

# **Quantitativer Nachweis von humanem Choriongonadotropin (hCG) im Menstrualblut bei verschiedenen gynäkologischen Entitäten**

---

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**Dr. med.**

**an der Medizinischen Fakultät**

**der Universität Leipzig**

**eingereicht von Joanna Katharina Hoyme**

**geboren am 27.11.1982 in Tübingen**

**angefertigt an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig**

**in der Universitätsfrauenklinik – Triersches Institut**

**Betreuer: Prof. Dr. med. Henry Alexander**

**Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:**

**06.10.2015**

**Dekan: Prof. Dr. med. Michael Stumvoll**

**1. Gutachter: PD Dr. med. Dieter Beier, Universitätsfrauenklinik Leipzig (ehem.)**

**2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Kratzsch, Institut für Laboratoriumsmedizin,  
Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Leipzig**

**Jahr der Promotion: 2014**

## **Bibliographische Beschreibung**

Joanna Katharina Hoyme

### **Quantitativer Nachweis von humanem Choriongonadotropin (hCG) im Menstrualblut bei verschiedenen gynäkologischen Entitäten**

Universität Leipzig, Dissertation

67 Seiten, 28 Abbildungen, 2 Tabellen, 92 Literaturangaben

Aufgrund der von Alexander et al. 1997 erstmals beschriebenen Expression von hCG im sekretorisch transformierten Endometrium der Frau im reproduktiven Alter ließ sich vermuten, dass das hCG auch im Menstrualblut nachweisbar sein müsste und mit herkömmlichen Methoden bestimmt werden könnte.

Von 2003 bis 2006 wurden bei 227 Frauen 272 Menstrualblutproben zwischen dem 1. bis 6. Zyklustag untersucht. Des Weiteren wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den hCG-Werten und bestimmten gynäkologischen Erkrankungen besteht. Mit dieser Arbeit konnten wir erstmals nachweisen, dass hCG bei gesunden Frauen ein Bestandteil des Menstrualblutes ist.

Die Messungen erfolgten mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) der Firma Roche, Mannheim. Dass es sich bei dem im Menstrualblut nachgewiesenen hCG tatsächlich um ein humanes Choriongonadotropin und nicht um einen unspezifischen Nachweis eines Glykoproteins gehandelt hat, wurde durch Western Blot-Untersuchungen belegt.

Aus 29 Punktaten von Endometriosezysten, die per laparoskopiam gewonnen wurden, waren ebenfalls hCG-Bestimmungen durchgeführt worden. Um Frühschwangerschaften auszuschließen, wurde parallel dazu immer das hCG im Serum bestimmt.

Erhöhte hCG-Werte zeigten sich bei Erkrankungen mit einer gesteigerten Proliferationsrate, wie z.B. bei der Endometriose und beim Uterus myomatosus.

In weiteren Untersuchungen müsste geklärt werden, ob es möglich ist, für die hCG-Bestimmung sowohl im Serum als auch im Menstrualblut einen spezifischen  $\beta$ -hCG 6/7-Kit herzustellen.

Wir konnten erstmals zeigen, dass bei 100 % der Frauen hCG im Menstrualblut nachweisbar ist. Am 3. Zyklustag wurde die höchste Konzentration bestimmt.

---

# 1 Inhaltsverzeichnis

---

- 1 - Inhaltsverzeichnis
  
- 2 - Einleitung
  - 2.1 - Physiologie des Menstruationszyklus
  - 2.2 - Menstrualblutuntersuchungen
  - 2.3 - Humanes Choriongonadotropin (hCG)
  - 2.4 - Physiologie des hCG und seine Bedeutung während der Gravidität
  - 2.5 - Endometriales / deziduales hCG
  - 2.6 - hCG-Expression in anderen Geweben
  - 2.7 - Endometriose und deren Ätiologie
  - 2.8 - Myome und deren Ätiologie
  
- 3 - Fragestellung
  
- 4 - Material und Methoden
  - 4.1 - Patientinnen und Probengewinnung
    - 4.1.1 - Patientinnen mit Endometriose
  - 4.2 - Methoden der Hormonbestimmung
    - 4.2.1 - Messung von hCG in Serum, Menstrualblut und Zystenpunktaten mittels Enzymimmunoassay
    - 4.2.2 - Messung von luteinisierendem Hormon (LH) in Serum, Menstrualblut und Zystenpunktaten mittels Enzymimmunoassay
  - 4.3 - Nachweis von hCG im Menstrualblut mittels Western Blot

- 
- 5 - Ergebnisse
    - 5.1 - Nachweis von hCG im Menstrualblut mittels Western Blot
    - 5.2 - hCG im Menstrualblut in Abhängigkeit vom Tag der Menstruationsblutung
    - 5.3 - hCG im Menstrualblut bei Patientinnen mit primärer und sekundärer Sterilität
    - 5.4 - hCG im Menstrualblut bei Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen im reproduktiven Alter
      - 5.4.1 - Patientinnen mit mehreren Aborten in der Anamnese
      - 5.4.2 - Uterus myomatosus
      - 5.4.3 - Endometriose – hCG-Bestimmung im Menstrualblut und in Zystenpunktionen
      - 5.4.4 - hCG im Menstrualblut bei Patientinnen mit polycystischem Ovarsyndrom und Hirsutismus
      - 5.4.5 - Patientinnen mit Hypermenorrhoe
      - 5.4.6 - Patientinnen mit Extrauterin graviditäten in der Anamnese
    - 5.5 - hCG-Bestimmung im Menstrualblut von Patientinnen unter oraler hormonaler Kontrazeption
    - 5.6 - Patientinnen mit erhöhtem hCG im Serum
    - 5.7 - LH-Wertbestimmung im Menstrualblut
    - 5.8 - Patientinnen mit erhöhtem LH im Serum
  - 6 - Diskussion
  - 7 - Zusammenfassung
  - 8 - Literaturverzeichnis
  - 9 - Abkürzungsverzeichnis
  - 10 - Danksagung

---

## 2 Einleitung

---

Bei der Menstruation (lateinisch *mensis* = Monat) handelt es sich um ein Phänomen, das Menschen in allen Kulturen beschäftigte und das in vielerlei Hinsicht betrachtet wurde. Der erste auf Tontafeln niedergelegte Hinweis lässt sich auf 3000 vor Christus datieren. In der Bibel, im 3. Buch Mose, sind folgende Worte geschrieben: „Wenn ein Weib ihres Leibes Blutfluss hat, so bleibt sie sieben Tage lang in ihrer Unreinheit, und jeder, der sie berührt, wird unrein bis zum Abend. Auch alles, worauf sie während ihrer Unreinheit liegt, wird unrein, und alles, worauf sie sitzt, wird unrein. Wer irgendetwas berührt, womit sie in Berührung gekommen ist, wird unrein“ [1].

Die Auffassung des Menstrualblutes als Gift hat seine antiken Wurzeln in der Naturgeschichte des Plinius (Gaius Plinius Secundus, 23-79 n. Chr.). „Es kann nichts Bemerkenswerteres gefunden werden als der Fluss der Frauen“, heißt es da. „Denn Wein ein Most ist, machet er zu einer Zeit sauer, die Früchten angegriffen welck, was gepflanzt verdoret davon. Er verbrennet das Gewechs der Gärten, die Frücht an den Böumen thut er abfallen. Der Widerschein der Spiegel wirt dardurch verduncklet, das Eisen, sei es gleich wol gescherpffet, wirt stümpff, des Helffenbeins Weisse gelb. Es sterben davon die Immen in ihren Stöcken, und verrostet gleich was er berüret. So ihnen die Hund schlecken, werden sie unsinnig, unnd ist kein Artzney für derselbigen Hund Biss. ... Und die gantz beschwerliche krankheit kömmet alle malh in dreissig Tagen ... Ettliche haben ihn mehr ... ettliche gar nimmer. Aber dieselbigen sind unfruchtbar“ [2]. Nach Paracelsus ist es ein Unflat „dem kein Gift auf Erden gleichen mag, schedlicher und strenger“ [3].

Erst im Verlaufe der 19. Jahrhunderts tritt die Beziehung der Menstruation zur Fortpflanzung hervor. Man kam zu der Erkenntnis, dass das mittlerweile entdeckte [4] weibliche Ei sich allmonatlich vom Ovar löse. Mit der Lehre, dass Eisprung und Menstruation gleichzeitig zusammenhängende Ereignisse seien, war auch die klassische Auffassung, das Konzeptionsoptimum liege in der Zeit der Menstruation, entstanden [5].

1848 wird die Menstruation von Virchow „als nichtausgelebte Schwangerschaft,“ bezeichnet. 1880 betrachtete Robert Mörücke die Menstruation erstmals als physiologischen Vorgang.

Anfang des 20. Jahrhunderts verliert die Menstruation an Symbol- und Symptomwert. Das Konzeptionsoptimum wurde auf das Intermenstruum verlegt. Hermann Knaus führte wichtige Untersuchungen über die weibliche Reproduktion durch, die in der nach ihm benannten Methode (Knaus-Ogino) gipfelten [92].

Auch heute noch sind in ländlichen Regionen Europas Befürchtungen und Mythen in Bezug auf die Menstruation der Frau Alltag. Noch heute wird in vielen Kulturen, selbst in Europa die menstruierende Frau als „unrein“ angesehen. Derartige Ansichten spiegeln sich darin wieder, dass zum Beispiel von einer menstruierenden Frau Eingemachtes verderbe. So ist es auch menstruierenden Frauen in Sizilien weiterhin untersagt, Wein zu treten, da dieser sonst verderbe. Bei vielen Völkern Afrikas müssen sich menstruierende Frauen allen religiösen Pflichten enthalten und es ist ihnen streng untersagt, eine Kirche zu betreten.

Zugleich ist das Spektrum der mehr oder weniger wissenschaftlichen Interpretationen zur physiologischen Bedeutung der Menstruation breit:

Sie säubert den Körper von überflüssigem Blut und gibt ihm stellvertretend sexuelle Befriedigung (1930) [6], unterbricht den reproduktiven Zyklus umgehend, um so eine häufigere Ovulation zu gewähren (1985) [7], agiert als ein Zeichen des reproduktiven Könnens (1992) [8], beseitigt Bakterien und andere Krankheitskeime, die über das Sperma in den Uterus gelangen und schützt so den Uterus und die Salpingen vor bakterieller Besiedelung (1993) [9], entfernt Spermien und fehlerhafte Embryonen (1995) [10].

Noch heute ist die Frage nach der „Bedeutung“ der Menstruation nicht umfassend beantwortet. Wissenschaftlich ist unstrittig, dass die Menstruation als Folge eines Progesteronabfalls im Sinne einer sogenannten „Hormonentzugsblutung“ nach nicht stattgehabter Befruchtung auftritt. Zudem steht fest, dass die zyklischen Veränderungen des Endometriums mit dem Verlust und der Wiederherstellung des Stratum functionale



nur beim Menschen zwischen der Menarche und der Menopause und bei höheren Primaten zu finden ist.

## **2.1 - Physiologie des Menstruationszyklus**

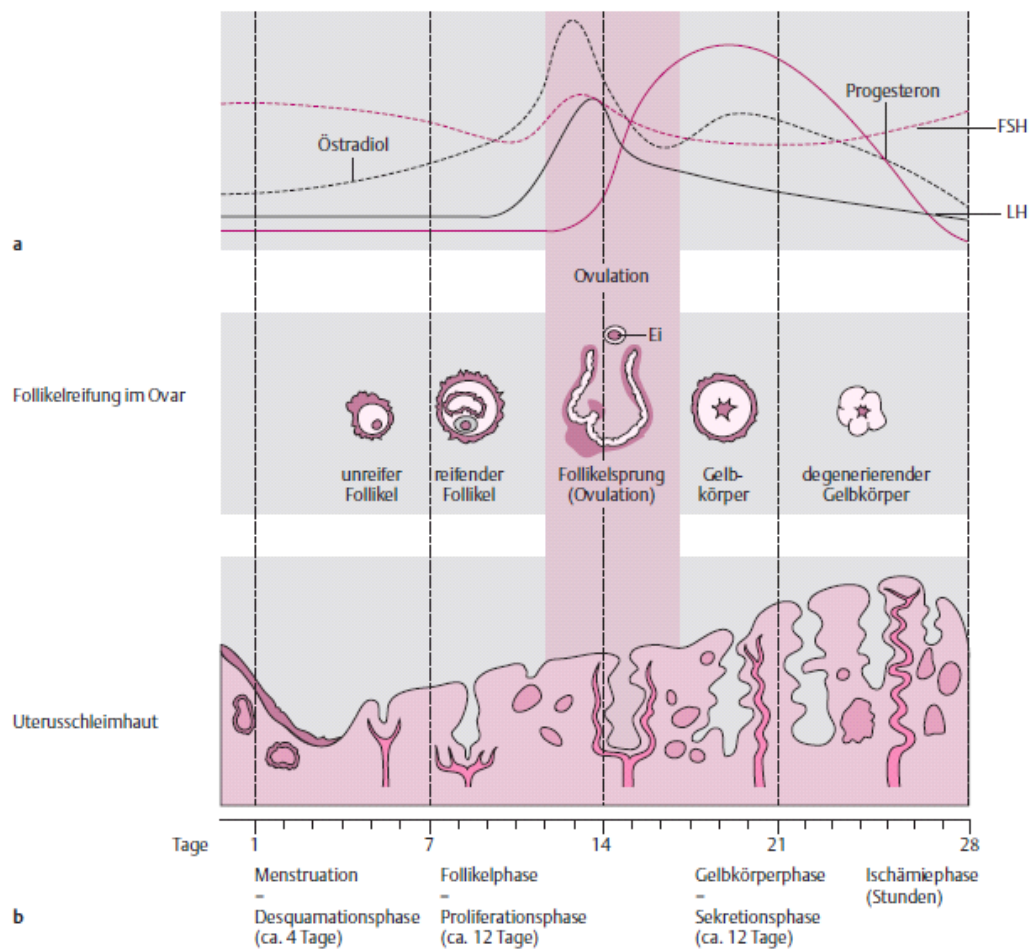
Der normale Zyklus einer geschlechtsreifen Frau erstreckt sich über 28 Tage. Nur in etwa fünfzig Prozent der Zyklen einer Frau im Zeitraum ihrer reproduktiven Phase kommt es zu einem Eisprung. Beim Endometrium handelt es sich um ein hormonabhängiges hochdifferenziertes Gewebe, bestehend aus einem zylindrischen Deckepithel und einem bindegewebigen Stroma. Unter dem zyklischen Einfluss von Östrogen und Progesteron wandelt sich das Endometrium entsprechend den vier Phasen des weiblichen Zyklus um [11].

Die Phasen des Menstruationszyklus werden von Hormonen des Hypothalamus, der Hypophyse und des Ovar gesteuert (Abb. 1). Dem Ovar kommt neben der Bereitstellung von reifen und befruchtungsfähigen Eizellen auch die Produktion von Sexualhormonen wie Östrogenen und Progesteron zu. Der ovarielle Zyklus ist die Basis für den Endometriumzyklus.

Als erster Tag des Zyklus ist der Beginn der Regelblutung definiert. Die Phase der Menstruationsblutung bezeichnet man als Desquamationsphase. Sie wird durch einen vorangegangenen Progesteronabfall induziert. Während der drei bis sieben Tage andauernden Menstruation wird die oberste Schicht der Uterusschleimhaut, das Stratum functionale, abgestoßen, während die basalen Endometriumanteile (Stratum basale) in situ verbleiben. Infolge der entstandenen großen Wundfläche und der zusätzlich stark erniedrigten Thrombozytenzahl wird die Abstoßung des Stratum functionale mit dem Menstrualblut begünstigt.

In der nachfolgenden Proliferationsphase kommt es durch die aus dem heranwachsenden Follikel gebildeten Östrogene zum Aufbau des Stratum functionale. Die Östrogene werden über das Blut der Uterusschleimhaut zugeführt und verursachen

hier eine Wiedereinsprossung von Kapillaren in das Stratum functionale. Sie induzieren hierbei zugleich das Wachstum der Schleimhautdrüsen. Kurz vor Ende dieser Phase hat der Östrogenspiegel im Blut das Maximum erreicht. In der Hypophyse ist zu diesem Zeitpunkt durch ein positives Feedback die Produktion und Ausschüttung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) maximal gesteigert. FSH stimuliert in den Ovarien das Wachstum einer Kohorte von Follikeln, aus der sich in der finalen Reifung der sprungbereite Follikel herausbildet. Durch das sezernierte LH kommt es zur Ovulation.



**Abb. 1:** Ovarielle und endometriale Veränderungen während des weiblichen Zyklus [12]

Während der folgenden 14 Tage dauernden Sekretions- oder Gelbkörperphase wird aus dem gesprungenen Follikel das Corpus luteum gebildet, das Östrogen, aber vor allem Progesteron produziert und sezerniert. Dies führt zu einer vermehrten sekretorischen

Transformation des Endometriums. Das Stratum functionale nimmt weiter an Höhe zu. In das Schleimhautgewebe wird nun auch vermehrt Glykogen eingebaut, welches im Falle einer Befruchtung dem eingenisteten Embryo in den ersten Wochen als Nährstoff dient [13].

Wenn es zu keiner Befruchtung der Eizelle und zu keiner Implantation gekommen ist, bildet sich der Gelbkörper zurück und der Progesteronspiegel fällt ab. Die das Stratum functionale versorgenden Blutgefäße kontrahieren sich. Dies führt zu einer stark reduzierten Durchblutung des Gewebes. Durch die Ischämie kommt es zu einem Absterben des Stratum functionale, welches mit der Menstruation abgestoßen wird (Abb. 1) [12].

Der Zeitraum der Implantation, das so genannte Implantationsfenster, öffnet sich zwischen dem 21. und 24. Zyklustag. In dieser Phase wird eine Vielzahl von Substanzen im Endometrium gebildet, die für eine Implantation wichtig sind. So lassen sich Wachstumsfaktoren wie Makrophagen-Kolonie-stimulierender-Faktor-1 (MCSF), Gefäßendothel-Wachstumsfaktoren (VEGF) und Tumor-Wachstumsfaktoren (TGF- $\beta$ 1) neben antibakteriell wirkenden Hämoglobinfragmenten nachweisen und ermöglichen eine Nidation [14, 15, 16]. Ebenfalls lässt sich im Endometrium zu diesem Zeitpunkt hCG nachweisen [17, 18].

Eine Frau verliert während ihrer Menstruation durchschnittlich 65 - 200 ml Blut [19]. Die Erfassung der Menge ist bis heute relativ schwierig. Eine einfache, für die Patientin leicht anzuwendende Methode ist die Ermittlung des Blutverlustes mittels PBAC (pictoral blood-loss assessment chart) [20].

Eine quantitative Erfassung des Blutverlustes während der Menstruation erfolgte in unseren Untersuchungen nicht.

## 2.2 - Menstrualblutuntersuchungen

Menstrualblut ist ein biologischer Flüssigkeitskomplex bestehend aus Blut, Vaginalsekret und den Endometriumzellen des Uterus. Diese Zellen sind das Endprodukt eines dynamischen Prozesses bezogen auf Schwangerschaft und Reproduktion [21]. Viele der Proteine in diesen Zellen werden in Vorbereitung auf die Blastozystenimplantation und deren Ernährung exprimiert [22, 23]. Andere Proteine im Menstrualblut sind Folge einer nicht stattgefundenen Implantation und beinhalten proteolytische Enzyme, Zytokine, Faktoren, die die Apoptose bedingen und eine große Menge von Proteinen von verschiedenen Immunzellen [24, 25, 26, 27].

Nachfolgende Bestandteile wurden im Menstrualblut nachgewiesen:

Matrix-Metalloproteasen [28], Hämoglobinfragmente mit einer antibakteriellen Wirkung speziell gegen gramnegative Anaerobier wie zum Beispiel *E. coli* [16], Bindegewebsstammzellen, welche multipotente Marker (u.a. Oct-4, SSEA-4 und c-kit) exprimieren [29,30], CA-125 [31], Wachstumsfaktoren wie Makrophagen-Koloniestimulierender-Faktor-1 (MCSF), Gefäßendothel-Wachstumsfaktoren (VEGF) und Tumor-Wachstumsfaktoren (TGF- $\beta$ 1) [14, 15], Hitzeschockproteine [32], Interleukine wie Interleukin-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 [15], Leukämie-Inhibitions-Faktor (LIF) und der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  [15, 32], Hormone wie Activin A, Prolaktin-Releasinghormon (PRH), Follistatin, Luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Estradiol und Progesteron [14, 33].

Yang et al. 2012 [21] untersuchten massenspektrographisch bei 10 gesunden Frauen im Alter von 35 - 45 Jahren Menstrualblut auf Proteine. Das Menstrualblut war in Tampons aufgefangen und aus diesen extrahiert worden. Insgesamt fanden sie 1061 unterschiedliche Proteine und Peptide. Sie identifizierten unter anderem 24 Proteine, die bei der Zellproliferation und -migration, der Apoptose sowie der Reproduktion von Bedeutung sind. Ein Protein ist das hCG (Choriongonadotropin subunit  $\beta$  [CGB] and variants 1 and 2), das bereits 1997 [18], 2009 [34] und 2011 [52] im sekretorisch transformierten Endometrium nachgewiesen werden konnte.

### 2.3 - Humanes Choriongonadotropin (hCG)

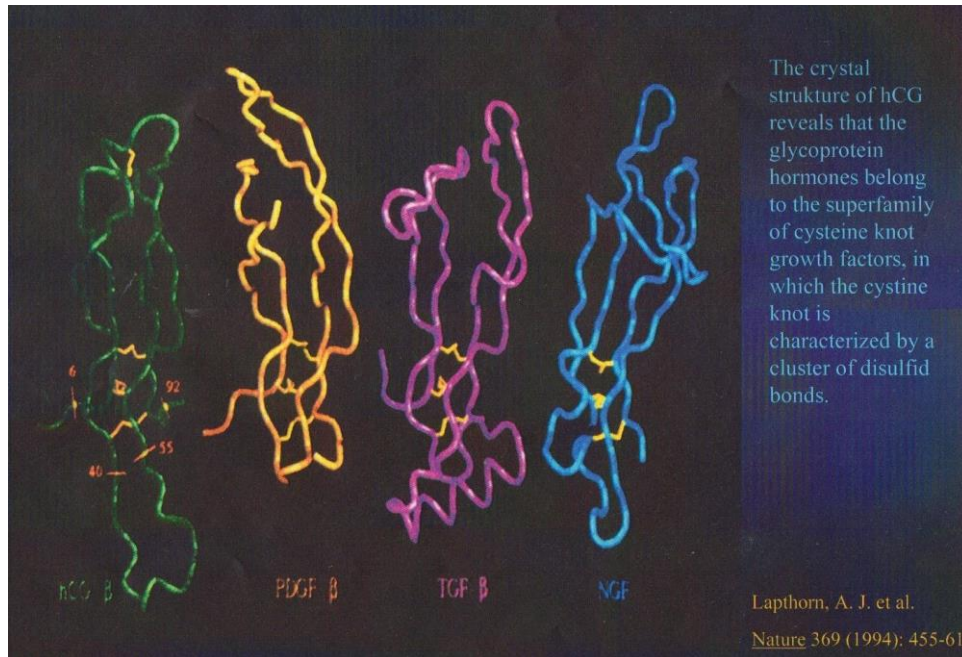
Das hCG ist ein epitheliales Hormon der inneren Oberfläche. Es wird geschlechtsunabhängig gebildet und hat ein Molekulargewicht von 38 kDA [47]. HCG ist ein Glykoprotein.

Das Molekül besteht aus zwei nicht kovalent gebundenen Ketten, einer unspezifischen  $\alpha$ -Kette, die aus 92 Aminosäuren besteht und aus einer spezifischen  $\beta$ -Kette aus 145 Aminosäuren. Die beiden Untereinheiten sind über drei nichtkovalente Disulfidbrücken verbunden [35].

An das Molekül sind eine Reihe von Kohlehydraten wie Galaktose, Mannose, N-Acetylglucosamin und N-Acetylneurominsäure gebunden. Durch die Verzuckerung kommt es zu einer ausgeprägten Heterogenität des Hormons.

Aufgrund eines hohen Maßes an Strukturhomologie binden hCG und LH an denselben Rezeptor. Allerdings weist hCG eine höhere Affinität auf und hat auch eine längere Halbwertszeit, die durch die Zuckerseitenketten bedingt ist. Die  $\alpha$ -Einheiten von hCG, TSH, FSH und LH sind identisch und werden durch ein einziges Gen des Chromosom 6 kodiert.

Die  $\beta$ -hCG-Kette, die für die spezifische Hormonleistung verantwortlich ist, wird von sechs unterschiedlichen, aber sich ähnelnden Genen kodiert, welche auf dem Chromosom 19 verschlüsselt sind [36]. Es werden verschiedene  $\beta$ -Untereinheiten exprimiert. So werden während der Schwangerschaft vom Trophoblasten vorwiegend  $\beta$ -hCG 3/5/8 gebildet [37]. Das epitheliale, adulte, maternale Hormon ist  $\beta$ -hCG 6/7 [34]. Das hCG wird wegen seiner ähnlichen kristallinen Struktur in die Familie der Wachstumshormone eingeordnet (Abb. 2) [50].



**Abb. 2:** Kristallstruktur des hCG und anderer Wachstumsfaktoren [50]

## 2.4 - Physiologie des hCG und Bedeutung während der Gravidität

Humanes Choriongonadotropin ist ein pleiotropes Hormon [47]. Primär wurde es als ein schwangerschaftsspezifisches Hormon angesehen. Unter dem Einfluss von hCG wird das Corpus luteum menstruationis zu einem funktionsfähigen Corpus luteum graviditatis umgewandelt. Seine Hauptaufgabe besteht in der Funktionserhaltung des Gelbkörpers und schützt diesen vor der Luteolyse in der Frühgravidität. Morphologisch geht die Luteolyse mit einem Zerfall des Kapillarnetzes einher.

Das Corpus luteum produziert im nichtkonzeptiven Zyklus in der Sekretionsphase 200 – 300 mg Progesteron. Ab dem 7. Tag post ovulationem übernimmt das trophoblastäre hCG die Steuerung des Corpus luteum. Die bereits zu diesem Zeitpunkt nachlassende Sensitivität des Gelbkörpers gegenüber der Stimulation durch LH und hCG, steuert der Embryo diesem Escape-Phänomen durch exorbitante quantitative Steigerung der hCG-Produktion entgegen. Durch das vermehrt gebildete Progesteron wird somit die Implantation des Embryos ermöglicht [38]. Des Weiteren wird über ein negatives Feedback die Ausschüttung der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens gebremst und damit eine weitere Ovulation verhindert.

Neben dieser klassischen endokrinen Funktion des hCG sind mittlerweile weitere, hauptsächlich parakrine Wirkmechanismen, die zum Erhalt der Frühschwangerschaft beitragen, bekannt. Das hCG induziert in den Granulosaluteinzellen die Expression des VEGF (= vascular endothelial growth factor). Beim VEGF, dessen Gen 91 kloniert wurde, handelt es sich um ein dimeres glykosyliertes Protein. Rezeptoren für VEGF werden ubiquitär in Endothelzellen gefunden. VEGF erhöht die Permeabilität von Blutgefäßen, steigert die Proliferationsrate von Endothelzellen und regt diese zur Sekretion des von Willebrand-Faktors an. VEGF ist einer der wichtigsten angiogenetischen Faktoren, die die Funktionsfähigkeit des Corpus luteum gewährleisten [39, 40, 41, 42, 43].

Zudem wirkt es immunmodulierend und supprimiert lokal das maternale Immunsystem, damit der „körperfremde“ Embryo nicht abgestoßen wird. Damit hat das hCG eine entscheidende Funktion in der Frühschwangerschaft und bei der Implantation des Embryos [44, 45, 46].

Im Durchschnitt nach 114 Stunden, am 5. Tag nach Befruchtung der Eizelle, wird durch eine hyperglykolytierte Form des hCG das Endometrium auf die Nidation der zu diesem Zeitpunkt entstandenen Blastozyste vorbereitet. Ein Teil der Zellen dieser Blastozyste formiert sich im Verlauf zu einkernigen Trophoblastenzellen, welche zum Hauptproduzenten des hyperglykolytierten humanen Choriongonadotropins werden. Durch den Kontakt dieser Zellen zum Endometrium differenzieren sich erneut Zellen zum mehrkernigen Synzytiotrophoblasten, welcher das aktive, im Blut und Urin der Schwangeren nachweisbare hCG ausschüttet. Im Verlauf entsteht aus dem Synzytiotrophoblasten das primäre Chorion inklusive seiner Zotten, welche den frühen fetalen Anteil der Plazenta bilden [48].

In Hinblick auf eine Schwangerschaftsfrüherkennung ist der Nachweis von  $\beta$ -hCG im Blut und im Urin meist 14 Tage post conceptionem möglich und ein gebräuchliches Verfahren. Bereits eine Woche post conceptionem lassen sich positive Werte ( $>10$  U/l – laborabhängige Variationen) nachweisen. Bei einer intakten Gravidität kommt es alle 2 bis 2,5 Tage zu einer Verdoppelung der Werte in den ersten sieben Schwangerschaftswochen. Daraus abgeleitet gibt es Richtwerte, welche der entsprechenden Woche nach Nidation entsprechen (Tab. 1) [49].

Gestationsalter	Norm im Serum [U/l]
3. SSW p.m. = 1. SSW p.c.	5 - 50
4. SSW p.m. = 2. SSW p.c.	50 - 500
5. SSW p.m. = 3. SSW p.c.	100 - 5.000
6. SSW p.m. = 4. SSW p.c.	500 - 10.000
7. SSW p.m. = 5. SSW p.c.	1.000 - 50.000
8. SSW p.m. = 6. SSW p.c.	10.000 - 100.000
9. - 10. SSW p.m. = 7. - 8. SSW p.c.	15.000 - 200.000
11. - 14. SSW p.m. = 9. - 12. SSW p.c.	10.000 - 100.000
2. Trimenon	8.000 - 100.000
3. Trimenon	5.000 - 65.000

**Tab. 1:**  $\beta$ -hCG in Abhängigkeit zur Schwangerschaftswoche [49]

Es zeigen sich Maximalwerte des hCG mit 10.000 - 200.000 U/l zwischen der 8.-10. SSW. Danach fallen die hCG-Konzentrationen im Serum kontinuierlich ab, bis sie 11-17 Tage post partum oder post abortum wieder der Norm entsprechen. Bis 6 Wochen nach einem Schwangerschaftsereignis können  $\beta$ -hCG-Werte im Serum nachgewiesen werden. Persistierende bzw. wieder ansteigende Werte sind verdächtig auf einen Plazentarest bzw. eine Blasenmole. Ein verzögerter Anstieg der  $\beta$ -hCG-Werte ist immer verdächtig auf eine gestörte Schwangerschaft bzw. auf eine Extrauterin gravidität [51].

Bei Geminigraviditäten ist ab der 10. SSW mit erhöhten hCG-Werten im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften zu rechnen. Ein vergleichsweise erhöhter Wert kann auch auf eine Trisomie 21 des Embryos hinweisen.

Sollte bei hCG-Werten von > 500.000-1.000.000 U/l kein Embryo darstellbar sein, besteht der Verdacht auf eine Blasenmole [49].



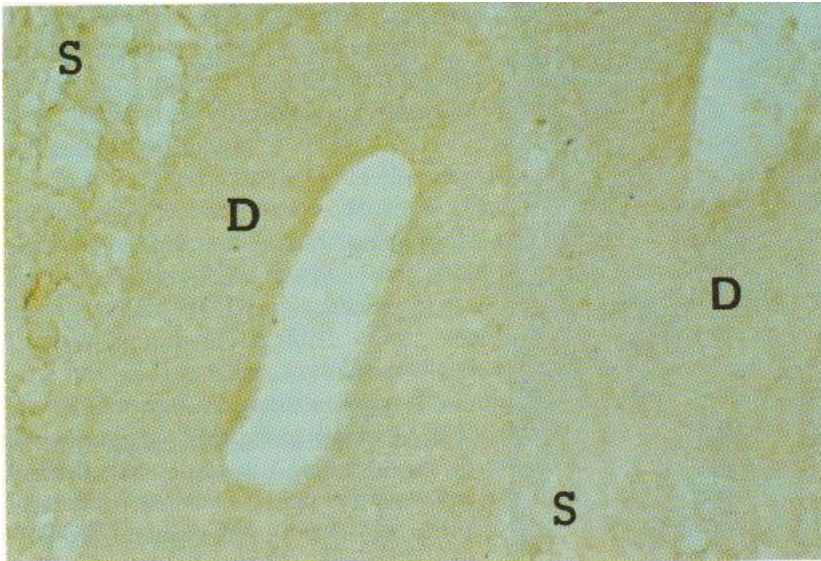
## 2.5 - Endometriales / deziduales hCG

Ende der Neunziger Jahre gelang es der Leipziger Arbeitsgruppe um Alexander mittels Immunhistochemie das Vorhandensein von hCG, sowohl in Form von  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -hCG, molekularbiologisch im Endometrium nachzuweisen [47]. Später konnte sie zeigen, dass es sich bei der endometrial exprimierten  $\beta$ -hCG-Variante um  $\beta$ -hCG7 handelt [52].

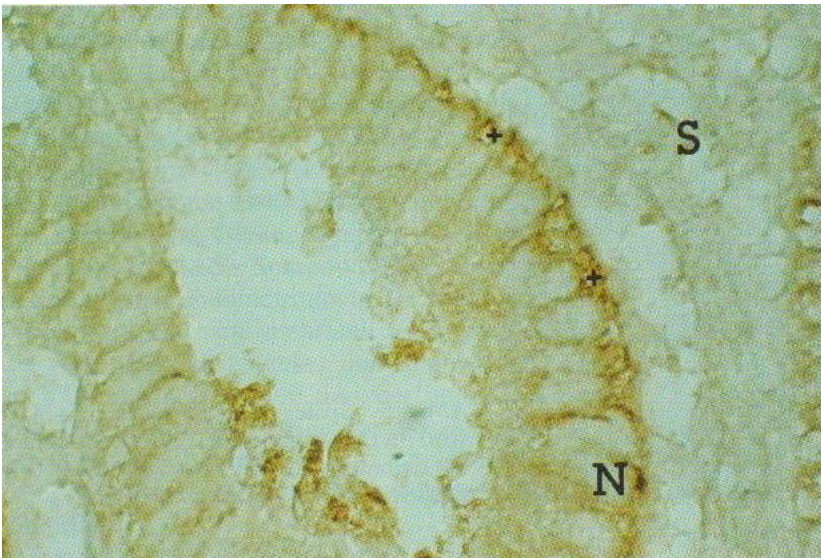
Die Bildung von hCG im Endometrium ist zyklusabhängig. Während der Proliferationsphase ist es histochemisch nicht nachzuweisen (Abb. 3). Vielmehr kann die hCG-Produktion erst beginnend mit der sehr frühen sekretorischen Phase und zunehmend zum Ende der Sekretionsphase in den Drüsenzellen dargestellt werden.

Zu Beginn der Sekretionsphase ist das humane Choriongonadotropin an der Zellbasis des Drüsenepithels lokalisiert (Abb. 4). Hingegen lassen sich im Stroma des Endometriums nur vereinzelt positive Zellen darstellen (Abb. 5). In der mittleren Sekretionsphase wird das Glykoprotein zum apikalen Zellpol der Drüsenzelle transportiert (Abb. 6).

Dies entspricht dem Zeitpunkt der Implantation. Das hCG wird vesikulär abgeschnürt und in das Drüsenlumen abgegeben, wo es als Sekret verweilt (Abb. 7). Am Ende der Sekretionsphase ist der histochemische Nachweis des Hormons im Gewebe nicht mehr möglich, so dass eine Ausscheidung mit dem Menstrualblut nahe liegend ist [18].



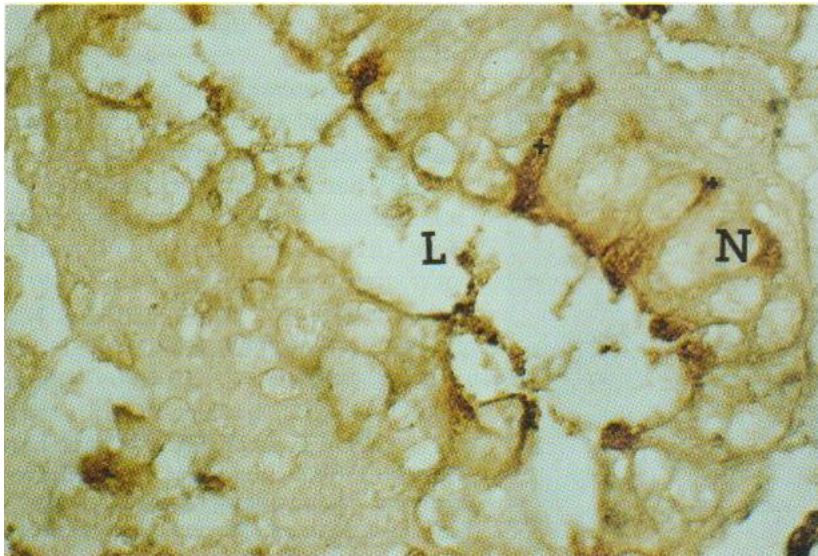
**Abb. 3:** Endometrium in Proliferationsphase. Kein hCG-Nachweis möglich.  
D = Drüsenepithel, S = Stroma [18].  
(Vergrößerung: 929x)



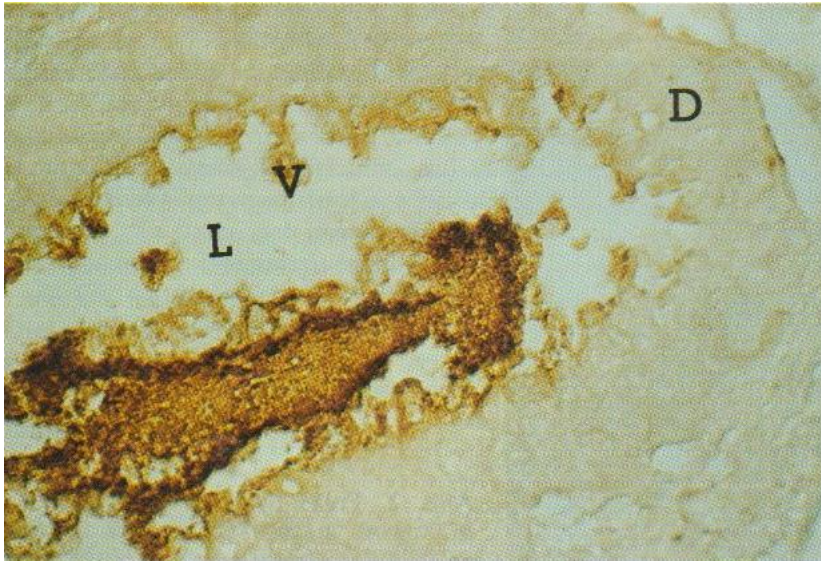
**Abb. 4:** Endometrium in früher Sekretionsphase. hCG-Nachweis an Zell-  
basis des Drüsenepithels.  
N = Nukleus einer Drüsenzelle (Dz), S = Stroma [18].  
(Vergrößerung: 929x)



**Abb. 5:** hCG-positive Zellen werden um das Drüsenepithel (D) des endometrialen Stromas (S) dargestellt [18].  
(Vergrößerung: 929x)



**Abb. 6:** Endometrium in Sekretionsphase. Das hCG wird zum oberen Zellpol der Dz transportiert.  
N = Nukleus der Dz, L = Lumen des Drüsenschlauches [18].  
(Vergrößerung: 929x)



**Abb. 7:** Endometrium in später Sekretionsphase. hCG wird im Drüsenlumen (L) und als vesikuläres Sekretionsprodukt (V) nachgewiesen. D = Drüsenzelle [18].  
(Vergrößerung: 929x)

## **2.6 - hCG-Expression in anderen Geweben**

Anfang der 70er Jahre wurde nachgewiesen, dass hCG-ähnliche Substanzen auch in einigen gesunden sowie karzinomatösen adulten Geweben vorkommen, z. B. in den Epithelien der harnableitenden Wege, des Darmes, des Respirationstraktes und in einigen Karzinomen, zum Beispiel beim Seminom. Somit hat sich die Bedeutung des Nachweises von humanem Choriongonadotropin über die reine Erkennung einer Schwangerschaft hinaus entwickelt. Bei erhöhten hCG-Werten im Serum kann auch eine Trophoblasterkrankung (Blasenmole, invasive Mole und Chorionkarzinom) oder eine Pathologie der Keimzelltumoren des Ovars oder des Hodens vorliegen. Dies eröffnet die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik bzw. Rezidiverkennung [53, 54, 55, 56]. HCG ist bis heute einer der ersten und sensitivsten Tumormarker insbesondere bei Trophoblasttumoren. Es kann auch als ein Prognosemarker gelten, da erhöhtes hCG im Serum zumeist mit einer schlechteren Prognose verbunden ist.

## **2.7 - Endometriose und deren Ätiologie**

Beim Krankheitsbild der Endometriose handelt es sich um ein Vorkommen von Gewebe außerhalb des Cavum uteri, welches ähnlich wie das Endometrium aufgebaut ist und ebenfalls dem Zyklusgeschehen unterliegt [57].

Das endometrioides Gewebe ist östrogenabhängig und macht die zyklischen endometrialen Veränderungen mit [58].

Bei der Endometriose handelt es sich um eine der häufigsten gutartigen, proliferativen Erkrankungen der Frau im reproduktiven Alter (Prävalenz zwischen 10-15 %) [91].

Es werden 3 Krankheitsformen unterschieden:

1. Endometriosis genitalis interna: Hierbei steht der neu entstandene Endometrioseherd mit dem Endometrium in direkter Verbindung, wie zum Beispiel bei der Adenomyosis uteri (= diffus versprengte Endometrioseherde im Myometrium) oder einer Endometriose in der Tuba uterina im Bereich der Ostien.

2. Endometriosis genitalis externa: Hierbei zeigen sich Endometrioseherde in den Ovarien, der Tuba uterina, dem Douglas, der Vagina, am Peritoneum, den Ligg. sacrouterinae bzw. den Ligg. rotunda.
3. Endometriosis extragenitalis: Bei dieser am seltensten vorkommenden Form lassen sich Endometrioseherde in der Bauchdecke, dem Nabel, der Harnblase, dem Ureter, im Darm, in Lymphknoten, in der Lunge, im Gehirn und auch in Narben, z.B. nach Sectio, finden [58].

Die genaue Ätiologie und Pathogenese der Endometriose sind nicht endgültig geklärt. Weitgehend akzeptiert ist die Annahme, dass sich Endometriumzellen mittels retrograder Menstruation entlang der Tuben extrauterin verbreiten. In Zusammenhang mit einer individuellen Immundefizienz kommt es zu einer heterotopen Implantation des Gewebes und nachfolgend durch eine Zytokinreaktion zu einer chronischen Inflammation [59, 60]. Das Konzept der retrograden Menstruation erklärt allerdings nicht das Vorkommen von Endometriosezellen außerhalb des Bauchraums.

Dieses Vorkommen wird mittels der Metaplasietheorie begründet. Die Entstehung wird durch eine Fehldifferenzierung zu Endometriosezellen erklärt [61, 62]. Es gibt zunehmend Befunde, die darauf hindeuten, dass das Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Endometriose spielt.

## **2.8 - Myome und deren Ätiologie**

Leiomyome sind gutartige hormonsensitive Tumore der glattwandigen Muskulatur und treten bei 20 bis 40 % der Frauen im reproduktiven Alter auf [63, 64].

Sie haben ihren Ursprung im Myometrium. Vermutlich entstehen sie aus einem einzelnen Klon glattemuskulärer Zellen. Die Entwicklung aus einem singulären Zellklon wurde bereits 1970 durch biochemische Untersuchungen belegt [65]. In Myomen ist eine höhere Dichte an Östrogenrezeptoren als im Myometrium beschrieben worden [66].

Neben der systemischen Östrogenproduktion kann auch ein lokaler Östrogenismus für das Myomwachstum eine Rolle spielen. Der wachstumsfördernde mitogene Effekt der

Östrogene wird wahrscheinlich über die Expression weiterer Wachstumsfaktoren vermittelt. Auch Gestagene begünstigen das Myomwachstum [67, 68, 69, 70]. So konnte aus Myometrium ein Wachstumsfaktor für glatt muskuläre Zellen isoliert werden [71, 72].

Die Hauptsymptome sind Menorrhagien mit einer sekundären Eisenmangelanämie, die nicht allein durch Eisensubstitution behandelt werden kann [73, 74, 75]. Weitere Symptome sind Schmerzen im kleinen Becken, Druckgefühl auf Nachbarorgane wie Blase und Darm, Dysmenorrhoe, Sterilität sowie Infertilität und eine allgemeine z.T. erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität [76, 77, 78, 79].

Eine maligne Entartung ist mit 0,1 – 0,5 % der Fälle selten [80, 81].

### 3 Fragestellung

---

Aufgrund der nachgewiesenen Expression von hCG im humanen Drüsenepithel des Endometriums und der Abgabe des Hormons in das Lumen der Drüsen in der späten Sekretionsphase bei ausgebliebener Implantation lässt sich vermuten, dass das hCG auch im Menstrualblut nachweisbar sein müsste und dass es mit herkömmlichen Methoden bestimmt werden kann.

Bisher liegen hierzu keine Untersuchungen vor.

Unklar ist zum Beispiel in welcher Größenordnung mit einer Sekretion zu rechnen ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Hypothese der Abgabe des endometrialen hCG in das Menstrualblut sowohl qualitativ als auch quantitativ zu überprüfen und darüber hinaus zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen hCG-Werten im Menstrualblut und gynäkologischen Erkrankungen z. B. Endometriose und Uterus myomatosus besteht und diese Erkenntnis als Biomarker für gynäkologische Erkrankungen verwendet werden kann. Zudem wurde untersucht, in welcher Quantität sich hCG im Menstrualblut zu verschiedenen Zeitpunkten der Menstruation zeigt.



## 4 Material und Methoden

### 4.1 - Patientinnen und Probengewinnung

Von 2003 bis 2006 wurden bei 227 Frauen im Alter von 15 bis 56 Jahren (Mittelwert 33,3 Jahre) 272 Menstrualblutproben gewonnen und untersucht. Eine Gruppeneinteilung erfolgte nach gynäkologischen Erkrankungen.

Die Patientinnen willigten nach dokumentierter Aufklärung in die Auswertung ihrer Patientendaten sowie Laborparameter ein.

Eine Gruppeneinteilung erfolgte nach gynäkologischen Erkrankungen.

Diagnose	Patientinnenzahl	Anzahl der Proben	Alter (Jahre)
Primäre Sterilität	64	90	20 - 45
Sekundäre Sterilität	45	49	26 - 48
Abortus habituais	11	13	28 - 40
Uterus myomatosus	33	41	23 - 56
Endometriose	63		
a) Menstrualblut	34	46	25 - 56
b) Zystenpunkate	29	29	21 - 45
PCO-Syndrom	10	12	18 - 38
Hirsutismus	4	4	23 - 44
Hypermenorrhoe	15	20	15 - 49
Z. n. Extrauterin gravidität	10	10	32 - 39
Kontrazeption	4	5	17 - 44

**Tab. 2** - Gruppeneinteilung nach gynäkologischen Erkrankungen

Die Menstrualblutentnahme erfolgte vorwiegend am zweiten oder dritten Zyklustag. Die Frauen waren angehalten worden, keinen Tampon zu tragen. Es erfolgte eine vaginale Einstellung mittels Blattspekula nach Kallmorgen. Das Menstrualblut, das sich im hinteren Scheidengewölbe angesammelt hatte, wurde dabei mit dem hinteren Blatt aus der Scheide entnommen und in eine braune Sarstedt-Monovette gegeben, aus der vorher die Plastikkügelchen entfernt worden waren. Die Kügelchen bilden eine Art Gel, welches nach der Zentrifugation zwischen Blutkuchen und Serum liegt, damit das Serum besser abgetrennt werden kann. Die Kügelchen wurden entfernt, weil es aufgrund des wenigen Materials zu Verklebungen kam und nach Zentrifugation kein Überstand vorhanden war.

Gleichzeitig erfolgte eine Abnahme von venösem Blut aus dem Serum gewonnen wurde.

#### **4.1.1 - Patientinnen mit Endometriose**

Von 29 Patientinnen wurden im Zeitraum von 2006 bis 2009 Punktate aus Endometriosezysten und Douglasflüssigkeit untersucht, die per laparoskopiam gewonnen worden waren. Der Zykluszeitpunkt war unterschiedlich (3. Zyklustag bis 67. Zyklustag).

Die Größe der Zysten betrug zwischen 12 mm und 100 mm.

Parallel dazu wurde ebenfalls Venenblut abgenommen und untersucht.

## **4.2 - Methoden der Hormonbestimmung**

### **4.2.1 - Messung von hCG im Serum, Menstrualblut und Zystenpunktaten mittels Enzymimmunoassay**

Die Bestimmung von Gesamt-hCG,  $\beta$ -hCG und LH erfolgte mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) der Firma Roche, Mannheim, im

Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Leipzig (Direktor: Prof. Dr. Joachim Thiery).

Die Untersuchung auf Gesamt-hCG und  $\beta$ -hCG wurde wie folgt durchgeführt:

In der ersten Inkubation wurden 10  $\mu$ l der Probe mit biotinylierten monoklonalen hCG-spezifischen Antikörpern und mit einem Ruthenium-Komplex-markierten monoklonalen hCG-spezifischen Antikörper gemischt. Hieraus entstand der benötigte Sandwich-Komplex.

In der zweiten Inkubation wurde dieser unter Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln durch Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Dieses Reaktionsgemisch wurde in die Messzelle überführt. Hier wurden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung an die Oberfläche der Elektrode fixiert. Nachfolgend wurden die ungebundenen Substanzen mittels ProCell entfernt. Durch Anlegen einer elektrischen Spannung wurde die Chemilumineszenzemission induziert und mittels Photomultiplier gemessen. Durch die Auswertung mit Hilfe einer Kalibrationskurve wurden die konkreten Messwerte ermittelt.

Diese wurde dabei durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode der vom Hersteller zur Verfügung gestellten Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Da die Methode zur hCG-Bestimmung bisher nur für humanes Serum oder Plasma validiert wurde und damit keine Methode zur Bestimmung von hCG im Menstrualblut zur Verfügung stand wurde eine partielle Validierung des ECLIA für Menstrualblut im ILM durchgeführt. Da laut Packungsbeilage der Firma Roche eine Hämoglobinkonzentration von  $> 0,621$  mmol/L die Messung wesentlich stören kann wurden alle Proben 1:10 mit dem Standard-Diluent der Firma verdünnt zur Messung eingesetzt. Eine weitere 1:2 Verdünnung bei 8 zufällig selektierten Proben lieferte eine Wiederfindung von  $85.8 \pm 13.0\%$ , was als akzeptabel weil innerhalb der  $\pm 20\%$  Fehlergrenze ist. Damit scheint die Messung des hCG mittels Roche ECLIA zumindest unter Vorbehalt interpretierbar.

#### **4.2.2 - Messung von luteinisierendem Hormon im Serum, Menstrualblut und Zystenpunktionen mittels Enzymimmunoassay**

Zur Bestimmung des LH wurde ebenfalls Elektrochemilumineszenz mittels Immunoassay „ECLIA“ der Firma Roche, Mannheim, verwendet. Hierbei wurden bei der ersten Inkubation 20 µl Probe mit biotinylierten monoklonalen LH-spezifischen Antikörpern und ein mit einem Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen LH-spezifischen Antikörper gemischt, um einen Sandwich-Komplex zu bilden. Diesem Sandwich-Komplex wurden in der zweiten Inkubation Streptavidin-beschichtete Mikropartikel beigefügt. Durch Wechselwirkung zwischen Streptavidin und Biotin wurde der Komplex an die Festphase gebunden. Nachfolgend wurde das Reaktionsgemisch in die Messzelle überführt, in welcher die Mikropartikel durch magnetische Wirkung an der Oberfläche der Elektrode fixiert wurden. Die ungebundenen Substanzen wurden mittels ProCell aus dem Gemisch entfernt. Durch das Anlegen einer elektrischen Spannung wurde eine Chemilumineszenzemission induziert und mit einem Photomultiplier gemessen. Mit Hilfe der vom Hersteller zur Verfügung gestellten Kalibrationskurve wurden die exakten Messwerte ermittelt. Diese wurden dabei durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Da die Methode zur LH-Bestimmung bisher nur für humanes Serum oder Plasma validiert wurde und damit keine Methode zur Bestimmung von LH im Menstrualblut zur Verfügung stand wurde eine partielle Validierung der vorhandenen Methode im ILM durchgeführt. Da laut Packungsbeilage der Firma Roche eine Hämoglobinkonzentration von  $> 0,621$  mmol/L die Messung wesentlich stören kann wurden alle Proben 1:10 mit dem Standard-Diluent der Firma verdünnt zur Messung eingesetzt. Eine weitere 1:2 zur Testung der Wiederfindung, wie beim hCG, erwies sich als nicht realisierbar weil die Ergebnisse der 8 zufällig selektierten Proben unter der Nachweisgrenze gefunden worden. Die Verdünnung eines gepoolten Menstrualblutes (n=4) von 1:8 zu 1:16 lieferte eine Recovery von 103.5% was einen Anhaltspunkt für die Richtigkeit der Methode darstellt.

#### **4.3 - Nachweis von hCG im Menstrualblut mittels Western Blot**

Zum Nachweis von  $\beta$ -hCG im Menstrualblut erfolgte die Detektion mittels Western Blot. Zur Positivkontrolle wurde ein rekombinantes humanes Choriongonadotropin (Ovitrelle® von der Fa. Merck Serono) benutzt.

10  $\mu$ l Menstrualblut wurden mit SDS-PAGE-Probenpuffer (Lämmli-Puffer) versetzt und bei 95 °C für 5 Minuten denaturiert.

Die Proben wurden auf 12%igen SDS-Polyacrylamidgelen elektrophoretisch entsprechend ihres Molekulargewichtes aufgetrennt.

Nachstehend wurden die Proteine mittels Semi-dry-Blot auf eine PVDF-Membran transferiert. Das Blotten erfolgte für 90 Minuten bei einer Stromstärke von 0,8 mA/cm<sup>2</sup>. Um unspezifische Absorptionen der Antikörper zu verhindern, wurden die Membranen anschließend in 2,5% Magermilchpulver in TBS-T (Waschpuffer) für eine Stunde bei Raumtemperatur geblockt. Im weiteren Verlauf wurden die Membranen mit primären anti- $\beta$ -hCG-Antikörpern bei 4 °C über Nacht inkubiert. Diese von Kaninchen gewonnenen Antikörper wurden in einer 1:500 Verdünnung verwendet. Nach dreimaligem Waschen der Membranen erfolgte eine erneute Inkubation mit nunmehr Peroxidase-gekoppeltem sekundären Anti-Kaninchen-Antikörper in einer Verdünnung von 1:5000.

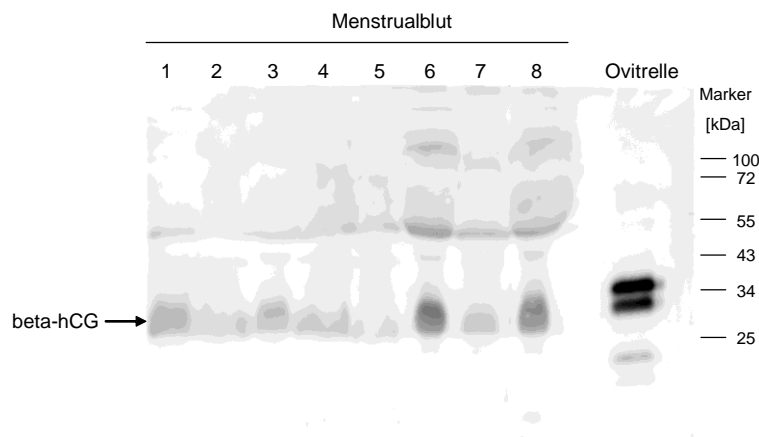
Nach Wiederholung des dreimaligen Waschgangs wurden die Signale mit Hilfe des Super Signal® West Dura“-Detektionskits von Pierce mittels einer CCD-Kamera visualisiert und quantifiziert.

## 5 Ergebnisse

Die vorliegende Auswertung erfasst 301 Proben von 256 Patientinnen im Alter von 15 bis 56 Jahren in Bezug auf die unterschiedlichen Entnahmetage und gynäkologischen Erkrankungen.

### 5.1 - Nachweis von hCG im Menstrualblut mittels Western Blot

Acht Menstrualblutproben erbrachten allesamt eine Bande bei circa 35 kDa (Abb. 8). Das ist der Beleg dafür, dass in den Menstrualblutproben spezifisch  $\beta$ -hCG detektiert wurde.



**Abb. 8:** Nachweis von  $\beta$ -hCG im Menstrualblut bei 8 Patientinnen mittels Western Blot; positiv-Kontrolle mittels rekombinantem hCG (Ovitrelle ®)

## **5.2 - hCG im Menstrualblut in Abhängigkeit vom Tag der Menstruationsblutung**

Die Menstrualblutabnahme erfolgte bei unseren Patientinnen zwischen dem 1. und 6. Zyklustag, vorwiegend jedoch am 2. und 3., den Tagen der stärksten Blutung. Nach Verdünnung und Analysierung der gewonnenen Proben, zeigten sich abhängig von verschiedenen Entnahmetagen und somit unterschiedlichen Zykluszeiten Unterschiede in den gemessenen Werten.

Am 1. Zyklustag wurde bei 20 Frauen im Alter von 23 bis 42 Jahren ein Mittelwert von 3,8 U/l (niedrigster Wert 0,1 U/l, höchster Wert 23,3 U/l) gemessen, Standardabweichung ( $=\sigma$ ): von 5,8 U/l (Abb. 9).

Am 2. Zyklustag wurde bei 179 Frauen im Alter von 17 bis 56 Jahren ein Mittelwert von 12,1 U/l (niedrigster Wert 0,1 U/l, höchster Wert von 185,0 U/l) gemessen, Standardabweichung: 27,6 U/l (Abb. 10).

Am 3. Zyklustag wurde bei 36 Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren ein Mittelwert von 34,3 U/l (niedrigster Wert 0,4 U/l, höchster Wert 353,1 U/l) gemessen, Standardabweichung: 61,3 U/l (Abb. 11). In dieser Gruppe wurde der höchste hCG-Wert mit 353,1 U/l ermittelt.

Nach Ausschluss dieses Maximalwertes betrug der Mittelwert in dieser Gruppe 25,2 U/l.

Mit zunehmenden Zyklustagen nahmen die hCG-Werte ab, wobei am 4. und 5. Zyklustag jeweils nur 2 Proben und am 6. Zyklustag nur noch eine Probe untersucht werden konnten.

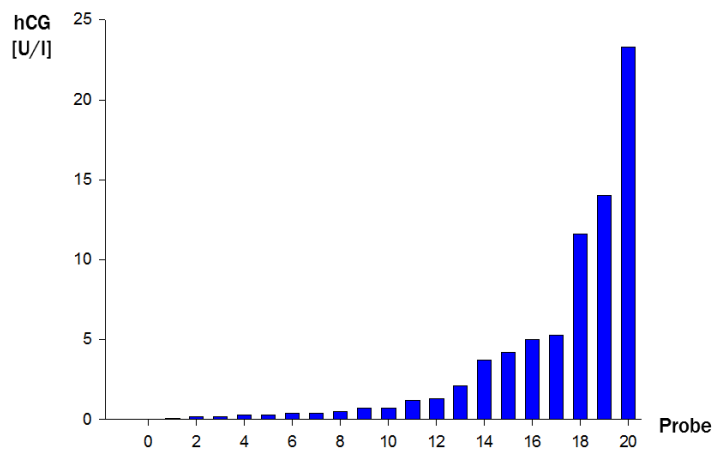
Am 4. Zyklustag wurde bei 2 Frauen im Alter von 28 und 29 Jahren ein Mittelwert von 32,2 U/l (niedrigster Wert 9,0 U/l, höchster Wert 55,4 U/l) gemessen, Standardabweichung: nicht berechnet wegen niedriger Fallzahl (Abb. 13).

Am 5. Zyklustag wurde bei 2 Frauen im Alter von 15 und 31 Jahren ein Mittelwert von 31,3 U/l (niedrigster Wert 0,4 U/l, höchster Wert 62,1 U/l) gemessen, Standardabweichung: nicht berechnet wegen niedriger Fallzahl (Abb. 13).

Am 6. Zyklustag wurde bei einer Patientin im Alter von 37 Jahren ein Wert von 3,7 U/l gemessen (Abb. 13).

Bezogen auf die Untergruppen der einzelnen Tage ließ sich keine Korrelation zwischen dem Alter und den erhobenen hCG-Werte finden.

### 1. Tag der Menstruation (n = 20)



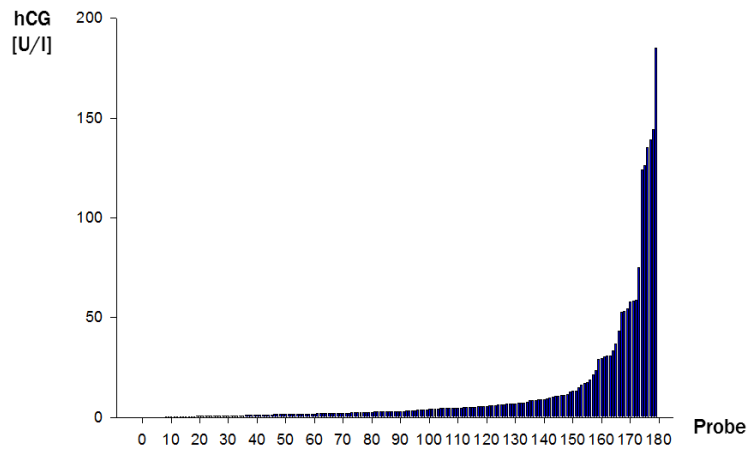
**Abb. 9:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut am 1. Tag der Menstruation gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 3,8 U/l +/- 5,8 U/l; Bereich 0,1 - 23,3 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)



## 2. Tag der Menstruation (n = 179)

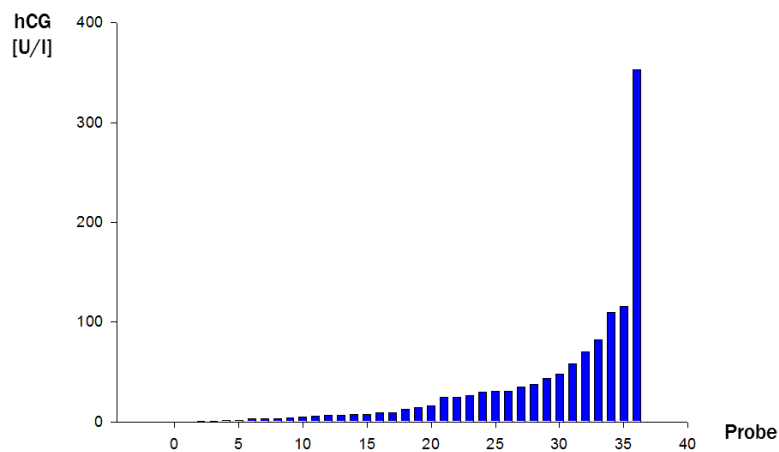


**Abb. 10:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut am 2. Tag der Menstruation gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 12,1 U/l +/- 27,6 U/l; Bereich 0,1 - 185,0 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

## 3. Tag der Menstruation (n = 36)

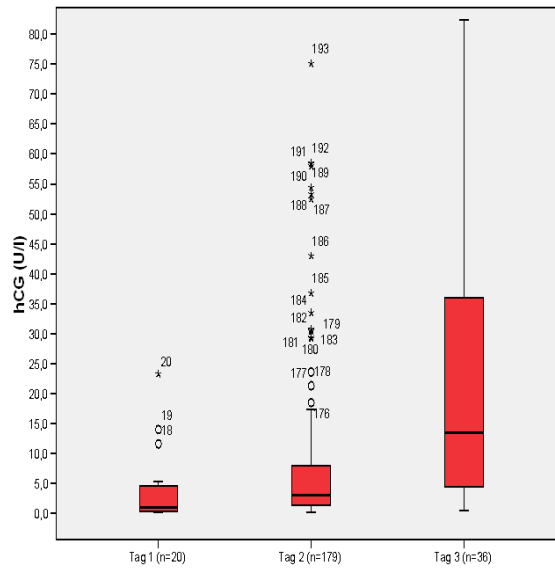


**Abb. 11:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut am 3. Tag der Menstruation gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 34,3 U/l +/- 61,3 U/l; Bereich 0,4 - 353,1 U/l

Mittelwert ohne Probe 36 → 25,2 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

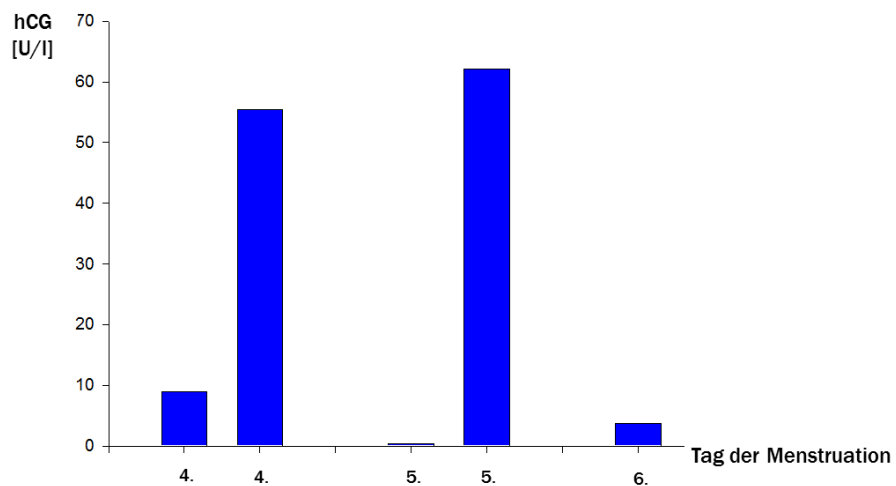


**Abb. 12:** Verteilung der hCG-Konzentrationen im Menstrualblut vom 1. – 3. Tag der Menstruation gemessen mittels hCG-ECLIA

- 1. Tag: n = 20; Median: 1,0 U/I
- 2. Tag: n = 179; Median: 3,0 U/I
- 3. Tag: n = 36; Median: 13,4 U/I

(1 Boxplot je Tag)

### Spätere Tage der Menstruation



**Abb. 13:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut an späteren Tagen der Menstruation gemessen mittels hCG-ECLIA

- 4. Tag: n = 2; Mittelwert: 32,2 U/I; Bereich 9,0 – 55,4 U/I
- 5. Tag: n = 2; Mittelwert: 31,3 U/I; Bereich 0,4 – 62,1 U/I
- 6. Tag: n = 1; Wert = 3,7 U/I

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

### **5.3 - hCG im Menstrualblut bei Patientinnen mit primärer und sekundärer Sterilität**

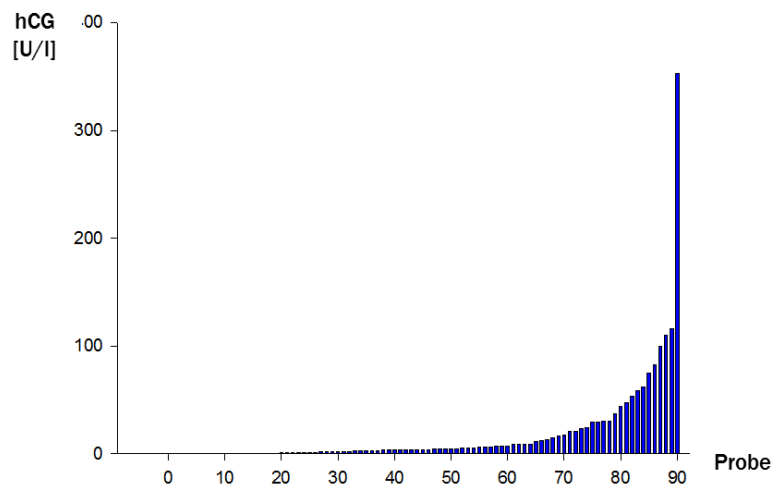
64 Frauen im Alter von 20 bis 45 Jahren (Mittelwert 32,2 Jahre) hatten eine primäre Sterilität. Von ihnen wurden insgesamt 90 Proben gewonnen. Der mittlere hCG-Wert im Menstrualblut lag bei 18,1 U/l (niedrigster Wert 0,1 U/l, höchste Wert 353,1 U/l), Standardabweichung: 43,0 U/l (Abb. 14).

Bei 7 Frauen im Alter von 27 bis 36 Jahren (Mittelwert 31,2 Jahre), von denen 9 Menstrualblutproben untersucht worden waren, konnte keine Ursache hierfür bei Frau ermittelt werden, so dass die Sterilität als andrologisch bedingt angesehen wurde. Die ermittelten Werte lagen zwischen 0,5 U/l und 9,2 U/l. Der Mittelwert lag bei 2,6 U/l mit einer Standardabweichung von 2,6 U/l (Abb. 15).

Bei einer von diesen Patientinnen kam es zu einer erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaft. Der hCG-Wert dieser Patientin lag bei 1,2 U/l.

45 Frauen im Alter von 26 bis 48 Jahren (Mittelwert 35,5 Jahre) hatten eine sekundäre Sterilität. Von ihnen wurden insgesamt 49 Proben gewonnen. Der Mittelwert lag bei 21,9 U/l (niedrigster Wert 0,2 U/l, höchster Wert 185,0 U/l), Standardabweichung: 36,0 U/l (Abb. 16).

### Patientinnen mit primärer Sterilität (n = 90)

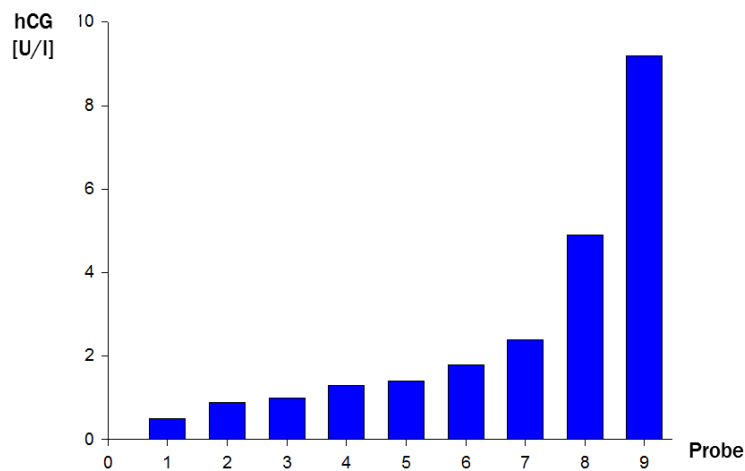


**Abb. 14:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit primärer Sterilität gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 18,1 U/l +/- 43,0 U/l; Bereich 0,1 - 353,1 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

### Patientinnen mit andrologisch bedingter primärer Sterilität (n = 9)

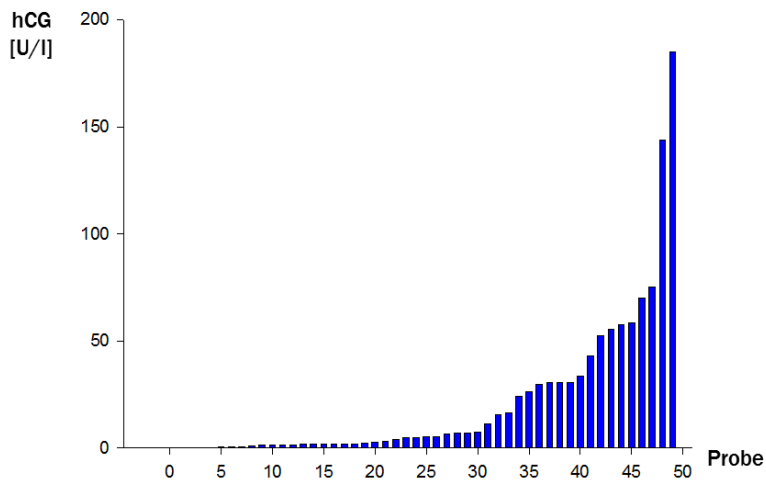


**Abb. 15:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit andrologisch bedingter primärer Sterilität gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 2,6 U/l +/- 2,6 U/l; Bereich 0,5 - 9,2 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

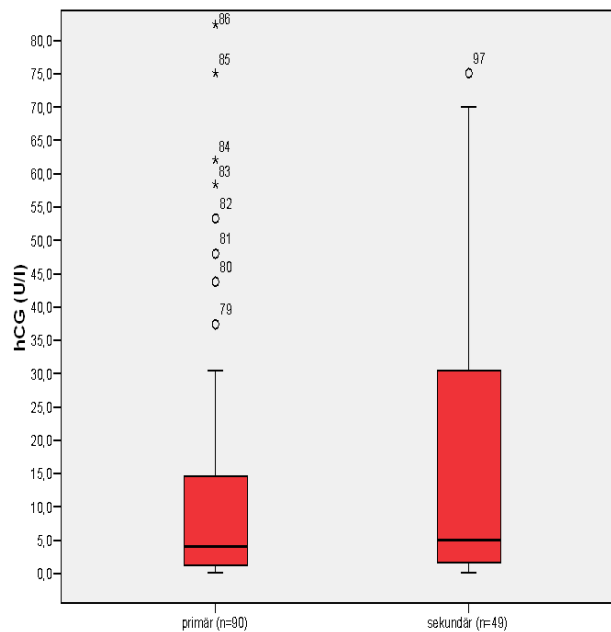
### Patientinnen mit sekundärer Sterilität (n = 49)



**Abb. 16:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit sekundärer Sterilität gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 21,9 U/l +/- 36,0 U/l; Bereich 0,2 - 185,0 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)



**Abb. 17:** Verteilung der hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit primärer und sekundärer Sterilität gemessen mittels hCG-ECLIA

Primäre Sterilität: n = 90; Median: 4,1 U/l

Sekundäre Sterilität: n = 49; Median: 5,1 U/l

(1 Boxplot je Entität)

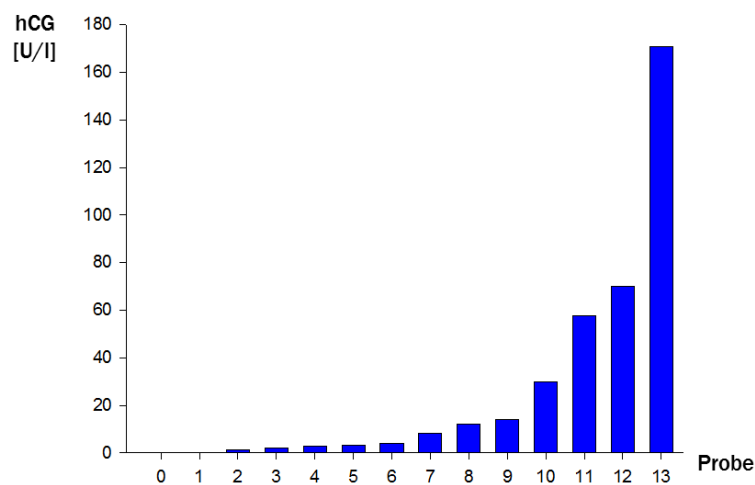
## 5.4 - hCG im Menstrualblut bei Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen im reproduktiven Alter

### 5.4.1 - Patientinnen mit mehreren Aborten in der Anamnese

11 Patientinnen im Alter von 28 bis 40 Jahren (Mittelwert 34,2 Jahre) hatten drei oder mehr Aborte (Abortus habitualis) gehabt. Von ihnen wurden insgesamt 13 Proben gewonnen.

Der Mittelwert lag bei 29,0 U/l (niedrigster Wert 0,1 U/l, höchster Wert 171,0 U/l), Standardabweichung: 46,3 U/l (Abb. 18).

Patientinnen mit Abortus habitualis (n = 13)



**Abb. 18:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit Abortus habitualis gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 29,0 U/l +/- 46,3 U/l; Bereich 0,1 – 171,0 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

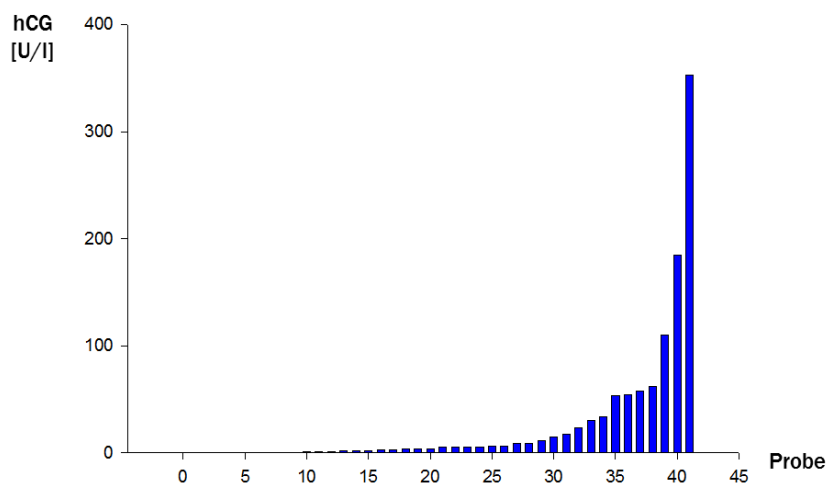
### 5.4.2 - Uterus myomatosus

33 Frauen im Alter von 23 bis 56 Jahre (Mittelwert 35,1 Jahre) hatten einen Uterus myomatosus. Von ihnen wurden insgesamt 41 Proben gewonnen. Der Mittelwert betrug 26,6 U/l (niedrigster Wert 0,2 U/l, höchster Wert 353,1 U/l), Standardabweichung: 62,2 U/l (Abb. 19).

Eine Korrelation zwischen Größe und Anzahl der Myome sowie den hCG-Werten konnte nicht ermittelt werden. So hatte zum Beispiel eine Frau mit dem niedrigsten hCG-Wert ein 7 x 7 x 8 cm großes Myom, während eine Patientin mit einem fast gleich großen Myom von 5 x 5 x 5 cm einen hCG-Wert von 53,3 U/l hatte. Bei allen 41 Patientinnen lagen die hCG-Werte im Serum unterhalb des Normwertes (0,1 U/l,  $\sigma = 0,1$  U/l).

In dieser Gruppe befand sich die Patientin mit dem am höchsten gemessenen hCG-Wert (353,1 U/l).

Patientinnen mit Uterus myomatosus (n = 41)



**Abb. 19:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit Uterus myomatosus gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 26,6 U/l +/- 62,2 U/l; Bereich 0,2 - 353,1 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

**Fallbeispiel 1**

34-jährige Patientin mit primärer Sterilität bei Uterus myomatosus, Z. n. Myomenukleation per laparoskopiam (180g schweres Leiomyom) bei Tubendurchgängigkeit beidseits.

hCG-Wert im Menstrualblut: 33,1 U/l

hCG-Wert im Serum: 0,1 U/l

LH-Wert im Menstrualblut: 5,0 U/l

LH-Wert im Serum: 7,3 U/l

**Fallbeispiel 2**

34-jährige Patientin mit primärer Sterilität, Hypermenorrhoe bei Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri.

**1. Probe**

hCG-Wert im Menstrualblut: 23,6 U/l

hCG-Wert im Serum: 0,1 U/l

LH-Wert im Serum: 3,0 U/l

**2. Probe nach Myomenukleation**

hCG-Wert im Menstrualblut: 4,0 U/l

LH-Wert im Menstrualblut: 4,0 U/l

**3. Probe nach 16 Monaten**

hCG-Wert im Menstrualblut: 9,0 U/l

LH-Wert im Menstrualblut: 2,6 U/l



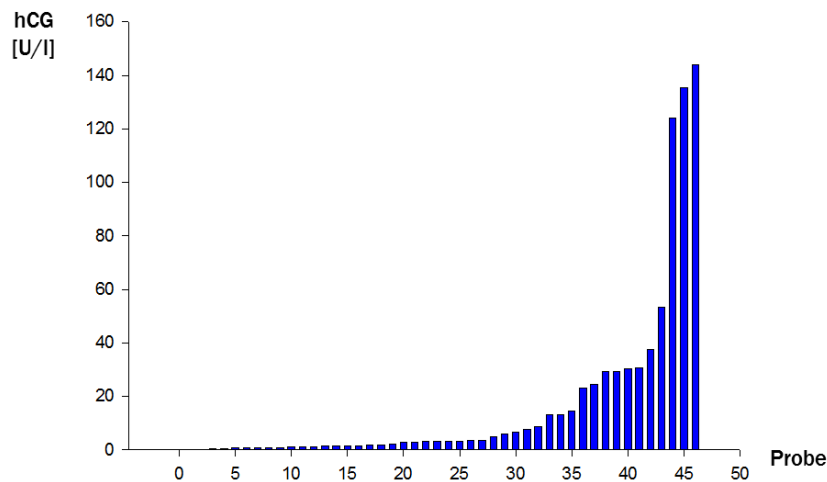
### 5.4.3 - Endometriose – hCG-Bestimmung im Menstrualblut und in Zystenpunktaten

63 Patientinnen hatten eine Endometriose.

Bei 34 Frauen im Alter von 25 bis 56 Jahren (Mittelwert 33,5 Jahre) wurde Menstrualblut untersucht. Von ihnen wurden insgesamt 46 Proben gewonnen.

Der Mittelwert lag bei 17,0 U/l (niedrigster Wert 0,2 U/l, höchster Wert 144,0 U/l), Standardabweichung: 33,3 U/l (Abb. 20). Alle im Serum nachgewiesenen hCG-Werte lagen unter der als auffällig angesehenen Grenze ( $m = 0,2 \text{ U/l}$ ,  $\sigma = 0,2 \text{ U/l}$ ).

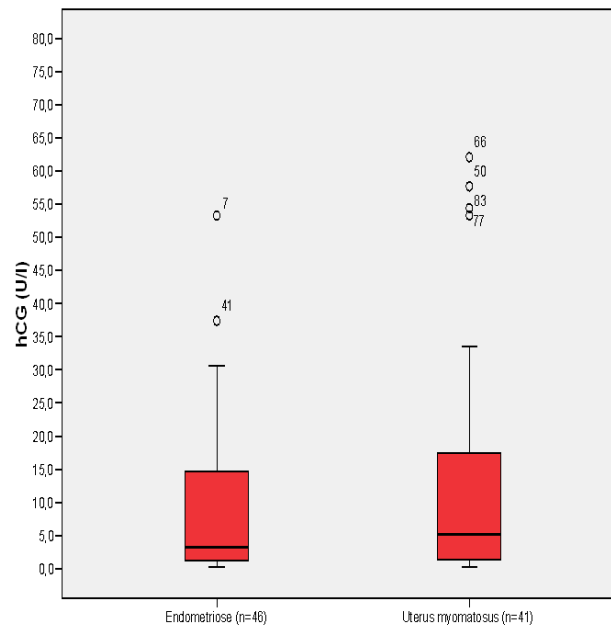
Patientinnen mit Endometriose (n = 46)



**Abb. 20:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit Endometriose gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 17,0 U/l +/- 33,3 U/l; Bereich 0,2 – 144,0 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)



**Abb. 21:** Verteilung der hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit Endometriose oder Uterus myomatosus gemessen mittels hCG-ECLIA

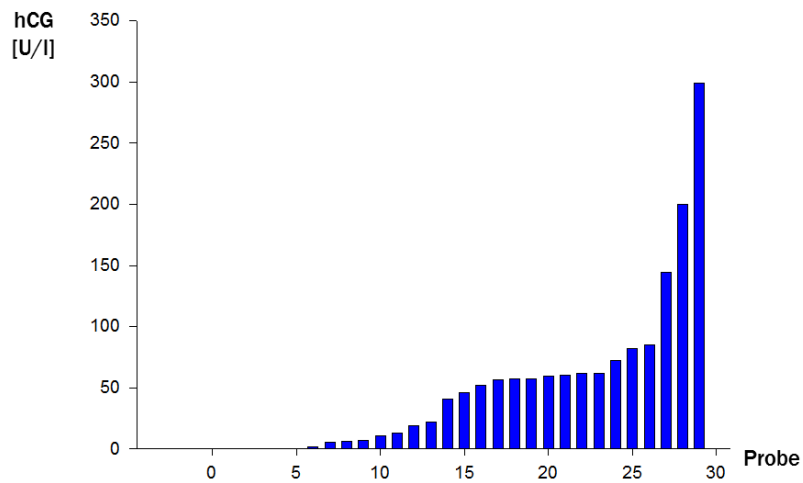
Endometriose: n = 46; Median: 3,2 U/l

Uterus myomatosus: n = 41; Median: 5,8 U/l

(1 Boxplot je Entität)

Bei 29 Frauen im Alter von 21 bis 45 Jahren (Mittelwert 33,9 Jahre) wurden Zystenpunktate aus Endometriosezysten (Größe 10 bis 100 mm), die per laparoskopiam gewonnen worden, untersucht. Der Mittelwert des hCG im Menstrualblut betrug 28,8 U/l (niedrigster Wert 0,1 U/l, höchster Wert 299,0 U/l), Standardabweichung: 68,4 U/l (Abb. 22).

### Endometriosezystenpunkttate (n = 29)



**Abb. 22:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen in Endometriosezystenpunkttaten gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 28,8 U/l +/- 68,4 U/l; Bereich 0,1 - 299,0 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

Die hCG-Werte im Serum lagen alle im Normbereich und entsprachen somit Werten einer nicht schwangeren Frau im reproduktiven Alter. Die in der Douglasflüssigkeit bestimmten hCG-Werte lagen bei 0,1 bis 7,5 U/l (Mittelwert 1,5 U/l,  $\sigma = 0,3$  U/l).

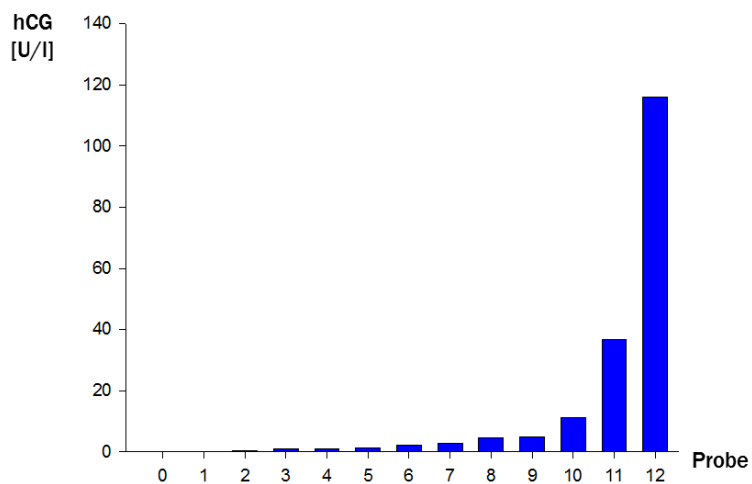
Die hCG-Werte hatten keine Korrelation zur Größe der Zyste bzw. zum Zyklustag an dem die Zystenpunktion erfolgte.

#### 5.4.4 - hCG im Menstrualblut bei Patientinnen mit polycystischem Ovarsyndrom und Hirsutismus

10 Patientinnen im Alter von 18 bis 38 Jahre (Mittelwert 26,2 Jahre) hatten ein PCO-Syndrom. Von ihnen wurden insgesamt 12 Proben gewonnen.

Der Mittelwert lag bei 15,2 U/l (niedrigster Wert 0,1 U/l, höchster Wert 116,0 U/l), Standardabweichung: 31,9 U/l (Abb. 23).

Patientinnen mit polycystischem Ovarsyndrom (n = 12)



**Abb. 23:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit polycystischem Ovarsyndrom gemessen mittels hCG-ECLIA  
Mittelwert +/- SD: 15,2 U/l +/- 31,9 U/l; Bereich 0,1 - 116,0 U/l

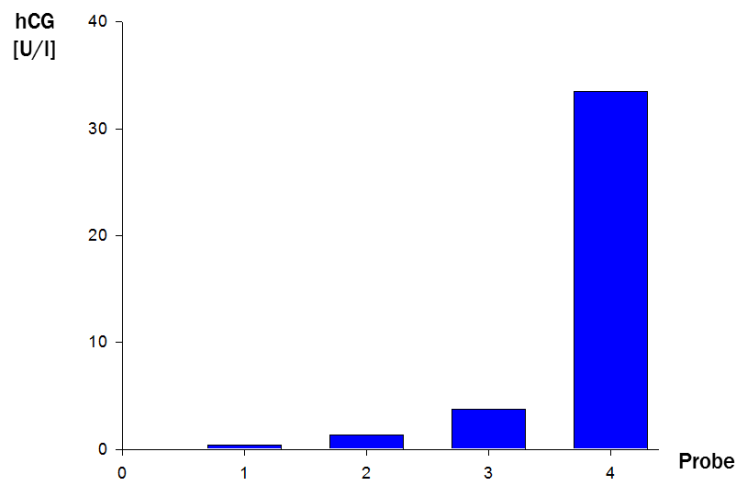
(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

Vier Patientinnen im Alter von 23 bis 44 Jahre (Mittelwert 34,0 Jahre) hatten einen Hirsutismus. Der Mittelwert im Menstrualblut lag bei 9,7 U/l (niedrigster Wert 0,4 U/l, höchster Wert 33,5 U/l), Standardabweichung: 13,8 U/l (Abb. 24).

In dieser Gruppe war eine Patientin spontan schwanger geworden. Es handelte sich um eine 26-jährige Frau, welche einen Hirsutismus hatte. Der hCG-Wert im Menstrualblut

lag bei 2,8 U/l, der LH-Wert bei 7,9 U/l und der hCG-Wert im Serum bei 0,2 U/l. In der Schwangerschaft entwickelte die Patientin einen Gestationsdiabetes.

#### Patientinnen mit Hirsutismus (n = 4)



**Abb. 24:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit Hirsutismus gemessen mittels hCG-ECLIA

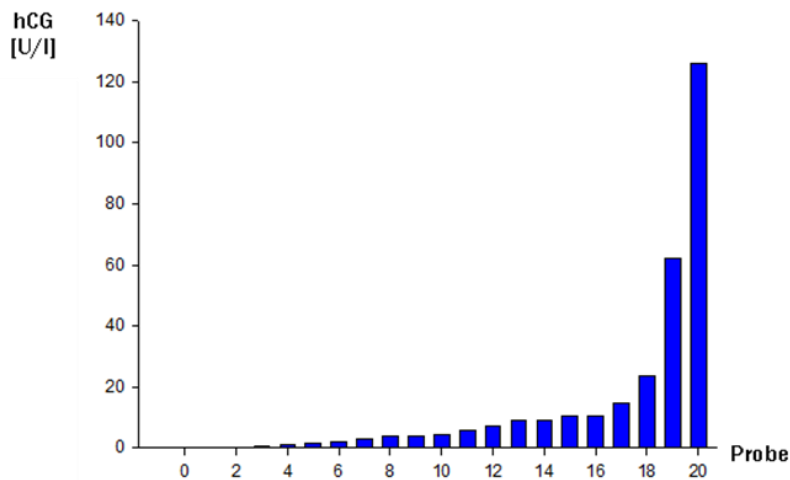
Mittelwert +/- SD: 9,7 U/l +/- 13,8 U/l; Bereich 0,4 - 33,5 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

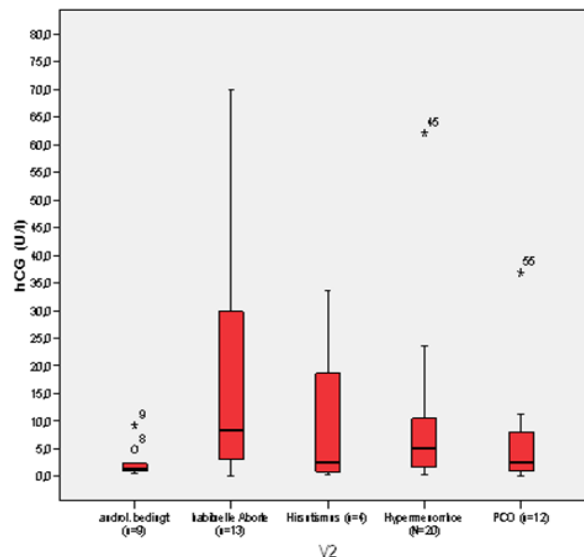
#### 5.4.5 - Patientinnen mit Hypermenorrhoe

15 Patientinnen im Alter von 15 bis 49 Jahre (Mittelwert 34,5 Jahre) hatten eine Hypermenorrhoe. Von ihnen wurden insgesamt 20 Proben gewonnen. Der Mittelwert im Menstrualblut lag bei 14,9 U/l (niedrigster Wert 0,4 U/l, höchster Wert 126,0 U/l), Standardabweichung: 28,8 U/l (Abb. 25).

### Patientinnen mit Hypermenorrhoe (n = 20)



**Abb. 25:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit Hypermenorrhoe gemessen mittels hCG-ECLIA  
 Mittelwert +/- SD: 14,9 U/l +/- 28,8 U/l; Bereich 0,4 - 126,0 U/l  
 (n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)



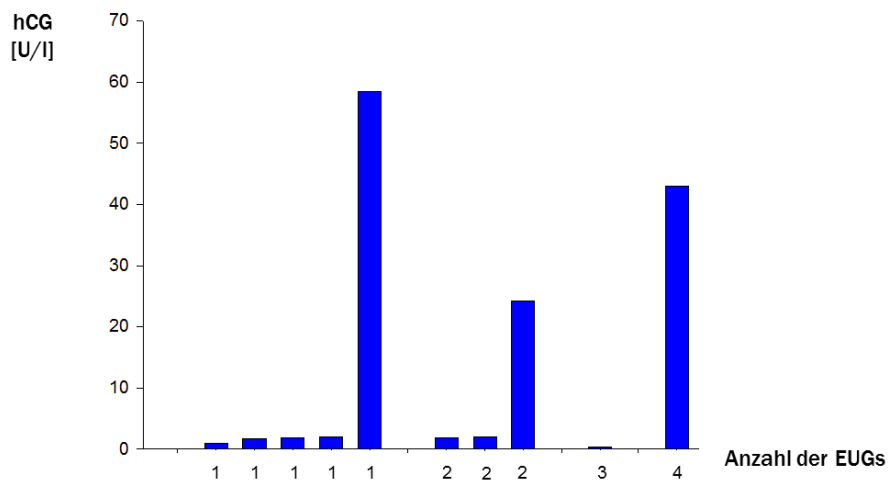
**Abb. 26:** Verteilung der hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit unterschiedlichen gynäkologischen Entitäten gemessen mittels hCG-ECLIA  
 Andrologisch bedingte Sterilität: n = 9; Median: 1,4 U/l  
 Habituelle Aborte: n = 13; Median: 8,4 U/l  
 Hirsutismus: n = 4; Median: 2,5 U/l  
 Hypermenorrhoe: n = 20; Median: 5,1 U/l  
 Polycystisches Ovarsyndrom: n = 12; Median: 2,5 U/l  
 (1 Boxplot je Entität)

### 5.4.6 - Patientinnen mit Extrauteringraviditäten in der Anamnese

10 Patientinnen im Alter von 32 bis 39 Jahren (Mittelwert 34,7 Jahre) hatten in der Anamnese eine oder mehrere Extrauteringraviditäten gehabt.

Der Mittelwert lag bei 13,6 U/ l (niedrigster Wert 0,3 U/l, höchster Wert 58,5 U/l), Standardabweichung: 20,0 U/l (Abb. 27). Alle im Serum ermittelten hCG-Werte lagen im Normbereich. Es konnte keine Korrelation zwischen der Häufigkeit einer Extrauteringravidität, dem hCG-Wert und dem Alter gefunden werden.

Patientinnen mit extrauterinen Graviditäten (n = 10)



**Abb. 27:** Häufigkeitsdiagramm für hCG-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen mit extrauterinen Graviditäten gemessen mittels hCG-ECLIA

Mittelwert +/- SD: 13,6 U/l +/- 20,0 U/l; Bereich 0,3 - 58,5 U/l

(n = Anzahl der Proben; 1 Säule je Probe)

## 5.5 - hCG-Bestimmung im Menstrualblut von Patientinnen unter oraler hormonaler Kontrazeption

4 Patientinnen im Alter von 17 bis 44 Jahren (Mittelwert 35,8 Jahre) hatten orale Kontrazeptiva eingenommen, wobei es sich bei allen um ein Kombinationspräparat gehandelt hatte. Von ihnen wurden 5 Proben entnommen.

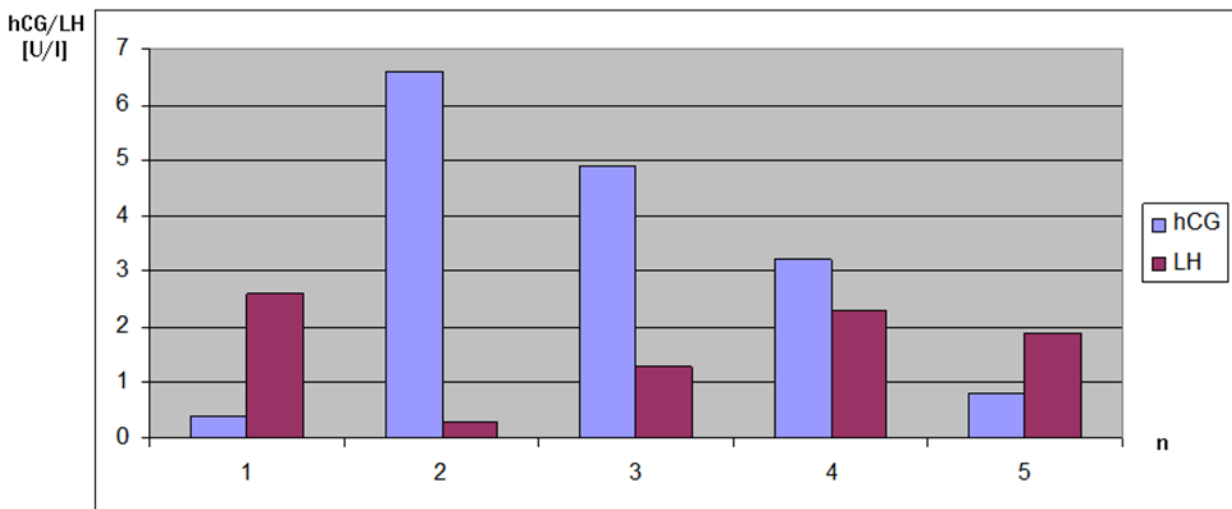
Der Mittelwert im Menstrualblut lag bei 3,2 U/l (niedrigster Wert 0,4 U/l, höchster Wert 6,6 U/l), Standardabweichung: 2,4 U/l (Abb. 28).

Die im Serum nachgewiesenen hCG-Werte lagen maximal bei 0,1 U/l und entsprachen hiermit den Werten einer gesunden nichtschwangeren Frau im reproduktiven Alter.

Der Mittelwert des luteinisierenden Hormons im Menstrualblut lag bei 1,7 U/l (niedrigster Wert 0,4 U/l, höchster Wert 6,6 U/l), Standardabweichung: 0,8 U/l (Abb.28).

Von einer Patientin wurde in zwei Zyklen jeweils am 3. Tag Menstrualblut gewonnen. Die hCG-Werte betragen 3,2 U/l bzw. 4,9 U/l. Die LH-Werte im Menstrualblut lagen zwischen 1,3 und 2,4 U/l.

Probantinnen unter der Einnahme oraler Antikonzeptiva (n = 5)



**Abb. 28:** Häufigkeitsdiagramm für hCG- und LH-Konzentrationen im Menstrualblut bei Patientinnen unter oralen Antikonzeptiva gemessen mittels hCG-ECLIA

hCG: Mittelwert +/- SD: 3,2 U/l +/- 2,4 U/l

LH: Mittelwert +/- SD: 1,7 U/l +/- 0,8 U/l

(n = Anzahl der Proben; je 1 Säule pro Probe)



## **5.6 - Patientinnen mit erhöhtem hCG im Serum**

Zudem wurde bei den in den zu vorigen Gruppen angeführten 217 Patientinnen im Alter von 15 bis 56 Jahren (Mittelwert 33,3 Jahre) in insgesamt 263 Proben der hCG-Wert im Serum bestimmt um hierdurch etwaige Abweichungen von der Norm zu ermitteln.

Bei 99 % der Patientinnen lag das hCG im Serum im Normbereich (<5 U/l). Hierbei ergab sich ein Mittelwert von 0,4 U/l (niedrigster Wert 0,0 U/l, höchster Wert 37,6 U/l), Standardabweichung: 2,4 U/l.

## **5.7 - LH-Wertbestimmung im Menstrualblut**

Bei 227 Frauen im Alter von 15 bis 56 Jahren (Mittelwert 33,2 Jahre) wurden in 272 Menstrualblutproben die LH-Werte bestimmt. Der Mittelwert lag bei 2,5 U/l (niedrigster Wert 0 U/l, höchster Wert 10,8 U/l), Standardabweichung: 2,0 U/l.

Bisher ist noch kein LH im Endometrium nachgewiesen wurden. Des Weiteren gibt es für das luteinisierende Hormon im Menstrualblut keinen Referenzbereich.

## **5.8 - Patientinnen mit erhöhtem LH im Serum**

Bei 216 Patientinnen im Alter von 15 bis 56 Jahren (Mittelwert 33,3 Jahre) wurde aus 263 Proben der LH-Wert im Serum bestimmt (Referenzbereich 1,7 bis 7,7 U/l bei Frauen in der Sekretionsphase). 195 Proben (74,4 %) lagen innerhalb dieses Referenzbereiches. Der Mittelwert lag bei 4,2 U/l (niedrigster Wert 0,0 U/l, höchste Wert 13,3 U/l), Standardabweichung: 2,6 U/l.

## 6 Diskussion

---

Frauen im reproduktionsfähigen Alter scheiden humanes Choriongonadotropin, z. T. in nicht unerheblicher Menge, im Menstrualblut aus. Bei jeder der 227 in dieser Arbeit untersuchten Patientinnen wurde hCG in den Menstrualblutproben nachgewiesen, wobei der Mittelwert bei 14,6 U/l lag (niedrigster Wert 0,1 U/l, höchster Wert 353,1 U/l).

Bei 15 der Patientinnen lag der  $\beta$ -hCG-Wert im venösen Blut über der Norm ( $> 5$  U/l), ohne dass eine Schwangerschaft oder andere Ursachen festgestellt werden konnten. Ob es sich bei diesen Patientinnen um eine Abbruchblutung nach einer Nidation gehandelt hat, lässt sich nicht mit der erforderlichen Sicherheit klären.

Zudem zeigten sich unterschiedliche Mittelwerte im Menstrualblut an verschiedenen Zyklustagen. Die Frauen waren primär angehalten, sich am Tag der stärksten Regelblutung vorzustellen, da davon auszugehen ist, dass dieser Tag dem Hauptabgang des Uterusinhaltes entspricht. 179 Frauen kamen am 2. Zyklustag zur Menstrualblutabnahme.

Nach Auswertung der erhobenen Daten in Bezug auf den Abnahmetag zeigten sich Unterschiede in den Mittelwerten. Bezieht man die hCG-Werte auf den Tag der Menstruation, ergab sich am ersten Zyklustag ein Mittelwert von 3,7 U/l. Bereits am zweiten Zyklustag stieg der Mittelwert auf 12,1 U/l und erreichte am dritten Zyklustag seinen höchsten Mittelwert mit 34,3 U/l. Mit Anstieg der Zyklustage kam es zum Abfall des im Mittel gemessenen Choriongonadotropins. So lag der Mittelwert des vierten Zyklustages bei 32,2 U/l und fiel am fünften Zyklustag der Menstruation auf 31,5 U/l ab. Am sechsten Zyklustag lag der Mittelwert bei 3,7 U/l.

Es wurde festgestellt, dass es vom ersten bis dritten Tag der Menstruationsblutung zu einem deutlichen Anstieg der Mittelwerte und an den Folgetagen wieder zu einem kontinuierlichen Abfall dieser kommt. Da es sich bei der Einheit der erhobenen

Mittelwerte um eine Konzentration und nicht eine auf die Menge bezogene Größe handelt, scheidet als mögliche Ursache eine Zunahme und im Verlauf auch wieder Abnahme der an den verschiedenen Tagen der Menstruation gewonnenen Menge des Menstrualblutes aus. Die unterschiedlichen hCG-Werte der verschiedenen Zyklustage lassen sich durch die 1997 beschriebene unterschiedliche Lokalisation des hCG in den verschiedenen Abschnitten des Endometriums erklären [18]. In anderen Untersuchungen konnte während der Proliferationsphase mittels Immunhistochemie kein Choriongonadotropin nachgewiesen werden. Hingegen ließ es sich ab Beginn der Sekretionsphase im Endometrium darstellen. In der frühen Sekretionsphase konnte das Hormon vor allem an der Drüsenzellbasis gefunden werden (Abb. 4). In der Mitte der Sekretionsphase wandert das hCG in Richtung des oberen Zellpols, wird teilweise vesikulär abgeschnürt und in das Drüsenlumen abgegeben [18]. Bei einem nicht adäquat sekretorisch transformierten Endometrium konnte kein hCG nachgewiesen werden [52].

Entsprechend der Literatur kommt es vor allem an den ersten beiden Tagen der Menstruation zum Abbluten der oberen Schichten des Stratum functionale. Hier zeigen sich deutlich niedrigere hCG-Werte als am dritten Tag, an dem sich das hCG am oberen Zellpol befindet und somit vermehrt ins Menstrualblut abgegeben wird [82, 83].

Zum Ende der Menstruation hin nimmt der hCG-Wert wieder ab, da das hCG bereits aus dem Endometrium abgegeben ist und somit kein hCG mehr vorhanden ist.

Bis in die 80er Jahre wurden Glykogenfärbungen des Endometriums bei Patientinnen mit Kinderwunsch angewendet, da man herausgefunden hatte, dass der Nachweis von Glykogen mit einem zeit- und funktionsgerechtem Endometrium korreliert und somit als ein Ausdruck eines ovulatorischen Zyklus gewertet werden kann.

Bereits 1969 erschien eine Publikation mit dem Titel „Contraceptive Effects on the Glycogen Content of Blood and Menstrual Discharge“ [85]. Es war gelungen, im Menstrualblut Glykogen nachzuweisen. Anhand der ermittelten Werte des Glykogens wurde eine Aussage über die Beschaffenheit und Wertigkeit des Endometriums und die damit verbundene Wahrscheinlichkeit, dass eine Schwangerschaft eintreten kann,

getroffen. Es handelte sich seinerzeit um ein gebräuchliches Verfahren, dass im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik bei Strichabrasiones vorgenommen wurde.

Bei der Auswertung der gewonnenen Daten zeigte sich ein in Abhängigkeit von den verschiedenen Zyklustagen variierender Glykogenspiegel. Am 3. Tag der Menstruation wurde der höchste Wert gemessen [85]. Danach kam es zu einem Abfall der Werte. Dabei ließ sich Glykogen ausschließlich in der sekretorischen Phase, im durch Kürettage gewonnenen Endometrium nachweisen [86]. Analog zu dem in dieser Arbeit nachgewiesenen hCG zeigte Forbes eine Wanderung des Glykogens in verschiedene Zellabschnitte des Endometriums [87].

Aus heutiger Sicht lässt sich nicht sicher sagen, ob es sich bei dem 1969 nachgewiesenen Glykogen nicht doch um ein Glykoprotein gehandelt haben könnte, wie das von uns nachgewiesene hCG im Endometrium [84].

Die Annahme, dass es sich bei dem im Menstrualblut nachgewiesenen hCG wirklich um ein humanes Choriongonadotropin und nicht um einen unspezifischen Nachweis des Glykoproteins im Menstrualblut handelt, wurde durch den von uns durchgeführten spezifischen Western Blot eindeutig belegt. Darüber hinaus stützen die Immunoassay-Ergebnisse diese Hypothese, obwohl der von uns verwendete Kit nicht für die Messung von hCG im Menstrualblut validiert war. Eine vollständige Nachvalidation für diese Probenmatrix durch uns war nicht möglich, da es sich bei der ELECSYS/Modular Methodik von Roche um ein geschlossenes Analysensystem handelt. Deshalb wurden die Proben so weit wie möglich in das Standard-Diluent des Herstellers verdünnt, zusätzlich wurde ein Verdünnungstest durchgeführt um die Richtigkeit der Messung durch eine akzeptable Wiederfindung des Messwertes (80-120%) zu bestätigen. Obwohl diese Wiederfindungsdaten weitestgehend gefunden worden, kann dieses Vorgehen keine vollständige Validierung des Testes ersetzen. Die berichteten hCG- (aber auch die LH-Werte) sind deshalb eher als halbquantitativ zu bewerten, eine exakte quantitative Messung war auf diese Weise nicht möglich. Auf Grund der erwähnten hohen Spezifität der verwendeten monoklonalen Antikörper, der hohen Verdünnung der eingesetzten Proben und der bedingten Verdünnbarkeit der Proben im Immunoassay sowie aufgrund

der Bestätigung der Ergebnisse durch Western Blots lassen sich unserer Meinung nach die gefundenen Konzentrationen an hCG im Menstrualblut unter Vorbehalt in den verschiedenen Patientengruppen vergleichend betrachten. Diese Sichtweise wird auch durch den Nachweis von  $\beta$ -mittels massenspektrographischer Untersuchung im Menstrualblut durch Yank et al. 2012 unterstützt. In dieser Studie konnte durch die immer parallel zur Menstrualblutuntersuchung durchgeführte hCG-Bestimmung im Serum eine unerkannte Frühgravidität ausgeschlossen werden.

Eine wichtige Frage weiterer Untersuchungen sollte sein, ob nicht das hier beschriebene nicht invasive Verfahren der Menstrualblutgewinnung retrospektiv eine Aussage über die Funktionalität des Endometriums des vorausgegangenen Zyklus ermöglicht und somit eine Bewertung der Zyklusgesundheit bei Kinderwunschpatientinnen gegeben ist. Eventuell könnte das heutzutage in der Reproduktionsmedizin hierfür angewendete invasive Verfahren der Strickkürettage ersetzt werden.

Zudem muss bei der vorliegenden Bestimmung des hCG im Menstrualblut beachtet werden, dass alle Bestimmungskits für die Erkennung des fetalen hCG ( $\beta$ -hCG 3/5/8) hergestellt wurden. Es ist aber bekannt, dass das endometriale hCG physiologischerweise ausschließlich  $\beta$ -hCG 6/7 enthält [52]. In Zukunft sollten daher hCG-Detektions-Kits hergestellt werden, die diese Isoformen erkennen. Möglicherweise werden dann mit einem spezifischen Test für das epitheliale endometriale hCG höhere hCG-Konzentrationen bestimmt.

Das humane Choriongonadotropin galt bisher als ein schwangerschaftsspezifisches trophoblastäres Hormon. Sicher ist aus heutiger Sicht, dass die Funktion des hCG nicht allein in der Sicherung einer Implantation des Embryos und einer Schwangerschaft besteht [88]. Seit den siebziger Jahren wird über das Vorkommen von hCG in gesunden wie karzinomatös veränderten Geweben, z.B. des Respirationstraktes, des Darms oder der harnableitenden Wege berichtet [55]. Laphorn et al. reihten 1994 das  $\beta$ -hCG wegen seiner ähnlichen biochemischen kristallinen Struktur in die Familie der Wachstumshormone ein [50]. So konnte nachgewiesen werden, dass die röntgenologische Kristallstruktur des hCG dem der Wachstumsfaktoren sehr ähnlich ist

(Abb. 2) [50]. Alexander et al. beschrieben 1998 [47], dass hCG ein epitheliales Hormon der inneren Oberfläche ist. Besonders in den Epithelien des Organismus, welche mit Fremdmaterial aus der Umgebung in Berührung kommen, ist humanes Choriongonadotropin vermehrt nachweisbar [53, 54, 56]. HCG wird unter anderem auch als immunsuppressives bzw. immunmodulatorisches Hormon betrachtet [89]. Vor allem diese Funktionen werden als essentiell für die ungestörte Implantation und ein Fortbestehen der Schwangerschaft angenommen [90]. Die Frage nach weiteren Aufgaben und Bedeutungen des humanen Choriongonadotropins ist offen.

Insbesondere der durch Laphorn et al. aufgeworfene Aspekt, dass das hCG als Wachstumshormon fungiert, kann mit den vorliegenden Ergebnissen unterstrichen werden. Es zeigten sich besonders in den Gruppen mit gesteigerter Proliferationsrate, zum Beispiel beim Uterus myomatosus, erhöhte hCG-Werte im Menstrualblut.

Die erhöhten hCG-Werte im Menstrualblut und in Endometriosezystenpunktaten bei Patientinnen mit Endometriose unterstreichen die Theorie, dass durch das hCG ein dystrophes Anwachsen von Endometriumzellen nach retrograder Menstruation durch eine lokale Suppression des Immunsystems begünstigt wird.

Welchen diagnostischen und therapeutischen Nutzen man aus dieser Hypothese ableiten kann und ob somit hCG-Werte als Biomarker für einzelne gynäkologische Erkrankungen verwendet werden können, muss in weiterführenden Studien geklärt werden.

Betrachtet man die vorausgegangenen immunhistochemischen Untersuchungen, so zeichnet sich ab, dass ein hCG-Wert nahe Null im Menstrualblut nicht als optimal in Hinblick auf die Ovarialfunktion und Funktion des Endometriums angesehen werden kann. Dafür spricht, dass das nichtsekretorisch aktive Endometrium kein oder nur in geringsten Mengen hCG ausschüttet [52].

Frage bleibt, wie viel hCG im Menstrualblut als normal anzusehen ist und welcher Wert eine suffiziente sekretorischen Umwandlung des Endometrium repräsentiert bzw. wo der Grenzwert überschritten ist, der möglicherweise eine pathologische Konzentration signalisiert. Normwerte für das hCG im Menstrualblut anzugeben, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht endgültig möglich.

Nach erfolgter Implantation ist möglicherweise das endometriale hCG das erste Signal für die Funktionserhaltung des Corpus luteum und die anhaltende Progesteronsynthese.

In weiteren Untersuchungen muss geklärt werden, ob das hCG im Endometrium aufgrund der immunprivilegierenden Wirkung eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Implantation und Schwangerschaft ist.

Damit wäre die Bestimmung von hCG im Menstrualblut als Biomarker in der Reproduktionsmedizin denkbar.

## 7 Zusammenfassung

---

Mit dieser Arbeit konnten wir als Erste nachweisen, dass humanes Choriongonadotropin ein Bestandteil des Menstrualblutes ist. Die Untersuchungen basierten auf dem bereits erbrachten Nachweis von hCG im sekretorisch umgewandelten Endometrium der Frau im reproduktiven Alter. Hierbei zeigte sich, dass die hCG-Produktion ein progesteroninduzierter Prozess ist. So sprechen hCG-Werte im Menstrualblut für eine Progesteronaktivität nach vorausgegangener Ovulation.

Es ist belegt, dass unter physiologischen Bedingungen ein hCG  $\beta$  6/7 exprimiert wird. Die bisherigen Bestimmungsmethoden des hCG basieren auf der Detektion des  $\beta$ -hCG 3/5/8.

Die im Menstrualblut ermittelten hCG-Werte wurden in Hinblick auf verschiedene gynäkologische Erkrankungen analysiert. Hierbei zeigten sich deutlich erhöhte Werte bei Erkrankungen mit hoher Proliferationsrate, wie zum Beispiel bei Frauen mit einer Endometriose bzw. einem Uterus myomatosus. Das könnte dadurch bedingt sein, dass das hCG hierbei als ein Wachstumsfaktor wirkt. Aufgrund der beschriebenen immunprivilegierenden Wirkung des hCG wäre ein weiterer kausaler Zusammenhang bei der Entstehung der Endometriose erklärbar.

Zudem sollte es Inhalt weiterer Untersuchungen sein, welche Bedeutung der Nachweis von hCG im Menstrualblut für Diagnostik und Therapie in der Reproduktionsmedizin haben kann. Es ist anzunehmen, dass das hCG im Menstrualblut Ausdruck einer sekretorischen Umwandlung des Endometriums und damit eines ovulatorischen Zyklus ist. Damit könnte durch den Nachweis von hCG im Menstrualblut eine Aussage über die Wertigkeit des vorausgegangenen Zyklus getroffen werden und somit das invasive und mit gewissen Risiken behaftete Verfahren der Strichabrasio langfristig ersetzt werden.

In weiteren Untersuchungen müsste geprüft werden, ob es möglich ist, für die hCG-Bestimmung im Serum und Menstrualblut einen spezifischen hCG  $\beta$  6/7-Kit für das adulte epitheliale hCG herzustellen.



---

## 8 Literaturverzeichnis

---

- [1] Altes Testament, 3. Buch Moses 15,19
- [2] Plinius, Cajus Secundus: Des furtrefflichen hochgelehrten Philiphi Bücher und Schriften von der Natur. Jetzt allererst gantz verstendlich zusammen gezogen und dem gemeinen Manne zu sonderm Wohlgefallen aus dem Latein verteutsch. Durch M.J. Heyden et al 1565, S. 25-26, Buch 7, Kap. 15 „Von dem weiblichen Blumen“
- [3] Paracelsus: Sämtliche Werke, Hrsg. K. Sudhoff, 198
- [4] Baer K: Über die Bildung des Eies der Säugetiere und des Menschen. Mit einer biographisch-geschichtlichen Einführung in deutscher Sprache, hrsg. v. B. Otthof Leipzig: Voss 1927 (Originalausgabe: De ovi mammalium et hominis genesi. Leipzig: Voss 1927)
- [5] Baer, siehe Anm. [4]
- [6] Ruddock E: Vitalogy Association. Vitalogy (1930) 61-67
- [7] Fox H: The Endometrium. Anderson JR ed. Muir`s Testbook of Pathology 12<sup>th</sup> edn. (1985) 289-294
- [8] Worthman C, Smith E, Weill E: Why do women menstruate. American Anthrological Association (1992)
- [9] Profet M: Menstruation as a defense against pathogens transported by sperm. Q The Quarterly Review of Biology (1993) 335-381
- [10] Clark J: The meaning of menstruation in the elimination of abnormal embryos. Hum Reprod (1995) 1204-1206
- [11] Haag P, Hanhart N, Müller M: Schwangerschaftsentwicklung. Gynäkologie und Urologie (2008) 98-101
- [12] Bommas U, Teubner P, Voß R: Die Uterusschleimhaut während des Zyklus. Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie (2005) 385
- [13] Forbes J, Heinz I: Glycogen synthesis in human endometrium. The Australien and New Zealand Journal of Surgery (1953) 297-301

- 
- [14] Reis F, Nascimento L, Tsigkou A: Activin A und follistatin in menstrual blood: low concentrations in women with dysfunctional uterine bleeding. *Reproductive Science* (2007) 383-389
- [15] Von Wolff M, Thaler C, Strowitzki T: Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle: dysregulation in habitual abortion. *Molecular Human Reproduction* (2000) 627-634
- [16] Mak P, Wojcik K, Wicherek L: Antibacterial haemoglobin peptides in human menstrual blood. *Peptides* (2004) 1839-1847
- [17] Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S: Human Chorionic Gonadotropin attracts regulatory T cells into the Fetal-Maternal Interface during early femal Pregnancy. *The Journal of Immunology* (2009) 5488-5497
- [18] Alexander H, Biesold C, Weber W, Baier D: Immunhistochemischer Nachweis eines immunreaktiven hCG im sekretorischen Endometrium der Frau. *Zentralbl Gynakol* (1997) 17-22
- [19] Erb S, Ludwig K: Strukturelle und funktionelle Veränderungen am menschlichen Ovar unter Einwirkung hormonaler Antikonzeptiva. *Cellular and Molecular Life Sciences* (1965) 159-162
- [20] Higham J, O'Brien P, Shaw R: Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *British J of Obstet and Gyn* (1990) 734-739
- [21] Yang H, Zhou B, Prinz M, Siegel D: Proteomic analysis of menstrual blood. *Mol Cell Proteomics* (2012) 1024-35
- [22] Strowitzki T, Germeyer A, Popvici R, von Wolff M: The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* (2006) 617-630
- [23] Gaariado N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remoh J, Pellice A, Simón C: The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* (2002) 95-103
- [24] Lommel A: *From cells to organs*. Kluwer Academic Publishers, Boston (2003)
- [25] King AE, Critchley HO: Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2010) 116-126

- 
- [26] Ferenzy A, Mutter G: The endometrial cycle. *Glob Libr Women's Med* (2008) 10293
- [27] Li A, Felix J, Hao J, Minoo P, Jain J: Menstrual-like breakdown and apoptosis in human endometrial explants. *Hum Reprod* (2005) 1709-1719
- [28] Bauer M, Patzelt D: Evaluation of mRNA markers for the identification of menstrual blood. *J. Forensic Science* (2002) 1278-1282
- [29] Patel A, Silva F: Menstrual blood stroma cells: the potential for regenerative medicine. *Regenerative medicine* 3 (2008) 443-444
- [30] Patel A, Park E, Kusman M: Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell transplantation* (2008) 303-311
- [31] Matsubara J, Mizunuma H, Nagumo H: Tissue distribution of CA-125 in female reproductive organs. *Nippon Sanka fujinka Gakkai Zasshi* (1988) 568-574
- [32] Tabibzadeh S, Broome J: Heat shock proteins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Infectious disease Obstet Gynecol* (1999) 5-9
- [33] Zhou J, Fraser I, Caterson I: Reproductive hormones in the menstrual blood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1989) 338-342
- [34] Zimmermann G, Ackermann W, Alexander H: Epithelial human chorionic gonadotropin is expressed and produced in human secretory endometrium during the normal menstrual cycle. *Biol. Reprod* (2009) 1053-1065
- [35] Laphorn A, Harris D, Littlejohn A, Lustbader J, Canfield R, Machin K, Morgan F, Isaacs N: Crystal structure of human chorionic gonadotropin. *Nature* (1994) 455-461
- [36] Fiddes L, Goldmann H: Isolation, cloning and sequence analysis of the cDNA for the alpha-subunit of human chorionic gonadotropin. *Nature* (1979) 351-356
- [37] Policastro P, Daniels-McQueen S, Carle G, Boime I: A map of the hCG beta-LH beta gene cluster. *J Biol Chem* (1986) 5907-5916
- [38] Margolis A, Davidson L, Hanson K, Loos S, Mikkelsen C: Therapeutic abortion follow-up study. *Am J Obstet Gynecol* (1971) 243-249
- [39] Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich H, Marmé D, Breckwoldt M: Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial

- growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* (1995) 1967-1971
- [40] Brouillet S, Hoffmann P, Chauvet S, Salomon A, Chamboredon S, Sergent F, Benharouga M, Feige JJ, Alfaidy N: Revisiting the role of hCG: new regulation of the angiogenic factor EG-VEGF and its receptors. *Cell Mol Life Sci* (2012) 1537-1550
- [41] Gomez R, Simon C, Remohi J, Pellicer A: Administration of moderate and high doses of gonadotropins to female rats increases ovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2 Expression that is associated to vascular hyperpermeability. *Biol Reprod* (2003) 748-752
- [42] Guimera M, Morales-Ruiz M, Jimenez W, Balasch J: LH/hCG stimulation of VEGF and adrenomedullin production by follicular fluid macrophages and luteinized granulosa cells. *Reprod Biomed Online* (2009) 743-749
- [43] Licht P, Neuwinger J, Fischer O, Siebzehnruhl E, Wildt L: VEGF plasma pattern in ovulation induction: evidence for an episodic secretion and lack of immediate effect of hCG. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2002) 130-133
- [44] Tsampalas M, Gridelet V, Berndt S, Foidart J, Geenen V, Perrier d'Hauterive S: Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties. *J Reprod Immunol* (2010) 93-98
- [45] Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, Engeland K, Langwisch S, Dolaptchieva M, Alexander T, Taran A, Malfertheiner SF, Costa SD, Zimmermann G, Nitschke C, Volk HD, Alexander H, Gunzer M, Zenclussen A: Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol* (2009) 5488-5497
- [46] Licht P, Fluhr H, Neuwinger J, Wallwiener D, Wildt L: Is human chorionic gonadotropin directly involved in the regulation of human implantation? *Mol Cell Endocrinol* (2007) 85-92
- [47] Alexander, H, Zimmermann G, Wolkersdörfer G, Biesold C, Lehmann M, Eienkel J, Pretzsch G, Baier D: Utero-ovarian interaction in the regulation of reproductive function. *Hum Reprod Update* (1998), 550-559

- 
- [48] Talwar G, Singh O, Pal R: *A vaccine that prevents pregnancy in women*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A (1994) 8532–8536
- [49] 2012 Laborlexikon – Facharztwissen für alle. Stand 30. Januar 2012  
<http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/h/HCG.htm>
- [50] Laphorn A, Harris D, Littlejohn A, Lustbader J, Canfield R, Machin K, Morgan F, Isaacs A: Crystalin structure of human chorionic gonadotropin. Nature (1994) 455-461
- [51] Braunstein G: HCG-Testing: Answers to Frequently Asked Questions about hCG Testing. Monograph. Educational Services Abbott Park Diagnostics (1991) 9325-9329
- [52] Zimmermann G, Ackermann W, Alexander H: Expression and Production of Human Chorionic Gonadotropin in the Normal Secretory Endometrium: Evidence of CGB7 and /or CGB6 Beta hCG Subunit Gene Expression. Biological Reprod (2011) 111-124
- [53] Braunstein G, Kamdar V, Rasor J, Swaminathan N, Wade M: Widespread distribution of a chorionic gonadotropin-like substance in normal human tissue. J Clin Endocrinol Metab (1979) 917-925
- [54] Chen H, Hodgen G, Matsuura S, Lin L, Gross E, Reichert L Jr, Birkin S, Canfield R, Ross G: Evidence for a gonadotropin from nonpregnant subjects that has physical, immunological, biological similarities to human chorionic gonadotropin. Proc Natl Acad Sci (1976) 2885-2889
- [55] Iles R, Purkis P, Whitehead P, Oliver R, Leigh I, Chard T: Expression of beta human chorionic gonadotropin by non-trophoblastic non-endocrine “normal” and malignant epithel cells. Br J Cancer (1990) 663-666
- [56] Yoshimoto Y, Wolfsen A, Odell W: Human chorionic gonadotropin-like substance in nonendocrine tissues of normal subjects. Science (1977) 575-577
- [57] Becher E, Schindler A: Endometriose. Kohlhammer. Stuttgart (2002) 193-197
- [58] Haag P, Hanhart N, Müller M: Endometriose. Gynäkologie und Urologie (2008) 51-53
- [59] Lebovic D, Mueller M, Taylor R: Immunbiology of endometriosis. Fertil Steril (2001) 1-10

- [60] Leyendecker G, Wildt L, Mall G: The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* (2009) 429-538
- [61] Gupta S, Goldberg M, Aziz N: Pathogenetic mechanism in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* (2008) 247-257
- [62] Janni W, Rack B, Friese K: Ätiologie und Pathogenese der Endometriose. *Facharzt Gynäkologie* (2008) 424-458
- [63] Wallach E, Vlahos N: Uterine myomas. an overview of development, clinical features, an management. *Obstet Gynecol* (2004) 393-406
- [64] Jacoby V, Fujimoto V, Giudice L, Kuppermann M, Washington A: Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *Am J Obstet Gynecol* (2010) 514-521
- [65] Townsend D, Sparkes R, Baluda M, McClelland G: Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* (1970) 1168-1173
- [66] Otsuka H, Shinohara M, Kashimura M, Yoshida K, Okamura Y: A comparative study of the estrogen receptor ratio in myometrium and uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* (1989) 189-194
- [67] Nisolle M, Gillerot S, Casana-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J: Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* (1999) 2844-2850
- [68] Yin P, Lin Z, Reierstad S: Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptors signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells. *Cancer Res* (2010) 1722-1730
- [69] Carr B, Marshburn P, Weatherall P: An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* (1993) 1217-1223

- 
- [70] Kim J, Sefton B: The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* (2011) 658-662
- [71] Koutsilieris M: Pathophysiology of uterine leiomyomas. *Biochem Cell Biol* (1992) 273-278
- [72] Koutsilieris, M: Uterus-derived growth substances: possible implications for human uterus physiology and pathophysiology (1990) 23-31
- [73] Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N: Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2010) 152-158
- [74] Van Voorhi B: A 41-year-old woman with menorrhagia, anemia, and fibrinoids: review of treatment of uterine fibrinoids. *Jama* (2009) 82-93
- [75] Collins J, Crosignani PG: Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update* (2007) 421-431
- [76] Smith B: Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* (2008) 125-130
- [77] Sonnigiana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Georgi O, Crosignani PG: Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Human Reprod Update* (2007) 465-476
- [78] Kolankaya A, Arici A: Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am* (2006) 145-52
- [79] Donnez J, Jadoul P: What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* (2002) 1424-1430
- [80] Taran A: Die moderne multimodale Therapie des Uterus myomatosus. *Ärzteblatt Sachsen-Anhalt* (2008) 40-48
- [81] Haag P, Hanhart N, Müller M: Uterusmyome. *Gynäkologie und Urologie* (2008) 55-57
- [82] Geist S: Morphology of normal menstrual blood. *American J Obstetrics and Gynaecology* (1929) 321
- [83] McLeannan C, Latour J: Extent of endometrial shedding during normal menstruation. *Obstetrics and Gynaecology* (1965) 605

- [84] Birken S: Chemistry of human Choriongonadotropin. *Ann Endocrinol* (1983) 297-305
- [85] De Merre L, Gilbreath E, Pattison S: Contraceptive Effects on the Glykogen Content of Blood and Menstrual Discharge. *Obstetrics and Gynecology* (1969) 200-203
- [86] Zondek B, Stein L: Glykogen content of the human uterine mucosa glycopenia uteri. *Endocrinology* (1940) 395-399
- [87] Forbes J, Heinz I: Glycogen synthesis in human endometrium. *The Australien and New Zealand Journal of Surgery* (1953) 297-301
- [88] Shemesh M, Mizrachi D, Gurevich M, Shore L, Reed J, Chang S, Thatcher W, Fields M: Expression of functional luteinizing hormone (LH) receptor and its messenger ribonucleic acid in bovine endometrium: LH augmentation of cAMP and inositol phosphate in vitro and human chorionic gonadotropin (hCG) augmentation of peripheral prostaglandin in vivo. *Reprod Biol.* (2001) 13-32
- [89] Nisula B, Bartocci A: Choriogonadotropin and immunity: A reevaluation. *Ann Endocrinol* (1984) 315-319
- [90] Bulmer J, Longrelow M, Ristor J: Leukozytes and resident blood cells in endometrium. *Ann N Y Acad Science* (1991) 57-68
- [91] Schindler A: Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose. *Journal für Fertilität und Reproduktion* (2007) 22-28
- [92] Knaus, H: Die periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit des Weibes: Der Weg zur natürlichen Geburtenregelung. *Maudrich* (1934)



## 9 Abkürzungsverzeichnis

---

- CMA = Chlormadinonacetat
- d.h. = das heißt
- Dz = Drüsenzelle
- EUG = Extrauterin gravidität
- hCG = humanes Choriongonadotropin
- ILM = Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik
- IUP = intrauterin Pessar
- LH = luteinisierendes Hormon
- MB = Menstruationsblut
- n. Chr. = nach Christus
- Pat. = Patientinnen
- PCO = polycystisches Ovarsyndrom
- Prof. Dr. = Professor Doktor
- sog. = sogenannt
- Z. n. = Zustand nach
- ZP = Zystenpunktat
- z.T. = zum Teil

## 10 Danksagung

---

Herrn Prof. Dr. med. Henry Alexander möchte ich meinen ehrerbietigen und aufrichtigen Dank aussprechen, der mir die Anregung zu der vorliegenden Arbeit gab und mich bei der Ausführung stets hilfsbereit mit seinem akademischen Rat unterstützte. Desweiteren bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Pretzsch und Frau Pflug für die tatkräftige Unterstützung und die vielen hilfreichen Anregungen.

Mein aufrichtiger Dank geht zudem an Herrn Prof. Dr. med. Zimmermann für das Überlassen der in dieser Arbeit aufgeführten Daten zu Endometriosezysten und an Herrn Prof. Dr. Kratzsch und sein Team für die Unterstützung und Bereitstellung ihres Labors zur Ermittlung der Daten. Für die professionelle Einführung in die Methodik des Western Blots bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. Sohr. Vielen Dank ebenfalls an Herrn Weber für seine Hilfe bei der Erstellung der Boxplots. Des Weiteren geht mein Dank an die Schwestern der Reproduktionsmedizin, welche mich bei der Gewinnung des Patientinnenkollektivs und der Proben hilfsbereit unterstützten.

Zuletzt, aber nicht weniger aufrichtig, möchte ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder und Florian für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung bedanken.

