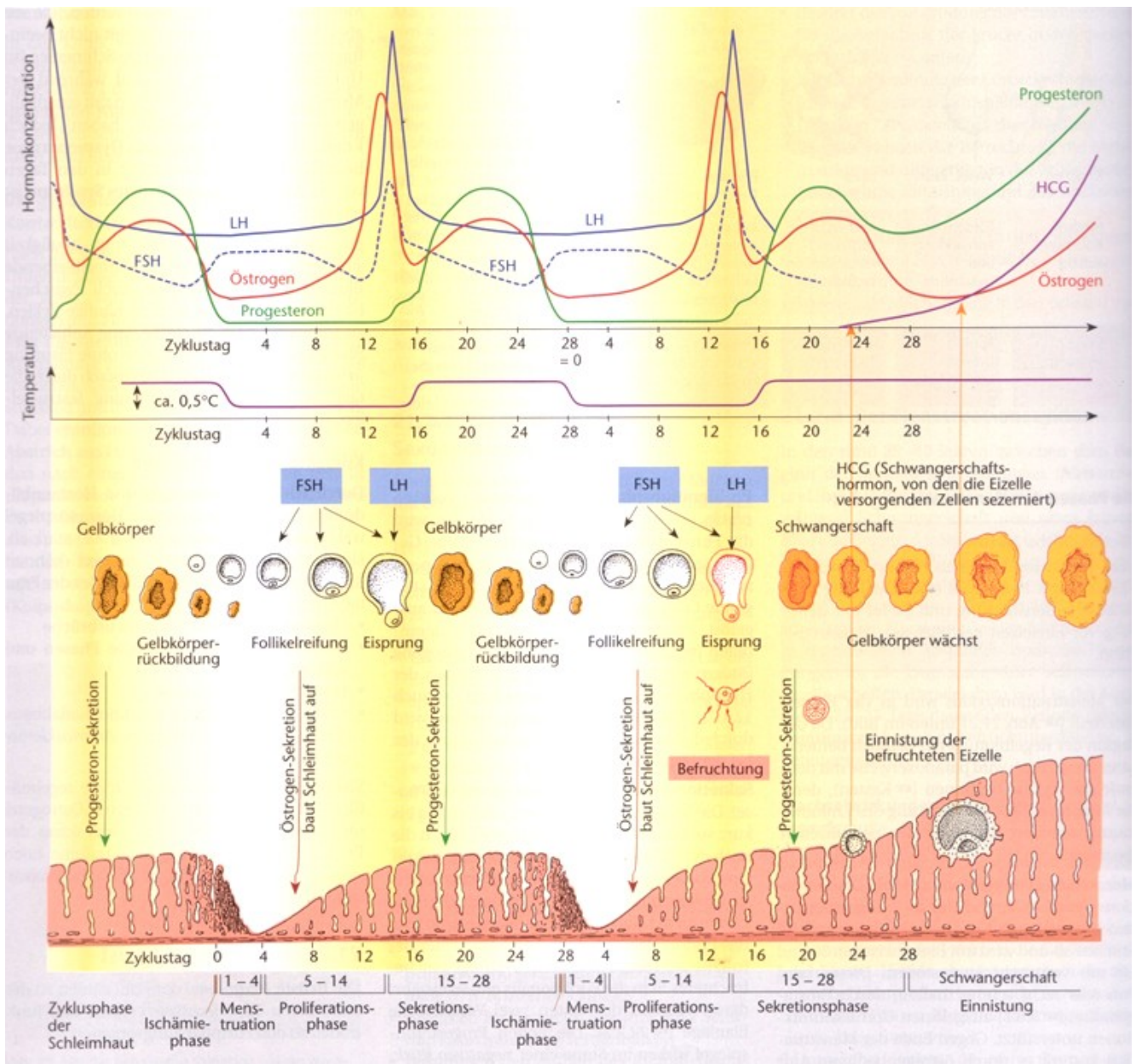


Abb. 3: Hormonspiegel während des Menstruationszyklus und Schwangerschaft (Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007)

Follikelphase

A. Menstruationsblutung

Die Follikelphase beginnt mit dem Tag der Blutung und dauert bis zur Ovulation.

Hat keine Befruchtung und somit Einnistung eines Eis stattgefunden, schrumpft die Funktionalisschicht, die gewundenen Blutgefäße degenerieren und lassen Blut austreten. Dieses sammelt sich unter der Funktionalis, welche sich in Fetzen ablöst und mit Blut vermischt abgestoßen wird.

Die Regelblutung dauert ungefähr 4-7 Tage und der Blutverlust beträgt zwischen 20 und 100 ml.

Die Abstoßung der Uterusschleimhaut wird unterstützt durch oft recht schmerzhafte Uteruskontraktionen, ausgelöst durch Prostaglandine. Für den Abfluss des Blutes ist es wichtig, dass es flüssig bleibt. Deshalb ist die Konzentration gerinnungsfördernder Faktoren, besonders die des Fibrinogens im Menstrualblut niedrig. Zusätzlich ist die Urokinasekonzentration im Gebärmutterhals relativ hoch, wodurch die Fibrinolyse optimal aktiviert werden kann (vgl. Bartles/Bartels 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S.339 & Huch 2007, Hrsg. Jürgens 2007, S. 423 & Silbernagl 2003, S. 298).

B. frühe Follikelphase

Da bereits am Ende der Lutealphase der FSH-Spiegel wieder ansteigt, kann FSH in der frühen Follikelphase zum Einen die Proliferation des Stratum granulosum von ungefähr 20 Follikeln bewirken und zum anderen die Aromatase in deren Granulosazellen induzieren.

Dieses Enzym wiederum bildet aus den Androgenen Testosteron und Androstendion (siehe auch Kapitel 1.2. „Biosynthese der Steroidhormone“), die beiden Östrogene Östradiol und Östron, die in den Thekazellen synthetisiert und von den Granulosazellen aufgenommen werden.

Die Sekretion von LH ist in dieser Phase zwar relativ niedrig, doch aktiviert es in den Thekazellen jene Enzyme, die für die Östrogensynthese notwendigen Androgene bereitstellen.

Im Ovar reifen also inzwischen unter dem Einfluss von FSH ungefähr 20 Follikel heran. Die nun im Follikel vorhandenen Östrogene erhöhen wiederum dessen eigene

Rezeptordichte für FSH, was bewirkt, dass jener Follikel mit dem höchsten Östrogengehalt auch die höchste FSH-Empfindlichkeit hat und in weiterer Folge in dieser sich selbst verstärkenden Schleife etwa am sechsten Tag als dominanter Follikel selektiert wird (vgl. Silbernagl 2003, S. 298.300).

C. mittlere Follikelphase

Die Aufgabe der Östrogene besteht nun darin, die Sekretion von FSH und LH des dominanten Follikels, mittels negativer Rückkoppelung und durch Unterstützung von Inhibin, in Grenzen zu halten. Die Östrogenproduktion in den anderen mit gewachsenen Follikeln sinkt daraufhin und es kommt zu einem Überschuss an Androgenen, was schlussendlich zur Apoptose der nichtselektierten Follikel führt. Zusätzlich sorgen die Östrogene auch dafür, dass an den Granulosazellen vermehrt LH-Rezeptoren induziert werden. In Folge dessen produzieren diese auch Progesteron, welches von den Thekazellen aufgenommen wird und als weitere Steigerung der Androgensynthese verwendet wird (vgl. Silbernagl 2003, S. 300).

D. späte Follikelphase

Nun wird die Freisetzung von LH und FSH zunehmend erhöht, was sich an der steil ansteigenden Plasmakonzentration ablesen lässt.

Der Höhepunkt der FSH-Sekretion ist ungefähr mit dem 13.Tag erreicht und stellt auch den Auslöser für die erste Reifeteilung der Eizelle dar.

Die Aufgabe der Östrogene ist es, vor allem über den Hypothalamus die LH-Sekretion zu erhöhen. Daraufhin werden, im Sinne einer positiven Rückkoppelung, mehr Androgene und somit mehr Östrogen gebildet, sodass der LH Spiegel rasch ansteigt und seinen Höhepunkt etwa am 14. Tag erreicht.

Ovulation

Die Östrogenproduktion des Follikels steigt ab dem 12. bis 13. Tag stark an, und führt zu einer verstärkten LH-Ausschüttung.

Ungefähr zehn Stunden, nachdem der LH-Spiegel sein Maximum erreicht hat, öffnet sich der Follikel und es kommt zur Ovulation.

Fehlt hingegen dieser plötzliche Anstieg oder ist er zu niedrig, kommt es zu keinem Eisprung und es ist keine Schwangerschaft möglich (vgl. Silbernagl 2003, S. 298ff).

Lutealphase

Die Östrogene sowie LH und FSH wandeln den Follikel nun in den Gelbkörper um. Dieser produziert nun zunehmend das gestagene Progesteron.

In weiterer Folge wirken die Östrogene gemeinsam mit dem Progesteron hemmend auf die Sekretion von FSH und LH, sodass deren Plasmakonzentration rasch absinkt. Zum Teil passiert dies auch, im Sinne einer negativen Rückkoppelung durch Hemmung der GnRH-Ausschüttung, was zur Rückbildung des Gelbkörpers führt und in weiterer Folge einen raschen Abfall, der Plasmakonzentration von Östrogen und Progesteron gegen Ende des Zyklus zur Folge hat.

Dies wiederum führt zur Konstriktion der Endometriumgefäße und zur Ischämie. Daraufhin kommt es zur Abstoßung der Uterusschleimhaut, der Menstruationsblutung (vgl. Silbernagl 2003, S. 298ff).

2.3 Hormonelle Regelung der Schwangerschaft

2.3.1 Vorbereitung auf eine Schwangerschaft

Bereits zu Beginn der zweiten Phase des Menstruationszyklus, der Sekretionsphase, wird der Körper einer Frau auf eine mögliche Schwangerschaft vorbereitet:

Wie bereits in Kapitel 2.2.2 „Der Ablauf des Menstruationszyklus“ genau beschrieben wird, bildet der Gelbkörper Progesteron und unter dessen Einwirkung wird die Funktionalis der Gebärmutter Schleimhaut für die Einnistung des befruchteten Eis vorbereitet, indem sie proliferiert, also wächst (vgl. Bartels/Bartels 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S.339 & 354).

Die Körpertemperatur steigt nach dem Eisprung um ungefähr 0,5 Grad Celsius an (vgl. Silbernagl 2003, S. 299) und bleibt auch gegen Ende des Zyklus auf diesem erhöhten Wert wenn eine Empfängnis stattgefunden hat.

Zudem bildet sich auch der Gelbkörper am Ende des Zyklus nicht zurück, vielmehr verstärkt er seine Sekretionstätigkeit und aus dem Corpus luteum menstruationis wird das Corpus luteum graviditatis der Schwangerschaft.

Für diese Umbildung ist ein bestimmtes Hormon zuständig, das Human Chorionic Gonadotropin HCG. Es wird in den Zotten, auch Chorion genannt, des Embryos gebildet (daher auch der Name) und ist dafür zuständig, dass der Gelbkörper, sowie seine Hormonproduktion so lange aufrechterhalten bleiben, bis die Plazenta die Progesteron- und Östrogenbildung übernehmen kann (vgl. Bartels/Bartles 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S. 354).

Der HCG-Nachweis im Urin ist bis heute der sicherste Schwangerschafts-Frühtest und kann ungefähr ab dem sechsten bis achten Tag nach der Befruchtung durchgeführt werden (vgl. Bartels/Bartels 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S. 354 & Silbernagl 2003, S. 304).

2.3.2 Plazentahormone während der Schwangerschaft

Neben ihren vielen anderen Aufgaben, die ihr während einer Schwangerschaft zukommen, deckt die Plazenta auch einen Großteil des Hormonbedarfs in dieser Zeit ab. Gerade am Beginn einer Schwangerschaft sind dazu auch noch Hormone aus dem mütterlichen Ovar notwendig (siehe oben).

Die wichtigsten Plazentahormone sind: HCG, Corticoliberin CRH, Östrogene und Progesteron.

Im ersten Trimenon, den ersten drei Monaten nach der letzten Regelblutung, ist das HCG vorherrschend.

Dieses Hormon hat drei wesentliche Aufgaben:

Zum einen ist es dafür zuständig, in den fetalen Nebennierenrinden die Produktion von Steroiden zu stimulieren. Weiters muss es im mütterlichen Ovar eine weitere Follikelbildung unterdrücken, was zuvor zu den Aufgaben des LH gehörte. Es muss außerdem die Progesteron- und Östrogenproduktion des Gelbkörpers aufrechterhalten, vor allem in der Zeit bis zur sechsten Woche. Danach kann die Plazenta selber genug Progesteron und Östrogene bilden (vgl. Silbernagl 2003, S. 304). Da also die HCG-Produktion von der Plazenta aufrechterhalten wird, bleiben auch der Gelbkörper und seine Hormonproduktion bis zum Ende der Schwangerschaft erhalten. Mengenmäßig spielt das aber im Vergleich zu den von

der Plazenta selbst produzierten Hormonen keine so wichtige Rolle wie zu Beginn der Schwangerschaft (vgl. Bartels/Bartels 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S. 354).

Vorwiegend werden in der Plazenta Progesteron und Östrogene gebildet. Anders als andere endokrine Organe ist sie für die Produktion dieser Hormone aber auf die Zulieferung der jeweiligen Vorstufen, also Cholesterin beziehungsweise Androgene, aus der mütterlichen oder fetalen Nebennierenrinde angewiesen. An dieser Stelle sei anzumerken, dass die fetale Nebennierenrinde eine fetale und adulte Zone hat und zeitweise größer als die Niere selber ist.

Die Plazenta nimmt also das Cholesterin und Pregnenolon auf und bildet daraus Progesteron. Zum Teil gelangt dieses wieder zurück zur fetalen Nebennierenrinde und wird dort in der fetalen Zone zu Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen Sulfat (DHEA-S) umgewandelt. Diese kommen wieder zurück zur Plazenta, welche daraus Östrogene bildet. Beim männlichen Fetus wird das Progesteron im Hoden zu Testosteron umgebaut (vgl. Silbernagl 2003, S. 304).

Die Produktion der Plazentahormone kann anhand ihrer Ausscheidungsformen im Urin verfolgt werden. So sieht man den steilen, aber kurzen Anstieg des HCG am Beginn der Schwangerschaft und die Zunahme der Abbauprodukte der beiden anderen Hormone Pregnanolol und Östriol bis zum Ende der Schwangerschaft (vgl. Bartels/Bartels 2004, Hrsg. Jürgens 2004, S. 354).

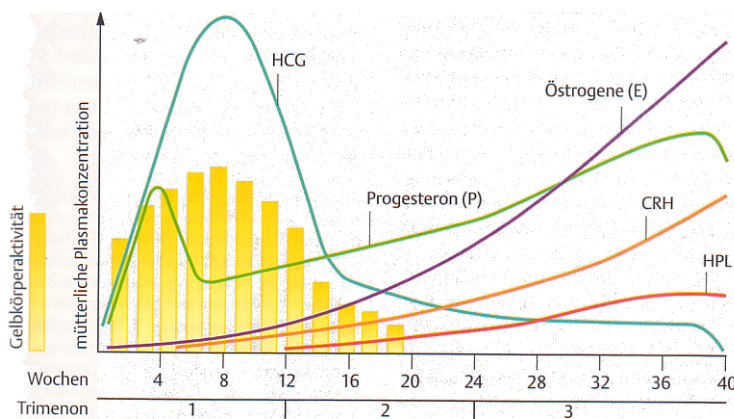


Abb. 4: **Hormonplasmakonzentration während der Schwangerschaft** (Silbernagl 2003)

HCG Human chorionic gonadotropin
 CRH Corticoliberin
 HPL Human placental lactogen

2.3.3 Hormonelle Regelung der Geburt

Aber der zwölften Schwangerschaftswoche kommt dem, bereits zu Beginn von Kapitel 2.3.1 erwähnten Corticoliberin (CRH), eine Schlüsselrolle zu:

Seine Konzentration im mütterlichen Blut steigt exponentiell an und zwar auf eine Weise, dass aus der Zunahme der plazentaren CRH-Produktion, die Dauer der Schwangerschaft bestimmt werden kann. So steigt die Konzentration vor einer Frühgeburt schneller und vor einer verspäteten langsamer an, als vor einer termingerechten Geburt.

Dem CRH kommen im Wesentlichen zwei Hauptaufgaben zu:

Zum einen stimuliert es die Sekretion des Adenokortikotropen Hormons in der fetalen Hypophyse, was dazu führt, dass in der adulten Zone der fetalen Nebennierenrinde, vermehrt Cortisol gebildet wird, was seinerseits in Form einer positiven Rückkoppelung die CRH-Ausschüttung fördert und außerdem die Lungenreifung voran treibt.

Zum anderen stimuliert es die Produktion des Dehydroepiandrosteron und seines Sulfates in der fetalen Nebennierenrinde, aus dem die Plazenta vorwiegend Östrogene synthetisiert.

Auch die Konzentration an Östrogenen im mütterlichen Blut, steigt gegen Ende der Schwangerschaft steil an, was zum Teil die schwangerschaftserhaltende Wirkung von Progesteron antagonisiert. Außerdem induzieren die Östrogene an der Uterusmuskulatur Rezeptoren für Oxytocin, welches einerseits für das Einschießen der Milch notwendig ist und andererseits den Uterus zu verstärkter Kontraktion antreibt. Des Weiteren werden auch noch α 1-Rezeptoren und Gap Junctions der Uterusmuskulatur induziert. Zusätzlich werden die Uteruszellen depolarisiert, also lauter Effekte, welche die Erregbarkeit des Uterus steigern (vgl. Silbernagl 2003, S. 303f).

3. Die Entwicklung der „Pille“

3.1 Die „Mutter der Pille“ : Carl Djerassi

Carl Djerassi wurde 29. Oktober 1923 in Wien geboren (vgl. <http://www.djerassi.com/germannews2/bio.html>, Stand: 11.08.09). Seine Eltern waren beide als Ärzte tätig.

Seine Kindheit und Schulzeit verbrachte er in Wien, wobei er seinen Vater ab dem sechsten Lebensjahr nur noch in den Sommerferien sah, die er immer bei ihm in Bulgarien verbrachte. Seitens Eltern ließen sich scheiden, als Carl sechs Jahre alt war, hielten diese Tatsache aber bis zu seinem 14. Lebensjahr vor ihm geheim.

Dieser unbeschweren Zeit wurde mit dem Anschluss Österreichs an Nazi-Deutschland 1938 ein jähes Ende gesetzt. Um vor der Verfolgung der Nazis, zumindest vorerst geschützt zu sein, heirateten Djerassis Eltern noch einmal und erlangten so die Bulgarische Staatsbürgerschaft. Auf diesem Wege, konnten sie unbehelligt nach Sophia reisen, wo aber die Ehe prompt wieder beendet wurde.

Djerassis Mutter, eine Wienerin mit Leib und Seele, die immer eine tiefe Abneigung gegen den Balkan hegte, reiste sofort nach England weiter, um dort auf die amerikanischen Visa zu warten.

Während dieser Zeit, besuchte Carl Djerassi ein amerikanisches Internat in Bulgarien. Dies war eine bemerkenswert effektive Vorbereitung auf sein Leben in Amerika. In dieser Privatschule wurde eine breite Mischung an Sprachen unterrichtet und sie machte ihn mit der amerikanischen Literatur bekannt. Mit 16 Jahren und einige Monate nach Kriegsausbruch im September 1939 verließ er mit seiner Mutter Europa in Richtung Amerika (vgl. Djerassi 1992, S. 14ff & 26).

Der Vater begleitete sie nach Genua, von wo sie mit dem Passagierschiff `Rex`, abfuhr. Später sollte dieses Schiff im Krieg versenkt werden.

Für den Vater, stand die Emigration nie zur Debatte. Er fühlte sich in Bulgarien zu Hause und hatte eine lukrative Arztpraxis, außerdem war er davon überzeugt, dass Bulgarien nicht in den Krieg verwickelt werden würde.

Trotzdem hatte es zehn Jahre gedauert, bis sich der, bereits erwachsene und verheiratete Sohn und sein Vater wieder trafen (vg. Djerassi 1992, S. 28f).

Im Dezember trafen Carl Djerassi und seinen Mutter mittellos in New York City ein.

Was nicht ganz richtig ist: sie besaßen stolze 20 Dollar, die sie aber für die erste Taxifahrt in der neuen Heimat ausgaben. An die stürmische Überfahrt, gibt es seitens Carl Djerassi kaum Erinnerungen, außer der Tatsache, dass er die meiste Zeit davon seekrank war.

Nach wenigen Tagen, bei den Verwandten seiner Mutter, fanden sie mit Hilfe einer jüdischen Flüchtlingsorganisation eine Wohnung und bekamen etwas Geld um am Anfang über die Runden zu kommen. Weil seine Mutter noch keine Zulassung hatte, in den USA Medizin zu praktizieren, wurde sie von einem österreichischen Arzt als Assistentin und Haushälterin angestellt. Für Carl gestaltete sich die erste Zeit angenehmer:

Zwar war er während seiner Schulzeit in Wien immer nur ein durchschnittlicher Schüler gewesen, da er seine Zeit viel lieber mit Sport verbrachte, als dem Lernen. Doch mit seinem 15. Geburtstag und dem darauf folgenden Eintritt in das American College in Sophia wurde ihm klar, dass dies der erste Schritt zu seiner Ausbildung in Amerika war. Weil ihm klar war, dass es dabei mit Sicherheit auf gute Noten ankam, wurde er in den zweieinhalb Semestern in Bulgarien zum Musterschüler.

Das mit Einsern durchsetzte, in Englisch abgefasste Zeugnis legte Djerassi wenige Tage nach seiner Ankunft in Manhattan einem Fakultätsmitglied der Universität New York vor. Der Kontakt kam zu Stande, weil es sich bei jenem um einen Freund eines ehemaligen Lehrers vom American College in Bulgarien handelte. Er sollte Carl bei der Wahl einer geeigneten High School unterstützen.

Zwar fehlten Djerassi damals noch knappe zwei Jahre bis zur Matura, doch der Mann sah anscheinend nicht auf sein Alter. Vielmehr glaubte er, irreführt von der Bezeichnung `College`, dass Carl bereits in Bulgarien seine ersten Universitätssemester hinter sich hatte. Somit teilte er dem jungen Carl voller Bedauern mit, dass es bereits zu spät sei, sich für das laufende Studienjahr an der Universität New York anzumelden, er aber dafür sorgen könnte, dass Carl ab dem nächsten Semester im Newark Junior College in New Jersey ein Studium zu beginnen. Voller Ehrgeiz und Tatendrang, beschloss Djerassi den, seiner Meinung nach vernachlässigbaren Irrtum seines Alters, nicht aufzuklären.

Da jedermann davon ausging, dass Carl später in die Fußstapfen seiner Eltern treten würde und Medizin studieren wird, belegte er in Newark die für dieses Studium vorbereitenden Pflichtkurse Chemie und Biologie. Und es war der Chemielehrer dieses Colleges, der sein Interesse an diesem Fach weckte.

Wegen seiner großen Ambitionen, war für Djerassi klar, dass dieses College, abgesehen von der Tatsache, dass es seine fehlenden zwei High-School-Jahre verschleierte, nur als Sprungbrett dienen konnte (vgl. Djerassi 1992, S. 29ff).

Um seinem akademischen Fortkommen ein wenig auf die Sprünge zu helfen, beschloss Carl sich an die, seiner Meinung nach mächtigste Frau zu wenden und schrieb einen Brief an Mrs. Roosevelt. Und nach anfänglicher Enttäuschung wurde sein Glaube an sie wieder hergestellt, als er nach einigen Monaten eine Zusage für ein Stipendium am Tarkio College in Missouri erhielt (vgl. Djerassi 1992, S. 26 & 32). Neben Mrs. Roosevelt wandte er sich auch an die Universität Chicago und das Kenyon College, die spezielle Studiengänge für begabte Absolventen von Junior Colleges anboten. Doch auf Grund des plötzlichen Wechsels an das Tarkio College, kamen diese Stipendien nicht mehr in Frage. Doch aus irgendeinem Grund, beschloss Kenyon eine Ausnahme zu machen und bot ihm ein Stipendium inklusive Kost und Logie an.

Da er weder Geld noch Auto besaß um das süße Studentenleben auszukosten, widmete er sich voll und ganz dem Studium der Chemie. Mit nicht einmal 18 Jahren, begann er im Herbst 1941 das zweitletzte Studienjahr um binnen eines Jahres den Bachelor zu machen. Neben der Tatsache, dass er möglichst schnell seinen eigenen Lebensunterhalt verdienen wollte, spornte in auch die Tatsache an, dass es möglich war, dass er nach seinem 18. Geburtstag in den Krieg eingezogen wird.

Die Beschreibung klein aber fein, eignet sich für die zweiköpfige chemische Abteilung des Kenyon College bestens. Denn in den Seminaren, die auf Grund der wenigen Studenten eigentlich Privatstunden waren, begann Djerassis chemisches Aufblühen. Kurz vor seinem 19. Geburtstag graduierte er mit summa cum laude am Kenyon College und traf eine berufliche Entscheidung, die ihm durch einen früheren Schiunfall erleichtert wurde. Denn während seine Altersgenossen in den Krieg zogen, wurde auf Grund dieser Knieverletzung bei der Musterung als untauglich befunden, und konnte sich den Luxus erlauben, seine beruflichen Ambitionen zu verfolgen.

Da seine finanzielle Situation zum damaligen Zeitpunkt ein Medizinstudium ausschloss, musste er erst einmal Geld verdienen. Als er bei einem Besuch seiner Mutter in der Arztpraxis ihres Lebenspartners in diversem Werbematerial blätterte, bemerkte er, dass die Mehrzahl der pharmazeutischen Unternehmen in New Jersey lag und er begann, Bewerbungen an alle Firmen in New Jersey zu schreiben, die er

finden konnte. Die meisten antworteten nicht, aber eine davon, die amerikanische Niederlassung des großen Schweizer Pharmakonzerns Ciba, machte ihm ein Angebot. Und so betrat Carl Djerassi den Boden der organischen Chemie (vgl. Djerassi 1992, S. 39ff).

Bei Ciba wurde er dem Labor von Charles Hutterer zugeteilt, der ebenfalls vor Hitler aus Wien geflohen war. Obwohl er über 20 Jahre älter war, behandelte er den Jungchemiker Djerassi wie einen Gleichgestellten. Mit Hutterer und Mayer, einem weiteren europäischen Flüchtling und Chemiker, feierte Carl mit nicht einmal 20 Jahren seine ersten wissenschaftlichen Erfolge.

Die Muttergesellschaft in Basel, war zu dieser Zeit führend auf dem Gebiet der Steroidchemie und -medizin und so kam Carl Djerassi auch mit diesem Thema in Berührung. Wirklich verfallen war er den Steroiden aber erst, nachdem er eine wissenschaftliche Abhandlung, eines der bekanntesten amerikanischen Organiker dieser Zeit, Louis F. Fieser, las.

Um seine akademische Laufbahn weiter voran zu treiben, belegte er Abendkurse in Chemie für Doktoranden an der Universität New York und später am Brooklyn Polytechnic Institute. Doch dieser Weg ging Carl Djerassi zu langsam. So bewarb er sich, nachdem er bereits ein Jahr für Ciba gearbeitet hatte, erfolgreich um ein Forschungsstipendium. Damit war der Weg frei, an der Universität Wisconsin zu promovieren. 1943 gab es dort zwei junge Professoren, Alfred L Wilds und William S. Johnson, die gerade am Anfang von ehrgeizigen Projekten standen, welche die Totalsynthese von Steroiden zum Ziel hatten.

Zum damaligen Zeitpunkt war erst ein einziges Steroidhormon von Grund auf synthetisiert worden. Und zwar Equilenin, ein Östrogenhormon, das im Harn von Pferden vorkommt und eine etwas einfachere chemische Struktur besitzt, als menschliche Östrogene.

Carl Djerassis Dissertation stellte einen Kompromiss zwischen dem Hauptinteresse seines Doktorvaters Wilds, der Totalsynthese und seinem eigenen aufkeimenden Interesse an der chemischen Umwandlung des männlichen Sexualhormons Testosteron in ein menschliches Östrogen.

Djerassi verkündete seinem verblüfften Doktorvater, dass er vorhatte, innerhalb von zwei Jahren seinen Dokortitel in der Tasche zu haben. Dieser wies ihn darauf hin,

dass neben schnellen und fleißigen Studieren auch auf eine Portion Glück beim Forschungsprojekt von Nöten seien. Djerassi hatte beides und im Herbst 1945 kehrte er mit Dokortitel und Ehefrau für weitere vier Jahre zu Ciba zurück. Ein befreundeter Chemiker bemerkte die aufkommende Rastlosigkeit von Djerassi bei Ciba und schlug ihn für die freie Stelle des Stellvertretenden Forschungsleiters bei der Firma Syntex in Mexico City vor. Als er zum ersten Mal nach Mexiko kam, traf er auf George Rosenkranz den 32-jährigen technischen Direktor von Syntex, der ebenfalls vor Hitler aus Europa geflohen war. Dieser Mann begeisterte Djerassi menschliche und fachlich. Er war ein hervorragender Steroidchemiker und machte Carl ein verlockendes Angebot: Die Leitung einer Forschungsgruppe, um die praktische Synthese des Cortisons in Angriff zu nehmen und anderen Aspekten der Steroidchemie die ihn eventuell auch interessieren würden und das in gut ausgestatteten Labors (vgl. Djerassi 1992, S. 42ff).

.3.2 Am Anfang war das Cortison...

3.2.1 Wichtige Grundlagen

Steroid kommt aus dem Griechischen und heißt „wie ein Sterol“. Sterole oder auch Sterine genannt sind feste Alkohole, die in allen Pflanzen und Tieren vorkommen.

Steroid ist eine rein chemische Definition und bezieht sich nicht auf die biologische Bedeutung.

Alle Steroide basieren auf einem bestimmten chemischen Grundskelett, das aus Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen besteht, die in vier kondensierten Ringen angeordnet sind.

Es gibt also aufbauend auf dieses einfache Steroidskelett, Tausende natürliche und synthetische Verbindungen, die sich in ihrer chemischen Struktur nur geringfügig unterscheiden. Doch diese kleinen Unterschiede können, abgesehen davon, dass sie die Zusammensetzung des Moleküls verändern, zu völlig unterschiedlichen biologischen Auswirkungen führen.

Diese sehr unterschiedliche Wirkung der Steroide, etwa, dass eines für die sekundären Geschlechtsmerkmale des Mannes und ein anderes für die der Frau

verantwortlich ist, hängt unter anderem mit dem Einbau eines dritten Elements, nämlich Sauerstoff, an besonderen Stellen des Steroidskeletts, zusammen. Somit ist die Lage des Sauerstoffatoms hauptsächlich dazu da, die Art der biologischen Wirkung zum Ausdruck zu bringen (vgl. Djerassi 1992, S. 59f).

3.2.2 Cortisonsynthese

Die Suche nach einer neuen Methode Cortison herzustellen, bildete den Höhepunkt eines ungezügelten Wettlaufs unter Beteiligung eines Dutzends der größten amerikanischen Arzneimittelhersteller, mehrerer führender ausländischer

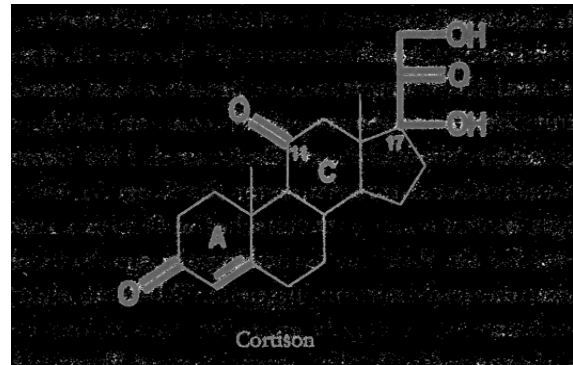


Abb. 5: Cortison (Djerassi 1992)

Pharmaunternehmen, dreier Regierungen und eines größeren Aufgebots an Forschungspersonal, als je an einem medizinischen Problem sei dem Penicillin gearbeitet hat. Es war die Zeit des ungezügelten Optimismus und man glaubte in Cortison das Wundermittel zur Behandlung von Arthritis und anderen entzündlichen Erkrankungen gefunden zu haben. Das Problem war nur, dass Cortison sehr teuer war und von einem Ausgangsstoff abhängig war, der nur begrenzt verfügbar war: die Gallenflüssigkeit geschlachteter Rinder (vgl. Djerassi 1992, S. 57f).

Die Synthese von Cortison war eine besondere Herausforderung, weil es im Gegensatz zu den Sexualhormonen, die nur zwei Sauerstoffatome besitzen, fünf aufweist. Eines davon liegt an einem chemische sehr unzugänglichen Platz: an Stellung 11 von Ring C. Deshalb suchte das Syntax-Team zumindest nach einem leichter verfügbaren Ausgangsstoff als der Gallensäure. Fündig wurden sie bei einer speziellen Gruppe von Steroiden, den Sapogeninen. Das sind Pflanzenstoffe, die auch in der Yamswurzel vorkommen. Und wie es das Schicksal wollte, ist diese Wurzel in Mexiko wildwüchsig und somit nahe unbegrenzt verfügbar. Im August 1951 war die Cortisonsynthese vollbracht (vgl. Djerassi 1992, S. 60ff).

3.3 Die Entwicklung „der Pille“

In den 1950er Jahren war bereits ein breites Wissen über die biologischen Funktionen des weiblichen Sexualhormons Progesteron bekannt. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang etwa die Erhaltung der entsprechenden uterinen Bedingungen während einer Schwangerschaft und die Verhinderung einer erneuten Ovulation während der Schwangerschaft. Anhand dieser Eigenschaften, könnte man Progesteron als „natürliches Kontrazeptivum“ bezeichnen, bis auf die Tatsache, dass dieses, oral verabreicht, nur eine schwache Wirkung zeigte und für eine anhaltende Wirkung tägliche Injektionen erforderlich wären.

3.3.1 Aller Anfang ist schwer

Lange Zeit galt der Lehrsatz, dass die gestagene Wirkung extrem strukturspezifisch sei und sich demnach auf Progesteron selbst sowie einige analoge Verbindungen beschränkte. Bekräftigt wurde dies, durch die Beobachtung von Schweizer Forschern die herausfanden, dass selbst Steroidisomere des Progesterons keine gestagene Wirkung zeigten (vgl. Djerassi 1992, S.82f).

Aus diesem Grund war Djerassi dementsprechend überrascht und beeindruckt, als es Maximilian Ehrenstein von der Universität Pennsylvania 1944 schaffte, über eine mehrstufige chemische Umwandlung, das Herz-Stimulans Strophanthidin (eine natürlich vorkommende Steroidart) in ein öliges 19-Norprogesteron zu transformieren.

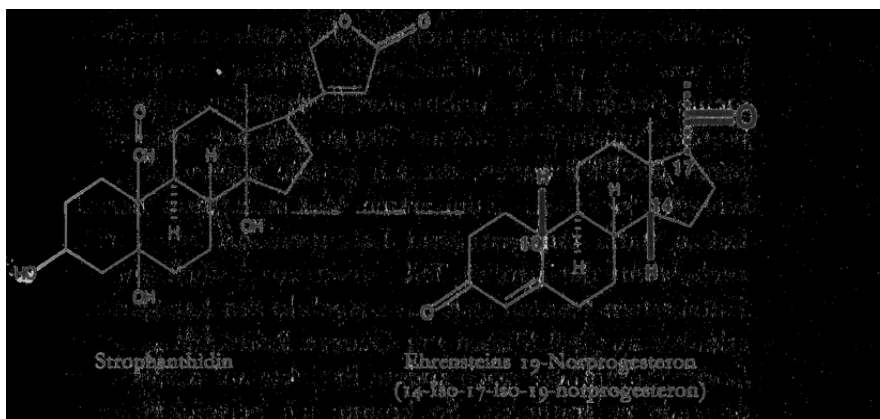


Abb. 6: Umwandlung von Strophanthidin in öliges 19-Norprogesteron (Djerassi 1992)

Diese Substanz unterschied sich in zwei Dingen maßgeblich vom natürlichen Progesteron:

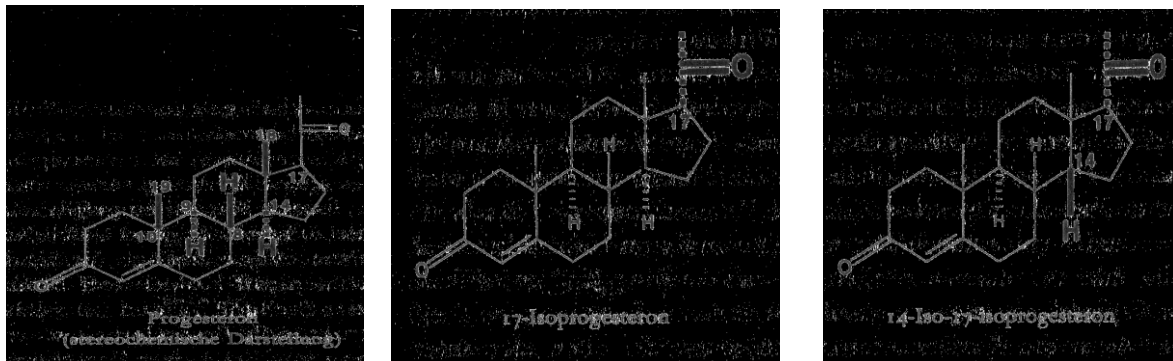


Abb. 7: Unterschiede des 19-Norprogesterons zum natürlichen Progesteron (Djerassi 1992)

Zum einen hatte es in Stellung 14 und 17 die falsche Ausrichtung, also die Atome hatten eine andere Lage im Raum, welche im natürlichen Hormon die gestagene Wirkung zerstörten. Zum anderen und noch westenlicher war der strukturelle Unterschied, dass das C-Atom 19, das beim natürlichen Progesteron in Stellung 10 haftete, durch ein Wasserstoffatom ersetzt war.

Die winzige Menge dieses Produkts reichte gerade einmal aus, um die gestagene Wirkung bei zwei Kaninchen zu testen, und bei einem von beiden war die Wirkung hoch.

Die Ausgangssubstanz Strophanthidin erwies sich als äußerst ungeeignet, da Ehrenstein weitere zehn Jahre brauchte um die Synthese des 19-Norprogesterons zu wiederholen um zu testen, ob die hohe gestagene Wirkung bei dem Kaninchen purer Zufall, oder Realität war.

Die Klärung dieser Frage galt deswegen als so entscheidend, denn sie konnte Auskunft darüber geben, ob die biologische Wirkung trotz umfangreicher struktureller und steroidchemischer Veränderung erhalten bleibt. Was die damals geltende Lehrmeinung, dass jeder chemische Eingriff in die Struktur des Progesterons dessen biologische Wirksamkeit verringert oder zerstört, widerlegen würde (vgl. Djerassi 1992, S. 82ff).

3.3.2 Über Umwege zum Ziel

Als im Jahr 1950 ein australischer Chemiker Arthur J. Birch die Synthese von 19-Nortestosteron beschrieb, schien die Wahrscheinlichkeit, dass Ehrensteins strukturelle Veränderungen für die starke biologische Wirkung seines 19-Norprogesterons verantwortlich waren, noch weiter entfernt zu sein. Denn diesem Chemiker war es gelungen durch die Dearomatisierung von Östradiol, eine Substanz zu schaffen, die in jeder stereochemischen Einzelheit identisch mit dem männlichen Sexualhormon Testosteron war, nur dass ihr die Methylgruppe am C-Atom 10 fehlte. Genau das ist laut diesem Forscher, der Grund für die deutliche Abnahme der androgenen Wirkung im Vergleich zum ursprünglichen männlichen Sexualhormon. Da Djerassi und seinem Team, große Mengen des aromatischen Progesterons aus den vorangegangenen Versuchen (Djerassi wollte einen einfacheren Weg zur Gewinnung klinisch verwendbaren Östradiols, als dessen Isolierung aus dem Harn von Stuten finden, und sie aus dem leichter verfügbaren Testosteron synthetisieren (vgl. Djerassi 1992, S. 86)) zur Verfügung standen, beschlossen sie die vom Australier beschriebene Dearomatisierung daran anzuwenden und erhielten als Ergebnis zum ersten Mal reines 19-Norprogesteron, das im Gegensatz zu Ehrensteins 19-Norprogesteron in allen stereochemischen Beziehungen mit dem

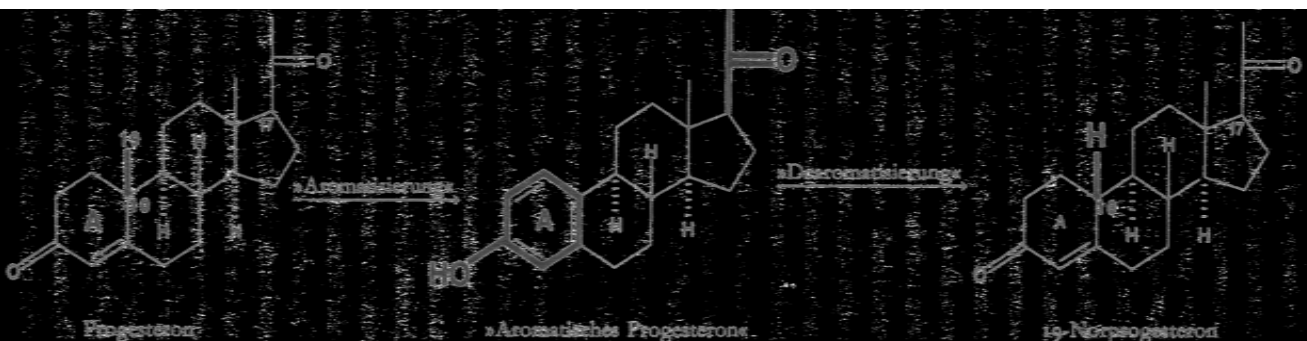


Abb. 8: Dearomatisierung von aromatischem Progesteron zum Erhalt von reinem Norprogesteron (Djerassi 1992)

natürlichen Hormon Progesteron ident war, bis auf die Tatsache, dass es in Stellung 10 ein Wasserstoffatom, statt einer Methylgruppe hatte.

In weiterführenden Testungen, erwies sich die Substanz als sehr aktiv und bestätigte die Beobachtung von Ehrenstein, dass die Abspaltung des C-Atoms 19 des Progesterons die biologische Wirkung nicht nur nicht verminderte, sondern sogar steigert. Außerdem wurde nachgewiesen, dass die Substanz bei Injektion vier- bis

achtmal so aktiv wie das natürliche Hormon war. Dieser Umstand machte das kristalline reine 19-Norprogesteron zum stärksten gestagenen Wirkstoff der damals bekannt war.

Nach Einreichung des Aufsatzes beim Journal of the American Chemical Society, am 21. Mai 1951, arbeitete das Team unverzüglich daran, ein oral wirksames gestagenes Analogon zu synthetisieren (vgl. Djerassi 1992, S. 88f).

Wie so oft in der Welt der Wissenschaft, kam Djerassi dabei die Jahre früher veröffentlichte Arbeit von zwei deutschen Wissenschaftlern zu Gute:

Sie bauten Acetylen (zwei durch Dreifachverbindung verknüpfte Kohlenstoffatome) in Stellung 17 des Follikelhormons Östradiol und des männlichen Sexualhormons Testosteron ein. Das Ergebnis war 17α -Ethinyl-testosteron, auch Ethisteron genannt.

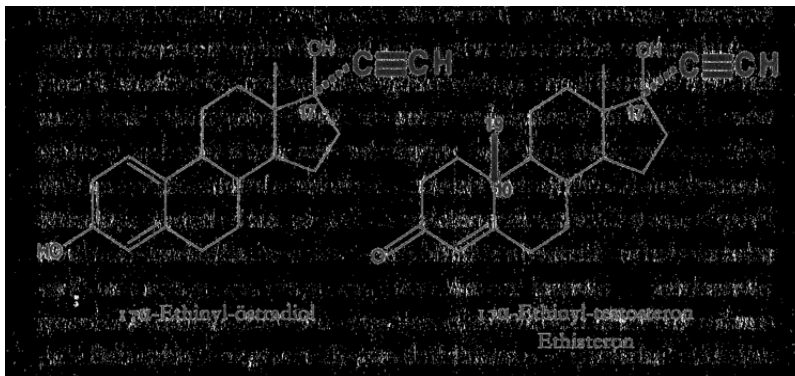


Abb. 9: (Djerassi 1992)

Und es war überraschender Weise, nicht nur oral aktiv, sondern hatte auch gestagene Eigenschaften, statt der erwarteten androgenen Wirkung.

Dies war das erste Mal, dass sich ein oral wirksames gestagenes Präperat synthetisieren ließ.

Da Djerassi und sein Team in ihren Forschungen bereits herausgefunden hatten, dass die Abspaltung der Methylgruppe in Stellung 19 des Progesterons, dessen Endprodukt 19-Norprogesteron ist, die gestagene Wirkung stark steigerte, brauchte es nicht lange und sie beschäftigten sich mit der Abspaltung der Methylgruppe in Stellung 19 des oral wirksamen Ethisterons um auch dessen gestagene Wirkung zu steigern ohne, dass dadurch die orale Wirksamkeit verloren ging.

So gelang es einem mexikanischen Chemiestudenten, der seine Diplomarbeit bei Djerassi schrieb, am 15. Oktober 1951 19-Nor-17 α -ethinyl-testosteron zu synthetisieren, auch Norethisteron oder Norethindron genannt.

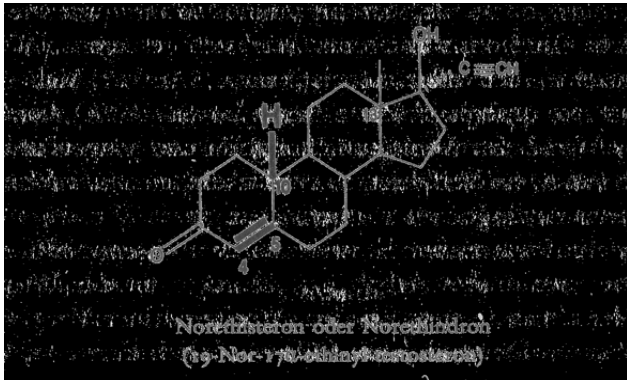


Abb. 10 (Djerassi 1992)

Damals hatte Djerassi nicht in seinen kühnsten Träumen geglaubt, dass diese Substanz eines Tages der aktive gestagene Bestandteil fast der Hälfte aller weltweit benutzten oralen Kontrazeptiva werden würde (vgl. Djerassi 1992, S. 89ff).

4. Orale Kontrazeptiva

4.1 Grundlagen

4.1.1 Der Regelkreis

Die Sekretion der Sexualhormone wird über den Hypothalamus und den Hypophysenvorderlappen, beziehungsweise, die von diesen Organen freigesetzten Hormone gesteuert. Ein Anstieg der Sexualhormone im Blut führt zu einer Drosselung ihrer Sekretion in Hypothalamus und Hypophyse und umgekehrt.

Das FSH regt bei der Frau die Follikelreifung im Ovar an und bewirkt Östrogensekretion. Das LH induziert den Eisprung, in weiterer Folge die Bildung des Gelbkörpers und seine Progesteronsekretion (vgl. Beubler 2007, S.174).

4.1.2 Wirkungsweise der Steroidhormone

Die Wirkung von Steroidhormonen ist auf zellulärer Ebene prinzipiell gleich:

Sie interagieren mit Transkription-regulierenden Rezeptoren, bei denen sich die Bindungsstellen nicht in der Zellmembran befinden, sondern im Zytosol oder im Zellkern. Auf diese Weise können sie die Proteinsynthese beeinflussen.

Voraussetzung dafür ist, dass die Stoffe die an die Rezeptoren andocken wollen, hydrophober Natur sind und somit die Zellmembran durchdringen können. Was für die Steroidhormone der Fall ist.

Die Hormone gelangen in das Zellinnere, reagieren mit Rezeptorproteinen und bilden einen Steroid-Rezeptor-Komplex:

Der Rezeptor verfügt über zwei spezifische Bindungsstellen: eine für die Bindung des Steroidhormons und die andere wird als Haftregion freigelegt, nachdem die erste Bindungsstelle besetzt wurde. dieser Stelle ist der Rezeptor nun fähig, sich an die Promotor-Region bestimmter Gene anzulagern.

Der Steroid-Rezeptor-Komplex ist nun in der Lage als

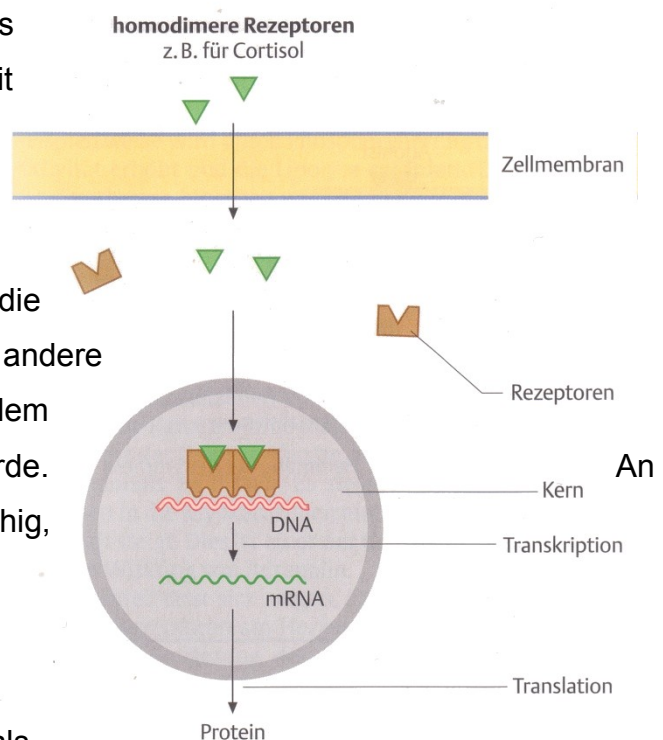


Abb. 11: Transkription-regulierende Rezeptoren

Transkriptionsfaktor die Genexpression (Hein/Lüllmann/Mohr 2006)

zu fördern oder zu hemmen,

je nach dem welches Gen betroffen ist.

Die so veränderte Genexpression wird nun mit Hilfe der mRNA (Transkription) im Rahmen der Translation auf die Proteinsynthese der Ribosomen übertragen.

Da durch die Steroidhormone eine Änderung der Proteinsynthese ausgelöst wird, setzt die genomische Wirkung, also die Beeinflussung der DNA im Zellkern, mit Latenz von Stunden ein, aus dem einfachen Grund, weil die Veränderung der Eiweißsynthese Zeit braucht, um wirksam zu werden.

Damit eine Wirkung erzielt wird, müssen immer zwei Steroid-Rezeptor-Komplexe gebunden werden. Wobei für die Steroidhormone gilt, dass beide Komplexe gleich, also homodimere Rezeptoren sind (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 9f & 380f).

Meist beeinflussen die so entstandenen Hormon-Rezeptor-Komplexe mehrere oder viele Gene und es ist eher fraglich, ob es in Zukunft gelingen wird durch Pharmaka einen gezielten Effekt auf die Transkription eines bestimmten Gens zu erreichen.

Aber immerhin ist es im Falle der Östradiol-Wirkung gelungen, spezielle Aspekte dieser differenziert zu beeinflussen (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 10).

4.1.3 Östrogene

Östradiol bewirkt, die für die Frau charakteristische körperliche Entwicklung und das psychische Verhalten.

Zu den wichtigsten Wirkungen zählen: die Anregung des Wachstums der Uterusschleimhaut und die Induzierung der Proliferationsphase des Menstruationszyklus.

Im Sinne einer negativen Rückkoppelung kann es die Sekretion der Gonadotropine des Hypophysenvorderlappens hemmen, was in weiterer Folge die Follikelreifung unterdrückt und somit einen Eisprung unmöglich macht.

Dies stellt die Grundlage der (reversiblen) Wirkung oraler Kontrazeptiva dar.

Im Körper wird Östradiol, vor allem in der Leber, schnell inaktiviert. Durch die Herstellung von Östradiol-Derivaten ist es gelungen, einerseits die Wirkungsdauer

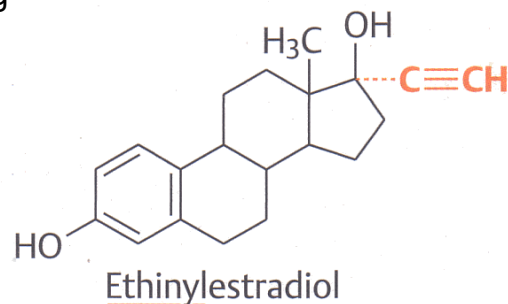


Abb. 12: Beispiel für ein per os wirksames Präparat
(Hein/Lüllmann/Mohr 2006)

der injizierten Substanz zu verlängern und andererseits oral wirksame Substanzen zu gewinnen. Dazu wird in der 17 α -Stellung des Östrogens ein zusätzlicher Substituent eingeführt, der die metabolische Stabilität soweit erhöht, dass genügend Wirkstoff die Leber passiert. So ist Ethinyl-estradiol sehr resistent gegen Inaktivierung im Magen-Darm-Trakt und Leber und kann deswegen auch in sehr kleinen Dosen gut wirksam, per os eingenommen werden.

Aus diesem Grund stellt Ethinyl-estradiol auch die Östrogenkomponente der oralen Kontrazeptiva dar (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr. 2006, S.394f).

4.1.4 Progesteron

Weil Progesteron vom Gelbkörper gebildet wird, der nach dem Eisprung entsteht, ist seine tägliche Bildung zyklusabhängig.

Die Hauptaufgabe ist es, nach vorangegangener Vorbereitung der Proliferationsphase durch ein Östrogen, die Sekretionsphase am Endometrium zu erzeugen. Diese Effekte sind wichtig, damit sich ein befruchtetes Ei einnisten kann.

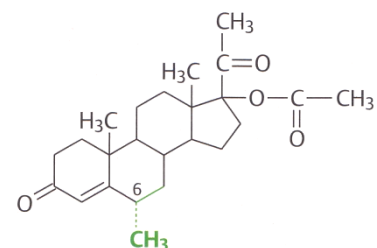
Wenn am Ende des normalen Zyklus oder bei einer zyklusnachahmenden Behandlung mit Östrogen und Progesteron der Progesteronspiegel im Blut plötzlich abfällt, kommt es zur Abbruchblutung. Diese Blutung wird auch während der einen einnahmefreien Woche der Pilleneinnahme ausgelöst und ist mit einer „natürlichen“ Menstruationsblutung vergleichbar.

In hohen Dosen, reduziert das Progesteron die Gonadotropin-Inkretion, was die Funktion der Gonaden hemmt. Von praktischer Bedeutung ist die Hemmung der Ovulation und des Zyklus.

Hauptsächlich werden Gestagene in Kombination mit Östrogen als orale Kontrazeptiva verwendet. Da Progesteron zwar nach oraler Gabe enteral resorbiert wird, aber hepatisch sehr effektiv eliminiert wird, gibt es zur Verwendung in per os Präparaten zahlreiche wirksame Verbindungen (etwa Derivate von

17 α -Hydroxyprogesteron-acetat)

(vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 399)



Medroxy-progesteron-acetat

.Abb. 13: **Wirksames per os Derivat**

von Progesteron

(Hein/Lüllmann/Mohr 2006)

4.2 Verwendung oraler Kontrazeptiva

4.2.1 Wirkungsweise

Durch die Einnahme eines Östrogens ist es möglich, eine hormonelle Konzeptionsverhütung durchzuführen. Dies beruht auf einem negativen Rückkoppelungsmechanismus bei dem die Östrogen Zufuhr die FSH-Inkretion unterdrückt. Daraufhin kann keine Eireifung und kein Eisprung eintreten, denn diese sind Gonadotropin-abhängig.

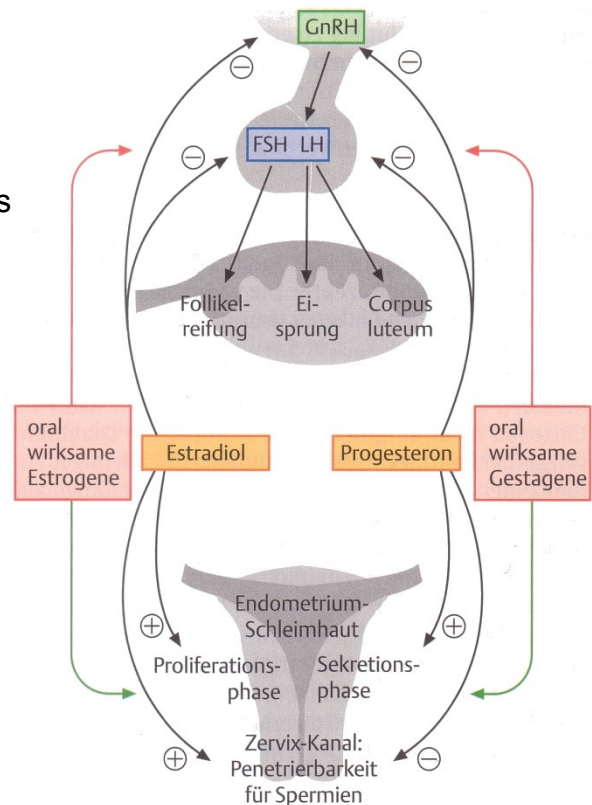


Abb.14: Wirkung oral zugeführter Östrogene und Gestagene

(Hein/Lüllmann/Mohr 2006)

Um nach dem zyklusgerechten Absetzen des Östrogens eine Blutung zu erzeugen, muss zusätzlich ein Gestagen eingenommen werden, dessen Einnahme anschließend unterbrochen wird. Außerdem kann durch die zusätzliche Gestagengabe verhindert werden, dass es, wie es bei einer alleinigen und längeren Gabe von Östrogenen der Fall ist, zu einem erhöhten Risiko für Endometrium-Karzinome kommt (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 401f).

4.2.2 Unterschiedliche per os Präparate

Kombinationspräparate

Einphasen- oder Simultanpräparate sind dadurch gekennzeichnet, dass während des gesamten Behandlungszyklus, also dem 1. bis zum 21. oder 22. Tag sowohl ein Östrogen als auch ein Gestagen gleichzeitig eingenommen werden. Es gibt aber Unterschiede im Dosierungsverhältnis:

Bei „Einstufenpräparaten“ wird es über den ganzen Zeitraum hinweg konstant gehalten. Hier gibt es auch das Pflaster oder den Vaginalring als Applikationsform.

Bei „Zweistufenpräparaten“ wird die Dosierung des Gestagens einmalig in der Mitte des Zyklus angehoben oder die Gestagen Dosierung wird in zwei Schritten gesteigert, wie es beim „Dreistufenpräparat“ der Fall ist.

Zweiphasen- oder Sequenzpräparate beginnen mit einer reinen Östrogeneinnahme und erst in der Mitte des Zyklus oder etwas früher wird ein Gestagen hinzugefügt. Diese Präparate sind aber heute kaum noch gebräuchlich.

Gemeinsam ist all diesen Kombinationspräparaten, dass die Einnahme zyklusgerecht unterbrochen werden muss, um eine Abbruchblutung zu erhalten.

Üblicherweise besteht die Östrogenkomponente aus Ethinylestradiol (Strukturformel siehe Kapitel 4.1.3). Die Gestagenkomponente wird stärker variiert, jedoch finden bei oralen Kontrazeptiva meist Ethinyltestosteron-Derivate Verwendung.

Monopräparate

Auch die alleinige Zufuhr von Gestagen kontinuierlich und in niedriger täglicher Dosis wirkt kontrazeptiv.

Diese Form der Verhütung hat aber einige entscheidende Nachteile: Wegen der kontinuierlichen Einnahme ohne zyklische Unterbrechung treten Blutungen in unterschiedlichen Intervallen auf und können sich über längere Zeit hinziehen. Es ist also keine wirkliche Zykluskontrolle möglich. Außerdem muss sie extrem genau immer zur selben Tageszeit eingenommen werden, weil sich sonst die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft beträchtlich erhöht. Zusammenfassend muss gesagt werden, dass der kontrazeptive Schutz geringer ist, als bei Kombinationspräparaten (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 402).

4.2.3 Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva

Resumee der „Mutter der Pille“

Die ersten klinischen Studien, die in Puerto Rico, Mexiko und Los Angeles, durchgeführt wurden, sowie das mediale Echo darauf, konzentrierten sich in erster Linie auf die Wirksamkeit und auf die kurzfristigen Nebenwirkungen, sowie auf die Beantwortung der Frage, ob nach dem Absetzen der Pille erneute Fruchtbarkeit gegeben war.

Erst in späteren Jahren, hat sich die Aufmerksamkeit auf die langfristige Sicherheit verlagert, als es in das Bewusstsein der Bevölkerung vordrang, dass im Grunde gesunde Menschen jahrelang ein starkes Hormon einnehmen.

Anfang der 1960er Jahre gab es erste veröffentlichte Berichte über ernste Blutgerinnsel und einige Todesfälle. Da es sich aber im Vergleich zur Anzahl der Frauen, welche die Pille nahmen, um eine geringe Zahl handelte und Vergleichsdaten zum Auftreten ernster Thrombosen und Embolien unter jungen Amerikanerinnen, die die Pille nicht nahmen fehlten, wurden diese Vorwürfe schnell relativiert. Dennoch war die Debatte über ernste Nebenwirkungen damit nicht vom Tisch.

Mit den kardiovaskulären Risiken der Pille von heute können die Resultate von damals sowieso nicht verglichen werden, denn es wurde in umfangreichen Studien festgestellt, dass die östrogene Komponente der Pille die Hauptschuld daran trug. Infolge dessen wurde die Östrogendosis beträchtlich reduziert und sogar ihre Zusammensetzung verändert.

An dieser Stelle muss gesagt werden, dass die Food and Drug Administration zur der Zeit, als die Pille zum ersten Mal getestet wurde, gerade einmal eine vorklinische Studie mit 200 Freiwilligen verlangte bevor die Vertriebszulassung erteilt wurde. Das ist auch ein Grund, weshalb seltene ernste Nebenwirkungen wie Thrombosen und Embolien bei diesen Studien unmöglich zu erkennen gewesen wären, denn von der Gefahrlosigkeit eines neuen Arzneimittels kann man fast immer erst mit Sicherheit sprechen, wenn es bereits auf dem Markt ist (vgl. Djerassi 1992, S. 178ff).

„Die Pille“ ist inzwischen eines der am intensivsten geprüften Arzneimittel der modernen Medizin (vgl. Djerassi 1992, S. 183) und trotzdem kann über einige Nebenwirkungen, die mit ihrer Einnahme in Verbindung gebracht werden, noch immer keine eindeutige Aussage gemacht werden, wie etwa ob eine langfristige Einnahme die Gefahr von Brustkrebs erhöht, wie es in den 1970er Jahren zur Debatte stand. Der Grund dafür ist, dass die Dosierungen sowohl der gestagenen als auch der östrogenen Komponente seit Mitte der 70er Jahre kontinuierlich reduziert wurden und die Induktionszeiten für Tumore aber in Jahren und Jahrzehnten gemessen werden. Deswegen sagen Langzeitstudien nur etwas über die potentielle Wirkung der Pille von gestern aus (vgl. Djerassi 1992, S. 189f).

Allgemeine Datenlage

In Folge langjähriger Beobachtungen kann gesagt werden, dass, bezogen auf die Anzahl der „Pillenkonsumentinnen“, wesentliche Gesundheitsschäden selten entstehen.

Eine Begründung dafür ist, dass das Prinzip der hormonellen Kontrazeption darin besteht, die körpereigene Hormonproduktion durch eine Zufuhr von außen zu ersetzen. Genauso können aber etwaige Nebenwirkungen hier ihren Ursprung haben:

Zum einen ist es möglich, dass die individuelle Hormonproduktion hinsichtlich ihrer Menge und des zyklusabhängigen Zeitverlaufs nicht genügend imitiert werden kann, dass also eine Hormondosierung, die auch für „unempfindliche“ Frauen ausreichend sicher ist, für die Mehrheit der Frauen eine Überdosierung darstellen kann

Zum anderen sind die verwendeten, auch oral-wirksamen Derivate nicht mit den natürlichen Hormonen identisch, was die Möglichkeit offen lässt, dass geringe Wirkunterschiede bestehen könnten (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S 402).

Minderschwere Nebenwirkungen

Das vermehrte Auftreten von Gallenblasenerkrankungen kann auf die erhöhte Neigung zur Bildung von Cholesterinsteinen zurückgeführt werden, die in Folge der Einnahme oraler Kontrazeptiva entsteht. Auch eine gewisse Beeinträchtigung der Leberfunktion und eine Steigerung des Blutdrucks, besonders wenn schon zuvor erhöhter Blutdruck bestand, sowie ein Anstieg des Plasma-Lipid-Spiegels können auftreten (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 403).

Die vermehrte Retention von Natrium und in weiterer Folge auch Wasser kann zur Ödembildung führen und wird durch die Östrogenkomponente im Präparat verursacht (vgl. Hein L. 2007, S.394). In weniger als 10% der Fälle kommt es durch die Verwendung von Kombinationspräparaten zu Durchbruchblutungen, also einer Blutung außerhalb der Menstruation (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 399).

Thromboembolie

Durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva wird das Risiko für tiefe Venenthrombosen und Embolien erhöht.

Die am häufigsten vorkommende genetische Einzelursache für Thrombophilie ist eine Mutation im Faktor V-Gen. Dadurch kommt es zu einer Resistenz gegen das aktivierte Protein C, der sogenannten aPC-Resistenz.

Bei ungefähr 80% der aPC-resistenten Patienten liegt die Ursache dafür in der Faktor-V-Leiden-Mutation. Es handelt sich dabei um eine Punktmutation, bei der Arginin an Position 506 durch Glutamin ersetzt ist, also zu einem Austausch der Aminosäuren in der Spaltregion des aktvierten Faktor V führt. Das ist die Ursache dafür, dass der Faktor V, durch das Protein C nicht gespalten werden kann und weiter aktiv bleibt. Als Resultat kommt es zu einer erhöhten Thromboseneigung, die bei einer heterozygoten Ausprägung dieser Mutation um ein sieben-faches und bei homozygoter Form sogar um ein 80-faches erhöht ist.

Bei Frauen, die in Folge einer Mutation des Faktor V ohnehin schon eine herabgesetzte Spaltbarkeit durch das Protein C haben ist die Gefährdung bei gleichzeitiger Einnahme der Pille um ein Vielfaches höher (vgl. Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 402 & Schön 2006, <http://www.labmed.at/medinfo/medinfo%20schwerpunkte/08%20FV%20II.pdf> Stand: 16.07.2009 & Bertina et al. 1994 in Leman 2002, <http://www.gbu-net.de/apcres.htm> Stand: 16.07.2009).

Neoplastische Erkrankungen

Es gibt keine eindeutigen Aussagen darüber, ob durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko für ein Mammakarzinom erhöht ist oder nicht.

In jüngsten Untersuchungen, konnte festgestellt werden, dass sich entgegen den Ergebnissen früherer Studien, die mit den Pillen der ersten Generation durchgeführt wurden und infolge lang dauernder Einnahme (zehn Jahre und mehr) sowie frühem Beginn (ab dem 16. Lebensjahr), ein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigten, bei Einnahme moderner, niedriger dosierter Pillen kein erhöhtes Risiko feststellen lässt (vgl. Österreichische Krebshilfe und Krebsgesellschaft. <http://www.krebshilfe.net/information/vorsorge/frauen/diepille.shtm> Stand: 16.07.2009).

Das Risiko für ein Ovarialkarzinom und Endometriumkarzinom wird auf jeden Fall bereits nach sechs-monatiger Einnahme verringert und sinkt vor allem beim Ovarialkarzinom durch längere Einnahme beträchtlich (vgl Hein/Lüllmann/Mohr 2006, S. 403 & Österreichische Krebshilfe und Krebsgesellschaft.

<http://www.krebshilfe.net/information/vorsorge/frauen/diepille.shtm> Stand: 16.07.2009).

Zusammenfassung

Um das komplexe Zusammen- und Wechselspiel der verschiedenen Abläufe, die den weiblichen Zyklus regeln und somit Ansatzpunkt für die hormonelle Kontrazeption sind zu verstehen, muss dieser Sachverhalt in einem größeren Zusammenhang betrachtet werden:

Hormone sind Signal- und Botenstoffe, die ähnlich wie das Immun- und Nervensystem die Kommunikation zwischen Zellen und Organen ermöglichen und auf diesem Wege die biologischen Abläufe im Körper, sowie das Verhalten und die Empfindungen der Menschen maßgeblich beeinflussen (vgl. Huch R. 2007, S. 238).

Die weiblichen Sexualhormone, allesamt Steroidhormone, erfüllen im Sinne dieser Aufgaben auch die Regelung des weiblichen Zyklus.

Die Muttersubstanz aller Steroidhormone ist das Cholesterin. Es entsteht vor allem in der Leber über mehrere Zwischenstufen aus Acetyl-Coenzym-A. Durch Lipoproteine wird es zu den endokrinen Drüsen transportiert. Aber auch in der Nebenniere kann Cholesterin synthetisiert werden (vgl. Silbernagl S. 2003, S. 294). Die Plazenta hingegen, kann im Gegensatz zu anderen endokrinen Organen die Hormone Progesteron und Östrogene nur produzieren, wenn sie die entsprechenden Vorstufen also Cholesterin beziehungsweise Androgene aus der mütterlichen oder fetalen Nebennierenrinde zugeliefert bekommt (vgl. Silbernagl S. 2003, S. 294 u. 304).

Meine Arbeit legt den Schwerpunkt auf die Östrogene, doch wird bei näherer Betrachtung dieses Themas schnell klar, dass es nicht möglich ist, diese Hormone isoliert zu betrachten und trotzdem die ganze Bandbreite ihres Wirkspektrums abzudecken. Deshalb müssen auch andere Hormone, die an der Regelung des weiblichen Zyklus maßgeblich beteiligt sind, in diesem Zusammenhang in ihrer Wirkweise beschrieben werden.

Östrogene sind Steroidhormone mit 18 Kohlenstoffatomen und werden vor allem aus dem 17-Ketosteroid Androstendion zum Teil über Testosteron gebildet (siehe auch Kapitel 1.2 Biosynthese der Steroidhormone)

Das wichtigste Östrogen ist Östradiol, aber auch Östron und Östriol haben eine, wenn auch schwächere Wirksamkeit (vgl. Silbernagl S. 2003, S. 302).

Wichtig zu erwähnen ist, dass oral aufgenommenes Östradiol praktisch wirkungslos ist, da es schon bei der ersten Leberpassage weitgehend aus dem Blut entfernt wird.

Deshalb müssen Östrogene, die oral wirksam sein sollen, einen etwas differenzierten chemischen Aufbau vorweisen (vgl. Silbernagl S. 2003, S. 302).

Die wichtigsten Aufgaben der Östrogene, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, sind im Folgenden kurz aufgezählt. Ähnlich wie die Androgene für die männliche Geschlechtsentwicklung, sind die Östrogene für die weibliche zuständig.

Außerdem steht die Wirkung von Östrogenen und Progesteron in starkem Zusammenhang. So antagonisiert Progesteron zwar einerseits viele Östrogenwirkungen, andererseits ist für die optimale Wirkung von Progesteron oft ein vorbereitender Einfluss von Östrogenen notwendig: Progesteron fördert nach vorangegangenem Östrogeneinfluss das Wachstum der Uterusmuskulatur und bewirkt den drüsigen Umbau der Uterusschleimhaut, welche unter Östrogeneinfluss aufgebaut wurde (vgl. Silbernagl S. 2003, S.302f).

Während des Menstruationszyklus fördern die Östrogene die Follikelreifung im Ovar, des weiteren kommt es unter ihrem Einfluss zur Proliferation der Uterusschleimhaut und sie verstärken die Kontraktion der Uterusmuskulatur.

In der Vagina führen Östrogene zu einer Verdickung der Schleimhaut und vermehrter Abstoßung glykogenhaltiger Epithelzellen. Der Umbau und die Veränderung der Konsistenz dieses Schleimes bewirken vor allem am Ovulationstermin, dass die Wanderung der Spermien gefördert und ihre Überlebenszeit erhöht wird.

Eine weitere wichtige Aufgabe wird den Östrogenen während des Befruchtungsvorgangs zu teil, weil sie die Spermien auf das Eindringen in die Eihülle vorbereiten und die Wanderungsgeschwindigkeit des Eies durch den Eileiter regeln (vgl. Bartels R. 2004, S. 338 u Huch R. 2007, S. 422 u Silbernagl S. 2003, S.302).

Auf, die „Mutter der Pille“, wie sich Carl Djerassi selber nennt (vgl. Djerassi C. 1992, S. 80), übten die Steroidhormone schon in sehr jungen Jahren eine große Faszination aus. Und auch für den Großteil der in der Wissenschaft tätigen Chemiker, gab es in den 1940er Jahren, ein zentrales Thema: die Totalsynthese von Steroidhormonen (vgl. Djerassi C. 1992, S. 41ff). Die wissenschaftliche Revolution, welche die Erfindung „der Pille“ darstellte, die ihm und seinem Forscherteam gelang, geschah in einem Forschungslabor eines kleinen Pharmakonzerns in Mexiko (vgl. Djerassi C. 1992, S. 46ff) wobei es sich keinesfalls um einen Geniestreich kurzweiliger Stunden handelte, sondern ein durchaus langwieriges und auch über Umwege zustande gekommenes Forschungsprojekt, welches ohne Erkenntnisse aus

vorangegangenen Forschungen auf diesem Gebiet wahrscheinlich nicht zu diesem Ergebnis gekommen wäre (vgl. Djerassi C. 1992, S. 86ff).

Trotzdem hätte Djerassi nicht in seinen kühnsten Träumen geglaubt, dass diese Substanz eines Tages der aktive gestagene Bestandteil fast der Hälfte aller weltweit benutzten oralen Kontrazeptiva werden würde (vgl. Djerassi C. 1992, S. 89ff).

Heute ist „die Pille“, das am häufigsten verwendete hormonelle per os Kontrazeptivum, das wegen seiner Wirkweise, Erforschtheit und damit Sicherheit unangefochten an erster Stelle steht (vgl. Dejerassi C. 1992, S. 183).

Durch die Einnahme eines Östrogens ist es möglich, eine hormonelle Konzeptionsverhütung durchzuführen. Dies beruht auf einem negativen Rückkoppelungsmechanismus bei dem die Östrogenzufuhr die FSH-Inkretion unterdrückt. Daraufhin kann keine Eireifung und kein Eisprung eintreten, denn diese sind Gonadotropin-abhängig.

Um nach dem zyklusgerechten Absetzen des Östrogens eine Blutung zu erzeugen, muss zusätzlich ein Gestagen eingenommen werden, dessen Einnahme anschließend unterbrochen wird. Außerdem kann durch die zusätzliche Gestagengabe verhindert werden, dass es, wie bei einer alleinigen und längeren Gabe von Östrogenen, zu einem erhöhten Risiko für Endometrium-Karzinome kommt (vgl. Hein L. 2007, S. 401f).

Auf dem Markt sind inzwischen viele verschiedene Kombinationspräparate erhältlich, die sich zwar von der grundlegenden Wirkung nicht unterscheiden, hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums, den positiven als auch negativen, aber sowohl Unterschiede aufweisen.

Im Allgemeinen kann aber, auch auf Grund der langjährigen Erforschung der Wirkungsweise, sowie der großen Anzahl der Konsumentinnen, gesagt werden, dass wesentliche Gesundheitsschäden sehr selten sind (vgl. Hein L. 2007, S 402).

Die Thromboembolie, deren Risiko vor allem durch die Kombination, einer Faktor-V-Leiden-Mutation mit der Einnahme der Pille stark erhöht ist, stellt die gefährlichste Nebenwirkung dar (vgl. Hein L. 2007, S. 402; Schön H. J: 2006, <http://www.labmed.at/medinfo/medinfo%20schwerpunkte/08%20FV%20II.pdf> Stand: 16.07.2009; Bertina R. M: et al. 1994 in Leman 2002, <http://www.gbu-net.de/apcres.htm> Stand: 16.07.2009).

Im Zusammenhang mit Krebserkrankungen, kann die Einnahme der Pille über längere Zeit hingegen einen sehr positiven Effekt haben und zwar eine starke

Reduktion des Risikos an einem Endometrium oder Mammakarzinom zu erkranken
(vgl. Hein L. 2007, S. 403; Österreichische Krebshilfe und Krebsgesellschaft.
<http://www.krebshilfe.net/information/vorsorge/frauen/diepille.shtm> Stand: 16.07.
2009).

Schlussfolgerung

Ich habe dieser Arbeit die Frage vorangestellt, ob angesichts der vielen Vorteile, die die Erfindung „der Pille“ mit sich gebracht hat, die Nachteile und Nebenwirkungen verharmlost werden?

Ich beantworte diese Frage mit einem klaren Nein.

Nach der anfänglichen Euphorie hatte es „die Pille“ zwei Jahrzehnte später gar nicht mehr so leicht: Zum einen gab es in den USA inzwischen die Vorschrift für extrem strenge toxikologische Tierversuche (deren Sinnhaftigkeit wegen der stark abweichenden Wirkung steroidaler Sexualhormone bei unterschiedlichen Spezies aber in Frage zu stellen ist (vgl. Djerassi C. 1992, S. 194)), außerdem wurde diese Form der Empfängnisverhütung, in Folge eines Prozesses, vom amerikanischen Kongress mit einem sehr schlechten Image bedacht und immer wieder von der Presse ausgeschlachtet. Nicht unerwähnt soll an dieser Stelle auch der prozessfreudige Charakter der amerikanischen Gesellschaft bleiben, der so manchem Pharmakonzern nicht wenig abverlangte.

Diese Situation führte zwar einerseits dazu, dass „die Pille“ heute zu den am genauesten erforschten Arzneimitteln gehört, andererseits sind das auch die Gründe, wieso sich im Laufe der folgenden Jahrzehnte und andauernd bis heute, immer mehr Pharmakonzerne aus der Forschung und Entwicklung der Empfängnisverhütung zurückgezogen haben (vgl. Djerassi C. 1992, S. 478ff).

Die Folge davon ist, dass die Kontrazeptivaforschung schon längst in ganz neue, noch utopisch klingende Welten vorgedrungen sein könnte, hätte sie auch weiterhin das Interesse und damit auch die nötigen Finanzmittel der Pharmakonzerne (vgl. Djerassi C. 1992, S. 501).

Meine persönliche Schlussfolgerung zu diesem Thema ist, dass es angesichts der Komplexität der Vorgänge in unserem Körper zwar vielleicht zu viel verlangt wäre, dass sich jede junge Frau genau damit auseinandersetzt, doch es wäre sicher hilfreich und würde auch das Verständnis für den eigenen Körper erhöhen, wenn sie dies zumindest ansatzweise in Betracht ziehen würde. Außerdem erscheint es mir so, dass vielen jungen Mädchen nicht bewusst ist, dass es sich bei der Einnahme „der Pille“ nicht um ein tägliches Lutschbonbon handelt sondern um ein Medikament, das auch seine Nebenwirkungen hat.

Literaturverzeichnis

Bartels H. / Bartels R (2007): In: Jürgens K. D. (Hrsg.): Physiologie. Lehrbuch der Funktionen des menschlichen Körpers. 7., überarbeitete Auflage. München: Elsevier GmbH

Bertina R.M. et al. (1994): Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated Protein C. In: Nature, Vol. 369, S. 64-67. In: Leman (2002): Thromoserisiko und orale Kontrazeption – Mutationsanalyse des Faktor V-Gens. In: <http://www.gbu-net.de/apcres.htm> Stand 16.07.09

Beubler E. (2007): Kompendium der Pharmakologie. Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis, 2. Auflage. Wien: Springer Verlag

Carl Djerassi – Kurzbiografie. In: <http://www.djerassi.com/germannews2/bio.html>. Autor: o.A. Stand: 11.08.2009.

Djerassi C. (1992): Die Mutter der Pille. Eine Autobiographie. Aus dem Amerikanischen von Mössner U. M., Zürich: Haffmans Verlag AG

Hein L. / Lüllmann H. / Mohr K. (2006): Organ- und Funktionssystem bezogene Pharmakologie. In: Hein L. / Lüllmann H. / Mohr K.: Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker, 16., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Huch R.(2007): Das Hormonsystem. In: Huch.R. / Jürgens K. D. (Hrsg.): Mensch, Körper, Krankheit. Anatomie, Physiologie, Krankheitsbilder. Lehrbuch und Atlas für die Berufe im Gesundheitswesen, 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. München: Elsevier GmbH, S. 237 – S. 250

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 und 3: Huch R. (2007): Geschlechtsorgane und Sexualität. In: Huch.R./ Jürgens K. D. (Hrsg.): Mensch, Körper, Krankheit. Anatomie, Physiologie, Krankheitsbilder. Lehrbuch und Atlas für die Berufe im Gesundheitswesen, 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. München: Elsevier GmbH, S. 413 – 432

Abb. 2 und 4: Silbernagl S./ Despopoulos A. (2003): Taschenatlas der Physiologie, 6. korrigierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Abb. 5, 6, 7, 8, 9 und 10: Djerassi C. (1992): Die Mutter der Pille. Eine Autobiographie. Aus dem Amerikanischen von Mössner U. M., Zürich: Haffmans Verlag AG

Abb. 11, 12, 13 und 14: Hein L. / Lüllmann H. / Mohr K. (2006): Organ- und Funktionssystem bezogene Pharmakologie. In: Hein L. / Lüllmann H. / Mohr K.: Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker, 16., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Glossar

Abbruchblutung	Auftreten einer uterinen Blutung in weiterer Folge, Abstoßung des Endometriums (Lamina functionalis) durch Absinken der Östrogen- und/oder Progesteronkonzentration (sog. Hormonentzugsblutung). Im weitesten Sinne stellt die Menstruation eine physiologische Abbruchblutung dar.
Acetyl-Coenzym-A	ist ein Derivat der Essigsäure, bei dem der Essigsäurerest energiereich an die freie SH-Gruppe des Coenzym A gebunden ist. Acetyl-CoA ist ein sehr reaktiver Thioester, der als universelles Zwischenprodukt bei zahlreichen Biosynthesen das C2-Bruchstück (Acetylrest) liefert
ACTH	Abkürzung für adrenocorticotropes Hormon; im Hypophysenvorderlappen aus Proopiomelanocortin gebildetes Proteohormon; Stimulation von Synthese u. Freisetzung durch CRH, Kälte u. Stress (Adrenalin), Hemmung durch hohe Glukokortikoidspiegel im Serum (negativer Feedback-Mechanismus), zirkadianer Rhythmus (höchste Werte am Morgen); Wirkung: Stimulation der Synthese v. a. der Glukokortikoide in der Nebennierenrinde; Steigerung der Lipolyse und somit indirekt der Insulinausschüttung
Apoptose	Zelluntergang, der im Gegensatz zur Nekrose durch genetische Informationen der betroffenen Zelle selbst ausgelöst und reguliert wird
CRH	Abkürzung für Corticotropin-releasing-Hormon; im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gebildetes Peptidhormon (41 Aminosäuren); es stimuliert im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Freisetzung von ACTH
CRH	Corticoliberin; Wird in der Plazenta gebildet und hat eine Schlüsselrolle bei der hormonalen Regelung der Geburt: seine Konzentration im mütterlichen Blut steigt ab der 12. SS-Woche exponentiell an. Das Tempo der Zunahme bestimmt die Dauer der Schwangerschaft.
Durchbruchblutung	Sie ist von der Menstruation und Abbruchblutung abzugrenzen. Es handelt sich um eine uterine Blutung, die in unterschiedlicher Stärke auftreten kann und infolge eines relativen Hormonmangels entsteht: aufgrund der Diskrepanz zw. steigendem Östrogenbedarf des Endometriums u. dem endogenen od. exogenen Angebot (z. B. bei hormonaler Kontrazeption). Schwächere Blutungen werden auch als Schmierblutungen bezeichnet.
Dopamin	physiologisches Katecholamin und biosynthetische Vorstufe von Noradrenalin, Adrenalin und Melaninen

FSH	<p>follikelstimulierendes Hormon; in basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildetes Gonadotropin; Steuerung der pulsatilen Freisetzung durch GnRH; Hemmung der FSH-Sekretion durch Inhibine, Wirkung: Regulation des Menstruationszyklus (zus. mit Estradiol und Progesteron); zyklische Ausschüttung fördert Granulosazellwachstum im Tertiärfollikel sowie Glykolyse u. Proteinbiosynthese im Ovar.</p>
GH	<p>(engl.) human growth hormone auch somatotropes Hormon; im Hypophysenvorderlappen gebildetes artspezifisches Peptidhormon; dessen Bildung und Sekretion die Releasing-Hormone GH-RH und Somatostatin regulieren</p>
GH-RH	<p>Peptidhormon des Hypothalamus, das Biosynthese u. Sekretion von GH-RH stimuliert</p>
HCG	<p>humanes Choriongonadotropin; zunächst von der Blastozyste und später vom Synzytiotrophoblasten der Plazenta gebildet und pulsatil sezerniert wird (Maximum im 2.–3. Schwangerschaftsmonat); Funktion: Stimulation der Progesteronsekretion des Corpus luteum in der Schwangerschaft, bis diese von der Plazenta übernommen wird; thyreotrope Wirkung; Hemmung der Prostaglandinsynthese im Endometrium; Stimulation der Leydig-Zwischenzellen des fetalen Hodens u. Regulation der Testosteronproduktion; Aktivierung der fetalen Nebennierenrinde, der qualitative immunologische Nachweis im Harn dient als Schwangerschaftstest; erhöhte HCG-Werte im Blut bei Mehrlingsschwangerschaft</p>
HDL	<p>high density lipoproteins; Transport von Cholesterol aus peripheren Zellen in die Leber; erhöhtem HDL wird ein protektiver Effekt bzgl. des Arterioskleroserisikos zugeschrieben</p>
Heterozygot	<p>Bezeichnung für Individuen, bei denen derselbe Genlocus auf homologen Chromosomen durch 2 verschiedene Allele besetzt ist. Die Ausprägung der Merkmale erfolgt je nach Vererbungsmodus (dominant-rezessiv, kodominant, unvollständig dominant) unterschiedlich.</p>
Homozygot	<p>Bezeichnung für Individuen, bei denen für ein Erbmerkmal die Allele eines Genpaares oder genetischen Markers vollkommen gleichartig sind</p>
HPL	<p>human placental lactogen oder Plazentalaktogen; Wird in den Synzytiotrophoblasten der Plazenta gebildet und die HPL-Serumkonzistenz korreliert mit deren Menge. Funktion: wahrscheinl. Mobilisierung von mütterlicher Glukose, Fettsäuren und Ketonkörpern zur Versorgung des Fetus sowie mammo- und laktotrope Effekte. Maß für Plazentafunktion; zum Nachw. von Plazentainsuffizienz, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und intrauteriner Wachstumsretardierung kaum noch verwendet.</p>
Hydroxylierung	<p>Einführung einer oder mehrerer OH-Gruppen in eine org. Verbindung</p>
LDL	<p>low density lipoproteins; Transport von Cholesterol (v. a. in veresterter Form) in periphere Zellen</p>

LH	luteinisierendes Hormon; in basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildetes Gonadotropin; Kontrolle der Ausschüttung durch GnRH sowie Östradiol und Progesteron; Hemmung der Sekretion durch erhöhte Prolaktinspiegel; Wirkung: (über Hormon-Rezeptoren an Interstitialzellen der Keimdrüsen) Auslösung von Follikelreifung und Ovulation; Entwicklung und Funktion des Corpus luteum (Synthese von Östrogenen u. Progesteron)
Oxytocin	cyclisches Nonapeptidhormon, das im Hypothalamus gebildet, im Hypophysenhinterlappen gespeichert und durch Reizung der Genitalorgane, durch deren Dehnung bei der Geburt, durch den Saugakt beim Stillen sowie durch visuelle und olfaktorische Reize ausgeschüttet wird; Wirkung: Kontraktion der glatten Muskulatur von Uterus und Milchdrüse (Milchejektion); Östrogene erhöhen die Uterusempfindlichkeit gegenüber Oxytocin., Gestagene senken sie; in der Schwangerschaft ist die Uterusempfindlichkeit gegenüber Oxytocin. sehr gering, kurz vor, während und nach der Geburt sehr hoch
Prolaktin	in azidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildetes monomeres Gonadotropin Regulation durch Releasing-Hormone (PRL-RH u. PRL-IH); verstärkte Bildung ab 8. SSW u. in Stillzeit
Promotor	DNA-Sequenz eines Gens, die den Transkriptionsinitiationskomplex (TATA-Box) sowie alle zur Regulation der Transkription notwendigen Erkennungs- bzw. Bindungsregionen für spezielle und generelle Transkriptionsfaktoren enthält
Transkription	Übertragung der in der DNA gespeicherten, genetischen Information in RNA, die von RNA-Polymerasen katalysiert wird
Transkriptionsfaktor	Proteine (selten RNA), die durch Interaktion mit Regulatorsequenzen die Transkription beeinflussen und somit die differentielle Genaktivität steuern
Translation	Übersetzung der genetischen Information einer mRNA in eine Polypeptidkette. Sie findet im Rahmen der Proteinbiosynthese an den Ribosomen statt: jedes Codon der reifen mRNA wird dabei mit Hilfe von tRNA in eine der 20 proteinogenen Aminosäuren übersetzt.
TRH	Abkürzung für (engl.) thyrotropin-releasing hormone; Releasing-Hormon, das v. a. die Freisetzung von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen stimuliert
TSH	Abkürzung für Thyroidea stimulierendes Hormon; von den basophilen Betazellen des Hypophysenvorderlappens sezerniertes Glykoproteinormon
VLDL	very low density lipoproteins; Transport der endogenen Triglyceride; nach Abgabe von Fettsäuren Übergang in IDL u. LDL