

Karin Meisenbacher



Empfängnisverhütung

**Methoden
Anwendung
Beratung**



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

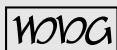
**Meisenbacher
Empfängnisverhütung**

Empfängnisverhütung

Methoden
Anwendung
Beratung

Von
Karin Meisenbacher, Winnenden

Mit 70 Abbildungen, davon 22 vierfarbig,
und 13 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Anschrift der Autorin

Karin Meisenbacher
Hungerbergstraße 82/1
71364 Winnenden

Ein Warenzeichen kann warenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in Der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 3-8047-2220-2

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 2006 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Printed in Germany

Satz: Mediendesign Späth GmbH, Birenbach

Druck: Die Stadtdruckerei, Gebr. Knöllner GmbH & Co. KG, Stuttgart

Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

unter Verwendung eines Fotos von Mauritius, Mittenwald

Vorwort

„Warum schon wieder ein Buch über Empfängnisverhütung?“ wird sich mancher Leser oder manche Leserin vielleicht fragen. „Es gibt doch bereits genügend Literatur zu diesem Thema auf dem Markt!“ Das stimmt wohl. Jedoch sind gerade in den letzten Jahren neue Verfahren oder Darreichungsformen entwickelt worden, die eine Bereicherung des bisherigen Angebotes an Verhütungsmitteln darstellen. Bei den Recherchen zu diesem Buch bin ich auf einige Verhütungsmethoden gestoßen, die mir bis dato völlig unbekannt waren, obwohl ich mich seit Jahren mit dem Thema beschäftige.

Ein weiterer Grund, warum ich mich entschlossen habe, dieses Buch zu verfassen, ist der, dass ich Informationsbedarf bezüglich Fragen der Schwangerschaftsverhütung und Familienplanung festgestellt habe. Das betrifft nicht nur die Kundinnen in öffentlichen Apotheken, sondern auch (angehende) Kolleginnen und Kollegen. In den Tutorenkursen der Landesapothekerkammer Baden-Württemberg für Pharmaziepraktikanten, bei denen ich als Referentin mitgewirkt habe, waren „Frauenthemen“ immer stark nachgefragt, ebenso in den Eingliederungskursen für ausländische und ausgesiedelte ApothekerInnen. Detailfragen zu Pille, Pflaster und Persona® können sehr knifflig sein ... Auch bei den altbekannten oralen Kontrazeptiva hat sich manches geändert. Eine ganze Reihe von Fach- und Gebrauchsinformationen sind in den letzten ein oder zwei Jahren neueren Erkenntnissen angepasst worden. Die neuen Empfehlungen stehen teilweise im Gegensatz zu dem, was noch vor einigen Jahren üblich war.

In diesem Buch habe ich den Versuch unternommen, den aktuellen Wissensstand zum Thema „Verhütung“ zusammenzufassen. Es erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für Anregungen und Kritik bin ich jederzeit dankbar.

Abkürzungsverzeichnis

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CLI	Corpus-luteum-Insuffizienz, Gelbkörperschwäche
E3G	Estron-3-Glucuronid
EEG	Elektroenzephalogramm
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GABA	γ -Aminobuttersäure
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HCG	humanes Choriongonadotropin
HRT	Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy)
KOK	kombiniertes orales Kontrazeptivum
LH	luteinisierendes Hormon
LNG	Levonorgestrel
MPA	Medroxyprogesteronacetat
NETA	Norethisteronenantat
NFP	natürliche Familienplanung
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAP	zytologischer Test nach Dr. Papanicolaou (Krebsabstrich)
PU	Polyurethan
STD	sexuell übertragbare Krankheit/en (sexually transmitted disease/s)
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreoidea-Stimulating-Hormon
TTS	transdermales therapeutisches System („Arzneipflaster“)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZNS	Zentralnervensystem

Inhalt

	Vorwort	I
	Abkürzungsverzeichnis	II
1	Einführung	1
	1.1 Empfängnisverhütung in der Vergangenheit	1
	1.2 Einführung der oralen Kontrazeptiva	4
2	Anatomische und physiologische Grundlagen	5
	2.1 Der weibliche Körper	5
	2.2 Der männliche Körper	17
3	Kriterien für die Wahl der Verhütungsmethode ..	23
	3.1 Pearl-Index	24
4	Hormonelle Verhütungsmethoden	27
	4.1 Orale Kontrazeptiva („Pille“)	27
	4.2 Depot-Gestagene zur Injektion (Dreimonatsspritze)	51
	4.3 Hormonimplantat (Verhütungsstäbchen)	54
	4.4 Hormonspirale (Intrauterinsystem, IUS)	57
	4.5 Verhütungspflaster	61
	4.6 Verhütungsring	64
5	Barrieremethoden	69
	5.1 Diaphragma (Scheidenpessar)	69
	5.2 Portiokappe (Okklusivpessar)	73

5.3	Lea®contraceptivum	78
5.4	Kondom	81
5.5	Frauenkondom	89
6	Chemische Verhütungsmittel	93
6.1	Spermizide Vaginalzäpfchen, Vaginalgele und Vaginalschäume ..	93
6.2	Verhütungsschwamm	97
6.3	Spermienlähmende Gele	99
6.4	Scheidenspülung (Vaginaldusche)	102
7	Intrauterinpressare (IUPs, Spirale)	105
7.1	Wirkstofffreie Spirale	105
7.2	Kupferspirale	107
7.3	Kupferkette (GyneFix®)	116
8	Sterilisation	121
8.1	Juristische Bestimmungen	122
8.2	Kostenübernahme	122
8.3	Sterilisation der Frau (Tubensterilisation)	123
8.4	Sterilisation des Mannes (Vasektomie)	126
9	Natürliche Familienplanung (Zeitwahlmethoden)	131
9.1	Kalendermethode (Knaus-Ogino-Methode)	132
9.2	Temperaturmethode	133
9.3	Schleimstrukturmethode (Billings-Methode, Mucusmethode) ..	145
9.4	Veränderungen des Muttermundes und andere Körperzeichen ..	146
9.5	Symptothermale Methode (Rötzer-Methode)	151
9.6	Hormonmessmethode (Persona®)	157
9.7	Geräte zur Zervixschleimbeobachtung	161
9.8	Zykluscomputer	164
9.9	Verhütungskette (Geburtenkontrollkette)	170
9.10	Stillen	170
9.11	Coitus interruptus („Rückzieher“, „Aufpassen“)	171

10	In Erprobung befindliche Verhütungsmethoden	173
10.1	Gossypol	173
10.2	Nifedipin als Hemmstoff der Kapazitation	173
10.3	Hormonspritze für den Mann	174
10.4	Immunisierung gegenüber GnRH	175
10.5	Verhütungsspray mit Nestoron	176
10.6	Mifepriston als Monatspille	176
10.7	Kohlendioxidgehalt der Ausatemluft	177
10.8	Weitere Forschungsprojekte	178
11	Empfängnisverhütung in speziellen Situationen	179
11.1	Verhütung bei jungen Mädchen	179
11.2	Verhütung in der Stillzeit	180
11.3	Verhütung in den Wechseljahren	181
11.4	Verhütung bei Epileptikerinnen	182
11.5	Verhütung bei geistig Behinderten	189
12	Notfallverhütung	193
12.1	Gestagenpräparate	194
12.2	Kombinationspräparat (Yuzpe-Schema)	199
12.3	„Spirale danach“	201
12.4	Mifepriston als Notfallkontrazeptivum	201
13	Schwangerschaftstests	203
13.1	Geschichte der Schwangerschaftstests	203
13.2	HCG-Produktion in der Schwangerschaft	204
13.3	Funktionsprinzip der Heimschwangerschaftstests	206
13.4	Zuverlässigkeit der Heimschwangerschaftstests	207
	Literatur	209
	Informationsmaterial von Firmen und Organisationen	211

Internetadressen	216
Bildquellennachweis	220
Glossar	221
Sachregister	237

1 Einführung

Heutzutage steht den Frauen – zumindest in den Industrieländern – eine große Auswahl an Verhütungsmethoden zur Verfügung. Die Palette der Möglichkeiten wird in Zukunft noch zunehmen, denn die Forschung steht auch auf diesem Gebiet nicht still. Unsere Mütter und Großmütter hatten es mit der Empfängnisverhütung und Familienplanung deutlich schwerer als heutige Generationen, denn zum einen standen nur wenige und relativ unsichere Methoden zur Verfügung, zum anderen war das Wissen darum mit Tabus und Verboten belegt.

1.1 Empfängnisverhütung in der Vergangenheit

Das Wissen um Verhütungsmethoden in vergangenen Zeiten ist gleichzeitig ein Maß für die Stellung und Wertschätzung der Frau. In manchen Epochen und Kulturen war das Wissen um Methoden der Verhütung, Sterilisation und Abtreibung weit verbreitet und die entsprechenden Methoden leicht zugänglich. Zu anderen Zeiten galt als die hauptsächliche Aufgabe der Frau, möglichst viele Kinder zu gebären. Folgerichtig war die Verbreitung von Kenntnissen über Verhütungstechniken mit hohen Strafen belegt.

Bereits die Juden hatten recht genaue Vorstellungen über den Fruchtbarkeitszyklus der Frau. So heißt es im Alten Testament: „Wenn ein Weib ihres Leibes Blutfluss hat, so soll sie sieben Tage lang als unrein geachtet werden ... wird sie aber rein von ihrem Fluss, so soll sie sieben Tage zählen, danach soll sie rein sein.“ Erst nach einem rituellen Reinigungsbad durfte die Frau wieder Geschlechtsverkehr mit ihrem Mann haben, konnte also geschwängert werden. Wenn man für die durchschnittliche Dauer der Menstruation drei bis fünf Tage annimmt und sieben Tage hinzurechnet, so kommt man auf zehn bis zwölf Tage nach Zyklusbeginn als Zeitraum für eine mögliche Empfängnis. Diese Angaben kommen den heute bekannten Gesetzmäßigkeiten der weiblichen Fruchtbarkeit schon ziemlich nahe!

Auch die alten Griechen wussten, dass eine Frau nur zu bestimmten Zeiten ihres Monatszyklus schwanger werden kann. Soranus von Ephesus, der als der größte Gynäkologe seiner Zeit galt, beschrieb in seinen Schriften neben zahl-

reichen Verhütungsmethoden auch die fruchtbaren und unfruchtbaren Tage im weiblichen Zyklus.

Naturvölker verfügten über zum Teil beachtliche Kenntnisse über die Gesetzmäßigkeiten der Fruchtbarkeit. Sie orientierten sich vor allem an den Mondphasen. Sobald der Mond eine bestimmte Größe erreicht hatte, verzichteten sie auf Geschlechtsverkehr, sofern sie keine Kinder haben wollten. In weiter entwickelter Form wird diese Art der Familienplanung auch heutzutage unter dem Namen „lunaception“ praktiziert. Tatsächlich haben Menstruationszyklus und Mondzyklus viel gemeinsam, nicht nur die Dauer von 28 Tagen. Der Mond wird immer runder, bis er schließlich Kugelgestalt annimmt, dann nimmt er wieder ab und ist schließlich für kurze Zeit gar nicht mehr zu sehen. Ebenso nimmt die Fruchtbarkeit der Frau im Zyklus zu, bis sie ein Maximum erreicht, danach geht sie wieder auf Null zurück. In früheren Zeiten, als es noch kein künstliches Licht gab, sollen alle Frauen zur gleichen Zeit menstruiert haben. Auch heute noch haben manche Frauen ihre Periode regelmäßig bei Neumond. So konnten die Frauen einiger nordamerikanischer Indianerstämme durch Selbstbeobachtung ihre fruchtbaren Tage bestimmen und dieses Wissen gezielt zur Verhütung oder zur Empfängnis eines Wunschkindes einsetzen.

Doch bereits im Altertum kannten die Menschen aktivere Methoden, eine Schwangerschaft zu verhindern. Schon im 16. Jahrhundert v. Chr. vermengten ägyptische Frauen zerriebene Akazienknospen mit Feigen, Honig und Baumwolle und formten daraus Tampons. Die Wirkung dieser Rezeptur lässt sich dadurch erklären, dass das in den Akazienknospen enthaltene Gummi arabicum unter dem Einfluss der Körpertemperatur zu Milchsäure abgebaut wurde – und ein saures Milieu wirkt spermienabtötend.

Im Orient gilt der Granatapfel aufgrund seiner zahlreichen Kerne als Fruchtbarkeitssymbol. Er spielte aber auch eine wichtige Rolle als Verhütungsmittel. Ebenfalls aus dem alten Ägypten stammt die Rezeptur, zerstoßene Granatapfelkerne mit Wachs zu vermischen und daraus Scheidenzäpfchen herzustellen. Das Prinzip dieser Methode: Das Wachs schmolz durch die Körperwärme und verschloss den Muttermund, sodass keine Spermien eindringen konnten. Außerdem enthalten Granatapfelkerne ein natürliches Estrogen, das, ähnlich wie die synthetischen Estrogene in den modernen Antibabypillen, den Eisprung verhindert. Manche Frauen kochten aus der Rinde des Granatapfelbaumes einen Sud und trankten darin Tampons aus Leinen oder Seide. Mit Wasser oder Wein hergestellte Mazerate aus Granatapfelkernen sollten zu Unfruchtbarkeit führen.

Unsere germanischen Ahninnen formten Käppchen aus Bienenwachs, die sie sich über den Muttermund stülpten – Vorläufer der Portiokappe. Um die Verhütungssicherheit zu erhöhen, führten sie oft zusätzlich Substanzen in die Scheide ein, von denen man weiß, dass sie Spermien abtöten oder lähmen können.

Auch Kondome waren bereits im 15. Jahrhundert bekannt. Ursprünglich waren sie als Schutz vor Geschlechtskrankheiten erfunden worden. Die Materialien waren allerdings gewöhnungsbedürftig und unbequem: Schafsdärme, Fischblasen, Ziegenblasen, in Japan dünnes Leder oder Seide, mit Kräuterextrakten getränkte Leinensäckchen. Im 18. Jahrhundert verwendete der berühmte Lebemann Casanova ausgepresste Zitronenhälften, die in die Scheide der Frau eingeführt wurden, als Verhütungsmittel.

Der eigentliche Durchbruch in der Empfängnisverhütung kam aber erst im Jahr 1882 durch den Flensburger Arzt Dr. C. Hasse. Unter seinem Pseudonym Mensinga beschrieb er erstmals das Diaphragma. Es war eines der ersten unschädlichen und zuverlässigen Verhütungsmittel für Frauen, die sich nunmehr nicht mehr allein auf ihren Partner verlassen mussten.

Die Geschichte der Pille

1901	Ludwig Haberlandt weist nach, dass die Menstruation von Hormonen abhängt, die im Gehirn und den Eierstöcken der Frau gebildet werden.
1901	Fraenkel entdeckt die Corpus-luteum-Funktion.
1908	Hitschmann und Adler weisen die periodische Veränderung der Uterusschleimhaut nach.
1921	Haberlandt erzielt durch Injektion von Corpus-luteum-Extrakten im Tierversuch Kontrazeption.
1929–1935	Butenandt, Doisy und Mitarbeiter isolieren und identifizieren Estron, Progesteron und Androstenon.
1938	Inhoffen synthetisiert Estradiol aus Cholesterol.
1937	Inhoffen synthetisiert Ethinylestradiol als erstes oral wirksames Estrogen.
1949	Die Fa. Schering bringt erstmalig in Deutschland ein Ethinylestradiol-Präparat unter dem Handelsnamen Progynon C® auf den Markt. In einer Tagesdosis von 20 µg wird es zur Therapie menopausaler Beschwerden verwendet.
Anfang der 50er Jahre	Gregory G. Pincus entwickelt das erste hormonale Kontrazeptivum zur Anwendung am Menschen.
1960	Enovid® wird in den USA als erste Antibabypille zugelassen.
1961	Die Fa. Schering führt mit Anovlar® die erste Pille auf dem deutschen Markt ein.
1980	Markteinführung der Dreistufenpräparate.
1989	Testung der ersten Mikropille mit 20 µg Ethinylestradiol.

1.2 Einführung der oralen Kontrazeptiva

Geradezu revolutionär aber war die Einführung der oralen Kontrazeptiva etwa 80 Jahre später. Die erste Pille war zunächst in erster Linie zur Behandlung von Menstruationsbeschwerden vorgesehen und sollte nur an verheiratete Frauen abgegeben werden. Dass sie auch die Empfängnis verhüten kann, wurde im Beipackzettel nur am Rande erwähnt. Anfangs war die Akzeptanz der Pille sehr gering: Gerade einmal 1,7% der deutschen Frauen nahmen sie ein. Das änderte sich erst, als die Studentenbewegung 1968 auch die sexuelle Freiheit postulierte. Die Pille schenkte den Frauen eine bis dahin nie gekannte Freiheit. Das Tabu der vorehelichen Sexualität wurde gebrochen. Nicht zuletzt wegen dieser zuverlässigen Verhütungsmethode wurde die Berufstätigkeit von Frauen im großen Stil überhaupt erst möglich. Heutzutage ist es für die meisten Frauen normal, selbst zu bestimmen, wann und wie oft sie Mutter werden. Trotz mancher Rückschläge und bekannt gewordener Risiken ist die Pille in den Industrieländern nach wie vor das wichtigste Verhütungsmittel. Zurzeit nehmen in der Bundesrepublik etwa 6,6 Millionen Frauen die Pille ein. Weltweit sind es nach Schätzungen der WHO ungefähr 55 Millionen Frauen.

2 Anatomische und physiologische Grundlagen

2.1 Der weibliche Körper

2.1.1 Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane

Bei den weiblichen Geschlechtsorganen unterscheidet man zwischen den äußeren und den inneren Geschlechtsorganen.

Zu den äußeren weiblichen Geschlechtsorganen (Vulva) gehören

- der **Schamberg** (Mons pubis),
- die **großen Schamlippen** (Labia majora), die weich gepolstert sind und behaarte Hautfalten haben,
- die **kleinen Schamlippen** (Labia minora) um die Scheidenöffnung und den Ausgang der Harnröhre,
- der **Kitzler** (Klitoris), der eine wichtige Rolle für die sexuelle Erregung und den Orgasmus spielt,
- der **Scheidenvorhof** (Vestibulum vaginae) mit seinen Drüsen und den Vorhofschwellkörpern (Bulbi vestibuli).

Die inneren Geschlechtsorgane bestehen aus

- der **Scheide** (Vagina),
- der **Gebärmutter** (Uterus),
- den **Eierstöcken** (Ovarien),
- den **Eileitern** (Tubae uterinae).

Die **Scheide** ist etwa zehn Zentimeter lang, besteht aus sehr elastischem Muskelgewebe und ist innen mit einer feuchten gefältelten Haut ausgekleidet.

Die **Gebärmutter** (Uterus) ist bei der geschlechtsreifen Frau etwa sieben bis neun Zentimeter lang, birnenförmig und nach vorne geneigt (Anteversio) sowie

geknickt (Anteflexio). Die oberen zwei Drittel werden als Gebärmutterkörper (Corpus uteri), das untere Drittel als Gebärmutterhals (Cervix uteri) bezeichnet. Ein Teil des Gebärmutterhalses, der Muttermund (Portio vaginalis), auch einfach nur „Portio“ genannt, ragt in die Scheide.

Die Gebärmutterwand besteht aus drei Schichten:

- Peritonealüberzug (Überzug aus Bauchfell) (Perimetrium),
- Wandanteil aus glatter Muskulatur (Myometrium),
- Schleimhaut (Endometrium).

Die Eierstöcke (Ovarien) sind paarig angelegt. Bei der geschlechtsreifen Frau sind sie pflaumengroß und etwa 10 g schwer. Durch elastische Bänder werden sie in einer Doppelschicht des Bauchfells in ihrer Lage fixiert.

Aufgabe der Eierstöcke ist die Bildung der weiblichen Sexualhormone sowie die Bereitstellung von befruchtungsfähigen Eizellen. Bereits zum Zeitpunkt der Geburt enthalten sie über 400 000 Eizellen, von denen jedoch der größte Teil bis zur Pubertät zugrunde geht. Nur etwa 400 Eizellen kommen im Leben einer Frau zur vollen Reife. Jede Eizelle ist von einem Kranz von Stütz- und Ernährungszellen umgeben. Zusammen werden sie als Follikel bezeichnet.

Die Eileiter liegen eng an den Eierstöcken an und besitzen an ihrer Öffnung Flimmerhärchen (Fimbrien), mit denen sie die Eizelle nach dem Eisprung aufnehmen. Durch peristaltische Bewegungen ihrer Muskelschicht befördern sie diese in die Gebärmutter. Die Befruchtung erfolgt in der Regel in der Ampulle des Eileiters (Erweiterung unterhalb der Eileiteröffnung = Infundibulum). Das

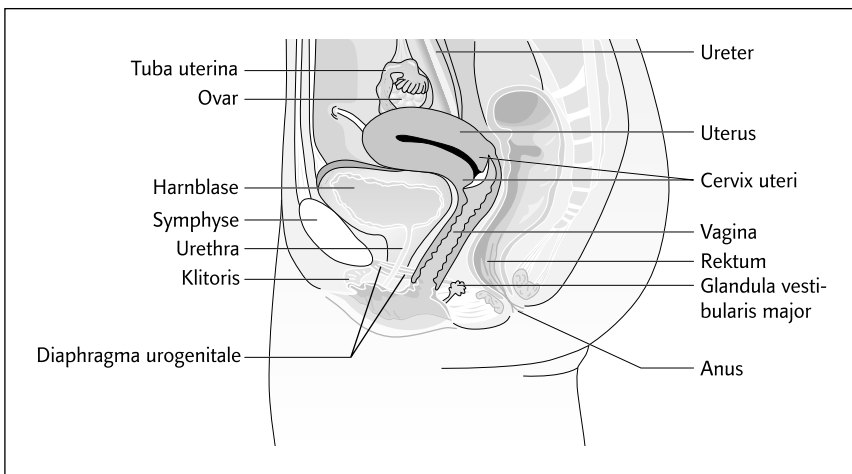


Abb. 2.1 Harn- und Geschlechtsorgane der Frau. Aus Thews et al. 1999

befruchtete Ei (Ovum) wandert innerhalb von 4–5 Tagen durch den Eileiter in die Gebärmutter.

Unter der **Adnexe** versteht man die Anhangsgebilde des Uterus (Eierstöcke und Eileiter).

2.1.2 Hormoneller Regelkreis

An der hormonellen Steuerung des Menstruationszyklus sind der Hypothalamus, die Hypophyse, die Ovarien und der Uterus beteiligt. Außerdem ist er empfindlich gegenüber neuralen Einflüssen wie zum Beispiel Stress oder auch Zeitverschiebung.

An oberster Stelle in diesem Regelkreis steht das **Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)**, das vom Hypothalamus produziert und freigesetzt wird. GnRH bewirkt die Ausschüttung der beiden Gonadotropine aus der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen), nämlich dem **Follikel-stimulierenden Hormon (FSH)** und dem **luteinisierenden Hormon (LH, Lutropin)**. Sowohl FSH als auch LH zeigen im normalen Zyklus einen typischen Verlauf. FSH- und LH-Spiegel steuern die Ausschüttung der Estrogene und des Progesterons. Die Konzentration an Estrogenen und Progesteron dagegen wirkt rückkopplend auf die Gonadotropine.

GnRH und die Gonadotropine werden vom Körper nicht kontinuierlich ausgeschüttet, sondern in Zeittakten, so genannten **Pulsen**. In der ersten Zyklushälfte beträgt der Abstand zwischen zwei GnRH-Pulsen etwa 90 Minuten, in der zweiten Zyklushälfte 3–4 Stunden. Eine kontinuierliche exogene Zufuhr

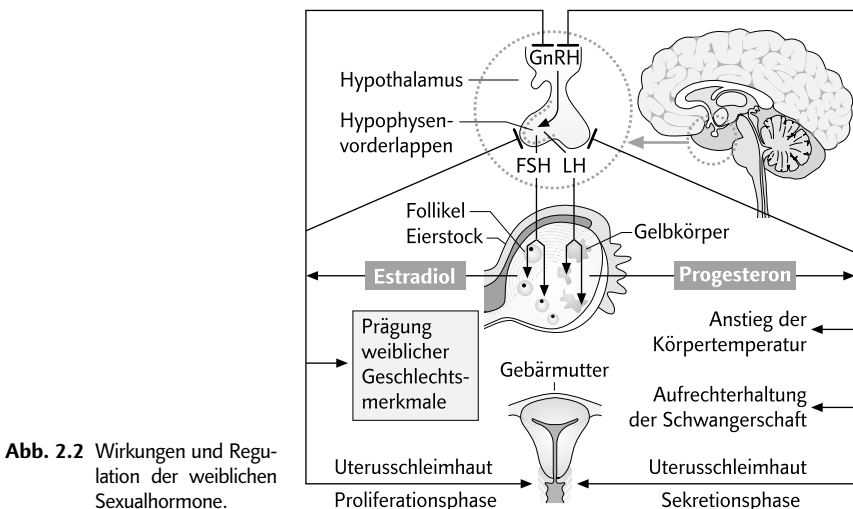


Abb. 2.2 Wirkungen und Regulation der weiblichen Sexualhormone.

von GnRH oder eine Verabreichung in anderen Zeitabständen als den natürlichen führt zu einer verminderten Ausschüttung von FSH und LH.

2.1.3 Menstruationszyklus

Nach allgemeiner Übereinkunft setzt man den Beginn des Zyklus mit dem ersten Tag der Regelblutung gleich. Bei der Menstruationsblutung werden mit Blut vermischte Reste der Gebärmutterschleimhaut abgestoßen. Die Blutgerinnung ist dabei örtlich und kurzfristig herabgesetzt. Doch sofort beginnt auch die Reparatur: Ausgehend von der Basalschicht erneuern sich Epithel und Bindegewebe, die Wunde wird verschlossen. Bis zum 4. Tag dauert die so genannte **Desquamations-Regenerations-Phase**.

Zugleich mit dem Zyklusbeginn startet die Follikelreifung unter dem Einfluss von FSH. Ungefähr tausend Follikel reifen in einem Eierstock auf einmal heran. Mit zunehmender Reifung produzieren sie immer höhere Mengen an Estrogenen, insbesondere Estradiol. Diese Estrogene bewirken wiederum, dass sich immer mehr FSH-Rezeptoren auf der Follikeloberfläche ausbilden, die ihrerseits wieder die Follikelreifung fördern. Schließlich wird der Follikel mit den meisten FSH-Rezeptoren auf seiner Oberfläche zum dominanten Follikel (**Graaf'scher Follikel**) – er wird zur endgültigen Ausreifung auserwählt.

Die vermehrte Estrogensynthese und das **Inhibin**, ein Glykoprotein-Hormon, das der dominante Follikel ausscheidet, unterdrücken nun die FSH-Produktion. Dadurch wird das Wachstum der Begleitfollikel nicht mehr stimuliert. Zudem wird durch den niedrigeren FSH-Spiegel die Aktivität des Enzyms **Aromatase** vermindert, sodass weniger Androgene zu Estrogenen umgewandelt werden. Als Folge steigt der Androgenspiegel in den Begleitfollikeln, was zusätzlich zu deren Rückbildung führt.

Bis jetzt ist nicht geklärt, warum in der Zyklusmitte die negative Rückkopplung der Estrogene auf die GnRH-, die LH- und später auch die FSH-Ausschüttung gehemmt wird. Dadurch fallen die GnRH- und LH-Spiegel nicht ab, sondern steigen weiter an. Es kommt zu einem LH-Gipfel, der etwa 24 Stunden später den **Eisprung** (Ovulation) auslöst, d. h. der reife Follikel platzt, und die Eizelle wird ausgestoßen. Aufgrund des weiterhin hohen GnRH-Spiegels kommt es ca. 12 Stunden nach dem LH-Gipfel zu einem zweiten FSH-Gipfel. Nach der Ovulation wandelt sich der geplatzte Follikel zum **Gelbkörper** (Corpus luteum) um, d. h. er lagert Cholesterin ein, wodurch er gelb gefärbt erscheint. Der Gelbkörper übernimmt die Synthese des Progesterons, des Hormons der zweiten Zyklushälfte. Der Estradiolspiegel fällt dagegen wieder ab. Aufgrund einer verstärkten negativen Rückkopplung sinken die FSH- und LH-Spiegel wieder auf basale Werte ab.

2.1.4 Zyklische Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut

Die Zeit zwischen dem 5. und 14. Zyklustag nennt man die **Proliferationsphase**, denn innerhalb dieses Zeitraums wird die Uterusschleimhaut (Endometrium) wieder aufgebaut. Der steigende Estrogenspiegel führt dazu, dass neue Blutgefäße in die Schleimhaut einsprossen und sie sich verdickt. Um die Zyklusmitte verlaufen diese Gefäße leicht geschlängelt; das Gewebe ist aufgelockert.

Nach dem Eisprung (Follikelsprung) setzt die **Sekretionsphase** ein. Der Gelbkörper produziert in zunehmendem Maße Progesteron, welches den Umbau des Endometriums in eine sekretionsfähige Schleimhaut fördert: Der Körper ist bereit für die Einnistung einer befruchteten Eizelle. Die Progesteronproduktion führt zum Anstieg der Basaltemperatur um etwa $0,5^{\circ}\text{C}$. Gegen Ende der Sekretionsphase sind die Drüsen stark geschlängelt und enthalten ein schleimiges Sekret. Das Oberflächenepithel kann stellenweise einen Flimmerhärchen-Besatz aufweisen. Die Schleimhaut ist stark durchblutet und kann sechs bis acht Millimeter hoch werden. Die Zellen des stützenden Bindegewebes vergrößern sich und enthalten reichlich Glykogen.

Die Gelbkörperphase dauert normalerweise immer genau 14 Tage. Bereits nach einer Woche beginnt der Gelbkörper zu schrumpfen, die Progesteronbildung nimmt ab und erreicht am 14. Tag ihr Minimum. Auch der Estradiolspiegel fällt ab, ebenso die FSH- und LH-Spiegel aufgrund einer verstärkten negativen Rückkopplung. Dieser Mechanismus soll sicherstellen, dass kein zweiter Eisprung erfolgt und somit gegebenenfalls eine weitere Befruchtung nicht möglich ist.

Die Abnahme des Progesteronspiegels führt in der Regel am 26. und 27. Zyklustag zu einer verstärkten Prostaglandinbildung. Prostaglandine führen in der Gebärmutter Schleimhaut dazu, dass sich die spiralig verlaufenden Arterien zusammenziehen. Dadurch kommt es zu einer Minderdurchblutung und schließlich zur ischämischen Gewebsschädigung. Erweitern sich die Gefäße wieder, sodass reichlich Blut einströmen kann, kommt es im Bereich dieser Arterien zum Blutaustritt ins Gewebe bzw. in die Gebärmutterhöhle. Die Gebärmutter zieht sich zusammen und stößt die mit Blut vermischten Schleimhautfetzen aus: Die Regelblutung (Menstruation, Menses, Periode) setzt ein.

Die Schleimhaut des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) ist an diesen zyklischen Veränderungen kaum beteiligt. Jedoch verändert sich die Konsistenz ihres Sekretes im Laufe des Zyklus. Kurz vor der Ovulation wird der Zervixschleim dünnflüssig und „spinnbar“, d. h. er lässt sich zwischen zwei Fingern zu langen Fäden ausziehen und ist für Spermien gut durchlässig. Unter Progesteroneinfluss verdickt sich der Zervixschleim.

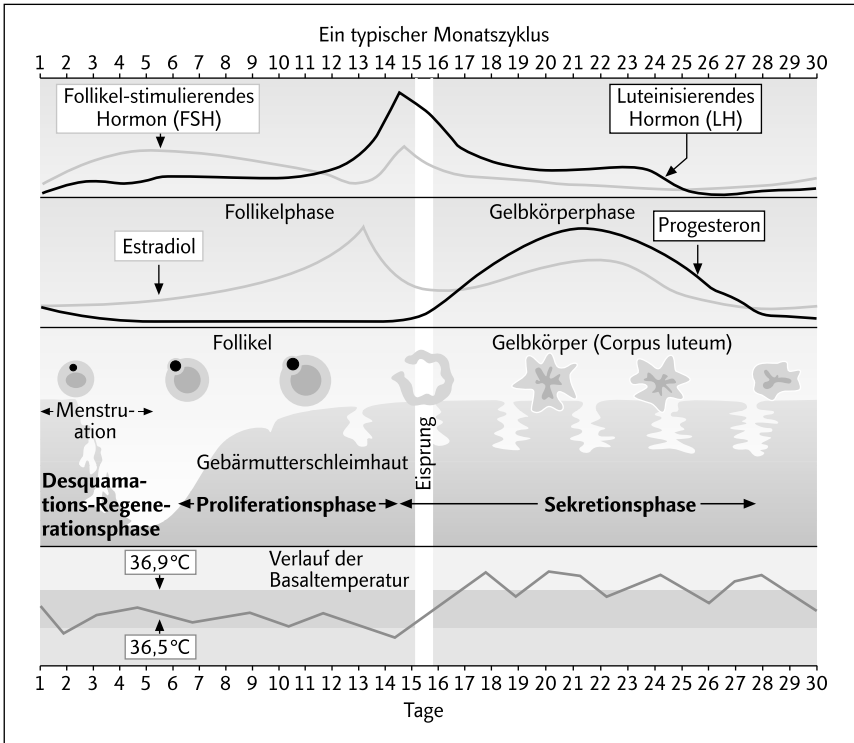


Abb. 2.3 Ein typischer Monatszyklus.

2.1.5 Verschiedene Zyklusformen

Der stets gleichmäßig lange Menstruationszyklus von exakt 28 Tagen ist eher die Ausnahme als die Regel. Abweichungen um einige Tage sind normal. Bei etwa 90 % aller Frauen dauern die Zyklen zwischen 23 und 35 Tagen. Für unterschiedliche Zykluslängen ist vor allem die erste Zyklusphase, die Follikelphase, verantwortlich. Stärkere Schwankungen der Zykluslänge kommen vor allem in Phasen hormoneller Umstellung vor, wie während der Pubertät, der Wechseljahre, in der Stillzeit und nach Absetzen der Pille.

Zyklus mit langer Eireifungsphase

Bei manchen Frauen verlängert körperlicher und/oder seelischer Stress den Zyklus deutlich, weil die Follikelreifung verzögert ist. In einem solchen Zyklus kann der Eisprung z. B. erst am 22. Zyklustag auftreten, was insbesondere bei der natürlichen Familienplanung (siehe Kap. 9) zu beachten ist.

Monophasischer (anovulatorischer) Zyklus

Vor allem bei Frauen in den Wechseljahren, bei Patientinnen mit Anorexia nervosa oder nach langjähriger Einnahme von oralen Kontrazeptiva kann es vorkommen, dass sich nicht nur die Eireifung verzögert, sondern der Eisprung ganz ausbleibt. Solche Zyklen nennt man anovulatorisch oder monophasisch, weil die Basaltemperaturkurve (siehe Kap. 9.2) nicht den typischen Anstieg in der Zyklusmitte aufweist, sondern konstant in der Tieflage verbleibt. Auch die ersten Zyklen nach der Menarche sowie nach einer Entbindung verlaufen häufig anovulatorisch. Meistens normalisiert sich die Hypophysenvorderlappen-Ovarial-Funktion in diesen Fällen von selbst.

Eine Periodenblutung kann trotzdem auftreten. Eine Blutung ist kein Beweis für einen vorangegangenen Eisprung. Während eines monophasischen Zyklus ist die Frau steril, da ja kein befruchtungsfähiges Ei heranreift. Man kann solche Phasen als Schutzmechanismus der Natur verstehen, die damit verhindern will, dass die betroffene Frau in ungünstigen Zeiten ein Kind bekommt, das sie dann vielleicht gar nicht aufziehen kann.

Zyklus mit verkürzter Gelbkörperphase

Während der zweiten Zyklusphase bleibt die Basaltemperatur in der Regel für 10–16 Tage auf einem erhöhten Niveau, bis die Monatsblutung einsetzt. Dauert die Temperaturhochlage weniger als zehn Tage, so spricht man von einer verkürzten Gelbkörperphase. Ursache kann auch hier jegliche Hormonumstellung sein. Ebenso bewirkt Stress, dass der Gelbkörper zu wenig Progesteron synthetisiert oder seine Tätigkeit vorzeitig einstellt. Die betroffene Frau merkt das daran, dass ihre Regelblutung viel früher beginnt als erwartet. Manchmal treten auch leichte Vorblutungen auf, bevor die eigentliche Menstruation einsetzt. Treten solche Zyklen häufig auf, so handelt es sich um eine **Gelbkörperschwäche** (Corpus-luteum-Insuffizienz, CLI, Lutealphaseninsuffizienz). Eine Schwangerschaft ist während solcher Zyklen sehr unwahrscheinlich, weil das befruchtete Ei ungefähr eine Woche braucht, um sich in der Gebärmutter-schleimhaut einzunisten. Ist diese Zeit zu kurz, wird es mit der nächsten Blutung gleich wieder weggeschwemmt. Die Corpus-luteum-Insuffizienz ist eine der häufigsten Ursachen für weibliche Sterilität.

2.1.6 Weibliche Sexualhormone: Estrogene

Zu den endogenen Estrogenen der Frau zählen Estradiol, das mit Abstand wichtigste Sexualhormon, Estriol und Estron. Es besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Estradiol und seinen inaktiven Metaboliten Estron und Est-

ronsulfat, die gleichzeitig als Speicherform des Estradiols dienen. Die tägliche Sekretion von Estradiol beträgt bei Frauen im gebärfähigen Alter zwischen 25 und 100 µg pro Tag, je nach Zyklusphase. Im Klimakterium liegt sie bei 5–10 µg täglich. Die Halbwertszeit von Estradiol wird mit 50 Minuten angegeben, die Bioverfügbarkeit mit 5 %. Aufgrund des ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs der natürlichen Estrogene ist Estradiol jedoch deutlich länger biologisch wirksam, als seiner kurzen Halbwertszeit entspricht. Im Blut erfolgt der Transport der Estrogene vor allem in proteingebundener Form. Estradiol wird zu 37 % an SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) und zu 61 % an Albumin gebunden. Nur 1–2 % des körpereigenen Estradiols liegen in freier Form vor und sind hormonell wirksam. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Estrogenspiegel und der biologischen Wirkung, die inter- und intraindividuellen Schwankungen sind groß. Deshalb macht eine einmalige Bestimmung des Estradiolspiegels auch keinen Sinn, denn zunächst muss der individuelle Basiswert ermittelt werden, bevor man Abweichungen nach oben oder unten beurteilen kann. Bei exogener Zufuhr ist der Steady State nach mehreren Tagen erreicht. Die biologischen Wirkungen des Estradiols werden über Rezeptoren im Zellkern vermittelt, wie bei anderen Steroidhormonen auch.

Die Bindung des Estradiols löst eine Konformationsänderung des Rezeptorproteins aus. Anschließend kann der Estrogen-Rezeptor-Komplex entweder direkt oder nach Anlagerung weiterer Kofaktoren die Transkription von DNA auslösen. Auch synthetische Estrogene und Antiestrogene binden an den Estrogenrezeptor, induzieren jedoch unterschiedliche Rezeptorkonformationen. Bestimmte Rezeptorkonformationen passen nur zu bestimmten Kofaktoren, so wie ein Schlüssel nur in ein spezielles Schloss passt. Da die verschiedenen estrogenempfindlichen Zellen unterschiedliche Kofaktoren enthalten, können chemisch relativ ähnliche Estrogen-derivate durchaus unterschiedliche biologische Wirkungen entfalten. Zudem existieren vom Estrogenrezeptor zwei Subtypen: ER- α und ER- β . ER- α fördert normalerweise die Expression von Genen, während ER- β diese hemmt. Die beiden Rezeptor-Subtypen unterscheiden sich in ihrer Gewebeverteilung. Beide Subtypen sind in den Brustdrüsen, Ovarien und im Gehirn zu finden, ER- α darüber hinaus im Endometrium und in den Knochen, ER- β in der Prostata.

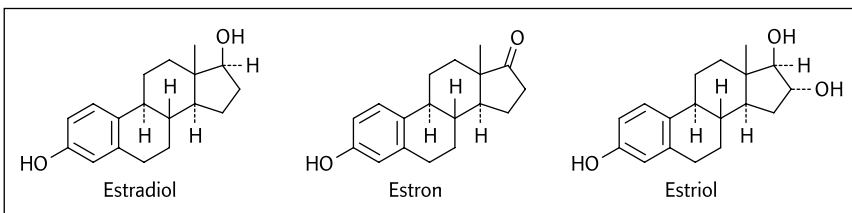


Abb. 2.6 Strukturformeln der endogenen Estrogene

Estrogenwirkungen:

- Förderung des Wachstums der weiblichen Sexualorgane,
- Prägung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale,
- Vergrößerung der subkutanen Fettdepots → weibliche Körperformen,
- Proliferation der Uterusschleimhaut (zusammen mit Gestagenen),
- Verflüssigung des Zervikalsekrets,
- Hemmung von Wachstum und Aktivität der Talgdrüsen,
- Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes,
- Beeinflussung von Stoffwechselfvorgängen in der Leber (z.B. HDL-Synthese ↑, LDL-Synthese ↓, Gerinnungsfaktoren ↑, Synthese von Transportproteinen ↑)
- Hemmung des Knochenabbaus,
- in höheren Dosen Retention von NaCl und Wasser → Ödembildung, Blutdruck ↑,
- verstärkte Bildung von Serotoninrezeptoren → psychische Ausgeglichenheit,
- in der Pubertät: Schluss der Epiphysenfugen → Beendigung des Längenwachstums (zusammen mit Androgenen).

2.1.7 Weibliche Sexualhormone: Gestagene

Der Gelbkörper einer gesunden Frau sezerniert in der zweiten Zyklushälfte täglich 20–25 mg Progesteron. Progesteron ist das einzige endogene Gestagen beim Menschen. Während der Schwangerschaft werden von der Plazenta etwa 250 mg Progesteron pro Tag gebildet. Die Halbwertszeit von Progesteron liegt bei ca. 10 Minuten, die Plasmaproteinbindung bei etwa 97 %. Auch hier ist nur das ungebundene Hormon biologisch aktiv.

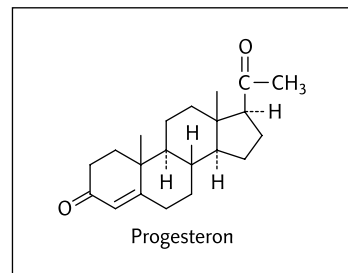


Abb. 2.7 Strukturformel des Progesterons

Gestagenwirkungen:

- Zahl der Estrogenrezeptoren ↓,
- Hemmung der Endometriumproliferation,
- Stimulation der Endometriumsekretion,
- Viskosität des Zervikalschleims ↑,
- Unterdrückung der LH-Ausschüttung der Hypophyse → Ovulationshemmung,
- Förderung der Drüsenbildung in den Brüsten,
- Ruhetemperatur ↑ (um 0,2–0,5 °C),
- so genanntes „Schwangerschaftshormon“, unentbehrlich für die Erhaltung einer Schwangerschaft,
- Hemmung der Uteruskontraktilität,
- Hemmung der Menstruation in der Schwangerschaft,
- Atemtätigkeit der Schwangeren ↑ → bessere Sauerstoffversorgung des Feten,
- Verstärkung der Estrogenwirkung auf das Skelettsystem,
- katabole Wirkung (in hohen Dosen).

2.1.8 Schwangerschaft

Die reife Eizelle, die beim Eisprung aus dem platzenden Follikel herausgeschwemmt wird, wird von den Flimmerhärchen (Fimbrien) der Eileiter aufgefangen und mit schlängelnden Bewegungen in die Gebärmutter transportiert. Das dauert etwa drei bis vier Tage. 12–18 Stunden nach dem Eisprung ist die Eizelle bereit für die Befruchtung, danach geht sie zugrunde. Dagegen können die Spermien 4–5, im Extremfall sogar bis zu 7 Tagen im Gebärmutterhalsschleim überleben und auf die Eizelle „warten“. Anders ausgedrückt: Nur an maximal 5–6 Tagen im Zyklus kann eine Frau schwanger werden.

Die **Befruchtung** (Konzeption) findet im Allgemeinen im Eileiter statt. Danach teilt sich die befruchtete Eizelle einige Male und gräbt sich innerhalb von drei Tagen mit Hilfe proteolytischer Enzyme in das Endometrium ein (Nidation). Optimale Bedingungen für die Einnistung eines Eies herrschen etwa sechs Tage nach dem Eisprung. Nach noch einmal fünf Tagen ist die Fruchtanlage dann richtig in die Schleimhaut eingebettet und das befruchtete Ei kann zum Embryo heranwachsen. Fast die Hälfte aller befruchteten Eizellen stirbt jedoch von alleine ab. Der Embryo und später der Fetus wird über den **Mutterkuchen** (Plazenta) ernährt, welcher den mütterlichen und kindlichen Blutkreislauf verbindet. Gleichzeitig übernimmt die Plazenta die hormonelle Steuerung des Keimwachstums. Sie produziert zwei Hormone: in den ersten Schwangerschaftsmonaten vorwiegend das **Choriongonadotropin** (HCG = Human-Chori-