

# JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

MOELLER K-T, HEIN A, LICHT P, SCHMIDT A, VEITENHANSEL S, WILDT L  
*Expiratorische CO<sub>2</sub>-Messung in der Zyklusüberwachung - ein  
einfacher und zuverlässiger Marker zur Bestimmung der fertilen  
Tage*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (1) (Ausgabe  
für Schweiz), 5-9*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (1) (Ausgabe  
für Österreich), 7-12*

**Homepage:**

**[www.kup.at/fertilitaet](http://www.kup.at/fertilitaet)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Expiratorische CO<sub>2</sub>-Messung in der Zyklusüberwachung – ein einfacher und zuverlässiger Marker zur Bestimmung der fertilen Tage

K.-T. Moeller, A. Schmidt, P. Licht, A. Hein, S. Veitenhansel, L. Wildt

*Im Verlauf von 195 Zyklen von 160 Frauen wurden wiederholt endexpiratorischer pCO<sub>2</sub> (etpCO<sub>2</sub>), LH, Estradiol und Progesteron bestimmt, um den präovulatorischen LH-Anstieg zu identifizieren. Es ließ sich ein biphasischer Verlauf des etpCO<sub>2</sub> zeigen, wobei das luteale Niveau im Schnitt 6,5 mmHg niedriger lag als in der Follikelphase. Der etpCO<sub>2</sub> begann 1–8 Tage (median 4,5 Tage) vor dem LH-Anstieg abzusinken, also zeitgleich mit dem präovulatorischen Estradiolanstieg und dem Auftreten des Leitfollikels und stieg am Ende der Lutealphase innerhalb von 2–3 Tagen wieder an. Dieses Phänomen blieb in anovulatorischen Zyklen aus. Der etpCO<sub>2</sub> unterliegt keinen zirkadianen Rhythmen und bleibt von normaler körperlicher Aktivität unbeeinflusst. Erreicht man durch Verabreichung von Estradiol oder Progesteron jeweils physiologische Serumspiegel, so fällt der etpCO<sub>2</sub> ebenfalls ab, was für die beiden Hormone als Auslöser des Effektes spricht. Das rechtzeitige Erkennen des LH-Anstieges und der subsequenten Ovulation mittels der Bestimmung von etpCO<sub>2</sub> ist somit eine effektive, zuverlässige, bequeme und mittlerweile auch preiswerte Methode zur Optimierung der Familienplanung.*

*The end tidal pCO<sub>2</sub> (etpCO<sub>2</sub>) was repeatedly determined in 195 menstrual cycles of 160 women. In addition LH, estradiol and progesterone were determined by immunoassay to detect the preovulatory LH-surge. Over the course of the cycle end tidal pCO<sub>2</sub> followed a biphasic pattern. During luteal phase values happened to be an average of 6.5 mmHg lower than during follicular phase. End tidal pCO<sub>2</sub> began to descent 1–8 (median 4.5) days prior to the preovulatory LH-surge, coinciding with the appearance of the dominant follicle and the rise of estradiol in serum previous to ovulation: End tidal pCO<sub>2</sub> subsequently increased rapidly at the end of the luteal phase within 2–3 days. Nevertheless such changes could not be found in anovulatory cycles. Once having reached physiological serum concentrations administration of estrogen or progesterone also lead to a decline of etpCO<sub>2</sub>, encouraging the concept that changes in the etpCO<sub>2</sub> level are secondary to steroid concentration in serum. Since the etpCO<sub>2</sub> is neither depending on circadian rhythms nor being influenced by normal physical activity, it is a reliable and easy to use technique to predict the fertile phase in a menstrual cycle. In the perspective of natural family planning it is a promising, practical and nowadays easily affordable method to detect the LH-surge and predict ovulation. **J Fertil Reprod 2003; 13: 7–12.***

Die Veränderung der Atmung im Menstruationszyklus des Menschen ist schon lange bekannt. Bereits Ende der vierziger Jahre des 20. Jahrhunderts konnte Döring zeigen, daß der endexpiratorische pCO<sub>2</sub> (etpCO<sub>2</sub>) in der Lutealphase signifikant unter dem der Follikelphase liegt [1–5]. Dieser Effekt kommt durch eine physiologische Hyperventilation zustande. Dabei beginnt der Gasdruck schon vor dem Anstieg der Basaltemperatur zu fallen. Durch entsprechende Verabreichung von Progesteron oder Estradiolbenzoat konnte der typische, weibliche, perioovulatorische etpCO<sub>2</sub>-Verlauf auch bei Männern nachgeahmt werden [6, 7]. Die genauen zeitlichen Zusammenhänge zwischen Follikelreifung, Ovulation und etpCO<sub>2</sub>-Verlauf sind allerdings noch nicht im Detail geklärt.

Die Arbeiten von Knaus [8] und später von Wilcox [9] zeigen, daß die fruchtbare Phase im weiblichen Zyklus auf etwa 6 Tage begrenzt ist. Beendet wird diese Zeitspanne mit der Ovulation, der Beginn allerdings ist nicht so deutlich markiert.

In einer eigenen Studie konnten wir bereits früher schon an Freiwilligen zeigen, daß sich etwa 3 bis 6 Tage vor dem LH-Anstieg ein Abfall des endexpiratorischen pCO<sub>2</sub> (etpCO<sub>2</sub>) nachweisen läßt. Dieser Zeitpunkt fällt in etwa mit dem Beginn der fertilen Phase zusammen [10].

So liegt der Schluß nahe, daß diese Methode in der natürlichen Familienplanung einsetzbar sein kann. Um dieser Idee nachzugehen, haben wir den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Abfall des pCO<sub>2</sub> nun auch in einer größeren Gruppe von Probandinnen überprüft. Zu diesem Zweck haben wir ein einfach anwendbares Gerät

zur Messung des etpCO<sub>2</sub> entwickelt. Wir können hier nun über die ersten Ergebnisse berichten.

## Material und Methoden

An der Studie nahmen nach Aufklärung und Einwilligung 160 Frauen im Alter von 18 bis 48 Jahren teil. Davon waren 65 Frauen Angestellte oder Studentinnen an der Klinik, die übrigen 95 Frauen waren Patientinnen aus der Sterilitätssprechstunde, deren Daten während diagnostischer Beobachtungszyklen erhoben wurden. Alle Teilnehmerinnen hatten Zyklen zwischen 24 und 32 Tagen Dauer, keine der Probandinnen wurde hormonell oder fertilitätsfördernd behandelt, auch andere medikamentöse Dauerbehandlungen fanden während des Beobachtungszeitraumes nicht statt. Insgesamt wurden die Daten aus 195 Zyklen verwendet.

### Bestimmung des etpCO<sub>2</sub>

Wir führten die Messungen mit dem Capnodig® der Firma Dräger, Lübeck, BRD, oder mit dem von uns in Zusammenarbeit mit der Firma Steinel GmbH, Herzebock, BRD, entwickelten Novulus® System durch. Beide Geräte messen den pCO<sub>2</sub> mittels nicht dispersiver Infrarotspektroskopie bei 426 nm. Die Meßergebnisse werden für Atmosphärendruck und Temperatur korrigiert und in mmHg angegeben. Die Präzision wurde regelmäßig mit Kalibrationsgas kontrolliert (5,14 % CO<sub>2</sub>, Linde AG, Nürnberg, BRD).

### Capnodig®

Dieses System mißt im sogenannten Seitenstromverfahren, bei dem kontinuierlich (bei In- und Expiration) aus der Atemluft ein definiertes Probenvolumen abgepumpt wird. Der pCO<sub>2</sub> wird als Funktion der Zeit graphisch dargestellt und zusätzlich digital angezeigt. Die Signalverarbeitung findet vollständig im Gerät statt.

### Novulus®

In dieser Anordnung führten wir die Analysen entweder im oben beschriebenen Seitenstromverfahren (In- und Expirati-

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Kay-Thomas Moeller, Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule der Universität Erlangen-Nürnberg, D-91054 Erlangen, Universitätsstraße 21–23; E-mail: kaymoeller@web.de; **ab 1. 4. 2003:** Klinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Univ.-Frauenklinik Innsbruck (Leiter: Univ.-Prof. Dr. L. Wildt), A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

on) oder mittels direkter Atmung durch das Spektroskop durch. In beiden Varianten wurde der stabile endexpiratorische Spitzenwert als der maximale  $pCO_2$  ermittelt. Abbildung 1 zeigt einen typischen Meßkurvenverlauf in dieser Anordnung.

Die Rohwerte der Spektroskopie werden über eine serielle RS232 Schnittstelle an einen Pentium® II PC übergeben. Die Signalaufzeichnung und -bearbeitung wird von einem LabView®-Protokoll (National Instruments Corporation, Austin, Texas, USA) geleistet, das für diese Zwecke adaptiert wurde. Der Spitzenwert aus jeweils 4–8 Expirationen wurde gemittelt und zusammen mit der errechneten Standardabweichung (SD) protokolliert.

### Kurzzeitvariabilität und zirkadiane Schwankungen

In einer Gruppe von 20 Frauen führten wir entweder zur Bestimmung der Kurzzeitvariabilität in kurzem Abstand Kontrollmessungen alle 10–30 Minuten innerhalb von 2 Stunden oder zur Ermittlung zirkadianer Fluktuationen alle 3–4 Stunden über 24 Stunden durch.

### Wirkungen von Estradiol und Progesteron auf den $etpCO_2$

Direkte Effekte von Estradiol und Progesteron wurden bei sechs Frauen kontrolliert, die sich in der Vorbereitung zur ovariellen Stimulation im Rahmen einer IVF-Behandlung befanden. Dafür war die Ovarfunktion vorübergehend durch GnRH-Analoga (Decapeptyl Depot®, Ferring, Kiel, BRD) unterdrückt worden. 3–4 Wochen nach Verabreichung der Depotstrixte erhielten die Patientinnen entweder 200 mg Progesteron als vaginales Suppositorium oder 1,5 mg Estradiol als abdominal transkutan verabreichte Hautcreme (Gynokadin® Gel, Kade-Besins Pharma, Berlin, BRD). Über eine Gesamtzeit von 8–12 Stunden wurde halbstündlich der  $etpCO_2$  bestimmt und stündlich  $E_2$ , LH und Progesteron aus dem Serum gemessen.

### Zyklusüberwachung und Hormonassays

Zur Beobachtung des Zyklusgeschehens bestimmten wir ab Zyklustag 10 täglich bis zum LH-Anstieg  $E_2$ , LH und Progesteron im Blut bzw. LH im Urin. In den weitaus meisten Zyklen führten wir außerdem eine oder mehrere Ultraschalluntersuchungen durch, um einen dominanten Follikel zu detektieren. Frauen, die ohnehin eine Basaltemperaturmessung durchführten, wurden gebeten, diese fortzuführen. Als anovulatorisch bezeichneten wir Zyklen, in denen es in den ersten 20 Tagen zu keinem  $E_2$ -Anstieg kam, kein LH-Peak nachweisbar war oder das Progesteron nicht über 1,5 ng/ml stieg.

### Statistische Auswertung

Die Statistik wurde rechnergestützt mit SPSS 9 bzw. SPSS 10 (Statistical package for the social sciences, SPSS Inc., Chicago, USA) erstellt. Dabei wurde die kumulative Summenanalyse nach Royston und Abrams [11] angewandt, um die erste signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf zu detektieren. Die Grundlinie und die dazugehörige

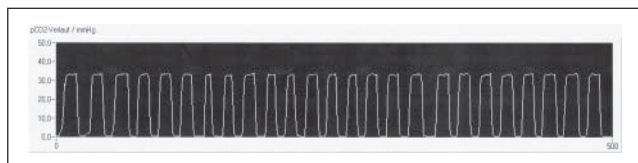


Abbildung 1: Typischer Meßkurvenverlauf bei der Kapnometrie mit dem Novulus®; Darstellung in LabView®, der Spitzenwert wird jeweils direkt endexpiratorisch erreicht. In der Inspiration fällt der  $pCO_2$  bis auf 0 mmHg ab.

Standardabweichung wurden aus 4–6 Messungen an den Zyklustagen 4–10 errechnet, also vor dem Abfall des  $etpCO_2$ . Die kumulative Summe wurde als die Summe der Differenzen zwischen den einzelnen konsekutiven Werten und der Grundlinie berechnet. Der Grenzwert wurde nach der Formel Grundlinie  $- 1 \times SD_{Grundlinie}$  definiert. Wo es möglich war, wurden die Werte für  $etpCO_2$  in % der Grundlinie umgerechnet. Bei einer Reihe von Patientinnen wurden eigens entwickelte fuzzy logic-Systeme und ein neuronales Netzwerk vergleichend zur Analyse der  $etpCO_2$ -Verläufe eingesetzt.

## Ergebnisse

Innerhalb einer Meßserie mit Kalibrationsgas variierten der Capnodig um 0,3 % und der Novulus um 0,2 %. Die Tag-zu-Tag-Variabilität betrug 0,8 % bzw. 0,6 %. Die Resultate der Vorversuche zur Evaluierung der verschiedenen Methoden zur Gewinnung von endexpiratorischem  $CO_2$  sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Seitenstromkapnometrie mit einer Nasenonde führte hierbei zu den am besten reproduzierbaren Ergebnissen und zeitigte den niedrigsten Abweichungskoeffizienten.

Von den 195 untersuchten Zyklen waren 153 ovulatorisch, was durch den  $E_2$ -Anstieg, den LH-Peak oder den Progesteronanstieg nachgewiesen werden konnte. Ohne Ovulation und somit ohne Progesteronanstieg blieben 42 Zyklen.

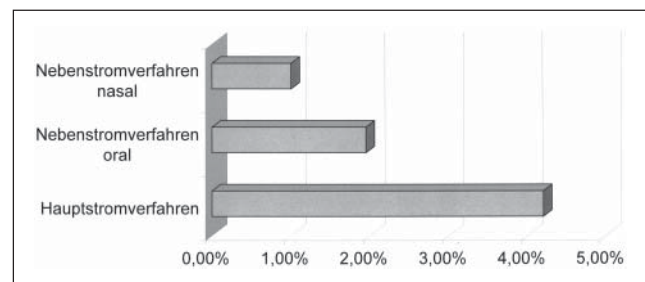


Abbildung 2: Variabilität der  $CO_2$ -Messung in unterschiedlichen Meßanordnungen; die geringste Variabilität wird mit der Nasenonde im Nebenstromverfahren erreicht.

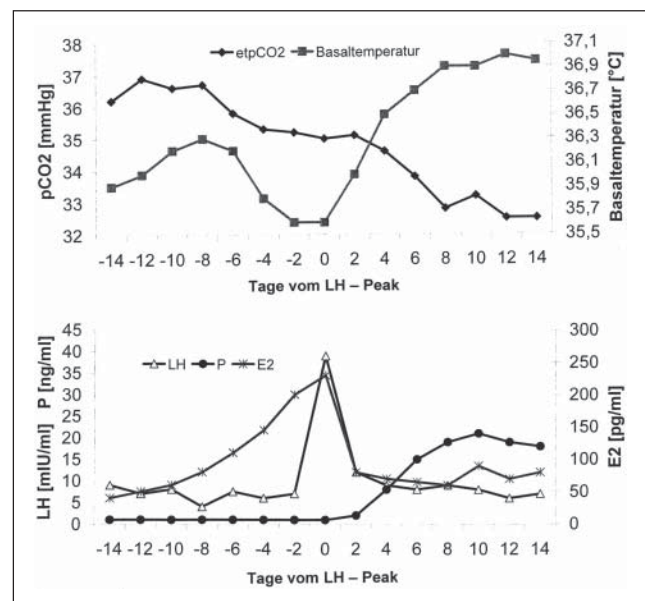
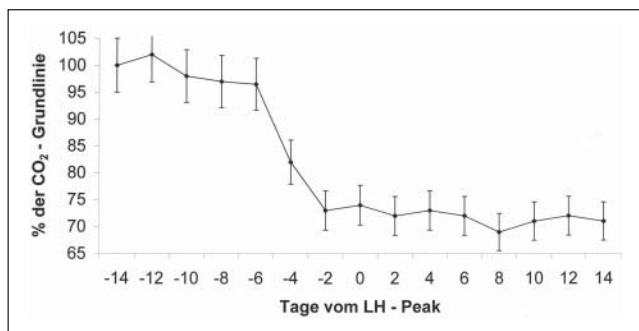


Abbildung 3: Verlauf von Basaltemperatur, endexpiratorischem  $CO_2$ -Partialdruck ( $pCO_2$ ), LH, Estradiol ( $E_2$ ) und Progesteron (P) im normalen Zyklus; der Abfall des  $CO_2$  korreliert mit dem  $E_2$ -Anstieg; die Basaltemperatur steigt erst postovulatorisch an.

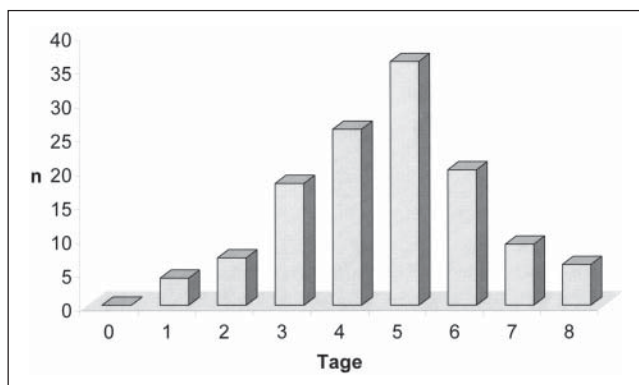
Die Verläufe von LH, E<sub>2</sub>, Progesteron und der Basaltemperatur im normalen Zyklus sind in Abbildung 3 dargestellt. Bereits 4 Tage vor dem Beginn des LH-Anstieges beginnt der etpCO<sub>2</sub> zu fallen, das sind 5 Tage vor dem höchsten E<sub>2</sub>-Spiegel und dem ersten Anstieg der Basaltemperatur.

Abbildung 4 zeigt eine Synopse der etpCO<sub>2</sub>-Verläufe aus 100 ovulatorischen Zyklen. Dabei wurde der Tag des beginnenden LH-Anstieges als Bezugspunkt, also als Tag 0 angenommen. In der frühen und mittleren Follikelphase findet sich ein hohes etpCO<sub>2</sub>, während in der Lutealphase ein durchschnittlich um 6,5 ± 2,5 mmHg niedrigerer Level gemessen wurde. Das Absinken des etpCO<sub>2</sub> begann 1–8 Tage (Median 4,5 Tage) vor dem Beginn des LH-Anstieges. Wie sich die Zeitspannen zwischen LH-Anstieg und etpCO<sub>2</sub>-Abfall verteilen, zeigt Abbildung 5.

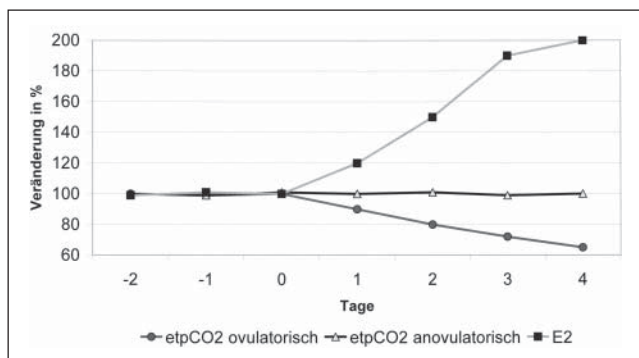
Bei der überwiegenden Anzahl der Probandinnen fiel der etpCO<sub>2</sub> in der Follikelphase genau dann ab, wenn das



**Abbildung 4:** Periovulatorische Veränderung des etpCO<sub>2</sub> in 100 ovulatorischen Zyklen; gut zu erkennen sind der biphasische Verlauf und der präovulatorische Abfall des pCO<sub>2</sub>.



**Abbildung 5:** Zeitspanne zwischen etpCO<sub>2</sub>-Abfall und LH-Anstieg; bei 85 % der Patientinnen erfolgt der Abfall bis zwei Tage vor dem Beginn des LH-Anstieges.

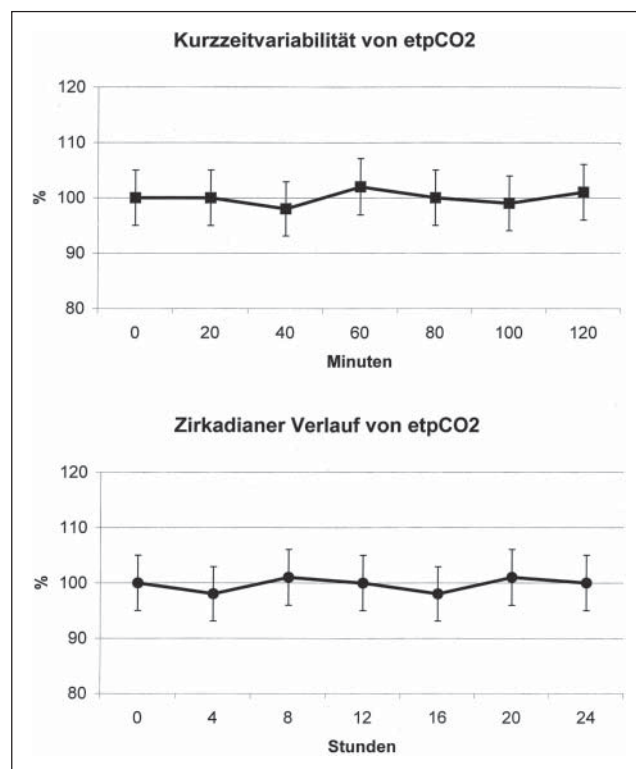


**Abbildung 6:** Veränderung von Estradiol und endexpiratorischem CO<sub>2</sub> (etpCO<sub>2</sub>) nach dem Auftreten des dominanten Follikels; im anovulatorischen Zyklus verändert sich das etpCO<sub>2</sub> nicht, im ovulatorischen Zyklus beginnt der Abfall mit dem E<sub>2</sub>-Anstieg.

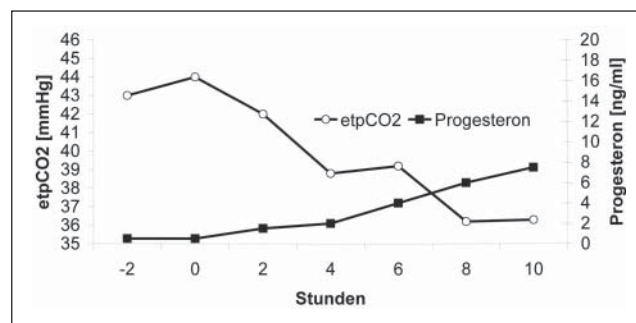
E<sub>2</sub> zu steigen begann und zeigte so die Existenz eines Leitfollikels an (Abbildung 6). Das im Vergleich hierzu niedrigere Lutealphasenniveau wurde kurz nach der Ovulation, schon einige Tage vor dem Anstieg des Progesterons im Serum, erreicht. Am Ende des Zyklus stieg der etpCO<sub>2</sub>-Spiegel dann abrupt wieder an, während der Progesteronspiegel als Folge des Untergangs des Corpus luteum steil abfiel. Wenn der Zyklus anovulatorisch war, also E<sub>2</sub>, Progesteron oder LH nicht anstiegen, blieb das etpCO<sub>2</sub> auf dem für die frühe Follikelphase typischen hohen Niveau (Abbildung 6).

Der obere Teil der Abbildung 7 zeigt, daß die kurzzeitige intraindividuelle Schwankung des etpCO<sub>2</sub> nur gering ist. Auch die Tagesrhythmik kann vernachlässigt werden, wie im unteren Teil der Abbildung ersichtlich ist.

Die Verabreichung von Progesteron führte unmittelbar zu einer Abnahme des etpCO<sub>2</sub>. Wie in Abbildung 8 dargestellt, beginnt dies ungefähr ab einem Progesteronserumspiegel von 1 ng/ml. Bei der Gabe von Estradiol schien der Abfall des etpCO<sub>2</sub> langsamer und weniger ausgeprägt zu



**Abbildung 7:** Das etpCO<sub>2</sub> zeigt in einer Gruppe von 20 Patientinnen auch unter Berücksichtigung der hier dargestellten Abweichung von 5 % einen stabilen zirkadianen Verlauf und praktisch keine Kurzzeitvariabilität.



**Abbildung 8:** Ein Abfall des etpCO<sub>2</sub> läßt sich auch durch die orale Gabe von 600 mg Progesteron auslösen. Dieser Abfall beginnt etwa ab 1 ng/ml Progesteron im Serum.

sein. Auch hier scheint es Schwellenwerte zu geben. Wenn im anovulatorischen Zyklus die Serumspiegel um 50 pg/ml konstant blieben, änderte sich während der gesamten Beobachtungszeit der etpCO<sub>2</sub> praktisch nicht; erreichten dagegen die E<sub>2</sub>-Spiegel im Zyklus Werte zwischen 200 und 300 pg/ml, so fiel der etpCO<sub>2</sub> ab wie im normalen Zyklus.

## Diskussion

Im Gegensatz zu anderen Parametern, wie zum Beispiel der Körpertemperatur, wird der etpCO<sub>2</sub> von externen Faktoren und Störgrößen kaum beeinflusst. Dies ist gut erklärbar: für den Übertritt des CO<sub>2</sub> von der Lungenkapillare in die Alveolarluft stellt die alveolo-kapilläre Membran kein Hindernis dar. Durch seine gute Wasserlöslichkeit und den damit verbundenen relativ großen Kroghschen Diffusionskoeffizienten gelingt dem CO<sub>2</sub> der kapillar-alveoläre Übertritt etwa 23mal schneller als dem Sauerstoff. Daher entspricht der kapilläre CO<sub>2</sub>-Partialdruck des abfließenden, oxygenierten Blutes dem alveolären pCO<sub>2</sub> [12, 13].

Der mittlere CO<sub>2</sub>-Partialdruck des desoxygenierten Blutes in der A. pulmonalis beträgt 6,13 kPa (46 mmHg). Der mittlere alveoläre Partialdruck des CO<sub>2</sub> beträgt 5,33 kPa (40 mmHg). Aus dieser Partialdruckdifferenz resultiert die treibende Kraft der Gasdifusion in die Alveole.

Aus praktischer Sicht ist der begrenzende Faktor für die Äquilibration die Kontaktzeit des Blutes mit der Alveole von 0,75 s. Nur bei stärkerer körperlicher Belastung wird diese Kontaktzeit so verkürzt, daß kein vollständiger CO<sub>2</sub>-Austausch mehr möglich ist. Erst dann steigt auch der pCO<sub>2</sub> im Blut an. Aus dem 1. Fick'schen Diffusionsgesetz ergibt sich, daß bei lungengesunden Probanden in weiten Bereichen der Ruheatmung der etpCO<sub>2</sub> exakt mit dem alveolären pCO<sub>2</sub> korreliert [14].

Der endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Partialdruck ist also identisch mit dem alveolären pCO<sub>2</sub> und nahezu identisch mit dem arteriellen pCO<sub>2</sub>. Er entspricht dem Spitzenwert in der direkten spektroskopischen expiratorischen CO<sub>2</sub>-Messung. Die kontinuierliche Probenahme im Seitenstrom mittels einer Nasensonde führte im Vergleich zu anderen Techniken zu den stabilsten Ergebnissen und dem geringsten Variationskoeffizienten. Diese Art der Probenahme erhoben wir daher zu unserem Standard.

Die Studienergebnisse demonstrieren deutlich, daß der etpCO<sub>2</sub> im weiblichen Zyklus einen gut erkennbaren biphasischen Verlauf zeigt. Er besteht aus zwei Plateaus, eines während der früh- und mittfollikulären Phase und eines während der Lutealphase. Verbunden sind sie durch einen präovulatorischen Abfall innerhalb weniger Tage und einen steilen Anstieg am Ende der Lutealphase bis zur Menstruation. Zwischen diesen beiden Plateaus liegt eine Differenz von 4–8 mmHg CO<sub>2</sub>. Differenzen dieser Größenordnung lassen sich mit den hier verwendeten Kapnometern sicher diskriminieren. Der Abfall in der späten Follikelphase ist mit dem präovulatorischen Anstieg des Serumestradiols kongruent, der Anstieg am Ende der Lutealphase spiegelt den Abfall von Estradiol und Progesteron direkt prämenstruell wider.

Dieses zeitliche Verlaufsmuster wird gut durch die Annahme erklärt, daß der etpCO<sub>2</sub> durch die ovariellen Hormone Estradiol und Progesteron oder ein anderes sekretorisches Produkt des präovulatorischen Follikels bzw.

des Corpus luteum kontrolliert wird. Tatsächlich läßt sich in anovulatorischen Zyklen ein Abfall des etpCO<sub>2</sub> nicht nachweisen. Dagegen führt die Gabe von E<sub>2</sub> oder Progesteron unter einer Downregulation mit GnRH-Agonisten zu einem sofortigen Abfall des etpCO<sub>2</sub> (Abbildung 8). Ähnliche Daten sind unter ganz anderen experimentellen Bedingungen bereits in den vierziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts von Döring in Versuchen an Menschen, Katzen und Meerschweinchen erhoben worden [15–19].

Das Konzeptionsintervall beim Menschen liegt in einem Zeitfenster von 5–6 Tagen und endet am Tag der Ovulation. Dieses Intervall deckt sich recht genau mit dem endfollikulären Anstieg des E<sub>2</sub> im Serum unmittelbar vor der Ovulation. Der hierzu synchrone zeitliche Verlauf des etpCO<sub>2</sub> kann daher als Indikator der fertilen Phase im Zyklus dienen: Mit dem Absinken des etpCO<sub>2</sub> ist ein Anstieg der Konzeptionswahrscheinlichkeit für die nächsten 5–6 Tage zu erwarten.

Während der Ovulation und auch in der nachfolgenden Lutealphase bleibt der etpCO<sub>2</sub> dann niedrig. Auch die vergleichsweise niedrigen Serumestradiolkonzentrationen unmittelbar nach der Ovulation verändern hieran nichts. Am ehesten hängt dies mit dem gleichzeitigen Anstieg des Progesteronspiegels zusammen. Bereits vor über 50 Jahren haben Döring und andere eine zunehmende Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber CO<sub>2</sub> bei Verabreichung von Progesteron beschreiben können [6].

Unsere Experimente waren ursprünglich nicht dafür konzipiert, einen Progesterongrenzwert für die Veränderung des etpCO<sub>2</sub> zu bestimmen. Dennoch kann man anhand unserer Daten abschätzen, daß ein Progesteronspiegel von etwa 1 ng/ml benötigt wird, um den CO<sub>2</sub>-Sollwert des Atemzentrums zu verstellen. Das ist ungefähr der gleiche Spiegel, der auch zum Anstieg der Basaltemperaturkurve führt. Unter experimentellen Bedingungen führt dies auch zu einem LH-Anstieg.

Im nachhinein ist der Abfall des etpCO<sub>2</sub> recht einfach zu bestimmen. Zur korrekten Interpretation der Daten *ex ante* und im Verlauf ist es allerdings entscheidend, den Beginn des Abfalls zu identifizieren. Hierfür ist die von uns angewandte kumulative Summenanalyse gut geeignet. Es handelt sich dabei um eine einfache Methode, die zur statistischen Qualitätskontrolle von Immunoassays entwickelt und validiert worden ist. Insbesondere kann man mit dieser Methode einen Assaydrift frühzeitig identifizieren. Differenziertere, aber dann auch kompliziertere Datenanalysen wie fuzzy logic oder neuronale Netzwerke wurden angewandt und verglichen, um eine noch feinere Dateninterpretation zu erreichen [20].

Das Fundament der natürlichen Familienplanung ist die Bestimmung der fertilen Phase. Deren Bestimmung ist um so exakter, je genauer und reproduzierbarer die Methoden dafür sind. Eine ganze Reihe von Verfahren sind vorgeschlagen worden, unter ihnen die Basaltemperatur, die Messung von E<sub>2</sub>-Glucuronid und LH im Urin, das Farnkrautphänomen in Zervixschleim und Speichel sowie die Kombination aller Methoden [21–24]. Dabei haben aber alle diese Verfahren ihre Vor- und Nachteile: Die Basaltemperatur beispielsweise steigt erst nach der Ovulation an und ist von zirkadianen Rhythmen und körperlicher Aktivität beeinflusst. Die Bestimmung von E<sub>2</sub>-Metaboliten oder LH im Urin muß individuell für jede Patientin kalibriert werden und erfordert natürlich den Umgang mit Urin. Die

Bestimmung des  $\text{etpCO}_2$  hingegen kann innerhalb einer Minute zu jeder beliebigen Tageszeit durchgeführt werden. Sie ist keiner zirkadianen Rhythmik unterworfen und auch unabhängig von normaler, nicht erschöpfender körperlicher Aktivität. Bei Eintreten einer Schwangerschaft konnten wir das Fortbestehen der physiologischen Hyperventilation bis zur Entbindung dokumentieren. Erst wenige Stunden *post partum* steigt der  $\text{etpCO}_2$  wieder an. Über die physiologische Bedeutung dieses Phänomens kann man bisher nur Vermutungen hegen. Der hierdurch verbesserte utero-plazentare Gasaustausch könnte aber eine denkbare Erklärung darstellen.

Wir konnten mit unseren Ergebnissen zeigen, daß der Verlauf des  $\text{etpCO}_2$  über die Zeit eng mit dem zentralen Ereignis im Zyklus korreliert: dem Auftreten des Leitfollikels. Somit ist im Rahmen der natürlichen Familienplanung die Messung von  $\text{etpCO}_2$  im Menstruationszyklus ein wertvolles Instrument zur Detektion der fruchtbaren Tage. Die einfache Durchführbarkeit unabhängig von Tageszeit und körperlicher Aktivität sowie die inzwischen recht preiswert herstellbaren Meßgeräte lassen eine breitere Einführung wahrscheinlich werden. Die Zuverlässigkeit der Methode für diese Anwendung sollte nun noch an großen Zahlen belegt werden. Entsprechende Versuchsreihen sind bereits initiiert.

#### Literatur:

1. Döring GK. Über rhythmische Schwankungen von Atmung und Körpertemperatur im Menstruationszyklus. *Pflügers Archiv* 1948; 250: 37–46.
2. Hasselbalch KA, Gammeltoft SA. Die Neutralitätsregulation des graviden Organismus. *Biochem Z* 1915; 68: 206–64.
3. Heerhaber I. Über die Atmung im menstruellen Zyklus der Frau. *Pflügers Archiv* 1948; 250: 385–95.
4. Schlafke ME. Control and development of breathing, pathophysiological aspects. *Pneumologie* 1997; 51 (Suppl): 398–402.
5. Wolfe LA, Kemp JG, Heenan AP, Preston RJ, Ohtake PJ. Acid-base regulation and control of ventilation in human pregnancy. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 815–27.
6. Döring GK, Loeschke HH, Ochwaldt B. Weitere Untersuchungen über die Wirkung der Sexualhormone auf die Atmung. *Pflügers Archiv* 1950; 252: 216–30.

7. Döring GK. Über Veränderungen der Atmung während des Cyclus. *Arch Gynäcol* 1953; 182: 746–58.
8. Knaus H. *Die Physiologie der Zeugung des Menschen*. Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, 1950.
9. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995; 333: 1517–21.
10. Jacob U, Britting R, Hetz W, Wildt L. Die Bestimmung des endexpiratorischen  $\text{pCO}_2$  zur Ovulationszeitpunktbestimmung. *Geb Fra* 1997; 57: 549–54.
11. Royston JP, Abrams RM. An objective method for detecting the shift in basal body temperature in women. *Biometrics* 1980; 36: 217–24.
12. Parbrook GD, Davis PD, Parbrook EO. *Basic physics and measurement in anaesthesia*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1990.
13. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas der Physiologie*. Thieme, Stuttgart, New York, 1991.
14. Aitkenhead AR, Smith G. *Textbook of Anaesthesia*, Second edition. Churchill Livingstone, 1990.
15. Bayliss DA, Millhorn DE, Gallman EA, Cidlowski JA. Progesterone stimulates respiration through a central nervous system steroid receptor-mediated mechanism in cat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7788–92.
16. Brodeur P, Mockus M, McCullough R, Moore LG. Progesterone receptors and ventilatory stimulation by progestin. *J Appl Physiol* 1986; 60: 590–5.
17. Dutton K, Blanksby BA, Morton AR.  $\text{CO}_2$  sensitivity changes during the menstrual cycle. *J Appl Physiol* 1989; 67: 517–22.
18. Garris DR. Uterine blood flow, pH, and  $\text{pCO}_2$  during nidation in the guinea pig: ovarian regulation. *Endocrinol* 1984; 114: 1219–24.
19. Hosenpud JD, Hart MV, Morton MJ, Hohimer AR, Resko JA. Progesterone-induced hyperventilation in the guinea pig. *Respir Physiol* 1983; 52: 259–64.
20. Veitenhansl S. Untersuchung geeigneter Sensorsysteme zur Bestimmung des Ovulationszeitpunktes durch Messung des endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks (Diplomarbeit). Universität Gesamthochschule Siegen, FB Elektrotechnik und Informatik. 2000.
21. Bonnar J, Flynn A, Freundl G, Kirkman R, Royston R, Snowden R. Personal hormone monitoring for contraception. *Br J Fam Plann* 1999; 24: 128–34.
22. Cavello C. Using an ovarian monitor as an adjunct to natural family planning. *J Nurse Midwifery* 1995; 40: 269–76.
23. Critchley HO, Hobson BM, Flockhart JH, Templeton A. Prediction of ovulation using a dipstick sensitive to urinary luteinising hormone. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1988; 15: 5–8.
24. Freundl G, Bremme M, Frank-Herrmann P, Baur S, Godehardt E, Sottong U. The CUE Fertility Monitor compared to ultrasound and LH peak measurements for fertile time ovulation detection. *Adv Contracept* 1996; 12: 111–21.



**Dr. med. Kay-Thomas Moeller**

Geboren 1959 in Oldenburg (D), Medizinstudium 1980–1986 in Hannover und Göttingen. Promotion 1990. 1991 Facharzt für Anästhesiologie (Ausbildung in Wolfsburg und Wolfenbüttel), Zusatzbezeichnung Rettungsmedizin; 1999 Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe (Ausbildung in Braunschweig, Hamburg und Gifhorn). Endokrinologische Ausbildung in Hamburg, Erlangen und Düsseldorf. Ab 1.4.2003 an der neuen Klinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck (Leiter: Univ.-Prof. Dr. L. Wildt).

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)