

**Aus der Klinik für
Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**Spezifizierung der fertilen Phase der Frau durch
Farnkrautbestimmung im Speichel**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Inga Bauer
aus Düsseldorf

Kiel 2016

1. Berichterstatter:	<u>PD Dr. med. Ibrahim Alkatout</u>
2. Berichterstatter:	<u>PD Dr. med. Sebastian Lippross</u>
Tag der mündlichen Prüfung:	<u>09.02.2017</u>
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	<u>20.09.2016</u>

gez. : Prof. Dr. med. Edmund Maser

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1. EINLEITUNG	1
1.1 Der Menstruationszyklus	1
1.1.1 <i>Die Hormonregulation</i>	1
1.1.2 <i>Die Zyklusphasen</i>	1
1.2 Cervikaler Fluor	4
1.3 Natürliche Familienplanung (NFP)	4
1.3.1 <i>Die Kalendermethode</i>	4
1.3.2 <i>Die Basaltemperaturmethode</i>	5
1.3.3 <i>Zervixschleimmethode</i>	5
1.3.4 <i>Symptothermale Methode</i>	5
1.4 LH im Urin	6
1.5 Der Speichel	7
1.5.1 <i>Produktion und Regulation</i>	7
1.5.2 <i>Komponenten und ihre Funktionen</i>	9
1.6 Zielsetzung	11
2. MATERIAL UND METHODEN	12
2.1 Vorstudie	12
2.1.1 <i>Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)</i>	13
2.2 Hauptstudie	13
2.2.1 <i>Ovulationstest EXACTO</i>	14
2.2.2 <i>Speicheltest Geratherm ovu control</i>	16
2.3 Studienbogen	17
2.4 Statistik	18
3. ERGEBNIS	20
4. DISKUSSION	31
5. ZUSAMMENFASSUNG	36

6. LITERATURVERZEICHNIS	37
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	44
8. TABELLENVERZEICHNIS	45
9. ANHANG.....	46
9.1 Gebrauchsanweisung immunologischer in vitro Test ECLIA	46
9.2 Gebrauchsanweisung Urintest EXACTO	49
9.3 Gebrauchsanweisung Speicheltest <i>Geratherm ovu control</i>	52
9.4 Studienbogen.....	65
10. DANKSAGUNG	68
11. LEBENSLAUF	69
12. PUBLIKATION UND ABSTRACT.....	71
12.1 Publikation	71
12.2 Abstract	72

Abkürzungsverzeichnis

BBT	basal body temperature
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
FABM	fertility awareness based methods
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GAG	Glykosaminoglykane
GnRH	gonadotropin releasing hormon
HVL	Hypophysenvorderlappen
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
K	Kalium
LH	luteinisierendes Hormon
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NFP	natürliche Familienplanung
npW	negativ prädiktiver Wert
ppW	positiv prädiktiver Wert
PTH	Parathormon
RIA	Radioimmunoassay
slgA	sekretorisches Immunglobulin A
TCT	Thyreocalcitonin
TDM	TwoDaysMethod

1. Einleitung

1.1 Der Menstruationszyklus

1.1.1 Die Hormonregulation

Die während des Zyklus auftretenden hormonellen Veränderungen unterliegen dem Zusammenspiel der übergeordneten Zentren Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen mit den Ovarien. Das erste Signal vom zentralen Nervensystem ist das Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH), welches vom Hypothalamus ausgeschüttet wird. GnRH moduliert die Aktivität des Hypophysenvorderlappens (HVL) und reguliert dadurch dessen pulsatile Ausschüttung der Gonadotropine follikelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) (Chabbert Buffet et al. 1998).

Während der Follikelreifung produzieren die Ovarien das Östrogen Östradiol. Im Sinne eines negativen Feedbacks kommt es dadurch zu einer verminderten Ausschüttung von GnRH und FSH. Kurz vor der Ovulation erreicht die Östrogenproduktion ihren Höhepunkt. Dadurch fördert diese die Freisetzung von GnRH und wiederum die Ausschüttung von LH (positives Feedback) (Christensen et al. 2012).

1.1.2 Die Zyklusphasen

Der klassische menstruelle 28-Tage-Zyklus lässt sich in folgende vier Abschnitte unterteilen: menstruelle Phase, Follikelphase, die Ovulation und die Lutealphase (Wira et al. 2015).

Dieses Modell von 28 Tagen, mit dem Eisprung nach genau 14 Tagen kommt jedoch nur bei 10 % aller Frauen vor (Wilcox et al. 2000). Bei den meisten variiert der Menstruationszyklus von 26-35 Tagen (Mihm et al. 2011).

Die **menstruelle Phase** beginnt mit Tag 0, dem Beginn der Menstruationsblutung, und dauert 3-5 Tage.

Es folgt die **Follikelphase**, oder auch Proliferationsphase genannt. Hier findet neben der Eizellreifung auch der erneute Aufbau des Endometriums, im Sinne einer Regeneration, statt (Wira et al. 2015).

Diese Phase erstreckt sich, beginnend vom ersten Blutungstag an, über 14 Tage (Owen 1975). Unter dem Einfluss von GnRH stimuliert das follikelstimulierende Hormon (FSH) zu Beginn die Östrogenproduktion in den Ovarien (Wira et al. 2015).

Während der Follikelreifung kommt es zunächst zur Rekrutierung jeweils einer Kohorte in beiden Ovarien. Dabei treten mehrere Primordialfollikel in den Reifungsprozess ein (Chabbert Buffet et al. 1998). Am Ende wird jedoch nur einer als dominanter Follikel die volle

Reife zum Eisprung erreichen, (Ginther et al. 2005) während der Rest durch Atresie untergeht (Owen 1975).

Innerhalb der Follikel kommt es durch den Einfluss von FSH zur Proliferation der sie auskleidenden Granulosazellen (Chabbert Buffet et al. 1998).

Für die Selektion zum dominanten Follikel sind neben den Granulosazellen auch die Thekazellen innerhalb der Follikel entscheidend.

Das follikelstimulierende Hormon (FSH) bindet an die Granulosazellen und induziert die Östrogenproduktion. Das luteinisierende Hormon (LH) bindet währenddessen an die Thekazellen wodurch die androgenen Vorstufen Androstendion und Testosteron produziert werden. Diese sind für die Östradiolsynthese notwendig, können aber nur mit Hilfe der Granulosazellen durch Aromatisierung in ihre Östrogene umgewandelt werden (Gougeon 1996). In der späten Follikelphase steht die Aromataseaktivität der Granulosazellen und damit die Östrogenproduktion, nicht nur allein unter dem Einfluss von FSH, sondern von FSH und LH. Im dominanten Follikel kommt es zusätzlich zur Expression von LH-Rezeptoren in den Granulosazellen. Dadurch ist es nur ihm möglich, bei sinkender FSH-Konzentration weiterhin Östrogene zu produzieren. Ursache für die verminderte Ausschüttung von FSH ist das negative Feedback aufgrund der vermehrten Östrogenproduktion (Chabbert Buffet et al. 1998).

Das Östrogenlevel erreicht seinen Peak kurz vor Beginn der Ovulation. Gleichzeitig wird mit steigender Östrogenproduktion vermehrt das luteinisierende Hormon (LH) ausgeschüttet. Dieser LH-Anstieg beginnt 24-36 Stunden nach dem Östrogenpeak und leitet die **Ovulation** ein (Wira et al. 2015).

Um Tag 14 bringt die Ovulation das Einreißen der Follikelwand mit sich, es kommt zu deren Luteinisierung und der Reorganisation zum Corpus luteum (Chabbert Buffet et al. 1998).

In der **Lutealphase**, auch Sekretionsphase genannt (Wira et al. 2015), produziert das Corpus luteum neben dem Östradiol auch das Gelbkörperhormon Progesteron (Baird, D. T. et al. 1984). Die Konzentrationen von FSH und LH sinken rapide und bleiben während der gesamten Phase von wiederum 14 Tagen relativ niedrig. Im Gegensatz dazu steigen die Konzentrationen von Östradiol und Progesteron stark an und erreichen in der Mitte dieser Phase ihren jeweiligen Höhepunkt (Wira et al. 2015).

Das Progesteron sorgt dafür, dass die Körpertemperatur einen Tag nach der Ovulation um bis zu 1 Grad Celsius ansteigt und bis zur nächsten Menses konstant erhöht bleibt (Norris 1952).

Bleibt die Befruchtung der Eizelle aus, bildet sich das Corpus luteum unter fallender Progesteron- und Östradiolkonzentration zurück (Baerwald et al. 2005).

Unter dem Einfluss von Progesteron und Östradiol kommt es im Endometrium zu einer sekretorischen Transformation und gleichzeitig einer Inhibition einer weiteren Proliferation

der Schleimhaut (Mihm et al. 2011). Kommt es zu keiner Einnistung durch fehlende Befruchtung folgt die Menstruation; das Endometrium zerfällt apoptotisch (Kokawa et al. 1996) und wird bis auf die basale Schicht abgestoßen (Desquamation), aus der sich die Schleimhaut in der anschließenden Proliferationsphase wieder regeneriert (Jabbour et al. 2006).

Die **Abbildung 1** stellt die einzelnen Zyklusphasen und ihre damit einhergehenden Veränderungen nochmals zusammenfassend dar.

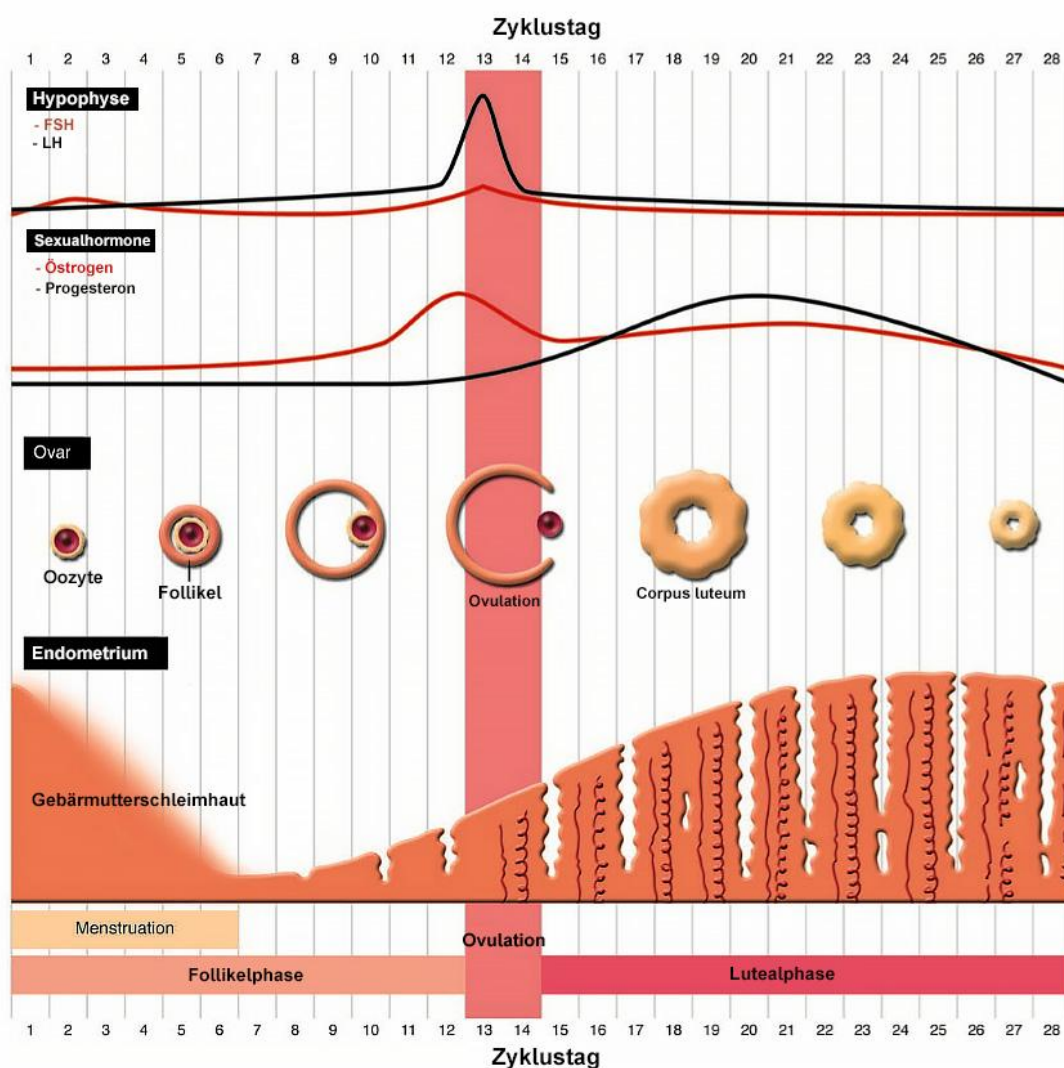


Abbildung 1: Menstruationszyklus, Die Phasen des klassischen Menstruationszyklus von 28 Tagen und seine simultanen Veränderungen der Sexualhormone, der Gebärmutterschleimhaut und die Stadien der Follikelreifung ("modifiziert nach (Aitken et al. 2008)").

1.2 Cervikaler Fluor

Die Cervix uteri bildet den unteren Teil des Uterus, den Gebärmutterhals, und stellt eine Verbindung zwischen dem Corpus uteri und der Vagina über den Muttermund her (Diedrich et al. 2007).

Ihre primäre Aufgabe liegt in der Sekretion des Zervixschleims. Dieser dient u.a. dem Spermientransport während der Ovulation und dessen Beeinträchtigung in allen anderen Phasen (Elstein 1978). Die Funktion der Cervix und die Eigenschaften des cervikalen Fluors unterliegen der Kontrolle der hormonellen Veränderungen während des menstruellen Zyklus. Aufgrund dessen ist der Zervixschleim zur Zeit der Ovulation unter dem Einfluss des steigenden Östrogenlevels dünnflüssig und steigt in seiner Quantität (Vigil et al. 2009). Die Viskosität nimmt ab, wodurch die Elastizität und sogenannte Spinnbarkeit des Schleims zunimmt. Diese Spinnbarkeit macht man sich bei der Billingsmethode (siehe unten) zur Bestimmung des Ovulationszeitpunktes zu Nutze (Elstein 1978).

Außerhalb der fertilen Phase ist der Zervixschleim während der frühen Proliferationsphase und Sekretionsphase unter dem Einfluss von Progesteron in seiner Konsistenz zäh. Die Viskosität ist hoch und der Schleim ist reich an Proteinen (Owen 1975).

In dieser Kombination wird der Spermientransport in das Cavum uteri deutlich erschwert oder sogar verhindert (Vigil et al. 2009).

1.3 Natürliche Familienplanung (NFP)

Die Methoden der natürlichen Familienplanung werden unter dem Begriff „fertility awareness based methods“ (FABM) zusammengefasst. Im Vergleich zu Barriere- (Diaphragma) und chemischen Methoden (Antibabypille) bieten diese eine Möglichkeit der Kontrazeption ohne Eingriff in den hormonellen Zyklus oder Körper (Guida et al. 1997). Durch Beobachtung physikalischer Anzeichen und Symptome, die durch Hormonveränderungen während des Menstruationszyklus entstehen, ist es möglich die fertile Phase der Frau zu bestimmen (Pallone et al. 2009).

1.3.1 Die Kalendermethode

Die Kalender- oder auch Rhythmusmethode gehört zu den ältesten Methoden der natürlichen Familienplanung (Fehring 1991) und wurde in den 1920-igern entwickelt.

Durch Zählen der Zyklustage wird die durchschnittliche Zykluslänge ermittelt. Hierdurch sind indirekt die fertilen Tage abschätzbar. Ihre Effektivität konnte allerdings bis heute aufgrund der Variabilität der Zykluslänge nicht erwiesen werden (Kambic et al. 1996).

1.3.2 Die Basaltemperaturmethode

Das Prinzip dieser Methode beruht auf dem Zusammenhang einer steigenden Basaltemperatur mit dem LH-Anstieg (Pallone et al. 2009), verursacht durch das Hormon Progesteron (Fehring 1991).

Die Temperatur sollte jeden Morgen zur selben Zeit (Norris 1952), egal ob oral, vaginal oder rektal, gemessen werden.

Nachteilig an dieser Methode ist zum einen, dass neben der Ovulation auch andere Faktoren, wie Stress, Fieber, Alkoholkonsum oder eine Zeitverschiebung mit unregelmäßigem Schlafrhythmus, für einen Temperaturanstieg verantwortlich sein können. Zum anderen ovulieren einige Frauen ohne sichtbare Erhöhung der Basaltemperatur (Morris et al. 1976). Somit sollte diese Methode nicht allein, sondern nur in Kombination mit anderen FABM's angewendet werden (Gross 1987).

1.3.3 Zervixschleimmethode

Die Ovulationsmethode der NFP wurde in den 1950-igern erstmalig von den australischen Doktoren Billings entwickelt (Fehring 1991). Bei der nach ihnen benannten Billingsmethode geht es um die alleinige Beobachtung der zyklischen Veränderungen des cervikalen Fluors am Scheideneingang. Sie erlaubt den Frauen die Beschreibung dieser Veränderungen in ihren eigenen Worten (Dorairaj 1991).

Beim Creighton Model hingegen werden die beobachteten cervikalen Sekretveränderungen aufwendig kategorisiert (Howard et al. 1999), während bei einem dritten Model, der *TwoDaysMethod* (TDM), lediglich beschrieben wird, ob eine cervikale Sekretion vorhanden ist oder nicht (Dunson et al. 2001).

1.3.4 Symptothermale Methode

Die Symptothermale Methode kombiniert die Basaltemperaturmethode mit der Zervixschleimmethode mit dem Fokus auf den Veränderungen des cervikalen Fluors (Pallone et al. 2009).

1.4 LH im Urin

Der in der Mitte des Zyklus auftretende LH-Peak ist die Voraussetzung für eine folgende Ovulation und somit ein maßgebliches Ereignis während des Menstruationszyklus (Park et al. 2007).

In klinischen Studien wird dieser LH-Peak im Serum zur Bestimmung des Ovulationszeitpunktes genutzt. Studien haben eine Korrelation des Plasmahormonspiegels und dem Wachstum und Zusammenfall von Follikeln mit Hilfe sonographischer Visualisierung des Ovars bestätigt (Hackeloer et al. 1979).

Alternativ zu Blutproben haben sich Urinproben zur Hormonquantifizierung bewährt. In einer Studie konnten durch Enzym- und Radioimmunoassays Parallelen im Urin- und Serumprofil bezüglich ovarieller Steroidhormone festgestellt werden (Munro et al. 1991). Zudem trat der LH-Peak im Urin in den meisten Fällen zum gleichen Zeitpunkt oder einen Tag später auf als im Blutserum (Clough et al. 1992). Auch im Vergleich zum cervikalen Fluor, zeigt sich eine Übereinstimmung mit dessen Maximum und dem LH-Anstieg im Urin (Nulsen et al. 1987).

Somit gelten Metabolite der Hormone Progesteron, Östrogen (Waller et al. 1998) und LH (Baird, D. D. et al. 1991) im Urin als ausgezeichnete Biomarker ovarieller Funktionen.

Neben den FABM's zählt der Urintest zu den neueren Technologien der NFP (Fehring 1991). Mit Hilfe von Enzymimmunoassays monoklonaler Antikörper wird die Höhe des LH-Spiegels im Urin bestimmt (Fehring 1990).

Der Urintest sagt somit den Beginn und die Dauer der Ovulation voraus und hat sich als Methode zur Detektion und Behandlung fertiler und nicht-fertiler Phasen integriert. Zudem ist er im Vergleich zu Untersuchung von Blutproben und Auswertung von Follikel-Sonographie günstiger und komfortabler (Nielsen et al. 2001).

Der OvuQuick-Test beispielsweise reagiert empfindlich ab einem Schwellenwert von 40 IU/ml LH im Urin. Der Nachweis eines LH-Anstiegs sagt den Zeitpunkt der Ovulation ca. 20 Stunden später voraus (95 % Konfidenzintervall, 14-26 Stunden) (Miller et al. 1996).

Der für unsere Studie verwendete Urintest EXACTO zeigt den gleichen Schwellenwert und eine Spezifität von $\geq 99,9$ % (siehe Anhang Seite 51). Im Vergleich mit LH-Proben im Blutserum anhand eines immunologischen in vitro Tests (ECLIA) ergibt sich eine annähernd gute Spezifität von 89 %.

1.5 Der Speichel

1.5.1 Produktion und Regulation

Der Speichel wird von den drei großen paarigen Speicheldrüsen (Parotis, Glandula Submandibularis und Sublingualis) und einer Vielzahl von kleineren Speicheldrüsen im Bereich von Gaumen, Wange und Zunge produziert (Schneyer et al. 1972), die aber nur einen kleineren Teil zur Produktion beitragen.

Die Parotis enthält ausschließlich seröse Zelltypen und produziert ein eher wässriges Sekret. Im Gegensatz dazu besteht die Sublingualis hauptsächlich aus mukösen Zelltypen, dessen Sekret dickflüssig und viskös ist. Die Submandibularis ist eine gemischte Drüse aus seromukösen Zellen. Ihre Speichelviskosität sinkt mit steigender Flussrate (Vining et al. 1986).

Die Speichelproduktion durchläuft zwei Phasen (Thaysen et al. 1954).

Azinöse Zellen bilden die Endstücke eines jeden Ausführungsgangsystems, wie in **Abbildung 2** veranschaulicht. Hier werden u.a. Natriumionen durch spezielle Enzyme vom Blut in das Azinoslumen gepumpt. Es entsteht eine osmotische Druckdifferenz, welche dazu führt, dass zusätzlich Wasser vom Blut in das Azinoslumen gelangt. Der sogenannte Primärspeichel ist daher plasmaiton.

Bei der Passage durch das sich anschließende Streifenstück werden die Natriumionen vermehrt wieder ins Blut zurückgeholt. Das restliche System ist wasserundurchlässig, so dass der Sekundärspeichel letztlich hypoton ist (Vining et al. 1986).

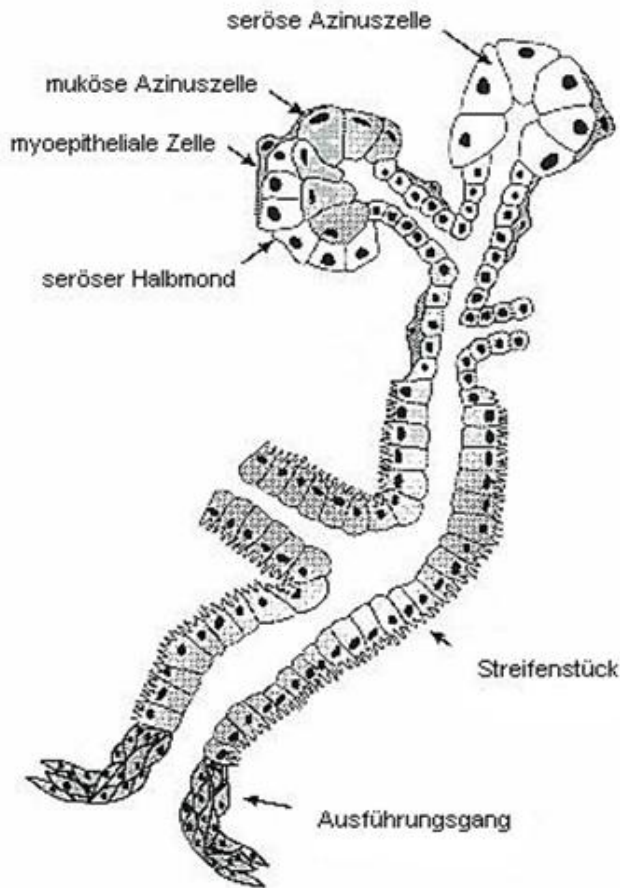


Abbildung 2: Speicheldrüsensystem, Schema der funktionellen Einheiten des Speicheldrüsensystems, ("modifiziert nach (Edgar et al. 1996)").

Das tägliche Speichelvolumen beträgt beim Erwachsenen 500-1500 ml (Vining et al. 1986).

Die produzierte Menge und Zusammensetzung variiert aufgrund unterschiedlicher hormoneller und autonomer Stimuli (Mandel et al. 1976).

Die Sekretion wird zwar durch Kerne in der Medulla Oblongata kontrolliert, kann aber unterschiedlich getriggert werden; zum einen gustatorisch durch Säure oder Süßem, mechanisch durch den Akt des Kauens und zum anderen olfaktorisch. Weitere Faktoren wie Stress und die damit verbundene Adrenalinausschüttung, Schmerz, Medikamente oder Erkrankungen beeinflussen ebenfalls die Sekretion.

Die Fließrate und Konzentration einzelner Komponenten, wie die Elektrolyte und Proteine, unterliegen ebenfalls dem zirkadianen Rhythmus, welches eine niedrige Fließrate in der Nacht erklärt (Humphrey et al. 2001).

Die Speicheldrüsen werden parasymphatisch und sympathisch innerviert. Bei parasymphatischer Stimulation wird dünnflüssiger Speichel sezerniert. Werden die sympathischen Fasern gereizt, ist der Speichel in seiner Konsistenz zäher und in geringeren Mengen vorhanden (Schneyer et al. 1972).

1.5.2 Komponenten und ihre Funktionen

Der Speichel besteht zu 99 % aus Wasser. Den Rest bilden anorganische und organische Bestandteile (Schneyer et al. 1972).

1.5.2.1 Elektrolyte

Zu der anorganischen Komponente zählen die Elektrolyte Natrium, Kalium Bicarbonat, Calcium und Magnesium sowie Phosphate (Vining et al. 1986).

Ihre Konzentration steht in Abhängigkeit mit der Fließrate des Speichels. Der Natrium- und Bicarbonatgehalt beispielsweise steigt mit zunehmender Fließrate, während sich der Kaliumanteil bei steigender Fließrate minimal verringert (Vining et al. 1986).

Bezüglich des Menstruationszyklus zeigen vor allem die Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium währenddessen Veränderungen in ihrer Konzentration. Als Indikator hormoneller Veränderungen des Menstruationszyklus hat man herausgefunden, dass dafür die Elektrolytkonzentration des Speichels der Submandibularis sensitiver ist als die des Speichels der Parotis (Puskulian 1972).

Zum Zeitpunkt der Ovulation, wenn der Östrogengehalt seinen Peak erreicht, sinken die Calciumkonzentration, die Na/K-Rate sowie die Fließrate des submandibulären Speichels. Neben dem Hormon Östrogen gibt es weitere Hormone wie Cortisol, Thyreocalcitonin (TCT) und das Parathormon (PTH), die diese Abnahme mit großer Wahrscheinlichkeit beeinflussen, da sie eine wichtige Rolle beispielsweise im Calciumtransport und -metabolismus spielen (Puskulian 1972). Östrogen hat einen anabolischen Effekt auf Calcium und stimuliert die Osteogenese.

Ein Mangel an Östrogen führt demnach zu einem verringerten Proteinanabolismus, wie man es bei Frauen nach der Menopause, die eine Osteoporose entwickeln, beobachtet hat (Gallagher et al. 1980).

TCT führt zu einer Hypocalcämie während PTH eine Hypercalcämie hervorruft und zu einer Knochenresorption führt. Die Sekretion beider Hormone wird u.a. durch das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) moduliert. Die PTH-Aktivität wird wiederum durch Östrogen inhibiert (Kaji et al. 1996). Mit steigender Östrogenkonzentration während der Ovulation werden zusätzlich mehr calciumbindende Proteine synthetisiert, so dass dadurch und durch

die Hemmung der PTH-Aktivität weniger Calcium in den Speichel sezerniert wird. Die steigende cAMP-Konzentration sorgt darüber hinaus dafür, dass mehr Calcium in die Zellen gelangt (Puskulian 1972).

Die Kaliumkonzentration hingegen zeigt ihren Peak während der Menstruation und erreicht den niedrigsten Wert zum Zeitpunkt der Ovulation. Das Hormon Aldosteron senkt die Natriumkonzentration, die Na/K-Rate und erhöht die Kaliumsekretion des submandibulären Speichels (Prader et al. 1955).

Während des Menstruationszyklus ist eine Gewichtszunahme prämenstrual aufgrund einer Wasser- und Salzretention zu beobachten (Chesley et al. 1957). Dies ist wiederum bedingt durch Östrogen, da eine erhöhte Konzentration dessen über das Renin-Angiotensin-System zu einer vermehrten Aldosteronsekretion führt (Laragh 1971). Dadurch wird deutlich, dass Östrogen, in Abhängigkeit von Aldosteron, eine Natriumretention verursacht.

Auch die Verbindung NaCl dient als Marker hormoneller Veränderungen während des Menstruationszyklus. Unter dem Einfluss des Hormons Östrogen erhöht sich der NaCl-Gehalt im Speichel während der Ovulation, so dass eine Veränderung der Speichelviskosität im Sinne einer erhöhten Spinnbarkeit das sogenannte Farnkrautphänomen entstehen lässt (Fernando et al. 1988).

1.5.2.2 Organische Bestandteile

Für den Speichel spezielle Proteine sind u.a. α -Amylase, Muzine, Antikörper, speziell sekretorisches Immunglobulin A (sIgA), und Lysozyme (Schenkels et al. 1995).

Amylasen sind Enzyme, die neben den Speicheldrüsen auch ein Produkt des Pankreas sind. Die α -Amylase hat ihre alleinige Funktion in der Verdauung. Sie katalysiert die Hydrolyse glykosidischer Bindungen von Polysacchariden und zerlegt auf diese Weise beispielsweise Stärke in ihre Bestandteile (Schenkels et al. 1995).

Muzine sind Proteine, die allen Schleimhäuten ihren visko-elastischen Charakter verleihen (Veerman et al. 1989). Mit Hilfe der Schmierschicht bieten sie Schutz vor Dehydration und verhindern die bakterielle Kolonisation (Levine et al. 1987). Aufgrund ihres hohen Anteils an Oligosacchariden können sie mit anderen Speichelproteinen (Cystatin, Proline-rich Protein) diese Geloberfläche, das sogenannte Pellicle, bilden (Bradway et al. 1992).

Die Antikörper sekretorisches Immunglobulin A sowie die Immunglobuline G und M (IgG, IgM) (Brown et al. 1994) sind zusammen mit dem Enzym Lysozym für die Abwehr der Mundhöhle verantwortlich. Das von Lymphozyten produzierte sIgA gehört zur adaptiven Immunantwort (Mestecky et al. 1987) und neutralisiert Antigene (Tomasi 1983).

Das Lysozym ist mit seinem antibakteriellen Effekt Bestandteil des primären Abwehrsystems. Zum einen ist es durch seine enzymatische Aktivität in der Lage, die bakterielle Zellwand zu

zerstören. Zum anderen leitet es durch direkte Bindung an Bakterien deren Autolyse ein (Laible et al. 1985).

1.5.2.3 Hormone

Studien über den Zusammenhang zwischen Speichel und Serum und/oder Urin haben gezeigt, dass der Speichel neben Arzneistoffen und Antikörpern ebenfalls Steroid- und andere Hormone enthält und somit eine einfach zu entnehmende Probe zu deren Diagnostik darstellt (Hofman 2001).

Im Vergleich zu Blutproben kann der Speichel schmerzfrei entnommen werden und benötigt keine spezielle Aufbewahrung (Chatterton et al. 2005). Des Weiteren spiegelt die Steroidkonzentration des Speichels die Konzentration der freien und damit nicht proteingebundenen Hormone im Blut wider (Riad-Fahmy et al. 1982), welche letztlich als biologisch aktive Komponente im Blut angesehen werden (Hofman 2001).

Somit liefert die Messung von Sexualhormonen im Speichel eine weitere, nicht-invasive Methode zur Beurteilung endokriner Aktivitäten während des Menstruationszyklus (Chatterton et al. 2005).

1.6 Zielsetzung

Wie oben bereits vorgestellt, gibt es derzeit eine Vielzahl an Möglichkeiten und Geräte zur Bestimmung der fertilen Phase. Eine Variante ist das tragbare Mikroskop *Geratherm ovu control* zur Bestimmung des Ovulationszeitpunktes anhand des Farnkrautphänomens im Speichel.

Das Ziel dieser Studie war die Evaluierung des Speicheltests *Geratherm ovu control*:

1. Ist der Speicheltest *Geratherm ovu control* mit dem bereits etablierten urinbasierten LH-Test EXACTO hinsichtlich der Ovulationsdetektion vergleichbar?
2. Ist die speichelbasierte Bestimmung des Ovulationszeitpunktes sowohl
 - (a) zur Feststellung der fertilen Phase im Rahmen der Konzeptionsplanung als auch
 - (b) zur Kontrazeption geeignet?
3. Erlauben Sensitivität und Spezifität des Salivatests, verglichen mit der des etablierten Urintests EXACTO, eine routinemäßige und sichere Anwendung?

2. Material und Methoden

Insgesamt haben 76 Frauen an der Studie teilgenommen. Davon wurden 74 junge Frauen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren mit einem regelmäßigen Menstruationszyklus, d.h. 28 Tage +/- 4 Tage in den sechs vorausgegangenen Zyklen, ausgewählt. Zwei Probandinnen wurden aufgrund ihrer angegebenen unregelmäßigen Zykluslängen von über 40 Tagen ausgeschlossen.

Zu den weiteren Einschlusskriterien gehörten ein gesundes Genitale nach gynäkologischer Untersuchung, Krebsabstrichen und vaginalen Ultraschalluntersuchungen sowie die Nicht-Einnahme von Kontrazeptiva seit mindestens drei Monaten. Die wichtigsten Einschlusskriterien sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1: Demographische Tabelle (n=74)

Einschlusskriterien			
Alter (in Jahren)	jüngste Prob.	Durchschnittsalter	älteste Prob.
	19	24	36
Menstruationszyklus (in Tagen)	kürzester Zyklus	Durchschnittszykl.	längster Zyklus
	26	28,5	32
sonografischer Befund nach gynäkologischer Untersuchung (Anzahl)	Positiv	Negativ	
	25	50	
	-Ovarialzysten	1	
	-Primordialfollikel	24	

2.1 Vorstudie

Zunächst wurde eine Vorstudie mit 13 Probandinnen durchgeführt, die willkürlich aus dem Kollektiv der 74 selektiert wurden.

Die Vorstudie diente zur semi-quantitativen Bestimmung des luteinisierenden Hormons (LH) im Urin durch den Urinstick EXACTO im Vergleich zur quantitativen Bestimmung von LH durch das ECLIA-Verfahren mit Hilfe des MODULAR ANALYTICS E170.

Der Vergleich erfolgte über 18 Zyklustage, vom 5. bis 22. Zyklustag.

Daraus ergaben sich insgesamt 223 Proben.

Ziel dieser Vorstudie war es, die Validität des Urintests EXACTO darzustellen.

2.1.1 Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)

Das Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA, Roche Diagnostics, Deutschland) ist ein immunologischer *in vitro* Test zur quantitativen Bestimmung des luteinisierenden Hormons (LH) in Humanserum und -plasma.

Aus einer Reihe verschiedener verfügbarer Verpackungen benutzten wir das bereits oben erwähnte MODULAR ANALYTICS E170.

Das Proteohormon LH ist ein Glykoprotein, das aus zwei Untereinheiten (α - und β -Ketten), die sich wiederum aus 121 Aminosäuren und drei Zuckerketten zusammensetzen, besteht. Für den Test werden zwei monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen humanes LH gerichtet sind und bestimmte Konformationen erkennen, verwendet (siehe Anhang Seite 46).

Aufgrund des höheren Molekulargewichts von LH im Vergleich zu anderen Hormonen wird als Testprinzip das Sandwichprinzip angewandt, dessen Gesamtdauer 18 Minuten beträgt (siehe Anhang Seite 46).

In einer ersten Inkubationsphase bilden 20 μ l Probe, in unserem Fall Urin, ein mit dem wasserlöslichen Vitamin Biotin kovalent gebundenen monoklonalen LH-spezifischen Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler LH-spezifischer Antikörper einen Sandwich-Komplex.

Für die zweite Inkubationsphase wird der Komplex nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.

Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt. Hier werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert. Mit Hilfe einer angelegten Spannung wird die Lichtemission induziert, und mit dem Fotomultiplier gemessen.

Mit Hilfe einer Kalibrationskurve werden die Ergebnisse ermittelt. Die Kurve wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert (siehe Anhang Seite 46).

Die Berechnung der Analytkonzentration jeder Probe wird automatisch in mIU/ml berechnet (siehe Anhang Seite 47).

2.2 Hauptstudie

In der anschließenden Hauptstudie bestimmte das Kollektiv von 74 Probandinnen über 18 Tage, vom 5. bis 22. Zyklustag, das luteinisierende Hormon (LH) als positiv oder negativ im Urin mit Hilfe des Urinsticks EXACTO (Laboratoire SBH, Frankreich). Parallel dazu sollte im

Speichel auf Objektträgern mit einem Mini-Mikroskop *Geratherm ovu control* (Geratherm Medical AG, Deutschland) das Farnkrautphänomen in die drei Grade eingeteilt werden: unfruchtbar, Übergangsperiode und fruchtbar, d.h. kein Farnkrautphänomen, angedeutetes und ausgeprägtes Farnkrautphänomen.

2.2.1 Ovulationstest EXACTO

Mit Hilfe einer Kombination von Antistoffen, wie dem monoklonalen LH-Antikörper, bestimmt dieser Test die Höhe des luteinisierenden Hormonspiegels im Urin und zeigt mit dessen Höhepunkt den voraussichtlich in 24-36 Stunden stattfindenden Eisprung an und dient somit zur Feststellung der fertilen Periode der Frau (siehe Anhang Seite 49).

Normalerweise bestimmt man zunächst mit Hilfe einer Tabelle in der Packungsbeilage den Anfangstermin des Testes, wobei die durchschnittliche Dauer des Menstruationszyklus zu Grunde gelegt wird. Anhand der Tabelle kann nun abgelesen werden, bei welcher Dauer des Menstruationszyklus wie viele Tage vom Beginn der letzten Periode zugezählt werden müssen, um den Anfangstermin für den Ovulationstest zu erhalten (siehe Anhang Seite 49).

Inhalt einer Verpackung sind neben einer Gebrauchsanweisung fünf Teststäbe, wodurch die Ovulation an mehreren Tagen hintereinander festgestellt werden kann.

Unsere Probandinnen allerdings erhielten zunächst drei solcher Verpackungen und bekamen bei Bedarf weitere, um den Test vom 5. bis 21. Zyklustag durchführen zu können, wodurch die Bestimmung des Anfangstermins unterblieb.

Der Test solle nicht mit Morgenurin angewendet werden, da dieser hoch konzentriert ist und somit zu falsch positiven Ergebnissen führen kann. Für ein optimales Ergebnis, sollte einerseits der Urin täglich zur gleichen Zeit getestet werden und andererseits sollte es vermieden werden, zwei Stunden vor der Durchführung des Testes etwas zu trinken, um das Hormon im Urin nicht zu verdünnen (siehe Anhang Seite 51).

Laut Gebrauchsanweisung lässt man den Aluminiumbeutel vor dem Öffnen auf Umgebungstemperatur kommen und sollte den Test nach Herausnahme so schnell wie möglich benutzen. Die Kappe wird entfernt und auf das andere Ende des Teststabes gesteckt. Nun wird die Absorptionsspitze 10 bis 15 Sekunden unter den Urinstrahl oder in den, in einem sauberen und trockenen Fläschchen zuvor aufgefangen, Urin gehalten. Wird der Teststab aus dem Urin entfernt, wird die Kappe erneut auf die Spitze gesetzt und der Teststab für drei Minuten mit Test- und Kontrollfenstern nach oben auf eine ebene Fläche gelegt (siehe Anhang Seite 50). Die **Abbildung 3** zeigt einen solchen Teststab.

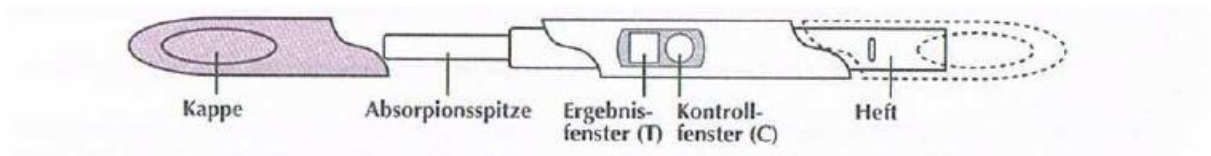


Abbildung 3: Teststab EXACTO, Urintest zur Bestimmung der LH-Konzentration im Urin (siehe Anhang Seite 50).

Die folgenden **Abbildungen 4, 5 und 6** zeigen die verschiedenen Testergebnisse des Urintests. Bei einem positiven Ergebnis (siehe unten), sollten die Probandinnen nun zur Bestätigung des Eisprungs, den Test nach 6 bis 8 Stunden wiederholen.



Abbildung 4: positives Ergebnis des Urintests EXACTO, Sowohl im Test- als auch im Kontrollfenster ist eine Linie erkennbar. Das Ergebnis ist positiv, egal ob beide Linien gleich stark oder die im Testfenster stärker verfärbt ist. Der Eisprung findet voraussichtlich in den nächsten 24 bis 36 Stunden statt (siehe Anhang Seite 50).



Abbildung 5: negatives Ergebnis des Urintests EXACTO, Das Ergebnis ist negativ, wenn entweder in beiden Fenstern eine Linie zu sehen ist und die im Testfenster weniger stark verfärbt ist, oder sich erst gar keine Linie im Testfenster zeigt (siehe Anhang Seite 50).

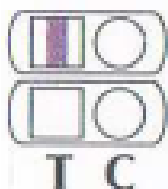


Abbildung 6: unklares Ergebnis des Urintests EXACTO, Es ist keine Kontrolllinie vorhanden, welches auf eine inkorrekte Handhabung oder eine zu gering verwendete Menge Urin hindeutet (siehe Anhang Seite 50).

Der Test reagiert empfindlich ab einem Anteil von 40 mIU/ml des luteinisierenden Hormons (LH) im Urin und zeigt eine Spezifität von $\geq 99,9\%$ (siehe Anhang Seite 51).

2.2.2 Speicheltest *Geratherm ovu control*

Das Prinzip beruht auf dem Zusammenhang zwischen der Zunahme des Östrogengehaltes und dem Zeitpunkt des Eisprungs. Durch die vermehrte Östrogenproduktion während der fruchtbaren Tage zeigt sich ein erhöhter Salzgehalt im Speichel. Diese Salzkristalle bilden die sogenannte „Farnkraut-Struktur“, während zur Zeit der unfruchtbaren Tage eine „Kiesel-Struktur“ aufgrund des zunehmenden Progesteronspiegels sichtbar ist (siehe Anhang Seite 60).

Das rechteckige, 67×22×22 mm große batteriebetriebene Gerät mit einem Gewicht von 39 g besteht aus einem Gehäuse, der Beleuchtungseinrichtung, einer Linse mit 50facher Vergrößerung und Autofokus, so dass ein Scharfstellen bei Betrachtung des Ergebnisses nicht nötig ist (siehe Anhang Seite 54).

Die Probandinnen wurden darauf hingewiesen, dass bestimmte Medikamente, Rauchen oder akute Entzündungen innerhalb der Mundhöhle die Speichelzusammensetzung verändern und somit auch das Ergebnis beeinflussen könnten.

Des Weiteren sollte das Gerät weder starker Hitze noch Kälte, Feuchtigkeit oder Staub ausgesetzt werden (siehe Anhang Seite 56).

Zur Anwendung wird die längliche blaue Schutzkappe abgezogen und die Linse zunächst durch Abziehen des Gehäuses vorsichtig entfernt und anschließend die äußere glatte Fläche mit dem beigefügten staubfreien Tuch gereinigt. Nun kann der Speicheltropfen mit dem sauberen Finger in die Mitte der Linse durch Tupfen von oben, ohne den Tropfen dabei zu verschmieren, platziert werden. Dabei dürfen keine Luftblasen oder Schaum auf dem Glasträger zu sehen sein.

Zur Trocknung der Speichelprobe für 10 bis 15 Minuten bei Raumtemperatur wird die Linse mit dem Tropfen nach oben gelegt.

Nach angegebener Zeit fügt man die Linse mit dem eingetrockneten Speichel in das Gehäuse und betrachtet die Probe bei gedrücktem Lichtschalter durch den oberen Teil des Gerätes (siehe Anhang Seiten 57-59).

Die folgenden **Abbildungen 7, 8 und 9** zeigen die verschiedenen Testergebnisse und die jeweilige sichtbare Speichelstruktur im Mikroskop.

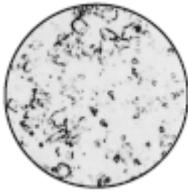


Abbildung 7: „Kieselstruktur“, Das negative Ergebnis im Mini-Mikroskop des Speicheltests *Geratherm ovu control* zeigt punkt- bzw. wasserblasenähnliche Motive und deutet auf eine unfruchtbare Phase hin (siehe Anhang Seite 60).

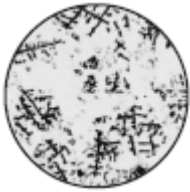


Abbildung 8: leichte „Farnkraut-Struktur“, Das Ergebnis der Übergangsperiode im Mini-Mikroskop des Speicheltests *Geratherm ovu control* zeigt sich durch erste Kristalle mit leichter „Farnkraut-Struktur“. Hierbei handelt es sich um den Beginn der fruchtbaren Tage, drei bis vier Tage vor dem Eisprung (siehe Anhang Seite 60).



Abbildung 9: „Farnkraut-Struktur“, Das positive Ergebnis im Mini-Mikroskop des Speicheltests *Geratherm ovu control* zeigt eine deutliche „Farnkraut-Struktur“. Der Eisprung hat begonnen und die fruchtbare Phase dauert ca. drei Tage (siehe Anhang Seite 60).

Ausschlusskriterien sind hormonelle Kontrazeptiva und T-Kupfer-Spiralen sowie Schwangerschaft und Stillzeit, da diese in den Hormonkreislauf eingreifen und zu einer Veränderung der „Farnkraut-Struktur“ führen können (siehe Anhang Seite 61).

2.3 Studienbogen

Zu Beginn der Studie bekam das Kollektiv einen mehrseitigen Studienbogen ausgehändigt. Dieser enthielt zum einen Anmerkungen zur Anwendung, zzgl. zur Informations-Broschüre, für das Gerät *Geratherm ovu control*.

Der Test sollte vor oder frühestens drei Stunden nach dem Essen, Trinken, Zähneputzen oder Rauchen, sowie aufgrund der Speichelkonsistenz im Laufe des Vor- oder Nachmittags durchgeführt werden.

Die im Test enthaltene Linse sollte mit dem mitgegebenen feuchten Tuch vor und nach jedem Gebrauch gereinigt werden. Des Weiteren wurden die Probandinnen daraufhin gewiesen, dass dieser Test nicht zur Kontrazeption dient.

Die Teilnehmerinnen erhielten einen Fragebogen zur Handhabung, Auswertung und Verständlichkeit von *Geratherm ovu control*, zur Handhabung des Urintests EXACTO; ob die Probandinnen den Speicheltest einem Urin- oder Bluttest vorziehen würden und eine letzte sechste Frage für Anmerkungen. Die ersten fünf Fragen konnten durch Ankreuzen mit ja oder nein beantwortet werden, während ein Freitext für die Anmerkungen vorgesehen war (siehe Anhang Seite 67).

Auf einem Protokollbogen sollten die Probandinnen in einer 6-spaltigen Tabelle von dem 5. bis einschließlich 22. Zyklustag mit einem Kreuz eintragen, ob LH im Urin positiv oder negativ war und der Saliva-Test unfruchtbar, eine Übergangsperiode oder fruchtbar anzeigte. Zur Kontrolle mussten sie beim ersten positiven Urintest nach 6-8 Stunden einen erneuten Urin- und Saliva-Test durchführen und an diesem Tag zwei Einträge machen (siehe Anhang Seite 66). Zusätzlich wurden das Datum des Studienbeginns, sowie das des Studienendes, der Zyklusbeginn und der Regeltypus notiert (siehe Anhang Seite 65).

Zum Unterpunkt „Messungen zur gynäkologischen Untersuchung“ wurden das Datum angegeben, sowie Angaben zur Pathologie, zum vaginalen Ultraschallbefund bezüglich des Vorhandenseins von Primordialfollikeln und/oder Ovarialzysten, die mit ja oder nein angekreuzt wurden, gemacht (siehe Anhang Seite 65). Sämtliche Befunde wurden in der Universitätsfrauenklinik durch PD Dr. Ibrahim Alkatout durchgeführt.

Auch persönliche Angaben der Probandinnen wie Name, Geburtstag, Email und postalische Adresse und Telefonnummer wurden auf Seite 2 und 3 schriftlich festgehalten.

2.4 Statistik

Zur Erstellung der Statistik und der dazugehörigen Grafiken wurde das Programm R verwendet.

Es wurden neben der prozentualen Übereinstimmung der LH-Werte von EXACTO und der Saliva-Werte auch die Spezifität und Sensitivität des Salivatests *Geratherm ovu control* gegenüber des Urintests EXACTO bestimmt.

Auch für die Vorstudie wurden Sensitivität und Spezifität des Urintests EXACTO gegenüber dem Goldstandard ECLIA bestimmt, sowie zusätzlich der positive und negative prädiktive Wert angegeben.

Bezogen auf unsere Studie, die Vorstudie inbegriffen, bedeutet dies folgendes.

Der positiv prädiktive Wert (ppW) zeigt die Wahrscheinlichkeit, mit welcher der zu erprobende Test ein positives Ergebnis angibt, das tatsächlich, erkannt durch den Goldstandard, positiv ist. Der negativ prädiktive Wert (npW) zeigt hingegen die Wahrscheinlichkeit, mit welcher der zu erprobende Test ein negatives Ergebnis angibt, das tatsächlich, erkannt durch den Goldstandard, negativ ist.

Die Sensitivität gibt die positiven Ergebnisse der jeweiligen Goldstandards bzw. Referenzmethoden, die von den zur erprobenden Tests ebenfalls als positiv erkannt wurden, an. Die Spezifität fasst die negativen Ergebnisse der jeweiligen Goldstandards bzw. Referenzmethoden, die von den zu erprobenden Tests ebenfalls als negativ erkannt wurden, zusammen. Anhand der **Tabelle 2** soll die Ermittlung der genannten Parameter veranschaulicht werden.

Tabelle 2: Vierfeldertafel zur Beschreibung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten

		Goldstandard		Summe	
		Negativ	Positiv		
Test	Negativ	A	B	a+b	$a/(a+b)=$ npW
	Positiv	C	D	c+d	$d/(c+d)=$ ppW
	Summe	a+c	b+d		
		$a/(a+c)=$ Spezifität	$d/(b+d)=$ Sensitivität		

*a= richtig negativ, b= falsch negativ, c= falsch positiv, d= richtig positiv; npW= negativ prädiktiver Wert, ppW= positiv prädiktiver Wert; ("modifiziert nach (Akobeng 2007)").

3. Ergebnis

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Vorstudie zur semiquantitativen Bestimmung von LH im Urin durch den Urintest EXACTO.

Daraus ergibt sich für den Urintest EXACTO, gemessen an der Referenzmethode ECLIA bei einem Cut-off von 4,0 mIU/ml LH im Urin, eine Sensitivität und Spezifität von über 80 %, wobei die Spezifität fast 90 % erreicht.

Hierbei sei nochmal erwähnt, dass die Spezifität die negativen Ergebnisse von ECLIA, die der EXACTO-Test ebenfalls als negativ erkannte, darstellt.

Die Sensitivität hingegen zeigt die positiven Ergebnisse von ECLIA, die ebenfalls von dem EXACTO-Test als positiv erkannt wurden.

Tabelle 3: Spezifität und Sensitivität sowie positiv und negativ prädiktiver Wert (ppW/npW) für den Urintest EXACTO aus 223 Urinproben

		Referenz ECLIA		Gesamt		
		negativ (<4,0 mIU/ml)	positiv (≥4,0 mIU/ml)*			
EXACTO	Negativ	Anzahl	179	4	183	npW: 179/183 = 97,8 %
	Positiv	Anzahl	20	20	40	ppW: 20/40 = 50 %
	Gesamt	Anzahl	199	24	223	
			Spezifität 179/199 = 89,9 %	Sensitivität 20/24 = 83,3 %		

*Cut-off der LH-Werte des Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA) im Urin bei 4,0 mIU/ml

Anhand der Ergebnisse aus **Tabelle 3** konnte der Urintest EXACTO als Referenzmethode für den Speicheltest *Geratherm ovu control* angewandt werden.

In den folgenden Grafiken werden die Ergebnisse der Hauptstudie jeweils über 18 Zyklustage, von Tag 5 bis einschließlich Tag 22, hinsichtlich dem direkten Vergleich der LH-Werte des Urintests EXACTO mit den Werten des Salivatests *Geratherm ovu control*, der prozentualen Übereinstimmung beider Tests sowie der Spezifität und Sensitivität des

Salivatests dargestellt. Dabei zeigen alle Grafiken erste Veränderungen ab dem 9. Zyklustag.

In der **Abbildung 10** wird jeweils eine Kurve für positive LH-Werte des Urintests EXACTO, für positive und fraglich positive Saliva-Werte dargestellt. Positive Saliva-Werte stehen in diesem Fall für die von den Probandinnen als fruchtbar erkannte „Farnkrautstruktur“ im Speicheltest. Fraglich positive Saliva-Werte zeigen die absoluten Zahlen der Probandinnen, die ihr Testergebnis als Übergangsphase definierten.

Bis zum 10. Zyklustag laufen alle drei Kurven zusammen. Danach weicht zuerst die Kurve für positive Saliva-Werte und nach Tag 13 auch wesentlich die Kurve für fraglich positive Saliva-Werte ab.

Insgesamt steigen die Werte aller drei Kurven präovulatorisch stetig an und zeigen ihren jeweiligen Peak innerhalb der Ovulationsphase, also innerhalb von Tag 14 bis Tag 18.

Der LH-Peak wird von 36 Probandinnen an Tag 17, der Peak für fraglich positive Saliva-Werte von 24 Probandinnen an Tag 15 und für positive Saliva-Werte von 13 Probandinnen an Tag 16-18 angegeben.

Postovulatorisch zeigt die Kurve für positive LH-Werte nach deren Höhepunkt einen sofortigen starken Abfall, während die Kurve der absoluten Zahlen für fraglich positive Saliva-Werte einen langsam absteigenden Verlauf zeigt.

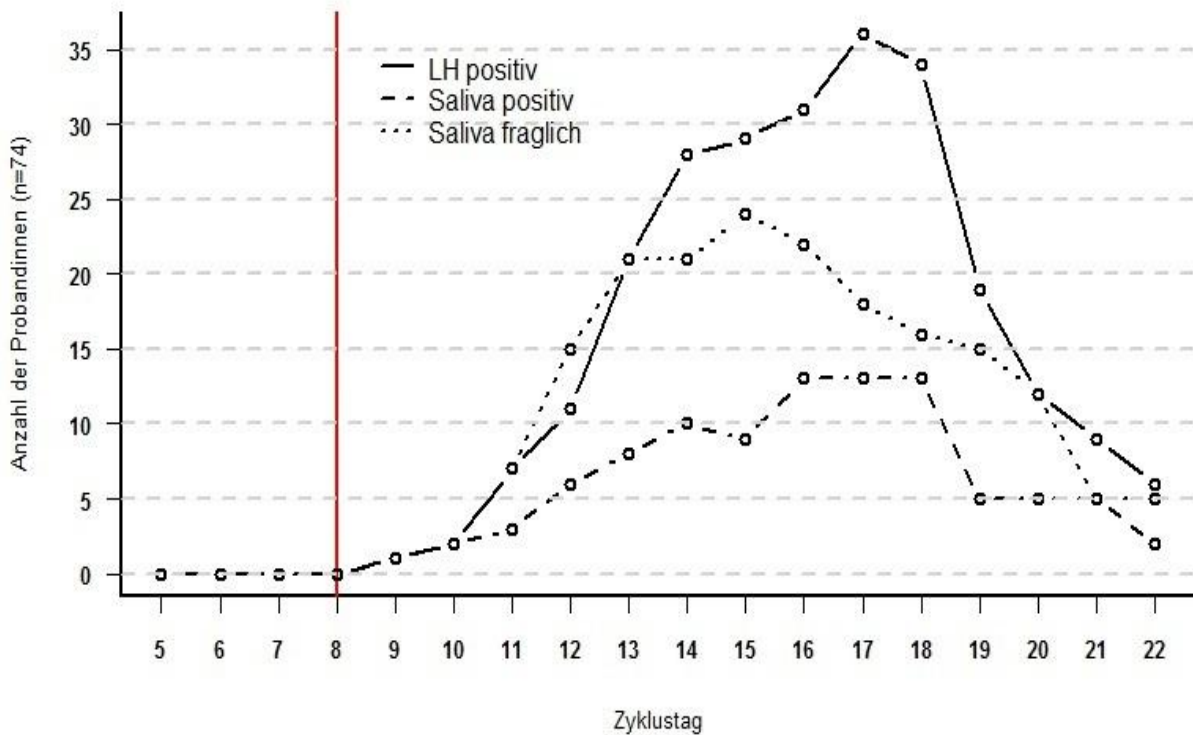


Abbildung 10: Kurven für LH positiv, Saliva positiv und fraglich positiv, Anzahl der Probandinnen (n) für positive LH-Werte des Urintests EXACTO, positive und fraglich positive Saliva-Werte des Speicheltests Geratherm ovu control vom 5.-22. Zyklustag.

Die **Abbildung 11** fasst nun die fraglichen und positiven Saliva-Werte in einer Kurve zusammen und wird der Kurve für positive LH-Werte gegenübergestellt.

Während des gesamten Zyklus laufen beide Kurven relativ parallel zueinander. Dabei ist die Kurve der Saliva-Werte um ca. einen Tag nach vorn verschoben, so dass diese Kurve ihren Peak einen Tag früher erreicht. In Zahlen bedeutet das, dass das Maximum der Kurve für die zusammengefassten Saliva-Werte von 35 Probandinnen an Tag 16 angegeben wird.

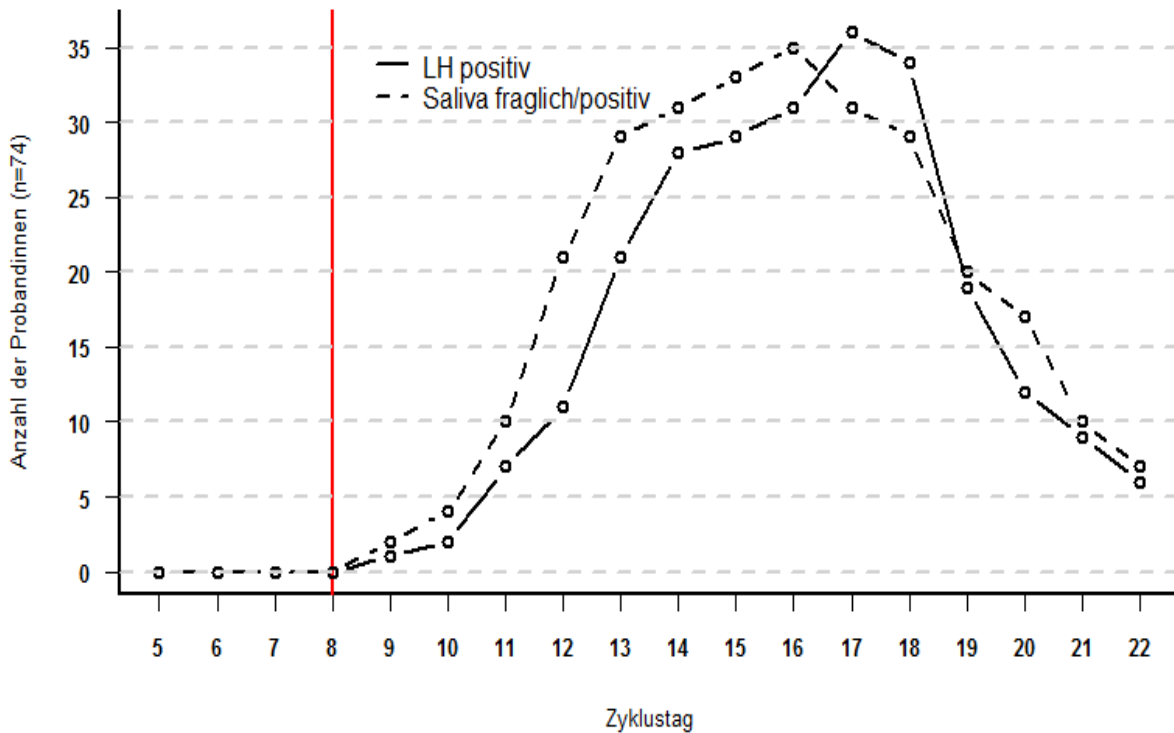


Abbildung 11: Kurven für LH positiv und Saliva positiv und fraglich positiv zusammen genommen, Anzahl der Probandinnen (n) für positive LH-Werte des Urintests EXACTO der Anzahl der Probandinnen (n) für positive und fraglich positive Saliva-Werte des Speicheltests *Geratherm ovu control* addiert, gegenübergestellt vom 5.-22. Zyklustag.

Die Auswertungen ergaben, dass bei 8 Probandinnen weder der Speichel- noch der Urintest fruchtbare Tage bzw. positive Werte anzeigten.

Bei zwei weiteren Probandinnen ergab der Speicheltest keinerlei positive Ergebnisse.

Zwei andere Probandinnen konnten keine positiven LH-Werte für EXACTO angeben.

Die **Abbildung 12** zeigt die prozentuale Übereinstimmung der jeweiligen positiven Werte des Speicheltests Saliva und des LHs im Urin.

Ab dem 10. Tag ist ein deutlicher Abfall der Kurve bis zum Beginn der Ovulationsphase, Tag 14, sichtbar. Hier sinkt die prozentuale Übereinstimmung von 95,9 % an Tag 10 auf 55,4 % an Tag 14. Nach der Ovulationsphase, ab Tag 19, steigt die Kurve bis zum Zyklusende wieder stark an und erreicht an Tag 22 eine Übereinstimmung von 90,5 %. Prä- und postovulatorisch, beginnend erst ab Tag 9, zeigen die positiven LH- und Saliva-Werte somit eine prozentuale Übereinstimmung von durchschnittlich 83,9 %.

Während der Ovulationsphase von Tag 14 bis einschließlich Tag 18 zeigt die Kurve eine durchschnittliche Übereinstimmung von 54,9 %. Ihr Minimum erreicht die Kurve an Tag 16 mit einer prozentualen Übereinstimmung der positiven Saliva- und LH-Werte von 47,3 %.

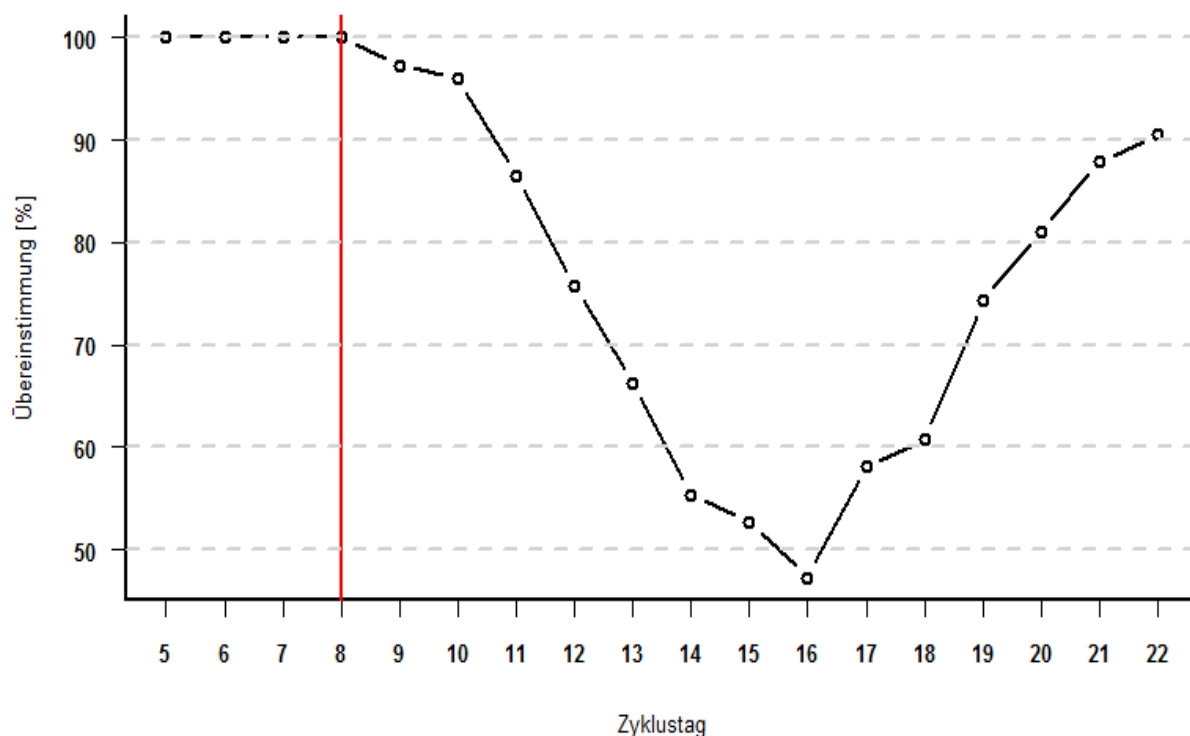


Abbildung 12: Übereinstimmung (%) ausschließlich der positiven LH- und Saliva-Werte, Verlauf der prozentualen Übereinstimmung der positiven Saliva-Werte des Speicheltests *Geratherm ovu control* mit den positiven LH-Werten des Urintests EXACTO vom 5.-22. Zyklustag.

In **Abbildung 13** wurden erneut die fraglich positiven Saliva-Werte zusätzlich hinzugezogen. Prä- und postovulatorisch ergibt sich daraus eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung von 91,3 %. Innerhalb der Ovulationsphase besteht eine Übereinstimmung von durchschnittlich 70,5 %. Die Kurve erreicht ebenfalls an Tag 16 ihren Tiefstwert, jedoch mit einer um fast 10 % höheren Übereinstimmung von 56,8 %.

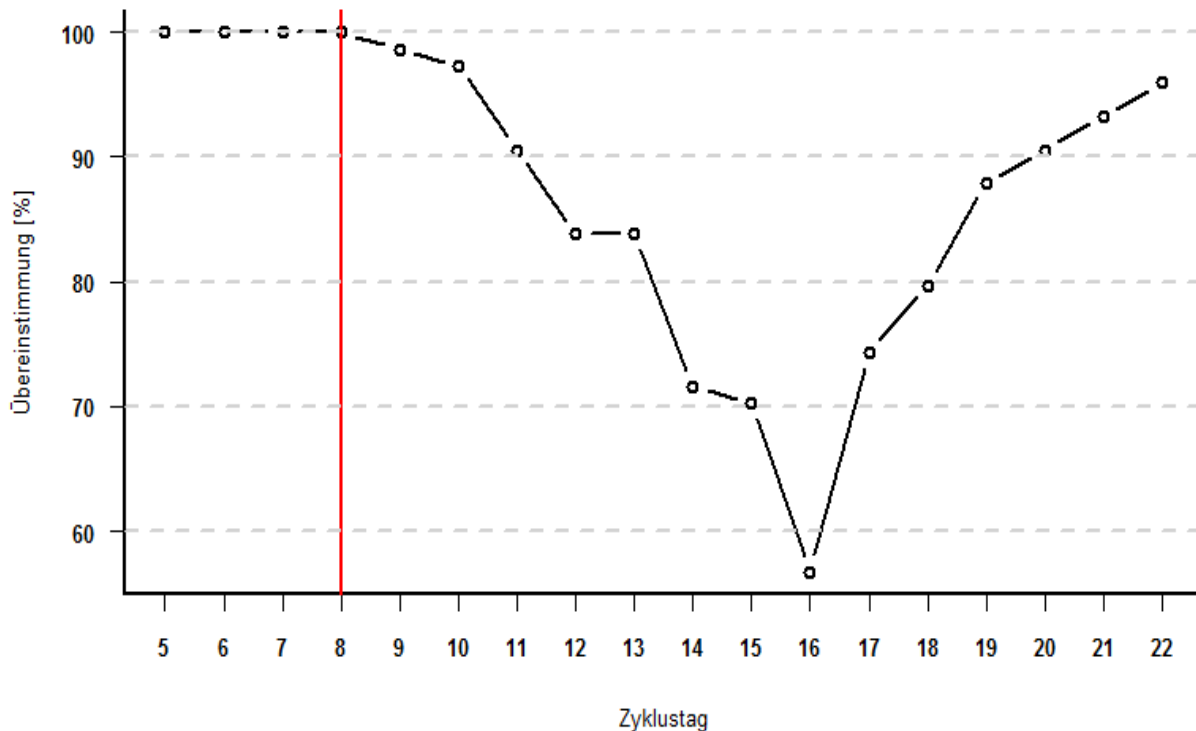


Abbildung 13: Übereinstimmung (%) einschließlich der fraglich positiven Saliva-Werte, Verlauf der prozentualen Übereinstimmung der positiven sowie fraglich positiven Saliva-Werte des Speicheltests *Geratherm* ovu control mit den positiven LH-Werte des Urintests EXACTO mit vom 5.-22. Zyklustag.

Die unten aufgeführte **Abbildung 14** stellt jeweils eine Kurve für die Sensitivität und Spezifität des Speicheltests Saliva, gemessen an den LH-Werten des Urintests EXACTO als Standard, dar.

Die hier dargestellten Ergebnisse ergeben sich aus den jeweiligen positiven und negativen Werten von Saliva und LH, die Werte der Übergangsphase des Speicheltests Saliva zunächst ausgenommen.

Dabei steht auch hier die Spezifität für die negativen LH-Ergebnisse, die die Probandinnen mit Hilfe des Salivatests ebenfalls als negativ angegeben haben. Die Sensitivität zeigt die positiven LH-Ergebnisse, die von Saliva ebenfalls als positiv erkannt wurden.

Die Spezifitäts-Kurve zeigt dabei einen relativ konstanten Verlauf mit Werten im Bereich von 90-100 %, mit Ausnahme von Tag 16, wo die Spezifität bei 89,3 % liegt. Durchschnittlich ergibt sich hieraus von Tag 9 bis zum Zyklusende eine Spezifität von 96,1 %.

Die Kurve der Sensitivität hingegen unterliegt größeren Schwankungen. Dies ist vor allem in der präovulatorischen Phase der Fall. Hier fällt die Sensitivität von Tag 10 auf Tag 11 von 100 % auf 50 % und steigt an Tag 12 wieder auf 80 % an. Postovulatorisch steigt die Kurve nach Tag 18 erneut stark an, erreicht an Tag 20 ihren dritten Peak mit einer Sensitivität von 80 % und sinkt anschließend wieder bis zum Zyklusende.

Durchschnittlich ergibt sich dabei eine Sensitivität von 68,8 % vor und nach der Ovulationsphase, d.h. von Tag 10-13 und von Tag 19-22.

Während der Ovulationsphase, von Tag 14-18, liegt durchschnittlich eine Sensitivität von 45,9 % vor. Auch zeigt sich hier an Tag 16 der niedrigste Wert mit einer Sensitivität von 41,7 %.

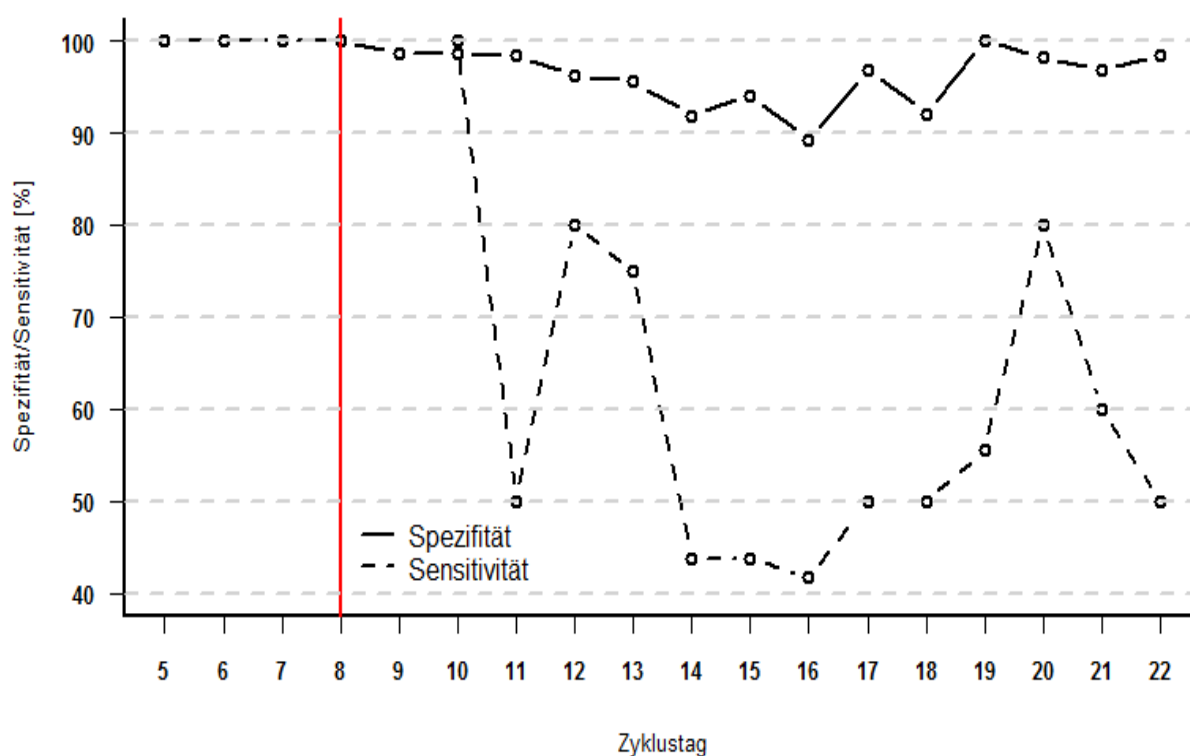


Abbildung 14: Sensitivität und Spezifität (%) für positive Saliva-Werte, Verlauf von Sensitivität und Spezifität für den Speicheltest *Geratherm ovu control* (in %) gegenüber dem Urinest EXACTO ausschließlich bezogen auf die positiven Werte vom 5.-22. Zyklustag.

Für die folgende **Abbildung 15** wurden nun für Saliva die fraglich positiven Werte zu den Positiven addiert und die Kurven der Spezifität und Sensitivität für Saliva erneut gegenübergestellt.

Auch hier unterliegt die Kurve der Sensitivität großen Schwankungen und ist der Sensitivitätskurve in der **Abbildung 14** in ihrem gesamten Verlauf sehr ähnlich, unterscheidet sich allerdings durch höhere Werte. Prä- und postovulatorisch ergibt sich durchschnittlich eine Sensitivität von 87,2 %. Innerhalb der Ovulationsphase zeigt sich durchschnittlich eine Sensitivität von 65,8 % mit dem niedrigsten Wert von 54,8 % an Tag 16. Die Kurve der Spezifität zeigt von Tag 9 bis Tag 16 einen kontinuierlichen Abstieg und steigt nach Tag 16 bis zum Zyklusende wieder durchgehend an. Prä- und postovulatorisch ergibt sich im Durchschnitt eine Spezifität von 91,7 %. Während der Ovulationsphase zeigt sich im Durchschnitt eine Spezifität von 74,4 % mit dem niedrigsten Wert von 58,1 % ebenfalls an Tag 16.

Insgesamt nähern sich die beiden Kurven während des gesamten Verlaufs an und zeigen eine relativ hohe Übereinstimmung zum Ovulationszeitpunkt, vor allem an Tag 16.

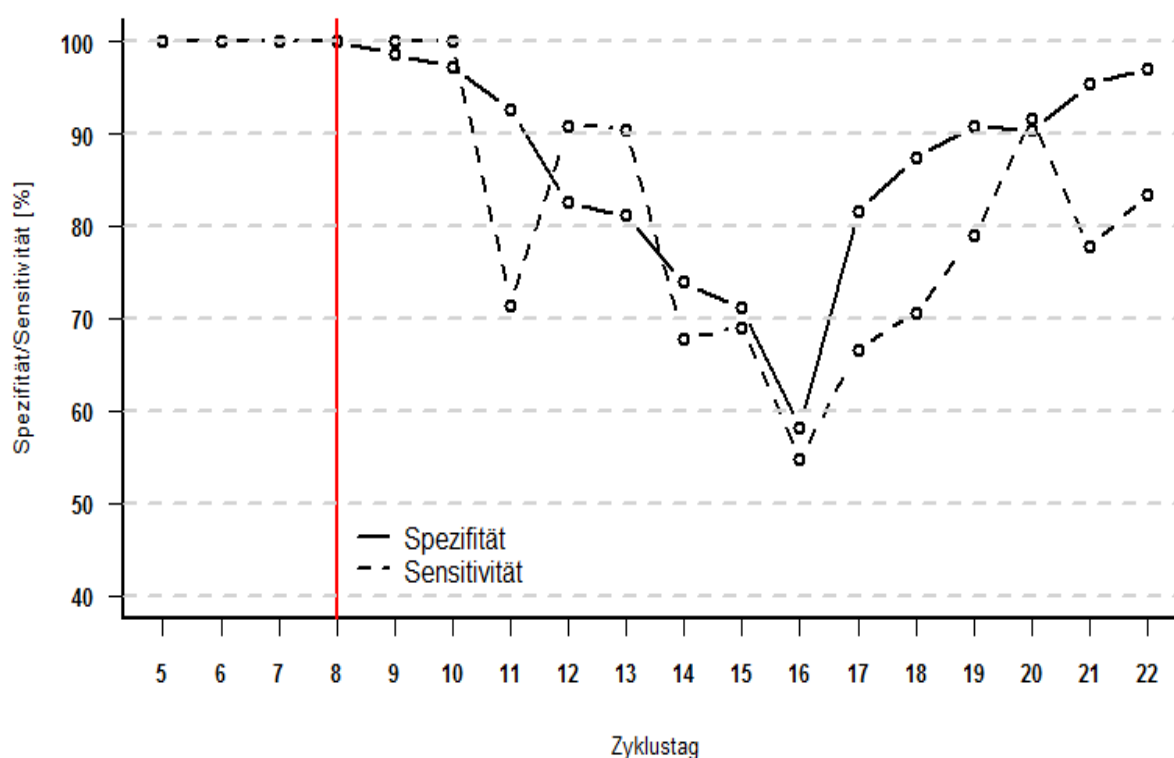


Abbildung 15: Sensitivität und Spezifität (%) für Saliva einschließlich der fraglich positiven Werte, Verlauf von Sensitivität und Spezifität für den Speicheltest *Geratherm* ovu control (in %) gegenüber dem Urinest EXACTO bezogen auf die jeweiligen positiven Werte und die fraglich positiven Werte für Saliva vom 5.-22. Zyklustag.

Die **Tabellen 4** und **5** stellen die falsch positiv und falsch negativen Werte dar bzw. zeigen welche Auswirkungen die Übergangsphase hat.

Es wird deutlich, dass der falsch positive Wert in **Tabelle 5** höher ist, nachdem die Werte der Übergangsphase des Salivatests zu dessen positiven Werten addiert wurden.

Tabelle 4: Saliva-Werte gegenüber LH-Werte für Tag 16

		Urintest EXACTO	
		negativ	positiv
Speicheltest-Saliva	negativ Anzahl	25	14
	Übergangsphase Anzahl	15	7
	positiv Anzahl	3	10

Tabelle 5: Saliva-Werte gegenüber LH-Werte ohne aufgeführte Übergangsphase für Tag 16

		Urinstick-EXACTO	
		negativ	positiv
Speicheltest-Saliva	negativ Anzahl	25	14
	positiv Anzahl	18	17

Betrachtet man die Werte der Übergangsphase und die positiven Werte des Salivatests jeweils für sich, ergibt sich aus der **Tabelle 4** ein falsch positiver Wert von nur 3, während dieser in **Tabelle 5** nach Addition beider Werte auf 18 ansteigt.

Der falsch negative Wert von 14 hingegen bleibt unverändert.

Die Auswertung der Fragebögen zur Handhabung, Auswertung und Verständlichkeit von *Geratherm ovu control* ergab folgende Ergebnisse, die in **Tabelle 6** nochmals aufgeführt sind.

86 % (n = 64) der Probandinnen fanden die Erklärung zur Anwendung des Speicheltests *Geratherm ovu control* einfach und gleichzeitig genau genug und 91 % (n = 68) ebenfalls dessen Handhabung als leicht.

65 % (n = 48) kamen mit der Auswertung des Speicheltests, welche das Erkennen der Farnkrautstruktur und dessen Einordnen in die drei Gruppen unfruchtbar, Übergangsperiode und fruchtbar beinhaltete, gut zurecht, während 35 % (n = 26) der Frauen es als schwer empfanden.

Nur eine geringe Anzahl von 8 % (n = 6) bereitete die Durchführung des Urintests Schwierigkeiten.

50 % der Probandinnen würden zur Bestimmung ihrer fruchtbaren Tage den Speicheltest einem Urin- oder Bluttest vorziehen.

27 Probandinnen machten unter Punkt 6 weitere Anmerkungen.

Tabelle 6: Ergebnisse des Fragebogens

Frage	Anzahl positiv (ja)	Anzahl negativ (nein)	Anzahl Gesamt
1. Verständlichkeit des Speicheltests		10	74
2. Handhabung des Speicheltests	68	6	74
3. Auswertung des Speicheltests	48	26	74
4. Schwierigkeiten beim Urintest	6	68	74
5. Speichel- statt Urin-oder Bluttest	37	37	74

Die **Tabelle 7** fasst nun die wichtigsten Erkenntnisse nochmals zusammen.

Tabelle 7: Zusammenfassung

Zyklus tag	Anzahl Saliva (+)	Anzahl Saliva (?/+)	Anzahl Saliva (-)	Anzahl LH (+)	Anzahl LH (-)	Übereinstimmung (%)	Übereinstimmung (%) c*	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität . c*	Spezifität. c*
5	0	0	74	0	74	100,0 %	100,0 %	0 %	100,0 %	0 %	100,0 %
6	0	0	74	0	74	100,0 %	100,0 %	0 %	100,0 %	0 %	100,0 %
7	0	0	74	0	74	100,0 %	100,0 %	0 %	100,0 %	0 %	100,0 %
8	0	0	74	0	74	100,0 %	100,0 %	0 %	100,0 %	0 %	100,0 %
9	1	1	72	1	73	97,3 %	98,6 %	0 %	98,6 %	100,0 %	98,6 %
10	2	2	70	2	72	95,9 %	97,3 %	100,0 %	98,6 %	100,0 %	97,2 %
11	3	7	64	7	67	86,5 %	90,5 %	50,0 %	98,4 %	71,4 %	92,5 %
12	6	15	53	11	63	75,7 %	83,8 %	80,0 %	96,3 %	90,9 %	82,5 %
13	8	21	45	21	53	66,2 %	83,8 %	75,0 %	95,6 %	90,5 %	81,1 %
14	10	21	43	28	46	55,4 %	71,6 %	43,8 %	91,9 %	67,9 %	73,9 %
15	9	24	41	29	45	52,7 %	70,3 %	43,8 %	94,1 %	69,0 %	71,1 %
16	13	22	39	31	43	47,3 %	56,8 %	41,7 %	89,3 %	54,8 %	58,1 %
17	13	18	43	36	38	58,1 %	74,3 %	50,0 %	96,9 %	66,7 %	81,6 %
18	13	16	45	34	40	60,8 %	79,7 %	50,0 %	92,1 %	70,6 %	87,5 %
19	5	15	54	19	55	74,3 %	87,8 %	55,6 %	100,0 %	78,9 %	90,9 %
20	5	12	57	12	62	81,1 %	90,5 %	80,0 %	98,2 %	91,7 %	90,3 %
21	5	5	64	9	65	87,8 %	93,2 %	60,0 %	96,9 %	77,8 %	95,4 %
22	2	5	67	6	68	90,5 %	95,9 %	50,0 %	98,5 %	83,3 %	97,1 %

*c: fraglich-positive Werte des Salivatests eingeschlossen

Die Tabelle zeigt die Übereinstimmung (%) des Salivatests *Geratherm* ovu control mit dem Urintest EXACTO (LH), Spezifität und Sensitivität des Salivatests jeweils inklusive und exklusive der fraglich-positiven Werte des Salivatest sowie die jeweilige Auswertung beider Tests in negativ (-), positiv (+) und fraglich-positiv (?/+) von Zyklustag 5-22.

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen sowohl für Saliva, als auch für die LH-Konzentration zyklische Veränderungen.

In den jeweiligen Grafiken, in denen die fraglich positiven Salivawerte mit den positiven Salivawerten zusammen genommen wurden, zeigen die Kurven statistisch signifikantere Ergebnisse.

Aus **Abbildung 11** ergibt sich eine gute Übereinstimmung beider Tests, jedoch mit einer Verschiebung der jeweiligen Peaks um genau einen Tag. Ursache sind die zeitlich unterschiedlichen Höhepunkte der beiden Hormone Östrogen (Salivatest) und LH (Urintest), unter dessen Einfluss die jeweiligen Tests stehen.

Pauerstein et al. kamen zu den gleichen Ergebnissen. In dieser Studie wurde das Zeitintervall zwischen dem Östrogen- und LH-Peak und der Ovulation bei Frauen, Rhesusaffen und Pavianen gemessen. Die Hormone Östrogen, LH und Progesteron wurden durch Radioimmunoassays (RIA) bestimmt. Die Dokumentation der Ovulation erfolgte u. a. durch die Untersuchung bzw. Beobachtung der Ovarien und der Histologie des Corpus luteum. Einer Gruppe von 23 normalen Frauen, die für eine operative Sterilisation vorgesehen waren, wurde täglich zwischen 08.30 und 10.30 Uhr, beginnend am 10. Zyklustag, Blut abgenommen. Die Operation wurde 1 bis 5 Tage nach dem LH-Peak ausgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine Übereinstimmung der hormonellen Befunde mit der Histologie des Corpus luteum. Das Hauptintervall zwischen dem Östrogen-Peak und der Ovulation betrug 34 Stunden, das Intervall zwischen Östrogen- und LH-Peak 24 Stunden und das zwischen dem LH-Peak und der Ovulation 9 Stunden. Auch bei den 53 Zyklen der Paviane zeigte sich eine Verschiebung des Östrogen-Peaks zum LH-Peak von 23 Stunden (Pauerstein et al. 1978).

Zudem ergibt sich aus **Abbildung 15** eine um ca. 20 % höhere Sensitivität für den Salivatest von 65,8 % während der Ovulation und eine Spezifität von 74,4 %, nimmt man die fraglich positiven Werte hinzu. Daraus wird ersichtlich, dass das Definieren der sogenannten Übergangsphase für einige Probandinnen eventuell schwierig war. 35 % der Probandinnen gaben im Fragebogen an, dass sie bei der Auswertung des Salivatests Schwierigkeiten hatten.

Guida et al. untersuchten die Wirksamkeit verschiedener Methoden der natürlichen Familienplanung zur Bestimmung der Ovulation im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung, darunter auch die des Salivatest.

40 Frauen im Alter zwischen 21 und 41 Jahren werteten während des Zyklus u. a. das Farnkrautphänomen täglich mit Hilfe eines optischen Mikroskops aus. Dabei galt es, das

Farnkrautphänomen in vier Stadien von Stadium 0 (= kein Farnkrautphänomen) bis hin zu Stadium 4 (= Farnkrautphänomen 3. Ordnung) einzuteilen. Insgesamt wurde eine gute Korrelation des Salivatests festgestellt. Allerdings ergab die Studie auch, dass die Interpretation und das Einordnen der Farnkrautstruktur in die unterschiedlichen Phasen ein Problem darstellt (Guida et al. 1999).

Insgesamt jedoch zeigen die Kurven aller Grafiken prä- und postovulatorisch (Sensitivität: 87,2 %; Spezifität: 91,7 %), also zwischen Zyklustag 5 bis 14 und Zyklustag 18 bis 22, eine hohe Übereinstimmung zwischen dem LH- und Salivatest. Während der Ovulationsphase zwischen Zyklustag 14 bis 18 jedoch zeigt sich eine verhältnismäßig geringe Kongruenz, bedingt durch den zeitlich früheren Östrogenpeak im Vergleich zu LH.

Die Ergebnisse können mit einer Reihe früherer Studien, aus denen sich ein Zusammenhang zwischen dem Farnkrautphänomen im cervikalen Fluor und im Speichel während der fertilen Phase der Frau ergibt, verglichen werden (Fernando et al. 1987).

Alagendran et al. verweisen auf erhebliche zyklische Veränderungen biochemischer Komponenten im Speichel, mit besonderem Augenmerk auf die Sialinsäure und Glykosaminoglykane (GAG). Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Anstieg dieser beiden Komponenten in der ersten Zyklushälfte, parallel zu dem normalen Östrogenanstieg im Serum, wodurch sich der Einfluss von Östrogenen auf die GAG im Speichel ergibt (Alagendran et al. 2010).

Ein Abfall der Sialinsäurekonzentration im Speichel während der präovulatorischen Periode wurde sowohl im cervikalen Fluor (Carlborg et al. 1969), als auch im Speichel (Oster et al. 1972) beobachtet. Während der Ovulationsphase erreichten die Konzentrationen beider Komponenten (Sialinsäure, GAG) ihren Peak (Alagendran et al. 2010).

Alle wichtigen Sexualsteroiden befinden sich im Speichel (Bourque et al. 1986).

Lu et al. beschreiben eine hohe Korrelation der Konzentrationen von Sexualhormonen wie beispielsweise Östradiol im Speichel und im Blutserum (Lu et al. 1999). Dabei repräsentieren die Steroidhormone im Speichel die jeweils freien Fraktionen im Serum und damit die nicht an Globulin gebundenen Sexualhormone (Plymate et al. 1990).

Bourque et al. zeigten im Vergleich mit weiteren Studien eine gute Übereinstimmung von Progesteronkonzentrationen im Speichel und im Plasma während der Lutealphase. Im Vergleich zum Plasma-Progesteron weist das Speichel-Progesteron jedoch eine geringere Sensitivität zur Bestimmung der Ovulation auf. Während ein einziger Plasma-Progesteron-Wert in der Hälfte der Lutealphase ausreichen würde, müssten für das gleiche Ergebnis mehrere Werte des Speichel-Progesterons entnommen werden (Bourque et al. 1986).

Im Gegensatz zu Blutproben ist die Entnahme bzw. das Sammeln von Speichelproben eine schmerzfreie und kostengünstigere Variante, die die Patienten diskret zu Hause ohne Krankenhausaufenthalt durchführen können (Ellison 1993). Somit bietet das Speichelprogesteron eine weitere noninvasive Methode zur Beurteilung der Lutealphase (Zorn et al. 1984) und damit zur Bewertung der ovariellen Funktion (Cedard et al. 1984).

Viele Frauen weltweit versuchen durch Bestimmung der fertilen Tage während ihrer Zyklen und Verzicht des Geschlechtsverkehrs innerhalb dieses Zeitraums eine Schwangerschaft zu vermeiden (Stanford et al. 1998).

Die Methoden der natürlichen Familienplanung, dessen Effizienz hauptsächlich auf Veränderungen des Zervixschleims während des Menstruationszyklus beruhen, ermöglichen eine einfache und nicht-invasive Bestimmung der fruchtbaren Tage bzw. Kontrazeption (Guida et al. 1997).

Der Sexualverkehr führt nur dann zu einer Schwangerschaft, wenn dieser innerhalb der fertilen Phase von 6 Tagen stattfindet, wobei die Ovulation das Ende dieses Intervalls markiert (Wilcox et al. 1995).

Der Beginn der fertilen Periode korrespondiert mit einem erheblichen Östrogen-Anstieg. Der cervikale Fluor unterliegt dem Einfluss des steigenden Östrogenlevels, wodurch es zu charakteristischen Veränderungen des vaginalen Fluors kommt (Billings et al. 1972).

Bigelow et al. verglichen 2004 in ihrer Studie die Beobachtung des cervikalen Fluors mit der Wahrscheinlichkeit der Empfängnis (Bigelow et al. 2004). Sie stellten die Hypothese auf, dass die Eigenschaften des cervikalen Fluors dafür verantwortlich sind, ob die Spermien zum Überleben und Transport zum Ovum fähig sind und folglich einen essentiellen Einfluss auf die Vorhersage einer möglichen Schwangerschaft haben (Yudin et al. 1989). Es wurden 782 Frauen von Zentren der natürlichen Familienplanung in Europa rekrutiert. Tägliche Aufzeichnungen des Sexualverkehrs, der basalen Körpertemperatur (BBT) und Veränderungen des cervikalen Fluors wurden gesammelt. Dabei wurde der cervikale Fluor in vier Kategorien von Score 1 (kein Ausfluss und trocken) bis Score 4 (transparent, elastisch, wässrig) eingeteilt. Die BBT diente zur Identifizierung des Ovulationszeitpunktes in jedem Zyklus. Studien zeigten, dass die Bestimmung des Ovulationszeitpunktes mit Hilfe der BBT zu ähnlichen Ergebnissen führen wie andere Methoden, bei denen der Ovulationszeitpunkt durch Hormonproben im Urin (Dunson et al. 1999) oder Ultraschall (Gnoth et al. 1996) bestimmt wird. Ein Vergleich mehrerer Marker mit der Ultraschall-Methode ergab, dass der letzte Tag mit erhöhter Körpertemperatur ein exakter Marker zur Bestimmung des Tages der Ovulation ist (Ecochard et al. 2001). Bigelow et al. stellten fest, dass die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft dann am höchsten ist, wenn ein wässriger, elastischer und

transparenter cervikaler Fluor (Score 4) beobachtet wurde. Die Wahrscheinlichkeit der Empfängnis, welche zwei Tage vor der Ovulation besteht, an denen kein vaginaler Fluor zu beobachten ist, ist geringer als eine wahrscheinliche Empfängnis an jedem anderen Tag des 6-Tagesintervalls, an denen ein fertiler Zervixschleim nach Score 4 present ist. Somit zeigen die Ergebnisse, dass durch Beobachtungen des Zervixschleims nicht nur die fertile Phase eines Menstruationszyklus vorhergesagt werden kann, sondern auch die größte Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb des fertilen Intervalls angegeben wird.

Eine weitere Studie bezüglich der FABM wurde 2001 von Dunson et al. veröffentlicht, in denen die Autoren die Methode des *TwoDay Algorithm* beschreiben (Dunson et al. 2001); eine Methode zur Identifizierung der fertilen Phase ebenfalls mit Hilfe des cervikalen Fluors, jedoch ohne Charakterisierung bezüglich seiner Konsistenz. Es sollte lediglich beobachtet werden, ob eine Sekretion des Zervixschleims vorhanden ist oder nicht. Das Ziel dieser Studie war es, die Beziehung zwischen Sekretionen des Zervixschleims und der täglichen Schwangerschaftswahrscheinlichkeit festzustellen, um dadurch die Effektivität des *TwoDay Algorithm* beurteilen zu können. Die Theorie dahinter war, dass eine alleinige Präsenz des cervikalen Fluors nicht nur eine bevorstehende Ovulation voraussagt, sondern auch die Tage innerhalb dieses fertilen Fensters prophezeit, an denen eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit besteht. Es wurden Daten einer großen multinationalen europäischen Fruchtbarkeitsstudie (European Study of Daily Fecundability, ESDF) verwendet, in der die tägliche Wahrscheinlichkeit einer Empfängnis an jedem Zyklustag bezüglich der Ovulation analysiert wurde (Colombo et al. 2000). In jedem Menstruationszyklus machten die Frauen Aufzeichnungen bezüglich der basalen Körpertemperatur (BBT), des cervikalen Sekrets und Geschlechtsverkehrs. Mit Hilfe der BBT wurde der Ovulationstag bestimmt. Das Intervall der potentiellen Fruchtbarkeit (-8,2) hingegen wurde als fertiles Fenster beginnend acht Tage vor und zwei Tage nach der festgelegten Ovulation definiert. Die gesammelten Daten zeigen, dass der *TwoDay Algorithm* für die meisten Frauen zur Festlegung der fertilen Tage ihres Zyklus sehr effektiv ist.

Der Geschlechtsverkehr an einem bestimmten Tag bezüglich der Ovulation führt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer Schwangerschaft, wenn eine cervikale Sekretion an diesem oder einen Tag zuvor vorhanden ist ($P \leq 0,001$) (Dunson 2001). Dunson et al. zeigten, dass eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit um ca. 50 % reduziert wird, wenn keine cervikale Sekretion an zwei aufeinanderfolgenden Tagen besteht (Dunson et al. 2001). Anhand dieser Daten wird ein weiterer Beweis für den wichtigen Zusammenhang zwischen der cervikalen Sekretion und der Fertilität herausgearbeitet. Für viele Paare besteht die Möglichkeit, ihre Konzeptionswahrscheinlichkeit zu erhöhen, indem sie ihren Geschlechtsverkehr an jenen Tagen mit erkennbaren cervikalen Sekretionen planen. Dieser

Ansatz könnte sogar den Einsatz kostenspieleriger LH-Urintests übertreffen, da diese den Großteil der fertilen Tage einen oder mehrere Tage vor der Ovulation verpassen (Dunson et al. 1999).

Wie auch die Zervixschleim-Methode bietet der Salivatest eine weitere nicht-invasive Möglichkeit zur Bestimmung der fruchtbaren Tage der Frau. Das Farnkrautphänomen bzw. Kristallisationsmuster des Speichels korreliert mit der fertilen Periode der Frau. Die Kristallisation wird verursacht durch NaCl, welches unter dem Einfluss des Östrogens steigt (Fernando et al. 1988).

1998 untersuchten Fehring et al. die Exaktheit des tragbaren Mikroskops *The Lady Free Biotester* und verglichen ihn mit den Beobachtungen des cervikalen Fluors und LH im Urin (Fehring et al. 1998). 12 Lehrerinnen der natürlichen Familienplanung mit einem Durchschnittsalter von 36,7 Jahren beobachteten ihren cervikalen Fluor und Speichel auf das Farnkrautphänomen und testeten ihren Urin auf LH über zwei Zykluslängen. Die Ergebnisse deuten auf einen starken Zusammenhang zwischen dem LH im Urin und dem Peak des beobachteten Farnkrautphänomens des cervikalen Fluors ($r = 0,99$, $p \leq 0,001$) und des Speichels ($r = 0,98$, $p \leq 0,001$) hin.

Dennoch war es schwierig, einen Anfang oder ein Ende der fertilen Periode mit Hilfe des Farnkrautphänomens im Speichel festzulegen.

Ähnliche Ergebnisse zeigten Barbato et al. 1993. Auch hier ergab sich eine Korrelation zwischen dem Farnkrautphänomen im Speichel, der basalen Körpertemperatur (BBT) und dem Beginn der cervikalen Sekretion (Barbato et al. 1993).

Das Fazit dieser Studien ist, dass der Peak beider Medien (Speichel und cervikaler Fluor) eine sehr hohe Übereinstimmung mit anderen Standardmarkern der Fertilität zur Bestimmung der fruchtbaren Periode aufweist (Fehring et al. 1998).

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde die Validität des Speicheltests *Geratherm ovu control* hinsichtlich der Bestimmung der fertilen Phase und Ovulation der Frau untersucht und dabei dem etablierten Urintest EXACTO gegenübergestellt. 74 Probandinnen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren mit einem regelmäßigen Menstruationszyklus nahmen teil. Die Verwendung von Kontrazeptiva war untersagt. Mittels des kleinen tragbaren Mikroskops *Geratherm ovu control* bestimmten sie die fertile Phase. Dafür wurde ein Speicheltropfen auf die Linse des Mikroskops aufgetragen und das Ergebnis einer der drei möglichen Kategorien: unfruchtbar (kein Farnkrautphänomen), Übergangsphase bzw. fraglich positiv und fruchtbar (Farnkrautphänomen) zugeordnet. Parallel führten die Probandinnen den Urintest EXACTO, ebenfalls zur Bestimmung der fertilen Phase anhand der Konzentration des luteinisierenden Hormons (LH) im Urin, durch. Dieser wurde in einer kleinen Vorstudie, mit 13 der 74 Probandinnen, anhand des Elektrochemilumineszenz-Immunoassays für valide erklärt.

Die Beobachtungen wurden tabellarisch vom 5. bis 22. Zyklustag festgehalten.

Insgesamt wird eine gute Übereinstimmung beider Testresultate vom 5. (100 %) bis 14. (84 %) Zyklustag, also präovulatorisch, und vom 18. (80 %) bis 22. (96 %) Zyklustag, entsprechend der postovulatorischen Periode ersichtlich. Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität für den Salivatest ergeben sich durchschnittlich vor allem gute Ergebnisse für die prä- und postovulatorische Phase (Sensitivität: 87,2 %; Spezifität: 91,7 %). Sowohl der Urinal- als auch der Speicheltest bestimmen das fertile Fenster des Menstruationszyklus. Aufgrund der unterschiedlichen Zeitsequenzen der hormonellen Veränderungen des luteinisierenden Hormons und Östrogen, kommt es zwischen den positiven Werten des Speichel- (Peak an Tag 16) und Urintests (Peak an Tag 17) zu einer eintägigen Verschiebung. Dabei erreicht der Speicheltest durch das Hormon Östrogen seinen Peak 24 Stunden vor dem Urintest und erlaubt somit eine frühere Identifizierung der fruchtbaren Tage. Der fraglich positive Wert ist jeweils schwer zu beurteilen, so dass eine alleinige Unterteilung in positiv oder negativ (Farnkrautphänomen ja oder nein) als ausreichend erscheint. Folglich ist der Speicheltest eine weitere mögliche nicht-invasive und kostengünstige Methode, die (1) zur Beurteilung der fruchtbaren Tage und (2) zur Kontrazeption dient, und somit die Wahrscheinlichkeit der Empfängnis ohne Eingriff in den hormonellen Zyklus oder Verletzung des Körpers erhöht.

6. Literaturverzeichnis

- Aitken, R. J., Baker, M. A., Doncel, G. F., Matzuk, M. M., Mauck, C. K., Harper, M. J. (2008): As the world grows: contraception in the 21st century. *The Journal of Clinical Investigation*, 118, 1330-1343
- Akobeng, A. K. (2007): Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 96, 338-341
- Alagendran, S., Archunan, G., Prabhu, S. V., Orozco, B. E., Guzman, R. G. (2010): Biochemical evaluation in human saliva with special reference to ovulation detection. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 21, 165-168
- Baerwald, A. R., Adams, G. P., Pierson, R. A. (2005): Form and function of the corpus luteum during the human menstrual cycle. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 25, 498-507
- Baird, D. D., Weinberg, C. R., Wilcox, A. J., McConnaughey, D. R., Musey, P. I. (1991): Using the ratio of urinary oestrogen and progesterone metabolites to estimate day of ovulation. *Statistics in medicine*, 10, 255-266
- Baird, D. T., Backstrom, T., McNeilly, A. S., Smith, S. K., Wathen, C. G. (1984): Effect of enucleation of the corpus luteum at different stages of the luteal phase of the human menstrual cycle on subsequent follicular development. *Journal of reproduction and fertility*, 70, 615-624
- Barbato, M., Pandolfi, A., Guida, M. (1993): A new diagnostic aid for natural family planning. *Advances in contraception : the official journal of the Society for the Advancement of Contraception*, 9, 335-340
- Bigelow, J. L., Dunson, D. B., Stanford, J. B., Ecochard, R., Gnoth, C., Colombo, B. (2004): Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19, 889-892
- Billings, E. L., Brown, J. B., Billings, J. J., Burger, H. G. (1972): Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation. *Lancet (London, England)*, 1, 282-284
- Bourque, J., Sulon, J., Demey-Ponsart, E., Sodoyez, J. C., Gaspard, U. (1986): A simple, direct radioimmunoassay for salivary progesterone determination during the menstrual cycle. *Clinical chemistry*, 32, 948-951
- Bradway, S. D., Bergey, E. J., Scannapieco, F. A., Ramasubbu, N., Zawacki, S., Levine, M. J. (1992): Formation of salivary-mucosal pellicle: the role of transglutaminase. *The Biochemical journal*, 284 (Pt 2), 557-564

- Brown, D. W., Ramsay, M. E., Richards, A. F., Miller, E. (1994): Salivary diagnosis of measles: a study of notified cases in the United Kingdom, 1991-3. *BMJ (Clinical research ed.)*, 308, 1015-1017
- Carlborg, L., Johansson, E. D., Gemzell, C. (1969): Sialic acid content and sperm penetration of cervical mucus in relation to total urinary oestrogen excretion and plasma progesterone levels in ovulatory women. *Acta endocrinologica*, 62, 721-731
- Cedard, L., Janssens, Y., Tanguy, G., Zorn, J. R. (1984): Radioimmunoassay of plasma and salivary progesterone during the menstrual cycle. *Journal of steroid biochemistry*, 20, 487-490
- Chabbert Buffet, N., Djakoure, C., Maitre, S. C., Bouchard, P. (1998): Regulation of the human menstrual cycle. *Frontiers in neuroendocrinology*, 19, 151-186
- Chatterton, R. T., Jr., Mateo, E. T., Hou, N., Rademaker, A. W., Acharya, S., Jordan, V. C., Morrow, M. (2005): Characteristics of salivary profiles of oestradiol and progesterone in premenopausal women. *The Journal of endocrinology*, 186, 77-84
- Chesley, L. C., Hellman, L. M. (1957): Variations in body weight and salivary sodium in the menstrual cycle. *American journal of obstetrics and gynecology*, 74, 582-590
- Christensen, A., Bentley, G. E., Cabrera, R., Ortega, H. H., Perfito, N., Wu, T. J., Micevych, P. (2012): Hormonal regulation of female reproduction. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 44, 587-591
- Clough, K. M., Cole, F. X., Seaver, S. S., Vesprini, A., Kuo, A. Y., Lasley, B. L. (1992): Enzyme immunoassay method for total alpha gonadotropin in human urine samples. *Fertility and sterility*, 57, 1241-1246
- Colombo, B., Masarotto, G. (2000): Daily fecundability: first results from a new data base. *Demographic research*, 3, [39] p.
- Diedrich, K., Holzgeve, W., Jonat, W., Schultze-Mosgau, A., Schneider, K.-T. M., (Hrsg), J. M. W., Eds. (2007): *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Heidelberg, Springer.
- Dorairaj, K. (1991): The modified mucus method in India. *American journal of obstetrics and gynecology*, 165, 2066-2067
- Dunson, D. B. (2001): Bayesian modeling of the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Biometrics*, 57, 1067-1073
- Dunson, D. B., Baird, D. D., Wilcox, A. J., Weinberg, C. R. (1999): Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14, 1835-1839
- Dunson, D. B., Sinai, I., Colombo, B. (2001): The relationship between cervical secretions and the daily probabilities of pregnancy: effectiveness of the TwoDay Algorithm. *Human reproduction (Oxford, England)*, 16, 2278-2282

- Ecochard, R., Boehringer, H., Rabilloud, M., Marret, H. (2001): Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 108, 822-829
- Edgar, W. M., O'Mullane., D. M., Eds. (1996): *Saliva and oral health*. London. British Dental Association.
- Ellison, P. T. (1993): Measurements of salivary progesterone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694, 161-176
- Elstein, M. (1978): Functions and physical properties of mucus in the female genital tract. *British medical bulletin*, 34, 83-88
- Fehring, R. J. (1990): Methods used to self-predict ovulation. A comparative study. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG*, 19, 233-237
- Fehring, R. J. (1991): New technology in natural family planning. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG*, 20, 199-205
- Fehring, R. J., Gaska, N. (1998): Evaluation of the Lady Free Biotester in determining the fertile period. *Contraception*, 57, 325-328
- Fernando, R. S., Regas, J., Betz, G. (1987): Prediction of ovulation with the use of oral and vaginal electrical measurements during treatment with clomiphene citrate. *Fertility and sterility*, 47, 409-415
- Fernando, R. S., Regas, J., Betz, G. (1988): Physiological mechanisms associated with ovulation prediction using the CUE Ovulation Predictor. *Human reproduction (Oxford, England)*, 3, 413-417
- Gallagher, J. C., Riggs, B. L., DeLuca, H. F. (1980): Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 51, 1359-1364
- Ginther, O. J., Beg, M. A., Gastal, E. L., Gastal, M. O., Baerwald, A. R., Pierson, R. A. (2005): Systemic concentrations of hormones during the development of follicular waves in mares and women: a comparative study. *Reproduction (Cambridge, England)*, 130, 379-388
- Gnoth, C., Frank-Herrmann, P., Bremme, M., Freundl, G., Godehardt, E. (1996): [How do self-observed cycle symptoms correlate with ovulation?]. *Zentralblatt fur Gynakologie*, 118, 650-654
- Gougeon, A. (1996): Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*, 17, 121-155
- Gross, B. A. (1987): Natural family planning indicators of ovulation. *Clinical reproduction and fertility*, 5, 91-117

- Guida, M., Tommaselli, G. A., Palomba, S., Pellicano, M., Moccia, G., Di Carlo, C., Nappi, C. (1999): Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program. *Fertility and sterility*, 72, 900-904
- Guida, M., Tommaselli, G. A., Pellicano, M., Palomba, S., Nappi, C. (1997): An overview on the effectiveness of natural family planning. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 11, 203-219
- Hackeloer, B. J., Fleming, R., Robinson, H. P., Adam, A. H., Coutts, J. R. (1979): Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *American journal of obstetrics and gynecology*, 135, 122-128
- Hofman, L. F. (2001): Human saliva as a diagnostic specimen. *The Journal of nutrition*, 131, 1621s-1625s
- Howard, M. P., Stanford, J. B. (1999): Pregnancy probabilities during use of the Creighton Model Fertility Care System. *Archives of family medicine*, 8, 391-402
- Humphrey, S. P., Williamson, R. T. (2001): A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry*, 85, 162-169
- Jabbour, H. N., Kelly, R. W., Fraser, H. M., Critchley, H. O. (2006): Endocrine regulation of menstruation. *Endocrine reviews*, 27, 17-46
- Kaji, H., Sugimoto, T., Kanatani, M., Nasu, M., Chihara, K. (1996): Estrogen blocks parathyroid hormone (PTH)-stimulated osteoclast-like cell formation by selectively affecting PTH-responsive cyclic adenosine monophosphate pathway. *Endocrinology*, 137, 2217-2224
- Kambic, R. T., Lamprecht, V. (1996): Calendar rhythm efficacy: a review. *Advances in contraception : the official journal of the Society for the Advancement of Contraception*, 12, 123-128
- Kokawa, K., Shikone, T., Nakano, R. (1996): Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81, 4144-4147
- Laible, N. J., Germaine, G. R. (1985): Bactericidal activity of human lysozyme, muramidase-inactive lysozyme, and cationic polypeptides against *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus faecalis*: inhibition by chitin oligosaccharides. *Infection and immunity*, 48, 720-728
- Laragh, J. H. (1971): The pill, hypertension, and the toxemias of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 109, 210-213
- Levine, M. J., Reddy, M. S., Tabak, L. A., Loomis, R. E., Bergey, E. J., Jones, P. C., Cohen, R. E., Stinson, M. W., Al-Hashimi, I. (1987): Structural aspects of salivary glycoproteins. *Journal of dental research*, 66, 436-441

- Lu, Y., Bentley, G. R., Gann, P. H., Hodges, K. R., Chatterton, R. T. (1999): Salivary estradiol and progesterone levels in conception and nonconception cycles in women: evaluation of a new assay for salivary estradiol. *Fertility and sterility*, 71, 863-868
- Mandel, I. D., Wotman, S. (1976): The salivary secretions in health and disease. *Oral sciences reviews*, 25-47
- Mestecky, J., McGhee, J. R. (1987): Immunoglobulin A (IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Advances in immunology*, 40, 153-245
- Mihm, M., Gangooly, S., Muttukrishna, S. (2011): The normal menstrual cycle in women. *Animal reproduction science*, 124, 229-236
- Miller, P. B., Soules, M. R. (1996): The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstetrics and gynecology*, 87, 13-17
- Morris, N., Underwood, L., Easterling, W., Jr. (1976): Temporal relationship between basal body temperature nadir and luteinizing hormone surge in normal women. *Fertility and sterility*, 27, 780-783
- Munro, C. J., Stabenfeldt, G. H., Cragun, J. R., Addiego, L. A., Overstreet, J. W., Lasley, B. L. (1991): Relationship of serum estradiol and progesterone concentrations to the excretion profiles of their major urinary metabolites as measured by enzyme immunoassay and radioimmunoassay. *Clinical chemistry*, 37, 838-844
- Nielsen, M. S., Barton, S. D., Hatasaka, H. H., Stanford, J. B. (2001): Comparison of several one-step home urinary luteinizing hormone detection test kits to OvuQuick. *Fertility and sterility*, 76, 384-387
- Norris, S. (1952): Basal body temperature in ovulation. *Canadian Medical Association journal*, 67, 336-338
- Nulsen, J., Wheeler, C., Ausmanas, M., Blasco, L. (1987): Cervical mucus changes in relationship to urinary luteinizing hormone. *Fertility and sterility*, 48, 783-786
- Oster, G., Yang, S. L. (1972): Cyclic variation of sialic acid content in saliva. *American journal of obstetrics and gynecology*, 114, 190-193
- Owen, J. A., Jr. (1975): Physiology of the menstrual cycle. *The American journal of clinical nutrition*, 28, 333-338
- Pallone, S. R., Bergus, G. R. (2009): Fertility awareness-based methods: another option for family planning. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*, 22, 147-157
- Park, S. J., Goldsmith, L. T., Skurnick, J. H., Wojtczuk, A., Weiss, G. (2007): Characteristics of the urinary luteinizing hormone surge in young ovulatory women. *Fertility and sterility*, 88, 684-690

- Pauerstein, C. J., Eddy, C. A., Croxatto, H. D., Hess, R., Siler-Khodr, T. M., Croxatto, H. B. (1978): Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. *American journal of obstetrics and gynecology*, 130, 876-886
- Plymate, S. R., Namkung, P. C., Metej, L. A., Petra, P. H. (1990): Direct effect of plasma sex hormone binding globulin (SHBG) on the metabolic clearance rate of 17 beta-estradiol in the primate. *Journal of steroid biochemistry*, 36, 311-317
- Prader, A., Gautier, E., Gautier, R., Naef, D. (1955): [Na and K concentration in mixed saliva. I. The effects of secretion rate, stimulation and collection method, sex, age, time of day and salt content of food]. *Helvetica paediatrica acta*, 10, 29-55
- Puskulian, L. (1972): Salivary electrolyte changes during the normal menstrual cycle. *Journal of dental research*, 51, 1212-1216
- Riad-Fahmy, D., Read, G. F., Walker, R. F., Griffiths, K. (1982): Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocrine reviews*, 3, 367-395
- Schenkels, L. C., Veerman, E. C., Nieuw Amerongen, A. V. (1995): Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 6, 161-175
- Schneyer, L. H., Young, J. A., Schneyer, C. A. (1972): Salivary secretion of electrolytes. *Physiological reviews*, 52, 720-777
- Stanford, J. B., Lemaire, J. C., Thurman, P. B. (1998): Women's interest in natural family planning. *The Journal of family practice*, 46, 65-71
- Thaysen, J. H., Thorn, N. A., Schwartz, I. L. (1954): Excretion of sodium, potassium, chloride and carbon dioxide in human parotid saliva. *The American journal of physiology*, 178, 155-159
- Tomasi, T. B., Jr. (1983): Mechanisms of immune regulation at mucosal surfaces. *Reviews of infectious diseases*, 5 Suppl 4, S784-792
- Veerman, E. C., Valentijn-Benz, M., Nieuw Amerongen, A. V. (1989): Viscosity of human salivary mucins: effect of pH and ionic strength and role of sialic acid. *Journal de biologie buccale*, 17, 297-306
- Vigil, P., Cortes, M. E., Zuniga, A., Riquelme, J., Ceric, F. (2009): Scanning electron and light microscopy study of the cervical mucus in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of electron microscopy*, 58, 21-27
- Vining, R. F., McGinley, R. A. (1986): Hormones in saliva. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 23, 95-146

- Waller, K., Swan, S. H., Windham, G. C., Fenster, L., Elkin, E. P., Lasley, B. L. (1998): Use of urine biomarkers to evaluate menstrual function in healthy premenopausal women. *American journal of epidemiology*, 147, 1071-1080
- Wilcox, A. J., Dunson, D., Baird, D. D. (2000): The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 321, 1259-1262
- Wilcox, A. J., Weinberg, C. R., Baird, D. D. (1995): Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *The New England journal of medicine*, 333, 1517-1521
- Wira, C. R., Rodriguez-Garcia, M., Patel, M. V. (2015): The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature reviews. Immunology*, 15, 217-230
- Yudin, A. I., Hanson, F. W., Katz, D. F. (1989): Human cervical mucus and its interaction with sperm: a fine-structural view. *Biology of reproduction*, 40, 661-671
- Zorn, J. R., McDonough, P. G., Nessman, C., Janssens, Y., Cedard, L. (1984): Salivary progesterone as an index of the luteal function. *Fertility and sterility*, 41, 248-253

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Tabelle (n=74).....	12
Tabelle 2: Vierfeldertafel zur Beschreibung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten	19
Tabelle 3: Spezifität und Sensitivität sowie positiv und negativ prädiktiver Wert (ppW/npW) für den Urinest EXACTO aus 223 Urinproben.....	20
Tabelle 4: Saliva-Werte gegenüber LH-Werte für Tag 16	28
Tabelle 5: Saliva-Werte gegenüber LH-Werte ohne aufgeführte Übergangsphase für Tag 16	28
Tabelle 6: Ergebnisse des Fragebogens	29
Tabelle 7: Zusammenfassung	30

9. Anhang

9.1 Gebrauchsanweisung immunologischer in vitro Test ECLIA

11732234122V18

LH

Luteinisierendes Hormon

REF 11732234 122

100 Tests

• Verfügbare Packungen

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601	cobas e 602
•	•	•	•	•

Deutsch

Anwendungszweck

Immunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von luteinisierendem Hormon in Humanserum und -plasma. Der ElektroChemilumineszenz ImmunoAssay "ECLIA" ist zur Durchführung an Elecsys und cobas e Immunoassay-Systemen vorgesehen.

Zusammenfassung

LH (luteinisierendes Hormon) gehört zusammen mit FSH (Follikel stimulierendes Hormon) zur Familie der Gonadotropine. Beide regeln und stimulieren synergistisch das Wachstum und die Funktion der Gonaden (Ovarien und Hoden).^{1,2,3} LH ist wie FSH, TSH und hCG ein Glykoprotein bestehend aus 2 Untereinheiten (α - und β -Ketten). Dieses, aus 121 Aminosäuren² und drei Zuckerketten bestehende Proteohormon, besitzt ein Molekulargewicht von 29500 Da.³ Die Gonadotropine dienen innerhalb des Kontrollsystems zwischen Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Ovar zur Steuerung des Menstruationszyklus der Frau.^{4,5}

Aus den gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens werden LH und FSH pulsatil freigesetzt und gelangen über den Blutkreislauf zu den Ovarien. Hier stimulieren die Gonadotropine Wachstum und Reifung der Follikel und damit die Biosynthesen von Östrogenen und Progesteron. Die höchsten LH-Konzentrationen finden sich während des so genannten Mittzykluspijels und induzieren die Ovulation und die Bildung des Corpus luteum, dessen Hauptsekretionsprodukt das Progesteron ist. In der Leydig-Zelle des Hodens stimuliert LH die Produktion von Testosteron.

Die Bestimmung der LH-Konzentration dient der Aufklärung von Funktionsstörungen innerhalb der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden. Die Bestimmung von LH in Verbindung mit einer Bestimmung von FSH wird bei folgenden Indikationen eingesetzt: kongenitale Erkrankungen mit chromosomalen Aberrationen (wie z.B. Turner Syndrom), polyzystische Ovarien (PCO), Ursachenabklärung der Amenorrhoe, dem klimakterischen Syndrom und bei Verdacht auf Insuffizienz der Leydig-Zellen.^{1,4,5} Der Elecsys LH Test verwendet zwei monoklonale Antikörper, welche spezifisch gegen humanes LH gerichtet sind. Die eingesetzten spezifischen Antikörper sind konformationserkennend, wobei der biotinylierte Antikörper ein Epitop erkennt, das von beiden Untereinheiten aufgebaut wird, während der mit Ruthenium-Komplex^a markierte Antikörper ein Epitop auf der β -Untereinheit erkennt. Deshalb ist die Kreuzreaktivität des Elecsys LH Tests gegenüber FSH, TSH, hCG, hGH und hPL vernachlässigbar gering.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

Testprinzip

Sandwichprinzip. Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten

1. Inkubation: 20 μ L Probe, ein biotinylierter monoklonaler LH-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler LH-spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.
2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
- Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell/ProCell M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
- Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

cobas®

Reagenzien – gebrauchsfertige Lösungen

- M Streptavidin-beschichtete Mikropartikel (Deckel transparent), 1 Flasche, 6,5 mL:
Streptavidin-beschichtete Mikropartikel, 0,72 mg/mL;
Konservierungsmittel.
- R1 Anti-LH-Ak-Biotin (Deckel grau), 1 Flasche, 10 mL:
Biotinylierter monoklonaler anti-LH Antikörper (Maus) 2,0 mg/L;
TRIS-Puffer 50 mmol/L, pH 8,0; Konservierungsmittel.
- R2 Anti-LH-Ak-Ru(bpy)₃²⁺ (Deckel schwarz), 1 Flasche, 10 mL:
Monoklonaler anti-LH Antikörper (Maus) markiert mit Ruthenium-Komplex 0,3 mg/L; TRIS-Puffer 50 mmol/L, pH 8,0; Konservierungsmittel.

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

In-vitro-Diagnostikum.

Die beim Umgang mit Laborreagenzien üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Die Entsorgung aller Abfälle ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen. Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage für berufsmäßige Benutzer erhältlich. Schaumbildung bei allen Reagenzien und Probenarten (Proben, Kalibratoren und Kontrollen) vermeiden.

Reagenz-Handhabung

Die in der Packung befindlichen Reagenzien sind gebrauchsfertig zu einer untrennbaren Einheit zusammengefügt.

Alle für die korrekte Anwendung benötigten Informationen werden über die jeweiligen Barcodes eingelesen.

Lagerung und Haltbarkeit

Aufbewahrung bei 2-8 °C.

Die Elecsys LH Reagenzpackung **aufricht stehend** aufbewahren, um eine komplette Verfügbarkeit der Mikropartikel während des automatischen Mischens vor Gebrauch zu gewährleisten.

Haltbarkeit:

Ungeöffnet bei 2-8 °C	bis zum angegebenen Verfalldatum
Nach dem Öffnen bei 2-8 °C	12 Wochen
Auf den Geräten	8 Wochen

Probenentnahme und Vorbereitung

Nur die unten aufgeführten Proben wurden getestet und können verwendet werden.

Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen oder Röhrchen, die Trenngel enthalten.

Li⁻, Na⁻, NH₄⁺-Heparin, K₃EDTA- und Na-Fluorid/K-Oxalat-Plasma.

Bei Verwendung von Na-Citratplasma müssen die Ergebnisse um + 10 % korrigiert werden.

Bewertung: Wiederfindung 90-110 % des Serumwertes oder Steigung

0,9-1,1 + Achsenabschnitt < $\pm 2 \times$ analytische Nachweisgrenze

(LDL) + Korrelationskoeffizient > 0,95.

Haltbarkeit: 14 Tage bei 2-8 °C, 6 Monate bei -20 °C. Nur einmal einfrieren.⁶

Die genannten Probenarten wurden mit einer Auswahl der zum Zeitpunkt

der Überprüfung im Markt vorhandenen Blutentnahmeröhrchen getestet.

Der Test wurde daher nicht mit allen vorkommenden Blutentnahmeröhrchen aller Hersteller überprüft. Probenentnahmesysteme verschiedener Hersteller können unterschiedliche Materialien enthalten, welche im Einzelfall die Testergebnisse beeinflussen können. Bei Verwendung von Primäröhrchen (Probenentnahmesysteme) sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten. Proben, die Präzipitate enthalten, müssen vor Durchführung des Tests zentrifugiert werden. Keine hitzeinaktivierten Proben verwenden. Keine mit Azid stabilisierten Proben und Kontrollen verwenden.

Es muss sichergestellt werden, dass die Temperatur der Proben, Kalibratoren und Kontrollen zur Messung 20-25 °C (Umgebungstemperatur) beträgt. Auf den Geräten befindliche Proben, Kontrollen und Kalibratoren sollten wegen möglicher Verdunstungseffekte innerhalb von 2 Stunden vermessen werden.

Gelieferte Materialien

Siehe "Reagenzien - gebrauchsfertige Lösungen".

Zusätzlich benötigte Materialien

- REF 03561097190, LH CalSet II, für 4 x 1 mL



LH**Luteinisierendes Hormon**

- [REF] 11731416190, PreciControl Universal, für je 2 x 3 mL PreciControl Universal 1 und 2
- [REF] 11731416160, PreciControl Universal, für je 2 x 3 mL PreciControl Universal 1 und 2 (für USA)
- Allgemein übliche Laborausrüstung
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 oder **cobas e** Gerät

Zubehör für Elecsys 2010 und **cobas e** 411 Geräte:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL Systempuffer
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL Messzellen-Reinigungslösung
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL Zusatz zum Waschwasser
- [REF] 11933159001, Adapter für SysClean
- [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 Reaktionsgefäße
- [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 Pipettenspitzen

Zubehör für MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 und **cobas e** 602 Geräte:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L Systempuffer
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L Messzellen-Reinigungslösung
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 Gefäße zum Vortemperieren von ProCell M und CleanCell M
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL Reinigungslösung für den Runabschluss und zum Spülen bei Reagenzwechsel
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazin M, 48 Magazine je 84 Reaktionsgefäße bzw. Pipettenspitzen, Abfallbeutel
- [REF] 03023150001, Wasteliner, Abfallbeutel
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Zubehör für alle Geräte:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL System-Reinigungslösung
- [REF] 11298500160, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL System-Reinigungslösung (für USA)

Durchführung

Um eine einwandfreie Funktion des Tests sicherzustellen, sind die gerätespezifischen Anweisungen zu befolgen. Gerätespezifische Testanweisungen sind im entsprechenden Bedienungshandbuch zu finden. Das Aufmischen der Mikropartikel vor Gebrauch erfolgt automatisch. Testparameter über die auf den Reagenzien befindlichen Barcodes einlesen. Sollte in seltenen Ausnahmefällen der Barcode nicht gelesen werden können, ist die 15-stellige Zahlenfolge einzugeben.

Gekühlt gelagerte Reagenzien vor Beladung auf ca. 20 °C temperieren und in den Reagenzrotor (20 °C) des Gerätes platzieren. Schaumbildung vermeiden. Temperieren der Reagenzien sowie Öffnen und Schließen der Flaschen erfolgt **selbsttätig** im Gerät.

Kalibration

Rückführbarkeit: Diese Methode wurde gegen den 2. Internationalen Standard (NIBSC) 80/552 standardisiert.

Jedes Elecsys LH Reagenz enthält einen Barcode mit der spezifischen Information zur Kalibration der Reagenzcharge. Die vorgegebene Masterkurve wird durch den Einsatz von LH CalSet II an das Gerät angepasst.

Kalibrationsfrequenz: Eine Kalibration muss einmal pro Charge mit frischem Reagenz erfolgen (maximal 24 Stunden nachdem die Reagenzpackung auf dem Gerät registriert wurde).

Erneute Kalibration wird empfohlen:

- nach 1 Monat (28 Tagen) bei Einsatz der gleichen Reagenzcharge
- nach 7 Tagen (bei Einsatz der gleichen Reagenzpackung auf dem Gerät)
- bei Bedarf: z. B.: Qualitätskontrolle außerhalb des definierten Bereichs

Qualitätskontrolle

Zur Qualitätskontrolle ist PreciControl Universal einzusetzen. Andere geeignete Kontrollmaterialien können zusätzlich verwendet werden. Die Kontrollen der verschiedenen Konzentrationsbereiche sind in Einfachbestimmung bei Gebrauch des Tests mindestens 1 x pro 24 Stunden, 1 x pro Reagenzpackung und anlässlich einer Kalibration mitzuführen. Die Kontrollintervalle und Kontrollgrenzen sind den

individuellen Anforderungen jedes Labors anzupassen. Alle Ergebnisse müssen innerhalb der definierten Grenzen liegen.

Jedes Labor sollte Korrekturmaßnahmen treffen für den Fall, dass Werte außerhalb der definierten Grenzen liegen.

Bei der Qualitätskontrolle die entsprechenden Gesetzesvorgaben und Richtlinien beachten.

Berechnung

Das Gerät berechnet automatisch die Analytkonzentration jeder Probe wahlweise in mIU/mL oder IU/L.

Einschränkungen des Verfahrens - Interferenzen

Der Test wird nicht beeinflusst durch Ikterus (Bilirubin < 1129 µmol/L bzw. < 66 mg/dL), Hämolyse (Hb < 0.621 mmol/L bzw. < 1 g/dL), Lipämie (Intralipid < 1900 mg/dL) und Biotin (< 205 nmol/L bzw. < 50 ng/mL).

Bewertung: Wiederfindung ± 10 % vom Ausgangswert.

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (> 5 mg/Tag) sollte die Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen.

Es wurden keine Einflüsse durch Rheumafaktoren bis zu einer Konzentration von 1500 IU/mL beobachtet.

Kein High-dose Hook-Effekt bei LH-Konzentrationen bis 1150 mIU/mL.

17 häufig verwendete Pharmaka wurden in vitro getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden.

Proben von Neugeborenen wurden nicht mit dem Elecsys LH Test untersucht.

In seltenen Einzelfällen können Störungen durch extrem hohe Titer

von Antikörpern gegen Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin

sowie Ruthenium auftreten. Diese Einflüsse werden durch eine

entsprechende Testanordnung minimiert.

Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang

mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.

Grenzen und Bereiche**Messbereich**

0.100-200 mIU/mL (definiert durch die untere Nachweisgrenze und das Maximum der Masterkurve). Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze werden als < 0.100 mIU/mL angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als > 200 mIU/mL angegeben.

Untere Messgrenzen**Untere Nachweisgrenze des Tests**

Untere Nachweisgrenze: 0.100 mIU/mL

Die Nachweisgrenze entspricht der niedrigsten messbaren

Analytkonzentration, die von Null unterschieden werden kann. Sie

ist berechnet als die Konzentration, die zwei Standardabweichungen

oberhalb des niedrigsten Standards liegt (Masterkalibrator, Standard

1 + 2 SD, Studie Wiederholpräzision, n = 21).

Verdünnung

Aufgrund des hohen Messbereichs nicht erforderlich.

Referenzbereich

Bei Studien mit dem Elecsys LH Test wurden folgende LH-Werte ermittelt:

Probanden ^b	N	LH mIU/mL		
		Perzentil		
		50.	5.	95.
Männer	322	4.0	1.7	8.6
Frauen				
• Follikelphase	316	5.9	2.4	12.6
• Ovulationsphase	56	30.8	14.0	95.6
• Lutealphase	280	4.3	1.0	11.4
• Postmenopause	132	29.1	7.7	58.5

^{b)} Referenzbereiche für Kinder auf Anfrage bzw. in der Produktinformation Elecsys LH.

LH/FSH-Quotient: Aus Ergebnissen von Elecsys LH Tests und Elecsys FSH

Tests in Proben von gesunden Frauen im reproduzierfähigen Alter wurden

Quotienten errechnet. Folgende Mediane wurden ermittelt:

Follikelphase: 0.82 (n = 315)

Lutealphase: 1.12 (n = 279)

Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzwerte für die eigenen

Patientengruppen überprüfen und gegebenenfalls selbst ermitteln.



11732234122V18

LH

Luteinisierendes Hormon

Spezifische Leistungsdaten

Nachstehend werden repräsentative Leistungsdaten der Geräte aufgezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Laboratorien können davon abweichen.

Präzision

Die Präzision wurde mit Elecsys Reagenzien, gepoolten Humansen und Kontrollen gemäß einem modifizierten Protokoll (EP5-A) des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt: 6-fach pro Tag, über 10 Tage (n = 60); Wiederholpräzision auf dem Analysenautomaten MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Elecsys 2010 und cobas e 411 Geräte						
Probe	Wiederholpräzision ^{c)}			Zwischenpräzision		
	MW mIU/mL	SD mIU/mL	VK %	SD mIU/mL	VK %	
Humanserum 1	0.54	0.01	1.8	0.03	5.2	
Humanserum 2	272	0.21	0.8	0.54	2.0	
Humanserum 3	50.7	0.41	0.8	1.01	2.0	
PreciControl Universal 1	9.38	0.11	1.1	0.19	2.0	
PreciControl Universal 2	44.8	0.42	0.9	0.83	1.9	

c) Wiederholpräzision = Präzision in der Serie

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602 Geräte:						
Probe	Wiederholpräzision			Zwischenpräzision		
	MW mIU/mL	SD mIU/mL	VK %	MW mIU/mL	SD mIU/mL	VK %
Humanserum 1	6.15	0.08	1.2	5.81	0.12	2.0
Humanserum 2	92.2	0.68	0.7	89.1	1.47	1.6
Humanserum 3	164	1.41	0.9	159	3.47	2.2
PreciControl Universal 1	6.67	0.05	0.8	6.63	0.14	2.1
PreciControl Universal 2	54.6	0.35	0.6	54.2	1.13	2.1

Methodenvergleich

Ein Vergleich des Elecsys LH Tests (y) mit der Enzymun-Test LH Methode (x) in einem klinischen Patientenkollektiv ergab folgende Korrelationen:
Anzahl gemessener Proben: 166

Passing/Bablok ⁷	Lineare Regression
$y = 1.09x - 0.46$	$y = 1.14x - 0.80$
$r = 0.929$	$r = 0.993$

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen ca. 1.3 und 123 mIU/mL.

Spezifität (analytisch)

Mit den verwendeten monoklonalen Antikörpern wurden im Test folgende Kreuzreaktionen ermittelt:
FSH, TSH, hCG, hGH, hPL < 0.1 %

Literatur

1. Beastall GH, Ferguson KM, O'Reilly DSJ, et al. Assays for follicle stimulating hormone and luteinizing hormone: Guidelines for the provision of a clinical biochemistry service. *Ann Clin Biochem* 1987;24:246-262.
2. Collip JB. William Henry Welch lectures: Some recent advances in physiology of anterior pituitary. *J. MA Sinai Hosp* 1934;1:28-71.
3. Johnson MR, Carter G, Grint C, et al. Relationship between ovarian steroids, gonadotropin and relating during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol* 1993;129/2:121-125.
4. Runnebaum B, Rabe T. Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin Springer Verlag 1994. Band 1:17,202-205,252-253, Band 2:350,360-362. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-x.
5. Scott MG, Ladenson JH, Green ED, et al. Hormonal evaluation of female infertility and reproductive disorders. *Clin Chem* 1989;35:620-630.
6. Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1995:410.
7. Passing H, Bablok W, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Weitergehende Informationen siehe Bedienungshandbuch des jeweiligen Gerätes, gerätespezifische Applikationsblätter, Produktinformationen und Methodenblätter aller erforderlichen Komponenten.

cobas[®]

Um die Grenze zwischen dem ganzzahligen Teil und dem gebrochenen Teil einer Zahl anzugeben, wird in diesem Methodenblatt immer ein Punkt als Dezimaltrennzeichen verwendet. Tausendertrennzeichen werden nicht verwendet.

Signifikante Ergänzungen oder Änderungen sind durch eine Markierung am Rand gekennzeichnet. Änderungen, die bereits eingelebte Testparameter des Reagenzbarcodes betreffen, sind manuell einzugeben.
© 2012, Roche Diagnostics

CE

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



9.2 Gebrauchsanweisung Urinest EXACTO

Exacto

OVULATIONSTEST FÜR DEN HAUSGEBRAUCH

PRINZIP

- Ovulation bedeutet, dass eine Eizelle im Eierstock entspringt.
- Die Eizelle wandert durch die Eileiter, wo es befruchtet werden kann.
- Kurz vor dem Eisprung schüttet der Körper eine beträchtliche Menge des luteinisierenden Hormons (LH) aus, was dazu führt, dass die reife Eizelle im Eileiter freigesetzt wird. Dieses Phänomen nennt man «LH-Höhepunkt» und findet im Allgemeinen nach der Hälfte des monatlichen Menstruationszyklus statt. Während dieser fruchtbaren Zeit ist die Aussicht, schwanger zu werden, für die Frau am größten.
- Der Test nutzt eine Kombination von Antistoffen, wie dem monoklonalen LH-Antikörper, dessen Aufgabe es ist, die Höhe des luteinisierenden Hormonspiegels (LH) festzustellen.
- Der Ovulationstest von Kruidvat ermittelt den LH-Höhepunkt im Urin und zeigt damit an, dass der Eisprung voraussichtlich in den nächsten 24 oder 36 Stunden stattfindet. Damit es zur Schwangerschaft kommt, muss die Eizelle in den ersten 24 Stunden nach ihrer Freisetzung mit Spermien befruchtet werden. Es ist unbedingt zu bedenken, dass möglicherweise während eines Zyklus weder ein LH-Höhepunkt noch ein Eisprung stattfindet.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Bevor Sie den Test durchführen, lesen Sie die Informationen zur Gebrauchsanweisung bitte sorgfältig.

- Nicht verwenden, wenn das auf dem Aluminiumbeutel vermerkte Verfallsdatum abgelaufen ist.
- An einem trockenen Ort zwischen 2 und 30 °C aufbewahren, nicht einfrieren.
- Nicht verwenden, wenn das Etui des Tests geöffnet oder beschädigt ist.
- Außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.
- Nur geeignet zur Verwendung *in vitro*. Nicht einnehmen.
- Den Aluminiumbeutel erst kurz vor dem Test öffnen.
- Der Test sollte nach Gebrauch in Übereinstimmung mit den geltenden Vorschriften lokal entfernt werden.

INHALT DER VERPACKUNG

- 5 Teststäbe.
- 1 Gebrauchsanweisung.

INDIKATIONEN

Der EXACTO Ovulationstest ist für Frauen bestimmt, die nicht spontan schwanger werden, oder für Frauen, bei denen eine Ovulationsinduktion vorgenommen wird, zur Kontrolle des Behandlungsergebnisses. Der Test ermöglicht die Feststellung der fruchtbarsten Zeit der Frau.

BEVOR SIE DEN TEST DURCHFÜHREN

Die Verpackung enthält fünf Tests, mit denen Sie die Ovulation an mehreren Tagen nacheinander feststellen können. Ermitteln Sie deshalb den Anfangstermin des Testes anhand der unten stehenden Tabelle.

TABELLE ZUR BESTIMMUNG DES TESTBEGINNS

Dauer des Zyklus (Tage)	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
Testbeginn x Tage nach Beginn der Menstruation	6	6	7	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

- 1) Bestimmen Sie die durchschnittliche Dauer Ihres Menstruationszyklus. Die Dauer Ihres Menstruationszyklus entspricht der Anzahl Tage vom ersten Tag der Periode (Beginn des Blutverlustes) bis zum letzten Tag vor Beginn des nächsten Menstruationszyklus.
- 2) Markieren Sie in der oben stehenden Tabelle die Zahl, die mit der durchschnittlichen Dauer Ihres Menstruationszyklus übereinstimmt. Anmerkung: Wenn Sie nicht regelmäßig Ihre Periode haben, nehmen Sie die kürzeste Dauer Ihres Menstruationszyklus.
- 3) Bestimmen Sie anhand des unten stehenden Kalenders den Tag, an dem Sie mit dem Test anfangen müssen. Es empfiehlt sich nicht, den Test mit dem ersten Urin durchzuführen, den Sie morgens ausscheiden. Damit Sie ein optimales Ergebnis erzielen, sollten Sie den Test jeden Tag zur gleichen Zeit durchführen. In den beiden Stunden vor Durchführung des Tests nicht trinken!

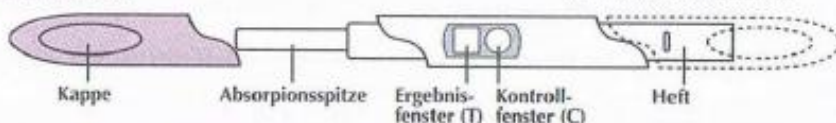
KALENDERBEISPIEL

Sonntag	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

- : Erster Tag Ihrer letzten Periode
 □ : Datum des Anfang den Test zu führen

BEISPIEL: Mein Zyklus dauert im Allgemeinen 28 Tage. Die letzte Periode hat am 3. begonnen. In der Tabelle steht, dass ich vom dritten Tag an elf Tage zählen muss. Der Kalender zeigt an, dass ich mit dem Test am 13. des Monats beginnen muss

GEBRAUCHSANWEISUNG



Ermitteln Sie den Anfangstermin des Testes anhand der oben stehenden Tabelle.

- Lassen Sie den Aluminiumbeutel auf Umgebungstemperatur kommen, bevor Sie ihn öffnen. Nehmen Sie den Test aus dem Aluminiumbeutel und benutzen Sie ihn so schnell wie möglich.
- Entfernen Sie die Kappe und stecken Sie diese auf das andere Ende des Teststabs.
- Halten Sie den Teststab an der Kappe fest, während die absorbierende Spitze nach unten weist. Die Spitze 10 bis 15 Sekunden unter den Urinstrahl halten, bis sie ganz nass ist (siehe Zeichnung). **Anmerkung:** Nicht auf die Test- und Kontrollfenster urinieren. Sie können auch ein wenig Urin in einem sauberen und trockenen Fläschchen auffangen und dann die absorbierende

Spitze 10 bis 15 Sekunden in den Urin halten. Test vorzugsweise nicht mit Morgenurin verwenden.

- Den Teststab aus dem Urinfläschchen oder dem Urinstrahl entfernen, die Kappe wieder über die absorbierende Spitze stülpen und den Teststab mit den Test- und Kontrollfenstern nach oben auf eine ebene Fläche legen. Drei Minuten warten.

- Beginnt der Test zu wirken, erkennt man eine rosa- bis leicht lilafarbene Verfärbung, die durch die Test- und Kontrollfenster läuft. Das Resultat nach drei Minuten ablesen. Wird kein Ergebnis angezeigt, bitte eine weitere Minute warten. Nicht nach zehn Minuten ablesen.



ERGEBNIS ABLESEN



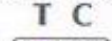
POSITIV

Wenn die beiden Linien zu sehen sind und die Linie im Testfenster (T) stärker oder genauso aussieht wie die Linie im Kontrollfenster (C), findet der Eisprung voraussichtlich in den nächsten 24 bis 36 Stunden statt. Wenn Sie eine Bestätigung des Eisprungs wünschen, führen Sie den Test mindestens sechs Stunden später nochmals durch.



NEGATIV

Wenn die beiden Linien zwar zu sehen sind, aber die Linie im Testfenster (T) weniger stark ausgeprägt ist als die Kontrolllinie (C) oder im Testfenster (T) keine Linie zu sehen ist, konnte kein Ovulationshöhepunkt ermittelt werden. Wiederholen Sie den Test in dem Fall am nächsten Tag.



UNKLARHEIT

Keine Kontrolllinie. Das Scheitern des Tests ist meist auf eine ungenügende Menge Urin oder eine unkorrekte Handhabung des Tests zurückzuführen. Lesen Sie die Anleitung nochmals und wiederholen Sie den Test mit einem neuen Teststab. Ist das Problem damit nicht gelöst, verwenden Sie die Packung nicht und wenden Sie sich an Ihren Apotheker oder rufen Sie unsere Servicehotline an.

EINSCHRÄNKUNGEN DES TESTS

- Es besteht die Möglichkeit, dass der Test ein falsches positives oder falsches negatives Ergebnis anzeigt.
- Unrichtige Ergebnisse sind meist darauf zurückzuführen, dass die Gebrauchsanweisung nicht ordentlich befolgt wurde.
- Bei Problemen bitte die Gebrauchsanweisung nochmals sorgfältig lesen und mit einem neuen Teststab erneut testen.
- Ist das Problem damit nicht gelöst, wenden Sie sich bitte an Ihren Apotheker oder unseren Kundendienst.

FRAGEN UND ANTWORTEN

1. Kann ich den Ovulationstest von Kruidvat dazu verwenden, nicht schwanger zu werden?

Nein, der Test darf nicht als Verhütungsmittel verwendet werden.

2. Wie zuverlässig ist der Ovulationstest von Kruidvat?

Eine klinische Studie von 150 Proben ergibt eine Spezifität von >99,9 %, eine Empfindlichkeit von >99,9 % und eine generelle Genauigkeit von >99,9 %.

3. Wie empfindlich ist der Ovulationstest von Kruidvat?

Der Test ermittelt den Anteil des luteinisierenden Hormons (LH) im Urin ab 40 mIU/ml. Die Ergänzung allgemein bekannter Betäubungsmittel und Hormone mit FSH (1000 mIU/ml), HCG (10000 mIU/ml) und TSH (1000 mIU/ml) zeigt keine Gegenreaktion.

4. Haben Alkohol oder Arzneimittel Einfluss auf das Testergebnis?

Nein, aber es empfiehlt sich, bei einer Hormonbehandlung Ihren Hausarzt zu Rate zu ziehen. Durch kürzlich oral eingenommene Verhütungsmittel, Stillen oder Schwangerschaft kann das Testergebnis beeinflusst werden.

5. Warum sollte man den ersten Urin am Morgen besser nicht verwenden? Zu welcher Tageszeit muss ich den Test durchführen?

Es empfiehlt sich nicht, den ersten Urin am Morgen zu verwenden, denn er ist hoch konzentriert und kann so zu einem falschen positiven Ergebnis führen. Ferner können Sie den Test zu jeder gewünschten Tageszeit durchführen. Im Hinblick auf ein optimales Ergebnis sollte der Urin täglich zur gleichen Zeit getestet werden.

6. Hat Trinken Einfluss auf das Testergebnis?

Wenn man vor Beginn des Tests viel trinkt, wird das Hormon im Urin verdünnt. In den beiden Stunden vor Durchführung des Tests sollte man nicht trinken.

7. Wie lange ist die Linie zu sehen?

Der Test muss in der dritte Minute abgelesen werden. Ein positives Ergebnis (LH-Höhepunkt vorhanden) verschwindet nicht. Die Linien können dunkler werden und nach einigen Stunden kann die Membran eine Rosafärbung aufweisen. Einige negative Ergebnisse können auch nach einer bestimmten Zeit in ein positives Ergebnis umgewandelt werden; das liegt an der Verdampfung in Höhe des Testfensters. Daher darf der Test nach 10 Minuten nicht mehr abgelesen werden. Werfen Sie den Teststab weg, nachdem Sie das Ergebnis abgelesen haben.

8. Wenn das Ergebnis positiv ist, was ist dann der beste Zeitpunkt für den Geschlechtsverkehr?

Der Eisprung findet in den nächsten 24 bis 36 Stunden statt. Dann sind Sie am fruchtbarsten. Es empfiehlt sich, in dieser Zeit Geschlechtsverkehr zu haben.

9. Ich verwende die Temperaturmethode. Kann der Ovulationstest von Kruidvat die Temperaturmethode ersetzen?

Der Ovulationstest ersetzt die Temperaturmethode nicht. Die Erhöhung der Grundtemperatur zeigt im Allgemeinen an, dass der Eisprung stattgefunden hat. Der Ovulationstest gibt an, dass der Eisprung kurz bevor steht.

10. Ich habe den Test mit positivem Ergebnis durchgeführt. Ich habe in dieser fruchtbaren Zeit Geschlechtsverkehr gehabt und glaube, schwanger zu sein. Wann kann ich das so schnell wie möglich Klarheit darüber verschaffen?










Unser Schwangerschaftstest bietet Ihnen ein zuverlässiges Ergebnis am ersten Tag, an dem Sie Ihre Periode hätten bekommen müssen.


11. Ich habe den Test mit positivem Ergebnis durchgeführt. Ich habe in dieser fruchtbaren Periode Geschlechtsverkehr gehabt, bin aber nicht schwanger. Was kann ich tun?

Eine Schwangerschaft hängt von zahlreichen Faktoren ab. Bei gesunden Paaren besteht die Möglichkeit, dass die Frau erst nach mehreren Monaten schwanger wird und muss man manchmal den Test drei bis vier Monate nacheinander durchführen, um schwanger zu werden. Hat sich nach drei bis vier Monaten noch keine Schwangerschaft eingestellt, sollten Sie und Ihr Partner sich an einen Arzt wenden.

12. Wenn ich meine Periode nicht bekommen, heißt das, dass kein Eisprung stattfindet?

Nein, denn unter bestimmten Voraussetzungen, z.B. bei einer Diät, in der Perimenopause oder wenn man intensiv Sport treibt, kann die Menstruation ausbleiben, obschon der Eisprung stattfindet.

Overzicht symbolen / Index des symboles / Symboleverzeichnis			
	<ul style="list-style-type: none"> • Let op, zie de gebruikshandleiding • Attention, se reporter à la notice d'utilisation • Achtung, siehe Gebrauchsanleitung 		<ul style="list-style-type: none"> • Aantal tests per doos • Nombre de tests par emballage • Anzahl Tests je Verpackung
	<ul style="list-style-type: none"> • Uitsluitend bestemd voor gebruik in vitro • Pour usage in vitro uniquement • Ausschließlich zur Verwendung in vitro 		<ul style="list-style-type: none"> • Gebruiken voor • Utiliser avant • Verfallsdatum
	<ul style="list-style-type: none"> • Bewaren tussen 2 en 30° C • Conserver entre 2 et 30° C • Aufbewahren bei 2 bis 30° C 		<ul style="list-style-type: none"> • Partijnummer • Numéro de Lot • Chargennummer
			<ul style="list-style-type: none"> • Fabrikant • Fabricant • Hersteller
			<ul style="list-style-type: none"> • Niet hergebruiken • Ne pas réutiliser • Nicht wiederverwenden
			<ul style="list-style-type: none"> • Catalogus • Catalogue • Katalog

 Laboratoire SBH
8 rue Ettore Bugatti
67201 ECKBOLSHEIM

Ver. 3 - 09/2011
REF: 7911578

 0197

9.3 Gebrauchsanweisung Speicheltest *Geratherm ovu control*

FRUCHTBARKEITSTEST
AUF SPEICHELBASIS

Geratherm[®]
ovu control



BEDIENUNGSANLEITUNG

Geratherm[®] ovu control
GT-OVU04

CE 0118

D - 1

INHALTSVERZEICHNIS



Beschreibung des Gerätes	3
Technische Daten	3
Allgemeine Informationen	4
Wichtige Hinweise	5
Batteriewechsel	6
Anwendung	6
Schritt 1	7
Schritt 2	7
Schritt 3	7
Schritt 4	8
Schritt 5	8
Schritt 6	8
Interpretation der Ergebnisse	9
Auswertungskalender	10
Reinigung und Desinfektion	12
Hinweise zur Entsorgung	12
Garantie	12
Garantiekarte	13

Lesen Sie die Bedienungsanleitung aufmerksam durch.

Beim Geratherm® ovu control handelt es sich um ein medizinisch-diagnostisches Gerät zur Bestimmung der fruchtbaren und unfruchtbaren Tage einer Frau.

Dieses Produkt ist **ausdrücklich kein** Verhütungsmittel.

Die Zuverlässigkeit des Verfahrens setzt eine korrekte Befolgung der Anweisungen und korrekte Auswertung der Ergebnisse voraus.

Es ist dringend zu empfehlen, dass Sie Ihren Arzt konsultieren, wenn Sie mit der Familienplanung beginnen.

2 - D

BESCHREIBUNG DES GERÄTES

Das Geratherm® ovu control besteht aus vier Teilen: dem Gehäuse, der Beleuchtungseinrichtung, dem optischen System (Linse) und dem Deckel.



TECHNISCHE DATEN

Vergrößerung:	50-fach
Dioptrie:	+/- 5
Batterien:	2 x LR44 1,5 V
Lichtquelle:	LED-Diode
Abmessungen:	67 x 22 x 22 mm
Gewicht:	39 g
Einsatz- und Aufbewahrungsbedingungen:	Temperatur: +15 °C bis +30 °C Luftfeuchtigkeit: 10 - 70 % Luftdruck: 50 - 106 kPa
Transport- und Lagerbedingungen:	Temperatur: 0 °C bis +70 °C Luftfeuchtigkeit: 10 - 95 % Luftdruck: 50 - 106 kPa
Schutzgrad:	IP22 (Eindringen von großen Festkörpern, tropfwassergeschützt)

Qualitätsgarantie:

Geratherm® ist zertifiziert nach Richtlinie 93/42/EWG, Anhang II und DIN EN ISO 13485 und berechtigt zur Anbringung der Kennzeichnung CE 0118 (Benannte Stelle LMET).

TECHNISCHE DATEN

Hinweis:

Bei Verwendung des Gerätes außerhalb der Spezifikation ist eine einwandfreie Funktion nicht gewährleistet!

Technische Änderungen zur Verbesserung und Weiterentwicklung des Produktes behalten wir uns vor.



Dieses Gerät entspricht den europäischen Normen EN60601 ff. und unterliegt besonderen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der elektromagnetischen Verträglichkeit.

Elektromagnetische Kompatibilität:

Das Gerät entspricht den zur Zeit geltenden Vorschriften in Bezug auf die elektromagnetische Kompatibilität und ist geeignet für die Verwendung in sämtlichen Gebäuden, einschließlich derjenigen, die für private Wohnzwecke bestimmt sind. Die Radiofrequenzemissionen des Geräts sind äußerst niedrig und verursachen mit größter Wahrscheinlichkeit keine Interferenzen mit anderen Geräten in der Nähe.

ALLGEMEINE INFORMATIONEN

Die regelmäßige und stabile Periode einer Frau beträgt 28 Tage. Circa 14 Tage nach Beginn der letzten und 15 Tage vor Beginn der nächsten Regelblutung führt der ansteigende Östrogenblutspiegel zum Eisprung, auch Ovulation genannt.

Die biologischen Eigenschaften der Eizelle gestatten nur innerhalb von ca. 24 Stunden nach der Ovulation eine Befruchtung.

Weil die männlichen Spermazellen eine Lebensdauer von bis zu 72 Stunden haben, ist im Allgemeinen eine Empfängnis in einem Zeitrahmen von ca. 2 Tagen vor und 1 Tag nach dem eigentlichen Eisprung möglich.

4 - D

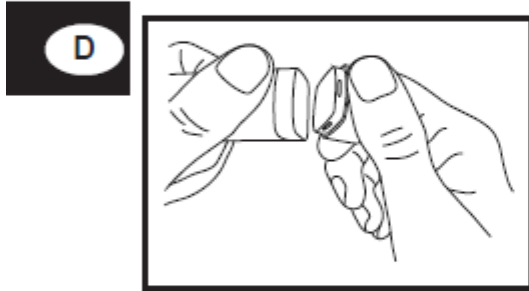
WICHTIGE HINWEISE

1. Bestimmte Medikamente oder Hormonpräparate, sowie Rauchen, akute Entzündungen in der Mundhöhle bzw. im Rachenraum und Alkohol können die Zusammensetzung des Speichels zeitweise verändern und somit das Ergebnis beeinflussen.
2. Prüfen Sie vor dem Auftragen des Speichels, ob die äußere, glatte Fläche der Linse sauber ist.
3. Aus hygienischen und gesundheitlichen Gründen wird der individuelle Gebrauch empfohlen.
4. Setzen Sie Ihr Gerät keiner starken Wärme oder Kälte aus.
5. Tauchen Sie das Gerät keinesfalls in Wasser oder andere Flüssigkeiten.
6. Reinigen Sie es nicht unter fließendem Wasser.
7. Lassen Sie das ovu control nicht fallen und setzen Sie es keinen plötzlichen Stößen aus.
8. Vor Staub, Feuchtigkeit und Hitze schützen.
9. Das Gerät nicht verändern oder auseinandernehmen.
10. Außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren. Kleinteile könnten verschluckt werden.
11. Beschädigte Geräte dürfen nicht weiter verwendet werden.

D

BATTERIEWECHSEL

Entfernen Sie zuerst das blaue Gehäuse. Sie können die Batterien wechseln, indem Sie die untere weiße Abdeckung durch seitliches Kippen wegdrücken.



Ersetzen Sie die leeren Batterien (2 x LR44 1,5 V) durch neue. Beachten Sie die Polung der Batterien; der Pluspol beider Batterien muss in Ihre Richtung zeigen. Stecken Sie die weiße Abdeckung wieder auf das Gerät.

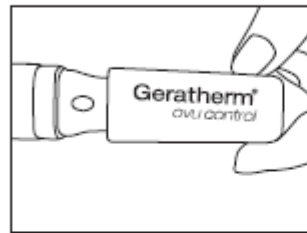
ANWENDUNG

Anmerkung:

1. Wenden Sie das Geratherm® ovu control **vor** dem Essen, Trinken, Zähneputzen oder Rauchen, oder frühestens **3 Stunden nach dem Essen**, Trinken, Zähneputzen oder Rauchen an.
2. In den ersten Morgenstunden kann der Speichel zu dickflüssig sein. Dies kann das Ergebnis des Testes verfälschen. Führen Sie dann den Test erst im Laufe des Vor- oder Nachmittags durch, wenn der Speichel verflüssigter ist.
3. Reinigen Sie die Linse mit einem feuchten Tuch **vor und nach jedem Gebrauch**.

6 - D

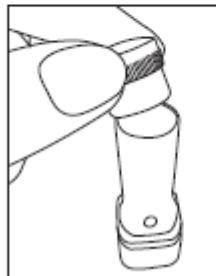
ANWENDUNG



Schritt 1

Ziehen Sie die längliche, blaue Schutzkappe des Geratherm® ovu control ab.

D



Schritt 2

Entfernen Sie vorsichtig die Linse, indem Sie diese vom Gehäuse abziehen. Reinigen Sie sorgfältig die äußere (glatte) Fläche des Glases mit einem staubfreien Tuch.

Schritt 3

Platzieren Sie am besten morgens vor dem Frühstück, Zähneputzen oder Rauchen einen Speicheltropfen mit dem sauberen und trockenen Finger in die Mitte der Linse. Tupfen Sie den Speichel von oben auf die Linse, ohne den Tropfen zu verschmieren.

Versichern Sie sich, dass keine Luftblasen oder Schaum auf dem Glasträger sind. Lassen Sie die Speichelprobe ca. 10 bis 15 Minuten bei Raumtemperatur gut trocknen. Legen Sie dazu die Linse mit dem Tropfen nach oben beiseite.

Anmerkung:

Um die Speichelbildung anzuregen, können Sie leicht auf Ihre Zunge beißen.

D - 7

ANWENDUNG

Schritt 4

Platzieren Sie die Linse mit dem völlig eingetrockneten Speicheltropfen im Gehäuse des Gerätes.

D



Schritt 5

Betätigen Sie den Lichtschalter am Druckknopf. Nehmen Sie ggf. Ihre Sehhilfen ab. Schauen Sie bei gedrücktem Lichtschalter durch den oberen Teil des Gerätes, in dem sich die Linse befindet, um Ihr Testergebnis zu betrachten. Sie brauchen das optische System (Linse) nicht scharf zu stellen, da es einen Autofokus besitzt. Schauen Sie sich die Probe genau und sorgfältig an, um Ihr Ergebnis optimal bewerten zu können.



Anmerkung:

Sollte bei der Beobachtung der Probe überhaupt keine Struktur erkennbar sein, ziehen Sie das optische System erneut aus dem Gehäuse heraus und warten Sie danach noch einige Minuten mit der Untersuchung, bis die Probe vollständig durchgetrocknet ist.

Schritt 6

Reinigen Sie nach jeder Benutzung die Linse. Benutzen Sie das mitgelieferte Brillenputztuch oder ein sauberes feuchtes Tuch. Tauchen Sie das ovu control nicht ins Wasser. Platzieren Sie die blaue Kappe nach Verwendung wieder auf dem Gehäuse.

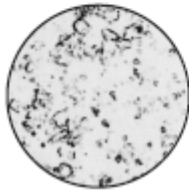
8 - D

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Es ist wissenschaftlich bewiesen, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen der Zunahme des Östrogengehaltes und dem Zeitpunkt des Eisprungs gibt. Östrogen befindet sich u. a. im Speichel. Während der fruchtbaren Tage steigt der Salzgehalt im Speichel durch die vermehrte Östrogen-Produktion im Körper an. Im getrockneten Speichel zeigen die entstehenden Salzkristalle eine „Farnkraut-Struktur“. Unmittelbar vor dem Eisprung (Ovulation) ist diese „Farnkraut-Struktur“ am deutlichsten zu erkennen.

Während der unfruchtbaren Tage löst sich diese „Farnkraut-Struktur“ aufgrund des zunehmenden Progesterongehalts wieder völlig auf, und man sieht eine „Kiesel-Struktur“.

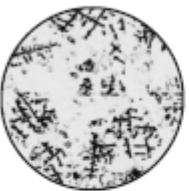
D



UNFRUCHTBAR

Empfängnis ist nicht wahrscheinlich

Sie sehen eine kieselartige Struktur, die punkt- bzw. wasserblasenähnliche Motive ausweist. Sie sind höchstwahrscheinlich nicht fruchtbar.



ÜBERGANGSPERIODE - WENIGER FRUCHTBAR

Empfängnis ist möglich, aber nicht wahrscheinlich

Es sind erste Kristalle mit leichter „Farnkraut-Struktur“ zu erkennen. Sie sind 3-4 Tage vor dem Eisprung. Dies ist der Beginn der fruchtbaren Tage.



FRUCHTBAR

Empfängnis ist höchst wahrscheinlich

Die „Farnkraut-Struktur“ ist deutlich zu erkennen. Der Eisprung hat begonnen. Die Fruchtbarkeit dauert ca. 3 Tage. In diesen fruchtbaren Tagen wird Geschlechtsverkehr empfohlen, wenn Sie ein Kind zeugen wollen.

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Durch Folgendes kann eine Veränderung der „Farnkraut-Struktur“ entstehen:



- Nach Absetzung von Kontrazeptiva und andere hormonelle Verhütungsmittel (z.B. Anti-Baby-Pille)
- Bei Verwendung von T-Kupfer-Spiralen
- Nach Geburt, während und nach der Stillzeit
- Bei Krankheiten und Produkten, die das Schleimbild verändern (z.B. Einnahme von schleimlösenden Medikamenten)



AUSWERTUNGSKALENDER (Muster im Monat Januar)

Die Eintragungen in einen Auswertungskalender sind bei der Ermittlung der fruchtbaren Phase von Bedeutung.

Sorgfältig geführte Auswertungsblätter geben wichtige diagnostische Anhaltspunkte und sollten bei Arztbesuchen stets dabei sein.

Beginnen Sie mit der Eintragung am ersten Tag der Regelblutung.

Neue Auswertungs-Kalender können Sie auf der Geratherm® Homepage unter folgendem Link runterladen:

<http://www.geratherm.com/health-care/downloadbereich/>

**AUSWERTUNGSKALENDER
(Muster im Monat Januar)**



Geratherm[®]
ovu control

Mein Fruchtbarkeitskalender

Monat/Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Januar	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Februar																																
März																																
April																																
Mai																																
Juni																																
Juli																																
August																																
September																																
Oktober																																
November																																
Dezember																																

fruchtbar ☺ weniger fruchtbar ☹ unfuchtbar ☹☹
 Periode: Zweitschulbung



REINIGUNG UND DESINFEKTION

Reinigen Sie die Linse (Glasträger) mit einem trockenen fusselfreien Tuch. Reinigen Sie diese nicht unter fließendem Wasser. Verwenden Sie weder Seife noch Spülmittel zum Reinigen der Linse. Rückstände können die Kristallbildung stören!

HINWEISE ZUR ENTSORGUNG

Bei der Entsorgung des Gerätes sowie der Batterien sind die jeweils gültigen Vorschriften zu beachten.

Dieses Gerät darf nicht zusammen mit dem Hausmüll entsorgt werden.

Entnehmen Sie die Batterien, bevor Sie das Gerät entsorgen. Werfen Sie verbrauchte Batterien nicht in den Hausmüll, sondern in den Sondermüll oder in eine Batterie-Sammelstation im Fachhandel.



GARANTIE

Auf das Geratherm® ovu control wird bei normaler Anwendung für ein Jahr ab dem Kaufdatum eine Garantie für etwaige Fehler seitens des Herstellers gewährt. Durch unsachgemäßen Umgang verursachte Schäden an Ihrem Gerät unterliegen nicht der Gewährleistung.

Für den unrichtigen Gebrauch und eine falsche Deutung des Ergebnisses ist der Hersteller nicht verantwortlich und nicht haftbar.



Bitte Bedienungsanleitung beachten!

Hersteller:

Geratherm Medical AG
Fahrenheitstraße 1
D-98716 Geschwenda
Deutschland

CE 0118

12 - D

GARANTIEKARTE

Geratherm® gewährt für das ovu control ab Kaufdatum eine Garantiezeit von einem Jahren gegen Fabrikationsfehler, wenn es an den Händler zurückgegeben wird, von dem es gekauft wurde.

Während dieser Zeit wird das Gerät kostenlos repariert oder ersetzt, wenn der Mangel auf eine fehlerhafte Gestaltung oder Ausführung zurückzuführen ist.

Diese Garantie deckt keine Schäden und Fehlfunktionen ab, die infolge einer unsachgemäßen Handhabung durch eine Anwendung entgegen den Anweisungen dieser Bedienungsanleitung oder unbefugte Wartungsversuche verursacht wurden.

Ihr Händler vor Ort kann diese Herstellergarantie nicht für ungültig erklären, kann sie aber durch zusätzliche Garantien nach Ermessen und auf Kosten des Händlers erweitern.



Modell Nr.:

Serien-Nr.:

Kaufdatum:

Unterschrift des Händlers:

Rechnung Nr. / Kassenzettel Nr.:

Name und Adresse des Händlers:

Hersteller:

Geratherm Medical AG
Fahrenheitstraße 1
D-98716 Geschwenda
Deutschland

FRUCHTBARKEITSTEST
Geratherm® ovu control
GT-OVU04

9.4 Studienbogen



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Campus Kiel, Arnold-Heller-Str.3, Hs. 24, 24105 Kiel

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Campus Kiel

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Direktor: Prof. Dr. W. Jonat

Tel: 0431 597-2100

Fax: 0431 597-4640

E-Mail: ufk-kiel@uk-sh.de

Internet: www.uk-sh.de

Datum: Januar 2013

„Studie ovu control Saliva Farnkrautbestimmung“

Name:

Vorname:

Geburtstag:

Email Adresse:

Postalische Adresse:

Telefonnummer:

Studienbeginn:

Zyklusbeginn:

(1. Tag der Regel)

Studienende:

Messungen:

Gyn. Untersuchung in der UFK, Datum:

ohne Pathologie

ja nein

Vaginaler Ultraschallbefund:

Primordialfollikel
Ovarialzysten

ja nein
ja nein

Zyklustag	LH im Urin negativ	LH im Urin positiv	Farnkraut-Saliva unfruchtbar	Farnkraut- Saliva Übergangsperiode	Farnkraut-Saliva fruchtbar
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Campus Kiel

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Direktor: Prof. Dr. W. Jonat

Tel: 0431 597-2100

Fax: 0431 597-4640

E-Mail: ufk-kiel@uk-sh.de

Internet: www.uk-sh.de

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Datum: Januar 2013

Campus Kiel, Arnold-Heller-Str.3, Hs. 24, 24105 Kiel

Name und Vorname:

Geburtstag :

Email Adresse:

Postalische Adresse:

Fragebogen zur Handhabung, Auswertung, Verständlichkeit von *Geratherm ovu control*: Messungen des Farnkrautphänomens im Speichel

1. Finden Sie die Erklärung zur Anwendung von ovu control einfach aber auch genau?
ja nein
2. Ist das Gerät Ihrer Meinung nach leicht zu handhaben? ja nein
3. Kommen Sie mit der Auswertung = Erkennung der Farnstrukturen direkt vor dem Auge in die Gruppen: unfruchtbar, Übergangsperiode und fruchtbar zurecht?
ja nein
4. Mit den Urintests erfassen wir den Anstieg des LH (luteinisierendes Hormon) als negativ oder positiv. Dies wird mit Ihren 3 Beurteilungen der Farnkrautstrukturen verglichen. Bereitet das Durchführen des Urintests Schwierigkeiten?
ja nein
5. Würden Sie zur Bestimmung Ihrer fruchtbaren Tage den Speicheltest, einem Urin oder Bluttest vorziehen?
ja nein
6. Haben Sie weitere Anmerkungen?

Danke für Ihre Beantwortung,

Dr. I. Alkatout (Koordinator)
I. Bauer (Ass. Koordinatorin)

Prof. Dr. L. Mettler (Kokoordinatorin)
Prof. Dr. A. Salmassi, Dr. V. Günther
(Repromed. Lab., UFK)

10. Danksagung

Bei folgenden Personen möchte ich mich herzlich bedanken - ohne deren Mitarbeit wäre diese Arbeit niemals entstanden:

Den *Professoren Herrn Dr. med. Walter Jonat* und *Herrn Dr. med. Nicolai Maass*, ehemaliger und derzeitiger Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, die mir diese Arbeit uneingeschränkt ermöglichten.

Meinem Doktorvater *Herrn PD Dr. med. Ibrahim Alkatout*, der mich die gesamte Arbeit über unterstützt hat und zu jeder Zeit ein offenes Ohr hatte. Als Betreuer ist er seinen Aufgaben mehr als nachgekommen und hatte trotz stressigem Klinikalltag immer eine passende Lösung parat.

Besonderer Dank gilt *Frau Dr. Veronika Günther*. Sie betreute die Arbeit von Anfang bis Ende mit und war eine unabkömmliche Hilfe bei der Verfassung der Publikation sowie des Abstracts und stand mir auch sonst bei diversen Fragen stets zur Seite.

Frau Prof. Dr. med. Liselotte Mettler für die gemeinsame Durchführung der klinischen Studie und ihr Engagement zu jeder Zeit.

Herrn Jürgen Hedderich für die tatkräftige Beteiligung und Engelsgeduld bei der Erstellung der Statistik und sämtlichen Grafiken.

Den Probandinnen für ihre engagierte Teilnahme an der klinischen Studie sowie deren Verwandten für ihre Begleitung.

Bei meinem Lebensgefährten für seine unendliche Geduld und seinen Beistand bei Formatierungsfragen sowie für seine liebevolle Unterstützung und Ratschläge, wann immer ich sie brauchte.

Bei meiner Familie und allen, die ich hier nicht namentlich erwähnt habe und mir während dieser Zeit eine Stütze waren.

11. Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Inga Bauer
Geburtsdaten: 16.01.1989 in Düsseldorf
Adresse: Gerhardstr. 64, 24105 Kiel
Email: inga-bauer@web.de
Familienstand: ledig

■ Schulbildung

Aug. 1999 – Jun. 2008: Abitur am Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium in Düsseldorf

■ Akademische Ausbildung

Studium

Okt. 2009 – Nov. 2014: Zahnmedizinstudium an der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
22.09.2010 naturwissenschaftliche Vorprüfung, Note: 2
29.03.2012 zahnärztliche Vorprüfung (Physikum), Note: 2
24.11.2014 Examen, Note: 2
05.12.2014 Approbation als Zahnärztin

Promotion

April 2013 – Feb. 2016 : "Spezifizierung der fertilen Phase der Frau durch Farnkrautbestimmung im Speichel" betreut von Herrn PD Dr. Ibrahim Alkatout in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH

Publikationen

März 2015 "Use of salivary estrogen levels for contraception", Günther Veronika, Bauer Inga, Hedderich Jürgen, Mettler Liselotte, Alkatout Ibrahim; Präsentation des Themas auf dem 16. World Congress on Human Reproduction in Berlin

Nov. 2015 "Changes of salivary estrogen levels for detecting the fertile period", Günther V, Bauer I, Hedderich J, Mettler L, Schubert M, Mackelenbergh MT, Maass N, Alkatout I; Veröffentlichung der Arbeit im European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology

■ Beruf

seit April 2015 Assistenz Zahnärztin in der Praxis von Herrn Dr. R. Jentsch in Eckernförde

12. Publikation und Abstract

12.1 Publikation

Veröffentlichung im European journal of obstetrics, gynecology an reproductive biology, November 2015

Changes of salivary estrogen levels for detecting the fertile period

Günther V¹, Bauer I², Hedderich J³, Mettler L², Schubert M², Mackelenbergh MT², Maass N², Alkatout I².

Abstract

Objectives

Is the saliva test, Geratherm ovu control, as accurate as the established urinary luteinizing hormone (LH) test for detecting ovulation and the following fertile period?

Study Design

The voluntary participants were 74 healthy women with regular menstrual cycles and not using any hormonal contraceptives. The women used Geratherm ovu control, a small plastic hand-held microscope, for detecting the fertile period. A drop of saliva from sublingual was put onto the lens of the microscope. Three results were possible: non-fertile (dot pattern), transitional and fertile (ferning pattern). The participants performed the saliva test from the 5th till the 22nd day of the menstrual cycle and noted the respective result in a table. In addition to Geratherm ovu control, the EXACTO test for determining urinary LH concentration and the time of peak fertility was also performed.

Results

Positive LH shows a sharp increase beginning on the 10th cycle day with a maximum on the 17th cycle day. The curve for positive saliva and questionable positive saliva (one curve) is almost parallel with the curve for positive LH, reaching a maximum on the 16th cycle day. There is a high level of conformity for the same test results from the 5th (100%) till the 14th (84%) cycle day and from the 18th (80%) till the 22nd (96%) cycle day which corresponds to the pre- and post-ovulatory period.

Conclusion

The saliva and the LH test both detect the fertile window of a menstrual cycle. Caused by the different hormones (estrogen for the saliva and LH for the LH test) leading to the respective positive test results, saliva turns positive 24h before LH. Consequently, the saliva test can be

used as an ovulation test and help women maximize their chances of conceiving. There is also a high congruence between LH and saliva in the pre- and post-ovulatory period, indicating that the saliva test can also be used for contraception purposes.

Keywords

Estrogen; Fertility awareness-based methods; LH; Ovulation; Saliva

12.2 Abstract

Präsentation des Themas auf dem 16. World Congress on Human Reproduction, 18.-21. März 2015 in Berlin

Use of salivary estrogen levels for contraception

Günther Veronika (DE) [1], Bauer Inga (DE) [2], Hedderich Jürgen (DE) [3], Mettler Liselotte (DE) [4], Alkatout Ibrahim (DE) [5]

Context

Urinary testing methods measure the concentration of e.g. luteinizing hormone (LH), in order to identify the ovulatory period. Saliva-tests show ferning pattern during the fertile period, caused by NaCl, which cyclically increases under the influence of estrogen.

Objective

Is the saliva-test, Geratherm ovu control, for contraception as safe as the established urinary LH-test?

Methods

The women used Geratherm ovu control, a small plastic hand-held microscope for detecting the fertile period. A drop of saliva from sublingual was put onto the lens of the microscope. Three results were possible: non fertile (dot patterns), transitional and fertile (ferning patterns). The participants performed the saliva-test from the 5. till the 22. day of the menstrual cycle and noted the respective result in a table. In addition to Geratherm ovu control, EXACTO test for determining urinary LH-concentration and the time of peak fertility was accomplished.

Patients

The participants were 74 volunteer, healthy women with regularly menstruation cycles and without using any hormonal contraceptives.

Main Outcome Measures

Positive LH in comparison to positive Saliva and questionable positive Saliva shows an approximately congruent curve.

Results

Positive LH shows a sharp increase beginning at the 10. cycle day (2 participants) with a maximum at the 17. cycle day (37 participants). The curve for positive saliva and questionable positive saliva (one curve) is moved approximately in parallel with a maximum at the 16. cycle day (35 participants). There is a high conformity for the same test results from the 5. (100 %) till the 14. (84 %) cycle day, as well as for the 18. (80 %) till the 22. (96 %) cycle day, which describes the pre- and post-ovulatory period.

Conclusions

Salivary ferning patterns can be used for contraception. Our results show high congruence in the preand post-ovulatory period. The saliva test is comparable to the well-established urinary LH-test

INSTITUTE.

[1] Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospitals Schleswig-Holstein, Campus Kiel, [2] Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospitals Schleswig-Holstein, Campus Kiel, [3] Institute for Medical Informatics and Statistics, University Hospitals Schleswig-Holstein, Campus Kiel, [4] Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospitals Schleswig-Holstein, Campus Kiel, [5] Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospitals Schleswig-Holstein, Campus Kiel