

1. Zusammenfassung

Die Endometriose stellt derzeit eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter dar. Sie ist charakterisiert durch das Vorkommen von funktionsfähigem, Endometrium-ähnlichem Gewebe außerhalb der physiologischen Schleimhautauskleidung der Gebärmutter, welches während der Menstruation retrograd durch die Tuben in die Peritonealhöhle gelangt. Bei der Endometriose handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die aufgrund ihrer unspezifischen Symptomatik häufig erst spät erkannt wird. Typische Symptome sind z.B. chronische, zyklusabhängige Unterbauchschmerzen. Weiterhin weisen erkrankte Patientinnen eine erhöhte Infertilitätsrate auf.

Da eine ausreichende Blutzufuhr notwendig ist, um eine adäquate Nährstoff- und Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, ist die Entwicklung neuer Blutgefäße, d.h. die Angiogenese, eine essentielle Voraussetzung für das Langzeitüberleben des endometrialen Gewebes an ektopter Stelle. Somit könnte eine anti-angiogene Therapie, wie sie bereits in der Onkologie zum Einsatz kommt, eine mögliche Behandlungsstrategie bei Endometriose-Patientinnen darstellen.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, die Nahrungsmittelkomponenten Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG), Glycin und Genistein bezüglich ihrer anti-angiogenen Wirksamkeit in der Therapie der Endometriose zu analysieren. Hierzu wurde ein tierexperimentelles Endometriosemodell am Syrischen Goldhamster eingesetzt. Um zu klären, ob die untersuchten Substanzen selektiv auf endometriales Gewebe wirken, wurde zusätzlich analysiert, ob die Substanzen auch die Angiogenese und Vaskularisierung transplanteder ovarieller Follikel beeinflussen.

Zu diesem Zweck wurden Endometriumfragmente und ovarielle Follikel aus Syrischen Goldhamstern isoliert und in eine Rückenhautkammer transplantiert. Mittels intravitaler Fluoreszenzmikroskopie war es auf diese Weise möglich, in vivo die

Angiogenese innerhalb der sich entwickelnden Endometrioseherde und ovariellen Follikel über einen 14-tägigen Zeitraum repetitiv zu analysieren.

In einem ersten Studienabschnitt wurde die anti-angiogene Wirkung des Polyphenols EGCG untersucht. Es zeigte sich, dass EGCG die Angiogenese in Endometrioseherden hemmt und zu einem Abfall der Blutperfusion innerhalb der Herde führt. Zudem zeigte sich bei der histologischen Untersuchung eine Regression der Endometrioseherde. Des Weiteren bewirkte EGCG eine Reduktion der Expression des Wachstumsfaktors Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in eutopem Endometrium und eine Veränderung der Östrogen (E₂)-induzierten Aktivierung, Proliferation und VEGF-Expression endometrialer Zellen *in vitro*. Da bei der Untersuchung ovarieller Follikel keine Beeinträchtigung der Vaskularisierung festgestellt werden konnte, ist anzunehmen, dass EGCG selektiv auf ektopes Endometriumgewebe wirkt. Dieser Inhaltsstoff des Grünen Tees könnte daher zukünftig einen vielversprechenden Wirkstoff für die Therapie der Endometriose darstellen.

Im zweiten Studienabschnitt der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der nicht-essentiellen Aminosäure Glycin auf die Angiogenese in Endometrioseherden und ovariellen Follikeln analysiert. Dabei zeigte sich, dass Glycin die Entwicklung neuer Blutgefäße weder in transplantiertem Endometrium noch in ovariellen Follikeln beeinträchtigt. Entsprechend wiesen die untersuchten Tiere auch eine normale reproduktive Funktion auf. Interessanterweise wurde aber unter Glycin-Therapie durch eine verminderte Expression von Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) die Apoptose in endometrialem und ovariellem Gewebe inhibiert. Diese Wirkung könnte bei fertilitätserhaltenden Techniken von Vorteil sein, bei denen ovarielles Gewebe kryokonserviert und in Patientinnen transplantiert wird, deren gonadale Funktion durch verschiedene Erkrankungen bzw. Radio- oder Chemotherapie in Mitleidenschaft gezogen wurde.

Im letzten Studienabschnitt der Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Isoflavon Genistein weder die Blutgefäßentwicklung noch die Blutperfusion in Endometrioseherden und ovariellen Follikeln inhibiert. Demzufolge könnte Genistein als selektiver Inhibitor pathologischer Angiogenese bestimmter Tumorarten eingesetzt

werden, ohne jedoch die physiologische Blutgefäßentwicklung innerhalb der weiblichen Reproduktionsorgane negativ zu beeinflussen.

Zusammengefasst wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmalig in einem tierexperimentellen Modell parallel die Angiogenese von Endometrioseherden und ovariellen Follikeln untersucht. Es wurden im Hinblick auf die zukünftige Entwicklung neuer anti-angiogener Therapiestrategien für die Endometriose vielversprechende Erkenntnisse über die anti-angiogene Wirksamkeit von Nahrungsmittelkomponenten gewonnen. So könnte EGCG aufgrund seiner Wirkung auf ektopes Endometriumgewebe in der Therapie der Endometriose dazu eingesetzt werden, die Ausbildung neuer Herde zu verhindern. Da Glycin und Genistein die Angiogenese in Endometrium und ovariellen Follikeln nicht beeinflussen, könnten sie als selektive Inhibitoren der pathologischen Angiogenese bei Entzündungsprozessen und der Entstehung bestimmter Tumoren verwendet werden, ohne ernsthafte Nebenwirkungen innerhalb des weiblichen Reproduktionstraktes zu verursachen.