

Hypophysäre Gonadotropine und ovarielle Steroide im Serum während des normalen menstruellen Cyclus und bei Corpus-luteum-Insuffizienz*

G. Leyendecker, K. Hinckers, W. Nocke und E. J. Plotz

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. W. Nocke)
der Universitäts-Frauenklinik Bonn-Venusberg
(Direktor: Prof. Dr. E. J. Plotz)

Eingegangen am 25. Oktober 1974

LH, FSH and Ovarian Steroids in Serum during Normal Menstrual Cycles and Cycles with Corpus Luteum Insufficiency in the Human Female

Summary. LH, FSH, estradiol-17 β , progesterone, 20 α -dihydroprogesterone, 17 α -hydroxyprogesterone, Δ 4-androstenedione and testosterone are determined by radio-immunoassay in serum daily during 11 menstrual cycles. Three of them had to be considered as cycles with corpus luteum insufficiency on the basis of basal body temperature, length of the luteal phase and the pattern of progesterone concentration in serum. One woman conceived during the investigated cycle.

The present concepts of the regulation of ovulation are discussed on the basis of the chronological relationship of changing endocrine parameters in serum during the cycles. The analysis of the hormone concentrations in serum during the cycles with corpus luteum insufficiency supports the view that corpus luteum insufficiency could be caused by an insufficient stimulation of the growing follicle, but other etiological factors have also to be considered.

Zusammenfassung. LH, FSH, Östradiol-17 β , Progesteron, 20 α -Dihydroprogesteron, 17 α -Hydroxyprogesteron, Δ 4-Androstendion und Testosteron wurden während 11 menstruellen Cyclen täglich im Serum radioimmunologisch bestimmt. Von den 11 untersuchten Cyclen stellten sich 8 nach Beurteilung von Basaltemperatur, Dauer der Sekretionsphase und Progesteronkonzentration im Serum als wahrscheinlich normal heraus, während 3 Cyclen die Zeichen einer Corpus-luteum-Insuffizienz unterschiedlicher Ausprägung boten. Während eines der 8 normalen Cyclen kam es zur Konzeption. Heute existierende Anschauungen über die Regulation der Ovulation werden auf der Basis der in dieser Untersuchungsreihe beobachteten chronologischen Beziehungen cyclischer Hormonschwankungen im Serum diskutiert. Die Analyse der Hormonkonzentrationen im Serum während der Cyclen mit Corpus-luteum-Insuffizienz stützt die Auffassung, daß dieser Funktionsstörung eine ungenügende Stimulation des heranreifenden Follikels zugrunde liegt. Andere kausale Faktoren müssen jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (No 67/1; No 67/3; Pl 2/6-7.503)

Die Einführung von radioimmunologischen Bestimmungsmethoden von Hormonen¹ hat die Möglichkeit gegeben, durch multiple Blutentnahmen den Verlauf hormonaler Konzentrationsschwankungen im Blut über einen längeren Zeitraum zu beobachten und aus der chronologischen Beziehung dieser Schwankungen Rückschlüsse auf funktionelle Zusammenhänge zu ziehen. Der Konzentrationsverlauf von LH, FSH, Östradiol-17 β , Progesteron und 17 α -Hydroxyprogesteron während des menstruellen Cyclus wurde in früheren eigenen Arbeiten und denen anderer Autoren dargestellt. In der vorliegenden Untersuchung werden diese Messungen durch die von 20 α -Dihydroprogesteron, Androstendion und Testosteron im Serum erweitert. Darüber hinaus wird der hormonale Konzentrationsverlauf normaler Cyclen mit Ergebnissen bei pathologischen Cyclen verglichen, um Hinweise für die Ätiologie von Cyclusstörungen zu erhalten.

Material und Methodik

Zur Durchführung der Untersuchungen stellten sich 11 gesunde Frauen im Alter von 21–43 Jahren zur Verfügung. Aufgrund der Anamnese und der im vorangegangenen Cyclus gemessenen Basaltemperatur konnte mit ovulatorischen Cyclen während der Blutentnahmen gerechnet werden. Die Blutproben (14 ml) wurden jeweils morgens um 9 Uhr durch Punktion der Cubitalvene gewonnen. Nach Zentrifugation wurden die Seren bis zur Aufarbeitung bei –20° C eingefroren.

Die radioimmunologische Bestimmung von LH und FSH erfolgte nach der Methode von Leyendecker et al. (1971) unter Verwendung von Dioxan zur Trennung von freier und Antikörper-gebundener Radioaktivität (Thomas & Ferin, 1968). Die Serumkonzentrationen der Steroide wurde durch eine radioimmunologische Methode bestimmt (Leyendecker et al., 1972). Die Trennung kreuzreagierender Steroide wurde durch Verteilungschromatographie an Kieselgursäulen erzielt (Korenman et al., 1970). Durch Einführung einer Modifikation (Leyendecker et al., 1974) wurde die simultane Messung von Progesteron, Androstendion, 20 α -Dihydroprogesteron, 17 α -Hydroxyprogesteron und Östradiol-17 β aus einer Serumprobe ermöglicht. Die Messung von Testosteron erforderte einen separaten Extraktions- und Chromatographieschritt.

Ergebnisse

Von den 11 untersuchten Cyclen stellten sich 8 – nach Beurteilung der Basaltemperaturkurve, der Dauer der Lutealphase und/oder der Progesteronkonzentration im Serum – als wahrscheinlich ovulatorisch heraus. Während eines dieser Cyclen (H. G.) kam es zur Konzeption.

Die mittlere Dauer der als ovulatorisch angesehenen Cyclen betrug 28,3 Tage mit einer Schwankungsbreite von 23–32 Tagen. Proliferations- und Sekretionsphase waren im Mittel etwa gleich lang (13,8 bzw. 14,3 Tage), wobei sich eine große individuelle Schwankungsbreite zeigte, die mehr die Proliferationsphase (10–17 Tage) als die Sekretionsphase (13–15 Tage) betraf. Als erster Tag der Sekretionsphase galt der Tag nach der maximalen LH-Ausschüttung.

Zur Erstellung des mittleren Konzentrationsverlaufes der Hormone im Serum während des normalen menstruellen Cyclus wurden die ovulatorischen Cyclen auf den Tag der maximalen LH-Ausschüttung als Tag 0 synchronisiert (Abb. 1).

¹ LH = luteinisierendes Hormon
 FSH = follikelstimulierendes Hormon
 E₂ = Östradiol-17 β
 20-DHP = 20 α -Dihydroprogesteron
 17-OHP = 17 α -Hydroxyprogesteron

Mit Ausnahme von $\Delta 4$ -Androstendion (mittlere Serumkonzentration 1,35 ng/ml) wiesen alle Hormone ein deutliches cyclisches Verhalten auf: die Konzentrationsschwankungen von Progesteron, 20-DHP und 17-OHP verliefen parallel zum Verlauf der Basaltemperaturkurve, während Östradiol-17 β und FSH charakteristische Konzentrationsänderungen sowohl in der Proliferations- als auch in der Sekretionsphase zeigten.

Der Konzentrationsverlauf von LH war charakterisiert durch einen Gipfel in Cyclusmitte.

Die Serumkonzentration von LH war mit im Mittel 9,5 bzw. 10,4 mIE/ml in Proliferations- und Sekretionsphase gleichbleibend niedrig. Sie stieg in Cyclusmitte maximal an und erreichte mit 83 mIE/ml das 8–9fache der Basiskonzentration. Anstieg und Abfall erfolgten an den Tagen -1 bzw. $+1$. Die Maximalausscheidung aus der Hypophyse erstreckte sich demnach über eine Periode von 48 Stunden.

Die Serumkonzentration von FSH lag in der Proliferationsphase mit 9,4 mIE/ml signifikant ($p = 0,001$) über der der Sekretionsphase (6,7 mIE/ml; Mittelwerte aus den Einzelwerten der Tage -12 bis -2 und $+2$ bis $+14$). Minimalkonzentrationen fanden sich am Tag -3 (6,3 mIE/ml) vor dem Anstieg zur Mittcyclus-Elevation (Tag 0; 11,8 mIE/ml) und in der Mitte der Sekretionsphase (5–6 mIE/ml). Am Ende der Sekretionsphase war eine Tendenz zu steigenden Werten feststellbar, die in das breite Plateau erhöhter Konzentration der frühen Proliferationsphase des nächsten Cyclus übergang.

Die Serumkonzentrationen von E_2 stiegen von Werten um 50 pg/ml zunächst langsam, dann von Tag -4 zunehmend steiler auf Maximalwerte an Tag -1 an (281 pg/ml). Von Tag 0 bis Tag $+1$ erfolgte ein rapider Abfall auf Werte der frühen Proliferationsphase. In der Sekretionsphase wurde ein breites Plateau von Werten zwischen 100 und 170 pg/ml erreicht, gefolgt von einem Abfall auf Werte der frühen Proliferationsphase.

Die Serumkonzentration von $\Delta 4$ -Androstendion zeigte keine deutliche Cyclusabhängigkeit. Die mittlere Konzentration betrug 1,35 ng/ml².

Die Serumkonzentration von 17-OHP lag in der Proliferationsphase mit 0,47 ng/ml signifikant unter der der Sekretionsphase (1,28 ng/ml). Der Anstieg zu dem Plateau der Sekretionsphase erfolgte zwischen den Tagen -2 und 0.

20-DHP² zeigte im Gegensatz dazu in der Perioovulationsphase einen eher graduellen Anstieg von Mittelwerten um 0,9 ng/ml in der Proliferationsphase auf Werte um 1,9 ng/ml in der Sekretionsphase. Der Abfall von den erhöhten Werten der Sekretionsphase erstreckte sich bis in die frühe Proliferationsphase des nächsten Cyclus.

Neben E_2 und LH zeigte Progesteron die markantesten Änderungen seiner Serumkonzentration während des Cyclus. In der Sekretionsphase lag sie mit einem Mittelwert von 6,4 ng/ml (Tag $+1$ bis Tag $+14$) 12fach über dem Mittelwert der Proliferationsphase (0,47 ng/ml; Tag -12 bis Tag -1). Die Maximalwerte an Tag $+8$ (Mittelwert 10,9 ng/ml) lagen sogar mehr als 20fach über denen der Proliferationsphase. Der erste Anstieg von den Basiswerten der Proliferations-

² Androstendion und 20-DHP wurden täglich im Verlauf von 4 normalen Cyclen bestimmt.

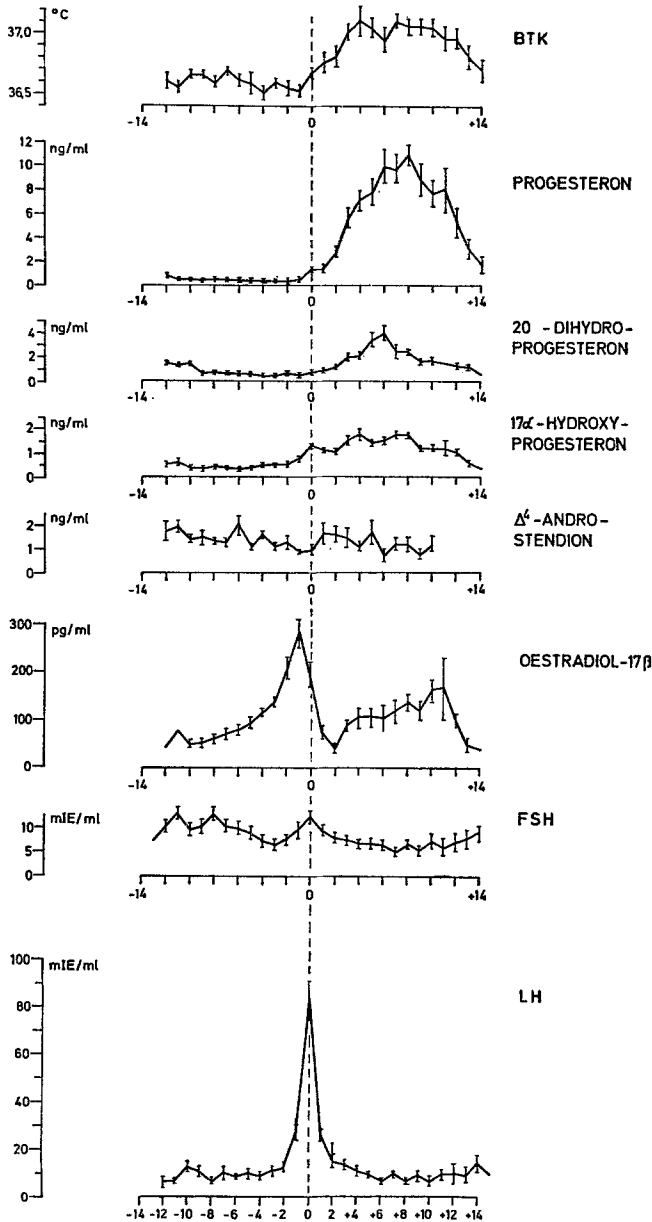


Abb. 1. Basaltemperatur und Konzentrationsverlauf von Steroiden und hypophysären Gonadotropinen im Serum bei 8 normalen Cyclen, synchronisiert auf den Tag der maximalen LH-Ausschüttung als Tag 0; Mittelwert \pm SEM

phase erfolgte zwischen den Tagen -1 und 0 . Zwischen diesen beiden Tagen ereignete sich ein Konzentrationsprung auf über 1 ng/ml. Zwischen Tag 0 und Tag $+1$ sistierte der Konzentrationsanstieg und erfolgte dann rapide bis Tag $+8$.

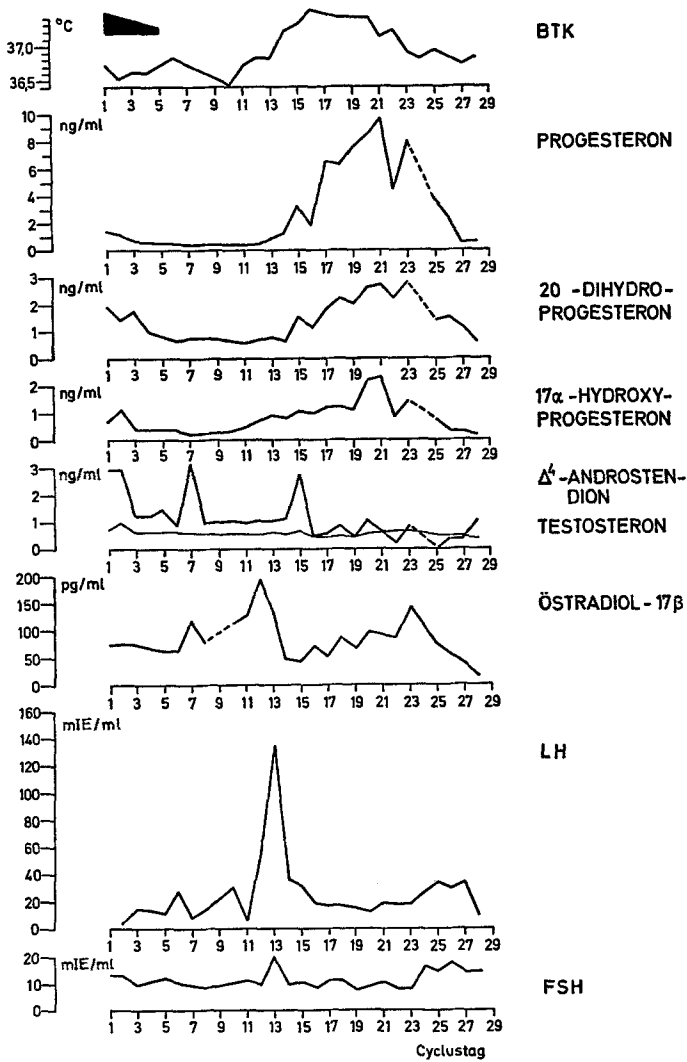


Abb. 2. Basaltemperatur und Konzentrationsverlauf von LH, FSH und ovariellen Steroiden (einschließlich Testosteron) im Serum während eines normalen ovulatorischen Cyclus (Cyclus I. Z.)

Der Mittelwert der Basaltemperaturkurve lag in der Proliferationsphase bei 36,59° C (Tag -12 bis -1) und in der Sekretionsphase bei 36,96° C (Tag +2 bis +14). Der erste Anstieg erfolgte an Tag 0 und war an Tag +4 abgeschlossen. Der Abfall der Basaltemperatur begann an Tag +10. Der Verlauf der Basaltemperatur in der Proliferationsphase ließ eine Tendenz zu einem Temperaturtief an Tag -1 erkennen. Als Beispiele ovulatorisch angesehener Cyclen wurden die Daten der Cyclen von Pat. I. Z., H. K. und A. L. graphisch dargestellt (Abb. 2-4).

Während des Cyclus von Pat. I. Z. (Proliferationsphase: 13 Tage; Sekretionsphase: 15 Tage) wurde neben den in Abb. 1 angegebenen Hormonen die Serum-

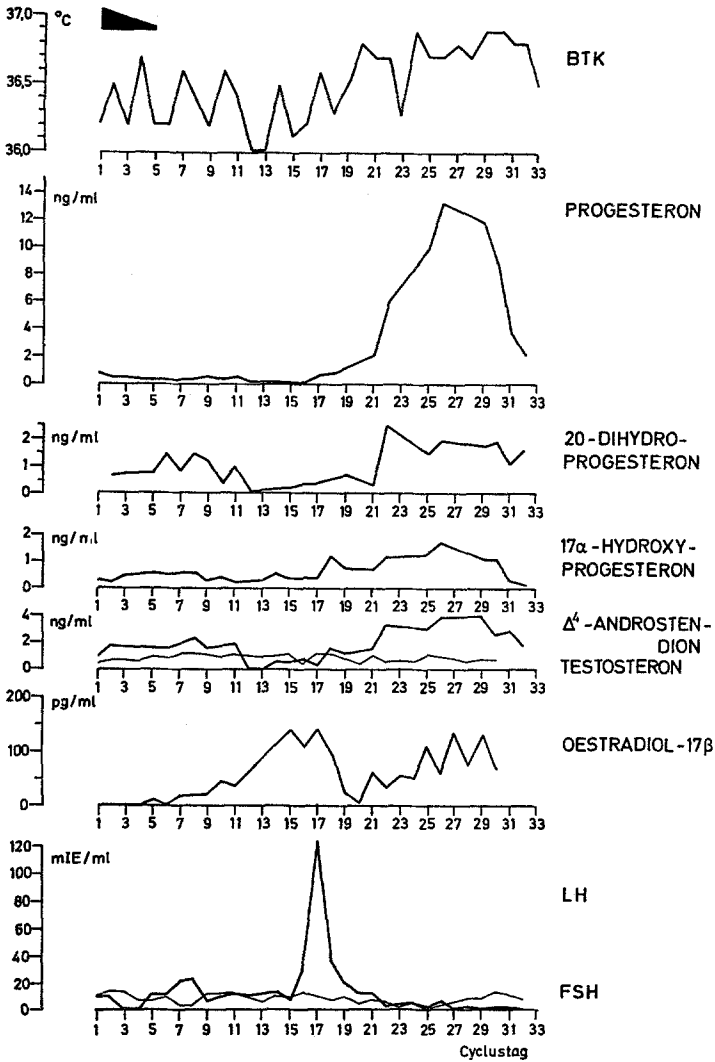


Abb. 3. Basaltemperatur und Konzentrationsverlauf von LH, FSH und von ovariellen Steroiden (einschließlich Testosteron) während eines 32tägigen Cyclus mit verlängerter Proliferationsphase (Cyclus H. K.)

konzentration von Testosteron bestimmt (Abb. 2). Als mittlere Konzentration während des Cyclus wurden 0,55 ng/ml ermittelt. Eine Änderung der Konzentration in Relation zu den Phasen des Cyclus ließ sich nicht feststellen.

Abb. 3 stellt den Verlauf der Hormonkonzentrationen von Cyclus H. K. dar. Die Gesamtlänge des Cyclus betrug 32 Tage bei einer Länge der Sekretionsphase von 15 Tagen. Auffallend war der späte und langsame Anstieg von E_2 im Serum über 100 pg/ml. Präovulatorisch wurden von E_2 150 pg/ml nicht überschritten. Progesteron erreichte in der Mitte der Proliferationsphase 13,4 ng/ml. Die mittlere

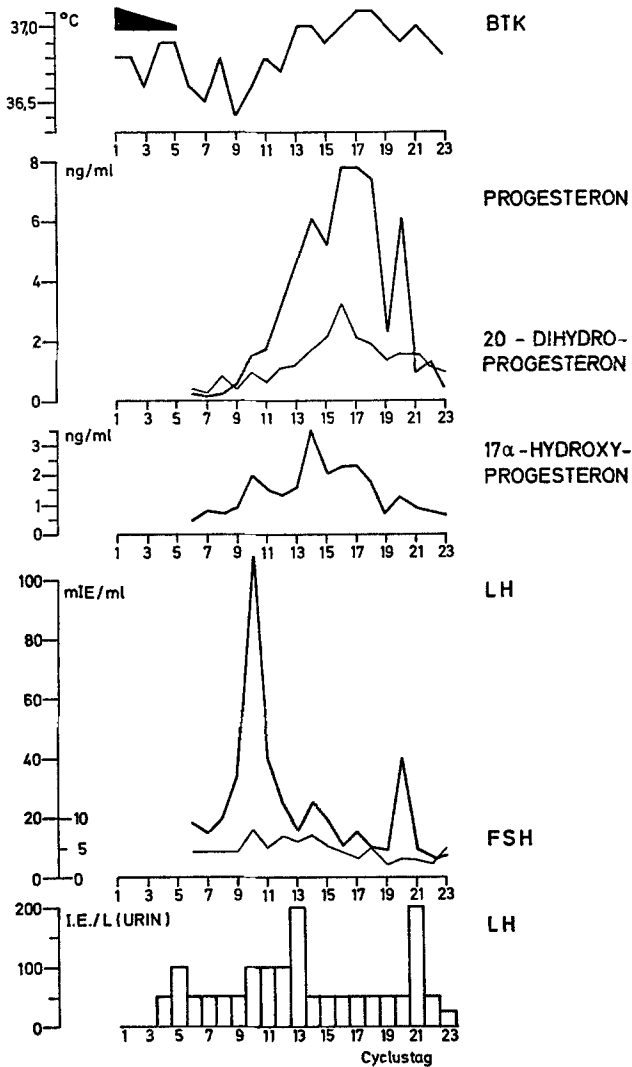


Abb. 4. Basaltemperatur und Konzentrationsverlauf von FSH, LH und von ovariellen Steroiden während eines 23tägigen Cyclus mit verkürzter Proliferations- und normal langer Sekretionsphase (Cyclus A. L.)

Testosteronkonzentration betrug 0,9 ng/ml und ließ eine cyclusabhängige Fluktuation nicht erkennen.

Cyclus A. L. (Abb. 4) ist ein Beispiel für einen Cyclus mit verkürzter Proliferationsphase (10 Tage) bei normal langer Sekretionsphase (13 Tage). Die Gesamtlänge des Cyclus betrug 23 Tage. Progesteron erreichte in der Mitte der Sekretionsphase eine Serumkonzentration von 7,8 ng/ml. Auffallend war der scharfe Abfall der Progesteronkonzentration an Tag 19, gefolgt von einem erneuten Anstieg an Tag 20. Paralleles Verhalten war bei den Konzentrationen von 20-DHP

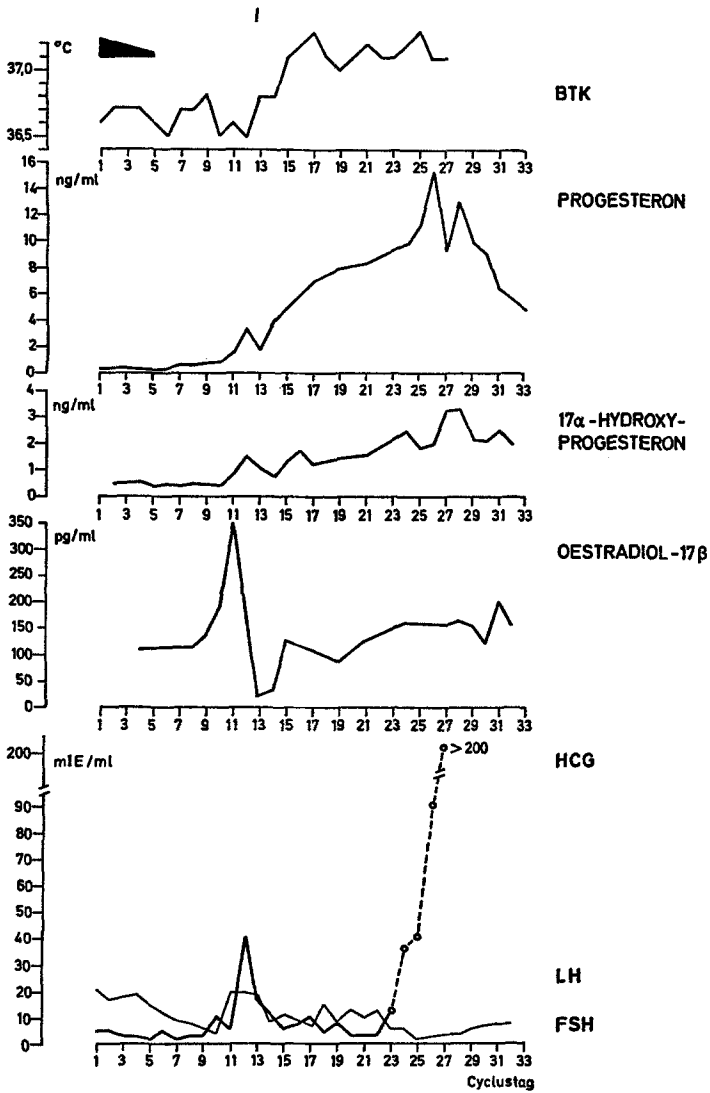


Abb. 5. Basaltemperatur und Konzentrationsverlauf von Sexualhormonen im Serum während eines Cyclus, während dessen konzipiert wurde (Cyclus H. G.)

und 17-OHP feststellbar. Der Verlauf der LH-Konzentration im Serum wies als Besonderheit einen Gipfel von 40 mIE/ml am 20. Cyclustag auf. Diese verstärkte hypophysäre Sekretion wurde am darauffolgenden Tag auch durch eine erhöhte LH-Ausscheidung im Urin sichtbar³.

Während des Cyclus von Pat. H. G. kam es zur Konzeption (Abb. 5). Die Hormonkonzentrationen in der 12tägigen Proliferationsphase unterschieden sich nicht von denen anderer Cyclen. Am 23. Cyclustag (11. Tag der Sekretionsphase) wurde

³ Immunologisch bestimmt durch Hämagglutinationshemmung (Luteonosticon®).

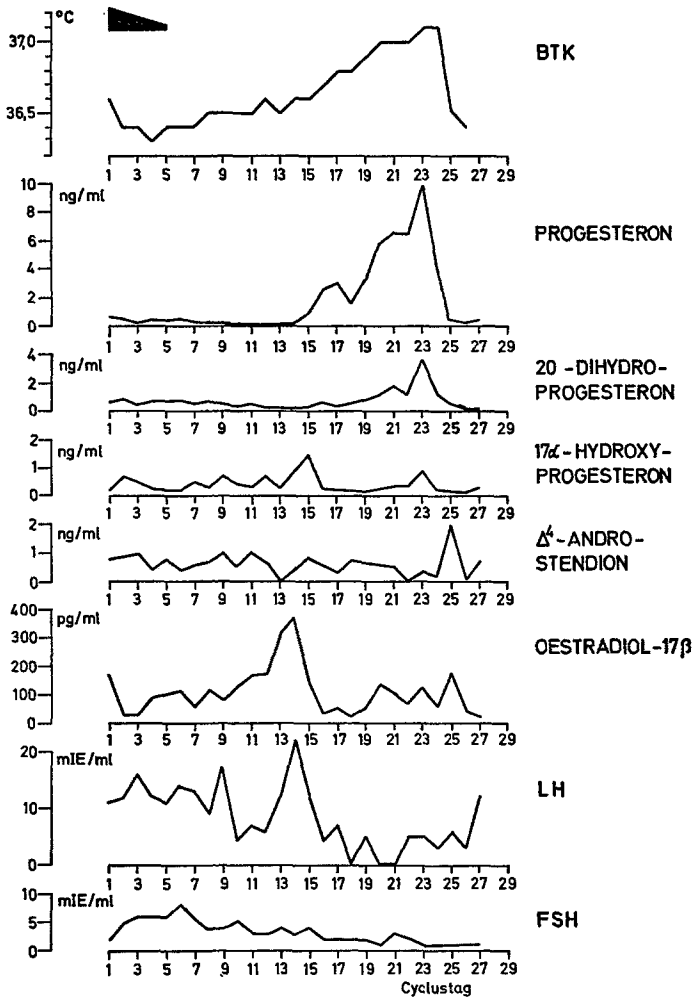


Abb. 6. Basaltemperatur (Klettertyp) und Konzentrationsverlauf von LH, FSH und ovarieller Steroide während eines 27tägigen Cyclus mit Verdacht auf Corpus-luteum-Insuffizienz (Cyclus R. K.)

zum ersten Mal ein Anstieg von LH/HCG sichtbar, der sich an den folgenden Tagen fortsetzte. FSH zeigte keine Änderung seiner Serumkonzentration. Die Konzentrationen von Progesteron, 17-OHP und E₂ kehrten bis zum 33. Cyclustag nicht zu den Basiswerten zurück, sondern blieben auf einem erhöhten Niveau.

Die im Folgenden beschriebenen Cyclen stellen insofern Abweichungen von der Norm dar, als Dauer der Lutealphase, Verhalten der Basaltemperaturkurve und Hormonkonzentrationen im Verlauf des Cyclus auf das Vorliegen einer Corpus-luteum-Insuffizienz verschiedener Ausprägung hinweisen.

In Cyclus R. K. (Dauer 27 Tage) kam es in der zweiten Cyclushälfte nur zu einem schleppenden Anstieg der Basaltemperatur (Klettertyp) (Abb. 6). Parallel dazu war der Anstieg von Progesteron ebenfalls sehr langsam und überstieg,

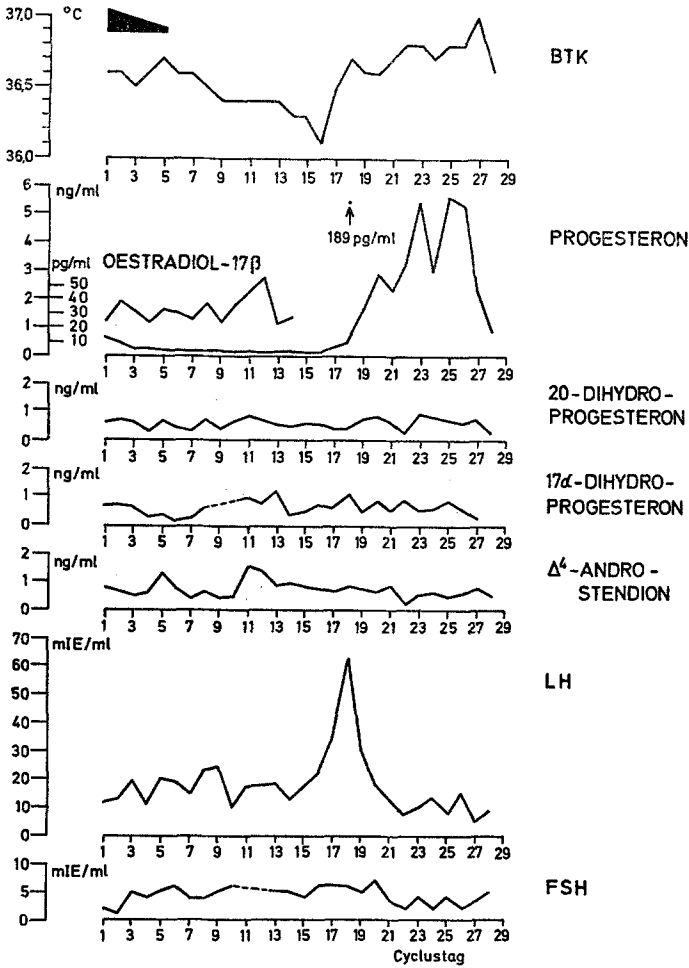


Abb. 7. Basaltemperatur und Konzentrationsverlauf von LH, FSH und ovarieller Steroide während eines Cyclus mit Corpus-luteum-Insuffizienz (Cyclus K. S.)

abgesehen von einem Einzelwert (9,9 ng/ml), nicht 6,5 ng/ml. Die mittlere Progesteronkonzentration vom 15. bis 17. Cyclustag betrug 3,41 ng/ml. Die Konzentrationen von 17-OHP zeigten nicht das Plateau erhöhter Werte der Sekretionsphase. Nach anfänglich normalem Verlauf der Östradiolkonzentration im Serum bestand in der Sekretionsphase nur ein flaches Plateau (mittlere Konzentration vom 17. bis 27. Cyclustag: 78 pg/ml). Im Verlauf der Konzentrationen der Gonadotropine im Serum fielen das Fehlen der Elevation der FSH-Konzentration und der nur geringe Anstieg der LH-Konzentration in Cyclusmitte (22 mIE/ml) auf.

Der Cyclus von K. S. hatte eine Länge von 28 Tagen (Abb. 7). Die Basaltemperaturkurve zeigte vom 17. Cyclustag an erhöhte Temperaturen. Das Konzentrationsmaximum von LH wurde am 18. Cyclustag erreicht. Die Progesteronkonzentration übersteigt an Tag 19 1,0 ng/ml (1,6 ng/ml). Die mittlere Serumkonzentration von Progesteron betrug 3,2 ng/ml (Tag 19–28) bei einem Maximalwert von

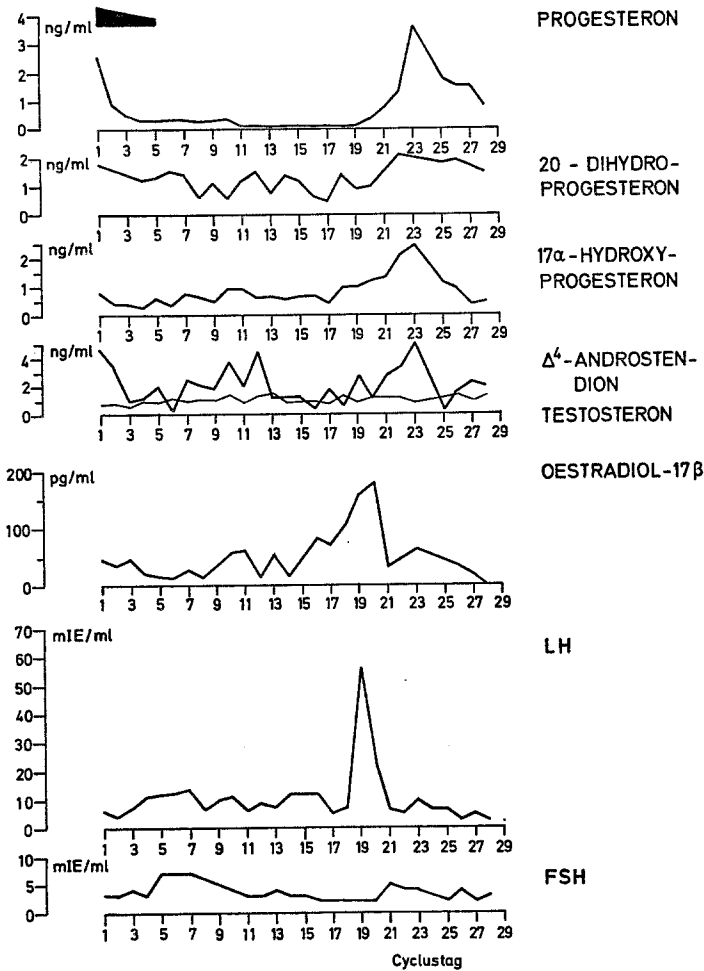


Abb. 8. FSH, LH und ovarielle Steroide im Serum während eines Cyclus mit Corpus luteum-Insuffizienz (Cyclus M. Q.)

5,6 ng/ml am 25. Cyclustag. Die Dauer der Sekretionsphase betrug 10 Tage (19. bis 28. Tag). Es fehlten die Anstiege von 20-DHP und 17-OHP in der Sekretionsphase.

Im Cyclus von Pat. M. Q. (Abb. 8) (Gesamtdauer 28 Tage) lag das Maximum der LH-Konzentration im Serum am 19. Cyclustag. Die Dauer der Sekretionsphase betrug 9 Tage mit einer mittleren Progesteronkonzentration von 1,63 ng/ml. Die höchste Konzentration wurde an Tag 23 mit 3,6 ng/ml erreicht. Die Konzentrationsverläufe von 20-DHP, 17-OHP und Progesteron waren einander parallel. Die Konzentration von Östradiol lag während der Proliferationsphase niedrig. Erst am 18. Cyclustag wurden 100 pg/ml überschritten (103 pg/ml). Das Konzentrationsmaximum an Tag 20 betrug 150 pg/ml. In der Sekretionsphase wurden 61 pg/ml (Tag 23) nicht überschritten.

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, durch Beschreibung der Konzentrationsveränderungen mehrerer ovarieller Steroide und hypophysärer Gonadotropine im Serum unter besonderer Berücksichtigung ihrer chronologischen Beziehungen einen Einblick in die Regulationsvorgänge während des menstruellen Cyclus zu erhalten.

Von den 11 untersuchten Cyclen stellten sich nur 8 als normal heraus, wobei in einem Cyclus (H. G.) durch Konzeption der Beweis einer Ovulation erbracht wurde. Nach Ross *et al.* (1970) kann ein biphasischer Temperaturverlauf mit ausreichend langer hyperthermer Phase als Indiz für eine erfolgte Ovulation angesehen werden. Johansson *et al.* (1972) fanden in 12% ihrer untersuchten Cyclen einen monophasischen Temperaturverlauf trotz für die Sekretionsphase normaler Werte von Progesteron im Serum. In dieser Studie erfolgte die Einstufung eines Cyclus als normal durch die Beurteilung des Konzentrationsverlaufes von Progesteron im Serum, der Dauer der Sekretionsphase — definiert als die Spanne von Tag 1 nach dem LH-Gipfel in Cyclusmitte bis zum letzten Tag vor Beginn der nächsten Menstruation — sowie des Verlaufes der Basaltemperatur.

Über den Konzentrationsverlauf der Serumgonadotropine herrscht in der neueren Literatur im wesentlichen Einhelligkeit. Im Beginn der Proliferationsphase wird ein Anstieg der FSH-Konzentration beobachtet, gefolgt von einem leichten Abfall in der späten Proliferationsphase (Midgley und Jaffe, [1968]; Franchimont [1966]; Taymor *et al.* [1968]; Ross *et al.* [1970]; Leyendecker *et al.* [1972 b, 1972 c]; Moghissi *et al.* [1972]). Der Mittcyclusgipfel von FSH erscheint im Gegensatz zu dem von LH nur als geringe Elevation (Midgley und Jaffe [1968]; Leyendecker *et al.* [1971]; Moghissi *et al.* [1972]). Der luteale Abfall der FSH-Konzentration und ihr prämenstrueller Anstieg (Abb. 1) steht mit den Befunden mehrerer Autoren in Übereinstimmung (Ross *et al.* [1970]; Moghissi *et al.* [1972]; Wide *et al.* [1973]).

Über ein Ausscheidungsmaximum von LH in Cyclusmitte besteht seit den systematischen Untersuchungen von Buchholz (1956) Einhelligkeit. Thomas *et al.* (1970) haben durch Blutentnahmen in 6stündigen Abständen die Dauer der gesteigerten LH-Sekretion mit 43 Stunden angegeben und auf ein biphasisches Ausscheidungsmuster hingewiesen. Blutentnahmen in Abständen von wenigen Minuten haben jedoch ergeben, daß sich der LH-Gipfel in Cyclusmitte aus multiplen Sekretionsschüben zusammensetzt (Yen *et al.*, 1972; Korenman und Sherman, 1973; Leyendecker *et al.*, 1974).

Der zeitlichen Beziehung zwischen den Anstiegen der Östradiol- und LH-Konzentrationen im Serum ist seit dem Konzept der Auslösung der Ovulation durch ovarielle Östrogene (Hohlweg-Effekt; Hohlweg, 1934) besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Neuere Untersuchungen (Abraham und Klaiber, 1970; Thorneycroft *et al.*, 1971; Moghissi *et al.*, 1972; Abraham *et al.*, 1972; Leyendecker *et al.*, 1972 b, 1972 c) zeigen, daß die Östradiolkonzentration im Serum einen Tag vor dem LH-Gipfel ihr Maximum erreicht. Durch exogene Zufuhr von Östrogenen (Vande Wiele *et al.*, 1970; Yen und Tsai, 1972; Monroe *et al.*, 1972; Leyendecker *et al.*, 1972 c) konnte ein LH-Gipfel im Serum induziert und das Konzept der ovariellen Autoregulation der Ovulation über die hypothalamisch-

hypophysär-ovarielle Achse (Hohlweg, 1934; Kaufmann, 1933) bei der Frau unterstützt werden.

Yen und Tsai (1972) haben die Möglichkeit diskutiert, daß der Abfall der Östradiolkonzentration im Serum dem Stimulus darstellen könnte, der die LH-Ausschüttung auslöst. Diese Vorstellung wird durch den Verlauf der Hormonkonzentrationen im normalen Cyclus nicht unterstützt: Anstieg von LH und Abfall von Östradiol im Serum sind zeitlich hintereinander geschaltet. Karsch (1974) konnte beim Rhesusaffen experimentell zeigen, daß der Anstieg und die Persistenz einer gewissen Östradiolkonzentration und nicht der Abfall im Serum der adäquate Reiz für eine abrupte LH-Freisetzung sind.

$\Delta 4$ -Androstendion wird sowohl vom Ovar als auch von der Nebennierenrinde sezerniert (Gandy und Peterson, 1968). Das Fehlen cyclischer Schwankungen seiner Serumkonzentration (Abb. 1) widerspricht der Auffassung (Vande Wiele *et al.*, 1970), daß diesem Hormon eine Bedeutung bei der Regulation der Ovulation zukommt. Judd und Yen (1973) konnten im Verlauf von ovulatorischen Cyclen kein einheitliches Profil der Serumkonzentration von Androstendion nachweisen. Die statistische Analyse aller Werte ihrer vier untersuchten Cyclen ergab jedoch einen Trend zu leicht erhöhten Werten im mittleren Cyclusdrittel im Vergleich zur frühen Proliferations- und späten Sekretionsphase.

Demgegenüber besteht zwischen der Serumkonzentration von 17α -Hydroxyprogesteron und der Cyclusphase eine strenge Beziehung. Die mittlere Konzentration liegt in der Sekretionsphase etwa 5fach über der der Proliferationsphase. Strott *et al.* (1969) beobachteten einen Konzentrationsgipfel von über 2 ng/ml, der mit dem LH-Gipfel zusammenfällt. In vorliegender Studie und auch in der Arbeit von Thorneycroft *et al.* (1971) wird ein Mittcyclusgipfel von 17-OHP, der die mittlere Serumkonzentration der Sekretionsphase übersteigt, nicht gefunden.

17-OHP wird von Strott *et al.* (1969) als ein guter Index für die Follikelreifung angesehen. Ein Vergleich der Konzentrationsverläufe von Östradiol und 17-OHP zeigt keine Parallelität: Während die Konzentration von E_2 in der Proliferationsphase kontinuierlich ansteigt, bleibt 17-OHP im Bereich niedriger Werte. Erst zum Zeitpunkt des Abfalls von E_2 erfolgt der Anstieg von 17-OHP auf luteale Werte. Der Anstieg von 17-OHP könnte demnach eher als ein Index für die Luteinisierung der Theca interna und die Funktion des Corpus luteum angesehen werden (Thorneycroft *et al.*, 1971).

Wegen des präovulatorischen Anstiegs der Serumkonzentration von 17-OHP wurde diesem Steroid eine hypothetische Rolle bei der Auslösung des präovulatorischen LH-Gipfels zugesprochen (Abraham *et al.*, 1972). Neuere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, daß 17-OHP in physiologischen Dosen keinen Einfluß auf die LH- und FSH-Konzentration im Serum hat (Leyendecker und Nocke, 1973; Leyendecker *et al.*, 1974).

20α -Dihydroprogesteron verlängert beim Kaninchen die präovulatorische LH-Ausschüttung (Hilliard *et al.*, 1967) und kann bei der kastrierten, östrogenbehandelten weiblichen Ratte eine abrupte LH-Freisetzung hervorrufen (Swerdlhoff *et al.*, 1970). Offenbar kommt 20 -DHP beim Nager eine regulatorische und eventuell auslösende Rolle bei der Induktion des LH-Gipfels und der Ovulation zu. Intravenöse Infusion von 20 -DHP (Leyendecker *et al.*, 1974) zeigte, daß dieses

Steroid beim Menschen keine positive feedback Reaktion auf die LH-Ausschüttung bewirkt.

Über den Verlauf der Progesteronkonzentration im Serum mit niedrigen Werten in der Proliferationsphase und einem breiten Plateau der Konzentration während der Sekretionsphase besteht Einhelligkeit. Übereinstimmend werden für die Proliferationsphase Werte unter 1 ng/ml angegeben. Während der mittleren Sekretionsphase werden in mutmaßlich ovulatorischen Cyclen Werte von 5 ng/ml nicht unterschritten (Ross et al., 1970; Yen et al., 1970; Mishell et al., 1971; Israel et al., 1972; Johansson et al., 1971; Abraham et al., 1972; Moghissi et al., 1972). In dieser Untersuchungsreihe betrug die Progesteronkonzentration im Serum während der mittleren Lutealphase zwischen 9 und 11 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 6,6 bis 15,9 ng/ml.

Die Angaben über die Konzentration von Progesteron im Serum während der Periovlationsphase sind widersprechend. Während einige Autoren den Anstieg von Progesteron erst 24–48 Stunden nach dem LH-Gipfel finden (Neill et al., 1967; Yen et al., 1970; Mishell et al., 1971), zeigten andere Autoren einen ersten Anstieg der Progesteronkonzentration während des LH-Gipfels (Johansson und Wide, 1969; Ross et al., 1970; Abraham et al., 1972; Moghissi et al., 1972). Der Anstieg von Progesteron während des LH-Gipfels erfolgt von Werten unter 1 ng/ml auf Werte zwischen 1–2 ng/ml (Leyendecker et al., 1972c) und gilt als signifikant (Moghissi et al., 1972). Infusionsstudien mit Progesteron haben gezeigt, daß ein Anstieg der Progesteronkonzentration im Serum auf Werte um 1 ng/ml innerhalb einer Latenzphase von 6–12 Stunden zu einer abrupten LH-Freisetzung aus der Hypophyse führt (Leyendecker und Nocke, 1973; Leyendecker et al., 1974). Dies ist eine Unterstützung der Hypothese (Leyendecker et al., 1972c), daß sowohl Östradiol als auch Progesteron die vermehrte LH-Ausschüttung in Cyclusmitte regulieren.

Der kausale Zusammenhang zwischen der Progesteronsekretion des Corpus luteum und dem Temperaturanstieg in der Sekretionsphase des Cyclus wurde durch Progesteronzufuhr und Kontrolle der Basaltemperatur bei Kastratinnen experimentell geklärt (Davis und Fugo, 1948; Israel und Schneller, 1950; Elert, 1951). Nach Ross et al. (1970) erfolgt bei einem Serumprogesteronspiegel von 2,5–3,0 ng/ml ein signifikanter Temperaturanstieg gegenüber der mittleren Temperatur der Proliferationsphase.

Die Analyse des Verlaufes von Progesteron im Serum und der Basaltemperatur zeigt ein sehr empfindliches Reagieren der Körpertemperatur auf steigende Progesteronkonzentration. Ähnlich wie bei Moghissi et al. (1972) wird auch in dieser Untersuchungsreihe ein Anstieg der Basaltemperatur gleichzeitig mit dem ersten Anstieg von Progesteron im Serum sichtbar. Der Anstieg der Basaltemperatur erstreckt sich von Tag 0 bis zum dritten Tag nach dem LH-Gipfel und läßt eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Serumprogesteronkonzentration und Basaltemperatur bis zu einer Progesteronkonzentration von 4–6 ng/ml vermuten. Entsprechend beginnt der Abfall der Basaltemperatur, sobald die Progesteronkonzentration im Serum auf Werte unter 4–6 ng/ml gesunken ist.

Abb. 4 stellt einen Cyclus mit verkürzter Proliferationsphase dar. Dauer der Sekretionsphase und Verlauf der ovariellen C₂₁-Steroide im Serum sprechen für

einen ovulatorischen Cyclus. Auffallend ist eine gipfelartige Erhöhung der LH-Konzentration am 20. Cyclustag.

Midgley und Jaffe (1968) halten LH-Gipfel in der Sekretionsphase von ovulatorischen Cyclen für möglich und deuten sie als positive feedback Reaktionen auf die luteal erhöhte E_2 -Konzentration im Serum. Der ihrer Beobachtung und Interpretation zugrunde liegende Cyclus bot allerdings die Zeichen einer Corpus-luteum-Insuffizienz. Nach Knobil *et al.* (1972) und Leyendecker *et al.* (1972b, 1972c) verhindern erhöhte Serumkonzentrationen von Progesteron die Auslösbarkeit von abrupten LH-Freisetzen beim Rhesusaffen und bei der Frau. Es ist denkbar, daß der LH-Gipfel am Tag 20 im vorliegenden Cyclus das Resultat einer positiven feedback Reaktion auf das nach vorübergehendem Abfall wieder ansteigende Progesteron im Serum ist. Der rapide Abfall der Serumprogesteronkonzentration zwischen Tag 18 und 19 wird auch als Einschnitt im Kurvenverlauf von 17-OHP und 20-DHP sichtbar.

Im Cyclus mit Konzeption (Abb. 5) erfolgt die Ovulation wahrscheinlich am 13. Cyclustag. Am 23. Cyclustag wird eine rapide zunehmende HCG-Produktion des Trophoblasten erkennbar. Der Zeitpunkt des HCG-Anstieges im Serum deckt sich mit der gegenwärtigen Vorstellung über die Eröffnung der materalen Gefäße durch den implantierten Trophoblasten zu diesem Zeitpunkt. Ein Vergleich mit Abb. 1 zeigt, daß sich offenbar der Vorgang der Implantation zum Zeitpunkt der maximalen sekretorischen Leistung des Corpus luteum vollzieht.

Die Abb. 6–8 stellen Cyclen mit einer Corpus-luteum-Insuffizienz unterschiedlicher Ausprägung dar. Der Begriff Corpus-luteum-Insuffizienz antizipiert die Existenz eines, wenn auch insuffizienten Corpus luteum und grenzt dieses Bild vom sog. ‚anovulatorischen Cyclus‘ ab. Die endokrinen Parameter erlauben in den seltensten Fällen eine klare Zuordnung eines Cyclus zu einer der beiden Gruppen. Strott *et al.* (1970) beobachteten nach Clomiphen-Behandlung eine maximale Progesteronkonzentration von 1,5 ng/ml am 3. Tag nach dem LH-Gipfel bei einer Gesamtdauer der Sekretionsphase von 6 Tagen. Die Ovulation war durch Nachweis eines Corpus hämorrhagicum gesichert. Israel *et al.* (1972) sind der Ansicht, daß Serumprogesteronwerte von mehr als 3 ng/ml für einen ovulatorischen Cyclus sprechen.

Von der Länge der Corpus-luteum-Phase und der Progesteronkonzentration im Serum her geurteilt, bietet der Cyclus R.K. (Abb. 6) die geringsten Zeichen einer Corpus-luteum-Insuffizienz. Die mittlere FSH-Konzentration im Serum während der Tage 1–12 liegt mit 4,8 mIE/ml unter derjenigen normaler Cyclen (9,4 mIE/ml), reichte aber offenbar zu einer normalen ovariellen Stimulation aus, wie der normale Verlauf der E_2 -Konzentration im Serum während der Proliferationsphase zeigt. Deutlich von der Norm abweichend ist die LH-Konzentration in Cyclusmitte. Mit 22 mIE/ml liegt sie nur wenig über den Basiswerten von Proliferations- und Sekretionsphase. Der ‚Klettertyp‘ der Basaltemperaturkurve reflektiert den langsamen Anstieg der Serumprogesteronkonzentration. Er bestätigt die oben geäußerte Auffassung, daß in einem bestimmten Konzentrationsbereich (bis 4–6 ng/ml) eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Temperaturanstieg und Serumprogesteronspiegel besteht.

Abb. 7 und 8 stellen Cyclen mit verkürzten Corpus-luteum-Phasen dar. Im Gegensatz zum Cyclus in Abb. 6 kommt in diesen Cyclen die niedrige mittlere

Konzentration von FSH in der Proliferationsphase (Cyclus K.S.: 4,4 mIE/ml, Tag 1–16; Cyclus M.Q.: 3,9 mIE/ml, Tag 1–18) in einer geringeren ovariellen Stimulation zum Ausdruck: In Cyclus K.S. (Abb. 7) bleibt die Serumkonzentration von E_2 unter 50 pg/ml. In Cyclus M.Q. werden 100 pg/ml erst am 18. Cyclustag überschritten (Abb. 8). Die erst in der späten Proliferationsphase ansteigende Östradiolkonzentration ist offenbar ausreichend, um über eine positive feedback Reaktion einen LH-Gipfel auszulösen.

Die vorliegenden Daten stützen die von Strott et al. (1970) geäußerte Hypothese, daß der verkürzten Lutealphase ätiologisch eine zu geringe Stimulierung des heranreifenden Follikels zugrunde liegt. Die nicht ausreichende Stimulierung wird durch die niedrigen FSH-Spiegel und die erst spät ansteigende Serumkonzentration von E_2 dokumentiert.

Andererseits kann diese Hypothese die Ätiologie der verkürzten Lutealphase nicht völlig erklären, da, wie an den Östradiolkonzentrationen zum Zeitpunkt des LH-Gipfels erkennbar, offenbar eine wenn auch verspätet einsetzende Reifung des Follikels erfolgt ist. Auf eine verlängerte Proliferationsphase, als Ausdruck einer geringen ovariellen Stimulation, muß nicht eine verkürzte Lutealphase folgen, wie der Cyclus H.K. (Abb. 3) demonstriert. Es wäre denkbar, daß eine nicht ausreichende LH-Stimulation der Ovulation teilweise mitverantwortlich ist (Cyclus R.K.; Abb. 6). Darüber hinaus kann postuliert werden, daß fehlgesteuerte intraovarielle Regulationsmechanismen eine zusätzliche ursächliche Rolle spielen können.

Dankvermerk. Fräulein Roswitha Klasen, Fräulein Bärbel Leffek und Herrn Eberhard Jost wird für die unermüdete technische Mitarbeit gedankt.

Immunoreagenzien wurden von den National Institutes of Health (Bethesda, Md.) und dem Medical Research Council (London) zur Verfügung gestellt.

Literatur

- Abraham, G. E., Klaiber, E. L.: Plasma immunoactive estrogens and LH during the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. and Gynec.* **108**, 528 (1970)
- Abraham, G. E., Odell, W. D., Swerdloff, R. S., Hopper, K.: Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17-hydroxyprogesterone and estradiol-17 β during the menstrual cycle. *J. clin. Endocrin. Metab.* **34**, 312 (1972)
- Buchholz, R.: Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse der gonadotropen Hypophysenhormone FSH und ICSH im mensuellen Cyclus. *Zschr. f. ges. exp. Med.* **128**, 219 (1956)
- Davis, M. E., Fugo, N.: The cause of physiological basaltemperature changes in women. *J. clin. Endocrin. Metab.* **8**, 550 (1948)
- Elert, R.: Über den Mechanismus der thermogenetischen Wirkung des Progesterons. *Geburtsh. Frauenheilk.* **11**, 325 (1951)
- Franchimont, P.: Le dosage des hormones hypophysaires somatotropes et gonadotropes et son application en clinique.
- Gandy, H. M., Peterson, R. E.: Measurement of testosterone and 17-Ketosteroids in plasma by double isotope dilution derivative technique. *J. clin. Endocrin. Metab.* **28**, 949 (1968)
- Hilliard, J., Penardi, R., Sawyer, C. H.: A functional role of 20 α -hydroxypregn-4-en-3 one in the rabbit. *Endocrinology* **80**, 901 (1967)
- Hohlweg, W.: Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon. *Klin. Wschr.* **1**, 92 (1934)
- Israel, S. L., Schneller, O.: The thermogenetic property of progesterone. *Fertil. Steril.* **1**, 53 (1950)

- Israel, R., Mishell, D. R., Stone, S. C., Thorneycroft, J. H., Moyer, D. L.: Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **112**, 1043 (1972)
- Johansson, E. D. B., Wide, L.: Perioviulatory levels of plasma progesterone and luteinizing hormone in women. *Acta endocr. (Kbh.)* **62**, 82 (1969)
- Johansson, E. D. B., Wide, L., Gemzell, C.: Luteinizing hormone (LH) and progesterone in plasma and LH and oestrogens in Urine during 42 normal menstrual cycles. *Acta endocr. (Kbh.)* **68**, 502 (1971)
- Johansson, E. D. B., Larsson-Cohn, U., Gemzell, C.: Monophasic basal body temperature in ovulatory menstrual cycles. *Am. J. Obstet. Gynec.* **113**, 933 (1972)
- Judd, H. L., Yen, S. S. C.: Serum androstenedione and testosterone during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **39**, 475 (1973)
- Karsch, F. J.: Role of estradiol in the regulation of the preovulatory surge of luteinizing hormone in primates. *Advanc. Biosc.* (in press) 1974
- Kaufmann, C.: Die Behandlung der Amenorrhoe mit hohen Dosen der Ovarialhormone. *Klin. Wschr.* **12**, 1557 (1933)
- Knobil, E., Dierschke, D. J., Yamaji, T., Karsch, F. J., Hotchkiss, J., Weick, R. F.: Role of estrogens in the positive and negative feedback control of LH secretion during the menstrual cycle of the rhesus monkey. In: Saxena, B. B., Beling, C. G., Gandy, H. M. (eds.): *Gonadotropins*. New York: J. Wiley & Sons, Inc. 1972
- Korenman, S. G., Tulchinsky, D., Eaton, L. W.: Radio-ligand procedures for estrogen assay in normal and pregnancy plasma *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **147**, 291 (1970)
- Korenman, S. G., Sherman, B. M.: Further studies of gonadotropin and estradiol secretion during the preovulatory phase of the human menstrual cycle. *J. clin. Endocrin. Metab.* **36**, 1205 (1973)
- Leyendecker, G., Saunders, D. M., Saxena, B. B.: Further improvements in the radioimmunoassay of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH). *Klin. Wschr.* **49**, 658 (1971)
- Leyendecker, G., Schneider, K., Nocke, W.: FSH und LH im Plasma während des menstruellen Cyclus: radioimmunologische Bestimmung unter Verwendung der Dioxan-Trennung von freiem und gebundenem markierten Antigen. *Arch. Gynäk.* **211**, 213 (1971)
- Leyendecker, G., Wardlaw, Sh., Nocke, W.: Gamma globulin protection of radioimmunoassay and competitive protein binding saturation analysis of steroids. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **34**, 430 (1972a)
- Leyendecker, G., Wardlaw, S., Nocke, W.: Steroid induced positive feedback in the human female: new aspects on the control of ovulation. In: *Gonadotropins*. Saxena, B. B., Beling, C. G., Gandy, H. M. (eds.), New York: J. Wiley & Sons, Inc. 1972b
- Leyendecker, G., Wardlaw, Sh., Nocke, W.: Experimental studies on the endocrine regulations during the perioviulatory phase of the human menstrual cycle: the effects of exogenous 17 β -oestradiol and progesterone on the release of pituitary luteinizing and follicle stimulating hormones. *Acta endocr. (Kbh.)* **71**, 160 (1972c)
- Leyendecker, G., Nocke, W.: Further studies on the regulation of ovulation by ovarian steroids. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **177**, 17 (1973)
- Leyendecker, G., Wardlaw, Sh., Nocke, W.: Radioimmunoassay of 17-hydroxyprogesterone. In: Breuer, H., Krüskemper, H. L. (eds.), *Method of Hormone Analysis*. Stuttgart: G. Thieme Verlag 1975
- Leyendecker, G., Wildt, L., Nocke, W., Plotz, E. J.: The regulation of ovulation in the human: the effects of progesterone, 17-hydroxyprogesterone and 20-dihydroprogesterone on the midcycle release of LH and FSH. (eingereicht) 1974
- Midgley, A. R. jr., Jaffe, R. B.: Regulation of human gonadotropins: Correlation of serum concentration of FSH and LH during the menstrual cycle. *J. clin. Endocrin. Metab.* **28**, 1699 (1968)
- Mishell, D. R., Nakamura, R. M., Crosignani, P. G., Stone, S., Kharma, K., Nagala, Y., Thorneycroft, I. H.: Serum gonadotropin and steroid pattern during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynec.* **111**, 60 (1971)

- Moghissi, K. S., Syner, F. N., Evans, T. N.: A composite picture of the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynec.* **114**, 405 (1972)
- Monroe, S. E., Jaffe, R. B., Midgley, A. R. jr.: Regulation of human gonadotropins XII. Increase in serum gonadotropins in response to estradiol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **34**, 342 (1972)
- Neill, J. D., Johansson, E. D. B., Datta, J. K., Knobil, E.: Relationship between the plasma levels of luteinizing hormone and progesterone during the normal menstrual cycle. *J. clin. Endocrin. Metab.* **27**, 1167 (1967)
- Ross, G. T., Cargille, C. M., Lipsett, M. B., Rayford, P. L., Marshall, J. R., Strott, C. A., Rodbard, D.: Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles. *Rec. Progr. Hormone Res.* **26**, 1 (1970)
- Strott, C. A., Yoshimi, T., Ross, G. T., Lipsett, M. B.: Ovarian physiology: relationship between plasma LH and steroidogenesis by the follicle and corpus luteum, effect of HCG. *J. clin. Endocrin. Metab.* **29**, 1157 (1969)
- Strott, C. A., Cargille, C. M., Ross, G. T., Lipsett, M. B.: The short luteal phase. *J. clin. Endocrin. Metab.* **30**, 246 (1970)
- Swerdlow, H. S., Jacobs, W. D., Odell, W. D.: Report at the Proc. 52nd Meeting Endocrine Society, 1970
- Taymor, M. L., Aono, T., Pheteplice, C.: FSH and LH in serum during the menstrual cycle determined by radioimmunoassay. *Acta endocr. (Kbh.)* **59**, 298 (1968)
- Thomas, K., Ferin, J.: A new rapid radioimmunoassay for HCG (LH, ICSH) in plasma using dioxan. *J. clin. Endocrin. Metab.* **28**, 1667 (1970)
- Thomas, K., Waldkiers, R., Ferin, J.: Biphasic pattern of the midcycle discharge. *J. clin. Endocrin. Metab.* **30**, 269 (1970)
- Vande Wiele, R. D., Bogumil, J., Dyrenfurth, I., Ferin, M., Jewellewicz, R., Warren, M., Rizkallah, T., Mikhail, G.: Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Rec. Progr. Hormone Res.* **26**, 63 (1970)
- Wide, L., Nillius, S. J., Gemzell, C., Roos, R.: Radioimmunosorbent assay of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in serum and urine from men and women. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **174**, 1 (1973)
- Yen, S. S. C., Vela, P., Rankin, J., Little, A. S.: Hormone relationships during the menstrual cycle. *Jama* **211**, 1513 (1970)
- Yen, S. S. C., Tsai, C. C.: Acute gonadotropin release induced by exogenous estradiol during the midfollicular phase of the menstrual cycle. *J. clin. Endocrin. Metab.* **34**, 298 (1972)
- Yen, S. S. C., Tsai, C. C., Naftolin, F., Vandenberg, G., Ajabar, L.: Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J. clin. Endocrin. Metab.* **34**, 671 (1972)

Dr. G. Leyendecker
Univ.-Frauenklinik
D-5300 Bonn-Venusberg
Bundesrepublik Deutschland