

## Zur Frage der Nidationshemmung oraler Kontrazeptiva\*

### Einleitung

Ziemlich genau vor 50 Jahren haben die US-Forscher C. DJERASSI und G. D. SEARLE unabhängig voneinander die ersten oral verabreichbaren künstlichen Progestagene – Norethisteron bzw. Norethynodrel – hergestellt. Ihre erstmalige Verwendung zur Empfängnisverhütung wird Gregory PINCUS zugeschrieben. Die erste „Pille“ mit dem Namen „Enovid“ kam in den USA im Juni 1960 auf den Markt. 1964 folgte Ethinyl-Östradiol, das als Östrogenkomponente bis heute hauptsächlich in Kombinationspillen Verwendung findet. Wenig später erschien das erste hochpotente Progestagen der 2. Generation – Norgestrel, das ebenfalls noch heute Standard ist. Eine dritte, nur wenig verbesserte Generation folgte 1984 mit dem Gestoden und Norgestimat.

Abgesehen davon, dass der Einsatz hormoneller Kontrazeption im Einzelfall eine Frage der Klugheit sein kann, sind die positiven Wirkungen der Hormone bei verschiedenen Krankheitsbildern, wie z. B. Endometriose, Hypermenorrhoe oder Hautakne, unbestritten. In diesen Fällen stellt die Empfängnisverhütung eine zusätzliche Nebenwirkung dar. Beim therapeutischen Einsatz der „Pille“ stellt sich daher die Frage, auf welche Weise die kontrazeptive Wirkung zustande kommt.

### Drei Wirkungen hormoneller Kontrazeptiva

Sehr früh wurde festgestellt, dass hormonelle Kontrazeptiva – Ovulationshemmer, wie sie auch genannt werden – nicht nur den Eisprung unterdrücken (c, siehe Abbildung I) und dadurch die Empfängnis verhindern. An vorderster Linie steht vielmehr die Fähigkeit der Kombinations-

pille, die Eintrittspforte in die Gebärmutter – den Gebärmutterhals – durch Verfestigung des Gebärmutterhalsschleimes für Samenzellen undurchdringlich (a) zu machen. Ein weiterer Wirkmechanismus der „Pille“ besteht darin, das Eibett – die Gebärmutter Schleimhaut – nachhaltig zu verändern und für die Einnistung eines Keimlings ungeeignet zu machen (b). Bei dieser Teilwirkung wird in Wahrheit nicht die Empfängnis, sondern die Einnistung bereits gezeugten menschlichen Lebens in die Gebärmutter verhindert. Dieser Effekt kommt daher einer frühen Abtreibung gleich.

Falls hormonelle Kontrazeptiva aus therapeutischen Gründen (z. B. Endometriose, Hypermenorrhoe oder Hautakne), oder im Einzelfall aus Klugheitsabwägungen (z. B.

Nonnen in Krisengebieten, die dem Risiko einer Vergewaltigung ausgesetzt sind), eingenommen werden, stellt sich deshalb die Frage, wie relevant diese dritte Teilwirkung der „Pille“ ist. Ein derartiger sog. „nidationshemmender Effekt“ müsste

**Falls hormonelle Kontrazeptiva aus therapeutischen Erwägungen eingenommen werden, stellt sich die Frage, wie relevant ihre nidationshemmende Wirkung ist.**

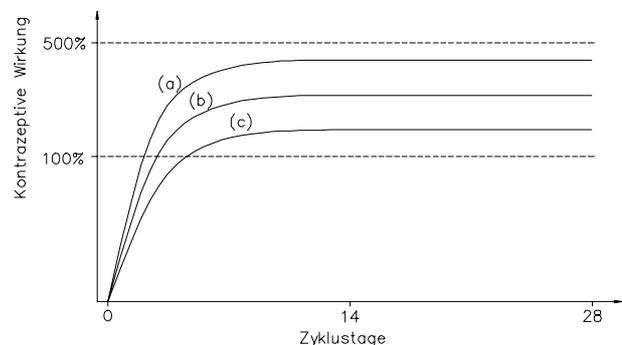


Abbildung I: **Wirkprofil eines oralen Antikonzeptivums:** a) Wirkung auf die Eintrittspforte der Gebärmutter, b) Wirkung auf die Schleimhaut der Gebärmutter, c) Unterdrückung des Eisprungs

ger sog. „nidationshemmender Effekt“ müsste als schwerwiegende Nebenwirkung gelten, welche den Einsatz hormoneller Kontrazeptiva unabhängig von allen anderen ethischen Bedenken auch für den therapeutischen Anwendungsfall verbietet oder zumindest mit strengen Auflagen belegt. Um die Relevanz des nidationshemmenden Effektes abzuschätzen, müssen alle Teilwirkungen, welche zur Verhinderung einer Schwangerschaft beitragen, – die Unterdrückung des Eisprungs, die Wirkung auf den Gebärmutterhals und die Wirkung auf das Eibett – in ihrer Ursächlichkeit gesondert betrachtet werden.

### **Überlagerung der Wirkungen**

Die Reifung der Eizellen in den Ovarien und der Eisprung finden unter dem Einfluss von Hormonen (FSH und LH) der Hirnanhangdrüse (Hypophyse) statt, welche ihrerseits unter der Kontrolle vegetativer Gehirnzentren – dem Hypothalamus – stehen. Die Steroidhormone (Östradiol und Progesteron), die auch künstlich hergestellt werden können und in den Kombinationspillen verwendet werden, entfalten am Eierstock selbst keinerlei Wirkung. Deren natürliche Aufgabe besteht vielmehr darin, die Empfängnisbereitschaft des weiblichen Organismus zu steuern. Im einen Fall schaffen sie die erforderlichen Bedingungen für eine Empfängnis und die Einnistung des Keimlings, im anderen Fall bewirken sie, zum Schutz der eingetretenen Schwangerschaft, die Konzeptionsunmöglichkeit. In diesem Kontext beeinflussen die Hormone auch die übergeordneten Steuerungscentren im Gehirn. Auf diesem Weg der Rückkopplung beeinflussen Steroidhormone auch die Follikelreifung und den Eisprung. Die Ovulationshemmung der Steroidhormone – hauptsächlich der Gestagene – ist daher nur einer der möglichen Effekte. Es muss aber betont werden, dass dieser nicht immer zur Geltung kommt und bei mangelnder Unterdrückung von FSH und LH Durchbruchsovulationen (Eisprung) stattfinden.

Die Empfängnisbereitschaft der Gebärmutter-schleimhaut ist an ein komplexes Zusammenspiel von Östradiol und Progesteron (den hor-

monellen „Wellen“) mit ihren Rezeptoren (den molekularen „Antennen“) in den Empfängerzellen der Schleimhaut gebunden. Die „Antennen“ registrieren und transformieren die hormonellen Signale nicht nur, sondern vermehren – oder vermindern – unter deren Einfluss auch ihre eigene Zahl, und damit verbunden den mehr oder weniger hohen Aufbau der Gebärmutter-schleimhaut. Eine erfolgreiche Nidation verlangt ein sehr exaktes Timing zwischen der Keimesentwicklung auf der einen Seite und der Schleimhautentwicklung in der Gebärmutter auf der anderen. Die Resonanz beider Prozesse beschränkt sich im 28-tägigen weiblichen Zyklus auf wenige Stunden. Schon natürlicherweise wird diese Übereinstimmung in einem Drittel der Fälle verfehlt. Durch die Wirkungen der künstlichen Hormone wird sie aber unmöglich gemacht, weil der prozesshafte Aufbau der Schleimhaut in der Gebärmutter nicht stattfinden konnte. Immer dann also, wenn es Samenzellen gelungen ist, in die Gebärmutter einzudringen und wenn gleichzeitig eine Durchbruchsovulation stattgefunden hat, kommt die nidationshemmende Wirkung der „Pille“ zur Geltung. Das bedeutet, dass bei erfolgter Empfängnis die Schwangerschaft trotzdem ausbleiben wird, weil der Keimling in der Gebärmutter nicht eingenistet werden kann. Zum Glück kann es eine solche Konstellation bei korrekter Medikation und ungestörter Resorption der „Pille“ praktisch nicht geben.

### **Unter welchen Umständen kann die nidationshemmende Wirkung zur Geltung kommen?**

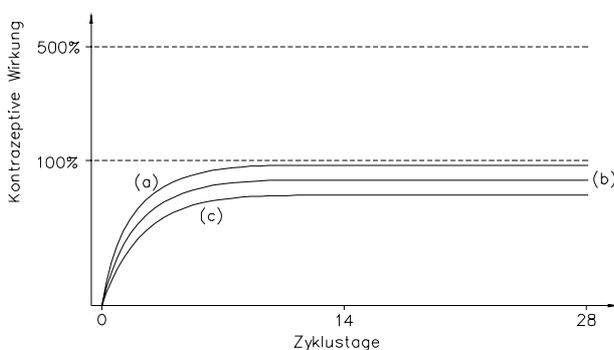
Der Normalfall bei oraler Kontrazeption besteht darin, dass der Eisprung verhindert und der Gebärmutterhals für das Eindringen von Samenzellen verschlossen wird. Eine Empfängnis ist somit unmöglich. Dabei besteht bei gängigen Kombinationspillen für die direkte Wirkung am Gebärmutterhals eine 4- – 5-fache Sicherheitsmarge, für die indirekte Wirkung am Eierstock hingegen nur eine 2- – 2,5-fache Marge. Außerdem wird wie oben erläutert auch die Gebärmutter-schleimhaut für die Einnistung eines Keim-

**Die nidationshemmende Wirkung der „Pille“ bedeutet, dass bei erfolgter Empfängnis die Schwangerschaft trotzdem ausbleibt, weil der Embryo in der Gebärmutter nicht eingenistet werden kann.**

lings ungeeignet. Auch dieser direkte Effekt ist sehr sensitiv (vgl. Abbildung I).

In sehr seltenen Fällen wird die Sicherheitsmarge der Kombinationspille bei regelrechter Einnahme unterschritten. Dies liegt an der sehr komplexen Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Speicherung) und Pharmakodynamik (Verstoffwechselung, Arzneimittelinteraktion, Genetische Faktoren) von Steroidhormonen. Es ist bekannt, dass bei verschiedenen Frauen bzw. bei derselben Frau, aber zu verschiedenen Zeitpunkten, die tatsächliche Wirksamkeit künstlicher Hormone um bis zum zehnfachen differiert. Es kann in diesen Fällen zu Durchbruchovulationen, aber auch zu einer Unwirksamkeit der Gebärmutterhalsschranke kommen. Eine Empfängnis wird möglich. In aller Regel wird in einem solchen Extremfall auch die Entwicklung der Gebärmutter-schleimhaut weitgehend ungestört geblieben sein, sodass die Einnistung eines Keimplings gelingen kann. Wir haben es mit einem klassischen Pillenversagen zu tun, welches, entsprechend dem sog. „Pearl-Index“, in ca. 1/1500 Monatszyklen erwartet werden muss (vgl. Abbildung II).

In der alltäglichen Anwendung hängt die Wirksamkeit der „Pille“ nicht nur von in sorgfältig geplanten Studien erhobenen „harten Fakten“ und von der individuell gegebenen biologischen Variabilität ab, sondern zum allergrößten Teil vom praktischen Umgang der Anwenderinnen mit ihrem Medikament. Der Beipackzettel schreibt



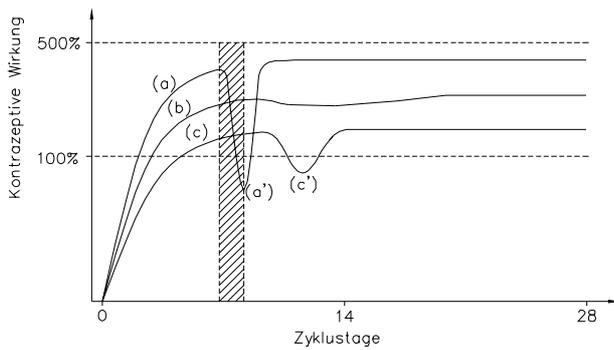
**Abbildung II: Unterschreitung der Sicherheitsmarge der Kombinationspille infolge gestörter Pharmakokinetik**

vor, wie die einzelnen Pillen einzunehmen sind, welche Farbe, wann, wie oft, wie lange usw. Es ist allgemein bekannt, dass die tägliche Anwendung sehr häufig nicht der Vorschrift entspricht. Entsprechende Umfragen und Studien weisen nach, dass in ca. 30% der Zyklen Frauen die vorschriftsgemäße Medikation nicht einhalten, sei es z. B. bedingt durch Reisen, infolge Feierlichkeiten, gleichzeitigen Alkoholkonsums oder wegen Magen-Darm-Erkrankungen oder einfach aus Vergesslichkeit. Auch dass 2 oder 3 Pillen pro Zyklus ausgelassen werden ist keine Seltenheit. Auch dann, wenn statt der täglichen Pilleneinnahme – wie heute zuweilen üblich – wöchentliche Depotpflaster geklebt werden, kommt die vorzeitige Ablösung eines solchen Pflasters immer wieder vor. Was geschieht dabei?

Angesichts der weiten Verbreitung solcher Fälle haben einige Studien mit dem absichtlichen Auslassen von Pillen experimentiert. Dabei zeigte sich, dass eine Pausierung der Medikation bereits nach 36 Stunden die Entriegelung der Gebärmutterhalsschranke zur Folge hat. Samenzellen können also in die Gebärmutter eindringen. Wird die Medikation an bestimmten Tagen während der ersten Zyklushälfte ausgelassen, dann fällt auch die rückkopplende Hemmung der Hypophysenfunktion aus und es kann einige Tage später zu einer Durchbruchovulation kommen. Mithin wird eine Empfängnis möglich. Derart gezeugtem menschlichen Leben wird die Einnistung in die Gebärmutter-schleimhaut mit hoher Wahrscheinlichkeit verwehrt, weil das zuvor falsch zubereitete und danach erneut mit hochpotenten künstlichen Hormonen beschickte Endometrium trotz zirkulierender natürlicher Follikel- und Gelbkörperhormone zu keiner Resonanz mit dem eintreffenden Keimling mehr fähig ist. Die Einnistung des Embryos kann nicht stattfinden. Je komplexer ein raumzeitlicher Prozess, desto unmöglicher seine zeitliche Umkehr. Es folgt mithin der in Abbildung III gezeigte Zustand.

**Normalfall bei oraler Kontrazeption, der darin besteht, dass die Empfängnis unmöglich gemacht wird, hängt von der korrekten Medikation und einer ungestörten Pharmakokinetik ab.**

Aufgrund des ungenügenden Wirkspiegels wird die Ovulation nicht unterdrückt und es kommt zum Eisprung. Die Durchlässigkeit der



**Abbildung III: Wirkprofil der Kombinationspille bei fehlerhafter Einnahme:** (a') Normale Durchlässigkeit der Gebärmutterpforte, (c') Eisprung

Gebärmutterpforte ist ungehindert, sodass eine Befruchtung möglich wird. Ist diese erfolgt, kann der junge Embryo jedoch nicht eingenistet werden, weil die Schleimhaut der Gebärmutter nicht ausreichend vorbereitet wurde. Es kommt in diesem Fall bei erfolgter Befruchtung zu einem Abgang des Keimlings infolge Nidationsunmöglichkeit.

Moralisch gesehen ergibt sich daher bei therapeutischer (nicht antikonzeptiver) Indikation der Kombinationspillen folgende Konsequenz: ihre Verwendung ist bedenkenlos, solange die Einnahmевorschriften strikt eingehalten werden. Kommt es versehentlich zum Auslassen einer Pille oder der Ablösung des Hormonpflasters, dann kann das Risiko einer Nidationshemmung nur dann verhindert werden, wenn die Ehepartner für den Rest des laufenden Zyklus auf geschlechtlichen Verkehr verzichten.

\* Vgl. RELLA W., *Orale Kontrazeptiva und Nidationshemmung: Eine Nachbetrachtung*, Imago Hominis (2003); 10: 251-254 und RELLA W., *Die Wirkungsweise oraler Kontrazeptiva und die Bedeutung ihres nidationshemmenden Effekts*, Imabe-Studie, Wien (1994)

**Impressum:**  
Herausgeber, Verleger, Hersteller: IMABE-Institut  
Redaktion: W. RELLA

Landstraßer Hauptstraße 4/13, A-1030 Wien  
Tel. +43-1-7153592, Fax: +43-1-7153592-4  
E-Mail: [postbox@imabe.org](mailto:postbox@imabe.org)  
Web: <http://www.imabe.org/>

Alle bis jetzt erschienenen Imabe-Infos sind auf unserer Homepage kostenlos abrufbar.