

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

OBRUCA A, FISCHL F, HUBER JC

*GnRH - Gonadotropin Releasing Hormon: Mechanismen und
therapeutische Anwendung in der assistierten Reproduktion*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 1998; 8 (2) (Ausgabe für
Österreich), 28-33*

Homepage:

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



GNRH – GONADOTROPIN RELEASING HORMON: MECHANISMEN UND THERAPEUTISCHE ANWENDUNG IN DER ASSISTIERTEN REPRODUKTION

GNRH –
GONADOTROPIN
RELEASING
HORMON

Summary

An important part of successful in-vitro fertilization is a sufficient controlled ovarian hyperstimulation (COH). The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist together with gonadotropins for ovarian stimulation was first reported 1984. It was suggested that these regimes might improve follicular response and fertilization rate. Today there are three protocols of GnRH agonist administration widely used. The „long“ protocol involves initiation of GnRH agonist analogs either in the mid-luteal phase on the preceding menstruation cycle or in the early follicular phase of the treatment cycle. When ovarian suppression is confirmed gonadotropin therapy is commenced. The „ultrashort“ and

„short“ protocols utilize the initial stimulatory effect (called „flare up“ effect) of the GnRH agonist on pituitary gonadotropin release and the consequent stimulation of follicular growth. To achieve this effect the GnRH agonist is administered concomitantly with gonadotropins at the start of the treatment cycle. In the short protocol the GnRH agonist is continued until the day of ovulation induction, while in the ultrashort protocol the GnRH agonist is administered only for 3 to 4 days.

GnRH agonist have been confirmed as an important factor in the simplification of ovarian stimulation and improve the success of stimulation especially in patients with endocrinology disorder (i.e. PCO) or in „poor responders“.

len, die die größte Implantationswahrscheinlichkeit bieten. Andererseits benötigen moderne Mikromanipulationstechniken wie MESA oder TESE/ICSI eine größere Anzahl Eizellen, um eine Fertilisierung zu gewährleisten. Nicht zu vergessen sind die immer besseren Erfolge mit kryokonservierten Embryonen, so daß die Schwangerschaftsrate pro stimuliertem Zyklus mit der Anzahl der gewonnenen Eizellen und damit mit der Anzahl der möglichen Embryotransfers steigt.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Einführung der Gonadotropinreleasinghormon (GnRH) Agonisten konnte eine Verbesserung der ovariellen Stimulationen, insbesondere bei Patienten mit einer Hormonstörung (z. B.: PCO) oder mit ovarieller Insuffizienz („poor responder“) erreicht werden. Derzeit kommen im Rahmen der In-vitro Fertilisation (IVF) 3 verschiedene Protokolle zur Anwendung. Beim langen Protokoll beginnt die GnRH Agonist-Verabreichung entweder in der Mitte der Lutealphase des Vorzyklus oder aber in der frühen Follikelphase des Behandlungszyklus. Die eigentliche Stimulation mittels Gonadotropinen beginnt erst, nachdem die hypophysäre Suppression feststeht. Im Unterschied dazu nützt das kurze und das ultrakurze Protokoll den kurzzeitig stimulierenden Effekt der GnRH Agoni-

sten aus. Deswegen beginnt die Gonadotropingabe bereits kurze Zeit nach Stimulationsbeginn. Die GnRH Agonist-Therapie dauert beim ultrakurzen Protokoll nur 3 bis 4 Tage, beim kurzen Protokoll bis zur Ovulationsinduktion. Den besseren Stimulationseffekt durch GnRH-Stimulationsprotokolle erkaufte man mit einem erhöhten Risiko eines ovariellen Hyperstimulations-syndroms, das vor allem jüngere Patientinnen trifft.

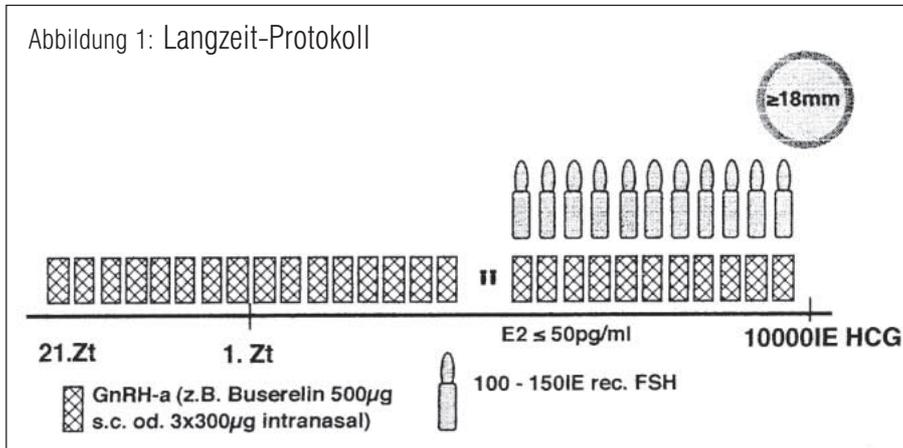
EINLEITUNG

Eine ausreichende ovarielle Stimulation ist ein wesentlicher Bestandteil einer erfolgreichen In-vitro Fertilisation. Der Benefit, möglichst viele Eizellen zur Verfügung zu haben, besteht einerseits darin, aufgrund morphologischer Parameter, wie z. B. dem Eizellscore, die Embryonen für den Embryotransfer auszuwäh-

PHYSIOLOGIE DES ZYKLUS

Durch pulsatile elektrische Potentiale des ZNS erfolgt die Neurosekretion von Gonadotropinreleasinghormon aus dem Hypothalamus zum Hypophysenvorderlappen, wobei es alle 60–120 min zu einer GnRH-Freisetzung kommt.

Das Gonadotropinreleasinghormon, ist ein Peptidhormon, genaugenommen ein Dekapeptid, und bewirkt die Synthese und Freisetzung von LH und FSH aus dem Hypophysenvorderlappen. Die stimulierende Wirkung von GnRH erfolgt in 3 aufeinanderfolgenden Schritten [1]. Innerhalb weniger Sekunden nach Bindung des Peptids an den Rezeptor erfolgt ein massiver Kalziumeinstrom in die Zelle. Dies führt nach wenigen Minuten zur Freisetzung des gespeicherten FSH und LH [2]. Als weiterer Schritt erfolgt die Stimulation der Neusynthese von LH und FSH, sowie zusätzlich ein durch GnRH induzierter Anstieg der intrazellulären Konzentration von cAMP. Die Regulation der



Plasmaspiegel von LH und FSH während des Zyklus erfolgt über die Amplitude der GnRH-Freisetzung (Amplitudenmodulation) und zur Feinregulation über die Modulation der Sekretionsfrequenz (Frequenzmodulation). Das Verständnis des Steuermechanismus von GnRH ist wichtig für die Überlegungen des therapeutischen Einsatzes in der Stimulationstherapie.

Das Muster der pulsatilen Gonadotropinsekretion weist zyklische Veränderungen auf, die als Folge der Rückkoppelungsmechanismen von Östradiol und Progesteron auf die hypothalamisch-hypophysäre Einheit zu sehen sind. Frequenz und Amplitude von LH steigen bis zum 6. Zyklustag an, erreichen ein Plateau und sinken mit Erscheinen des dominanten Follikels und Anstieg von Östradiol etwas ab, um zur Zyklusmitte abrupt anzusteigen. Während der Lutealphase kommt es zu einer allmählichen Verlangsamung. Hierbei hat Progesteron eine dämpfende Wirkung auf den hypothalamischen Pulsgenerator.

Fehlfunktionen, die unter dem Begriff der „hypothalamischen

Ovarialinsuffizienz“ subsumiert werden, weisen mehr oder weniger starke Einschränkungen der Pulsatilität auf, die dann dem Sekretionsmuster der Präpubertät entspricht. Abklärung bietet der Clomiphentest (Aufheben des negativen Östrogenfeedback auf den Hypothalamus) oder der GnRH-Test (Anstieg des LH-Spiegels im Blut um das 3–5fache nach GnRH-Gabe) [3]. Bei positivem GnRH-Test läßt sich durch pulsatile Substitution mit exogenem GnRH bei Patienten mit hypothalamischer Amenorrhoe eine Ovulation erzielen und der Zyklus normalisieren [4]. Dabei werden mittels einer Hormonpumpe alle 90 Minuten 5–20 µg GnRH i.v. oder s.c. abgegeben. Die Halbwertszeit im Plasma für GnRH beträgt 4 Minuten, der enzymatische Abbau erfolgt mittels Peptidasen durch die Spaltung zwischen C-6 und C-7. Durch Modifikation des Dekapeptids an Position 6 und/oder 10 ist es gelungen, die Wirksamkeit und die Wirkungsdauer erheblich zu steigern. Durch Austausch des Glycin mit einer D-Serin-Aminosäure mit einer Tertiärbutylgruppe erhält man das Buserelin und erreicht eine ca. 100-fache Wirkungssteigerung.

Die Anwendung solcher GnRH-Analoga (GnRHa) kann intranasal, subkutan, intramuskulär, täglich oder als Depot alle 4 Wochen erfolgen [5]. Direkt nach Verabreichung des Agonisten kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von FSH und LH („flare-up“-Effekt). Bereits wenige Tage später kommt es jedoch zu einer Desensibilisierung und Downregulation des Rezeptors, so daß nach ca. 2 Wochen mit einer Blockade der Hypophyse gerechnet werden kann. Dieses Phänomen nützt man nicht nur bei östrogenabhängigen Erkrankungen, wie Endometriose, Uterus myomatosis oder Mammakarzinom, sondern auch im Rahmen der Assiierten Reproduktion.

Dabei sind die Hauptindikationen der vorzeitige LH-Anstieg mit Luteinisierung der Follikel unter der ovariellen Stimulation, erhöhte basale LH- und FSH-Werte in der Follikelphase, das polyzystische Ovarsyndrom (PCO) oder Patienten, die auf andere Stimulationsmethoden schlecht angesprochen haben („poor responder“).

Aufgrund der guten Steuerbarkeit von GnRHa-Stimulationschemata sowie guter Erfolge sind diese Stimulationen nicht mehr Schemen 2. Wahl, die speziellen Indikationen vorbehalten sind, sondern haben sich als Standard etabliert. 1994 waren bereits 76 % aller IVF-Stimulationen in Deutschland GnRHa-Protokolle [6].

Bei den GnRHa-Protokollen ist zwei Gruppen zu unterscheiden: Einerseits Stimulationen, die den „flare up“-Effekt und damit die

endogene Gonadotropinausschüttung ausnützen, im Sinne von kurzen und ultrakurzen Protokollen, andererseits lange Protokolle, die erst nach „Down-Regulation“ mit der Stimulation einsetzen [7].

LANGZEIT-PROTOKOLL

Die GnRH-Gabe (z. B. Buserelin 3 x 300 µg/Tag intranasal oder 1 x 300–500 µg/Tag s.c.) beginnt entweder zu Zyklusbeginn oder in der Mitte der Lutealphase (21. Zyklustag) (Abb. 1). Mit der Suppression der Hypophyse ist nach ca. 2–3 Wochen zu rechnen. Diese Entkoppelung von Hypothalamus und Hypophyse kann durch Östradiolwerte < 50 pg/ml verifiziert werden. Zusätzlich sollte eine Vaginosonographie durchgeführt werden, dabei sollte das Endometrium < 5 mm sein, und es sollten auch keine Zysten am Ovar vorhanden sein [8]. Erst dann kann die eigentliche Stimulation mit Gonadotropinen beginnen.

Bis vor kurzem waren ausschließlich urinaire Gonadotropine, hier vor allem das HMG (eine Mischung aus 75 IE FSH und 75 IE LH) im Einsatz. Durch Entwicklung neuer gentechnologischer Fertigungsmethoden kann heute rekombinantes FSH (50–75 IE) hergestellt werden.

Die tägliche Stimulation beginnt mit einer Anfangsdosis von 2 Ampullen. Diese Dosierung kann über die gesamte Stimulation beibehalten werden, oder in Abhängigkeit vom Stimulations-effekt nach 4–5 Tagen um jeweils eine Ampulle gesteigert

werden. Die Stimulation wird unter Ultraschallmonitoring solange fortgesetzt, bis der Leitfollikel ≥ 18 mm erreicht. Zusätzlich wird im US die Dicke (> 7 mm) und Textur („triple layer“) des Endometriums als Reifekriterium herangezogen. Erst dann kann 35 Stunden vor der geplanten Follikelpunktion die Ovulations-induktion mit 10.000 IE HCG erfolgen.

Kontroversiell diskutiert wird der Vorteil bei Beginn mit GnRHa in der Lutealphase. Einerseits erwartet man sich durch den „flare up“-Effekt eine günstige Beeinflussung des Follikelrecruitments und damit mehr Follikel, andererseits besteht die Gefahr, in eine inzipiente Schwangerschaft zu stimulieren. Dabei muß erwähnt werden, daß bisher publizierte Daten kein erhöhtes Risiko für diese Schwangerschaften beschreiben [9]. Demgegenüber sind aber bei einer kürzlich präsentierten Metaanalyse keine Unterschiede in der Schwangerschaftsrate in Korrelation zum GnRHa Beginn gefunden worden [10].

KURZES PROTOKOLL

Die Verwendung des Kurzprotokolls (Abb. 2) nutzt den endogenen LH/FSH-Anstieg am Anfang der GnRHa-Stimulation aus („flare up“-Effekt). GnRHa wird vom 1. Zyklustag an in einer Dosierung von z. B. 3 x 300 µg/Tag Buserelin intranasal oder 1 x 500 µg/Tag s.c. kontinuierlich bis zum Tag der Ovulationsinduktion verabreicht. Die Gonadotropinstimulation beginnt jedoch am 3. Zyklustag [11]. Dosierung und Monitoring erfolgt ident wie beim Langprotokoll.

ULTRAKURZES PROTOKOLL

Das ultrakurze Protokoll (Abb. 3) nützt ausschließlich den „flare up“-Effekt. GnRHa wird von Zyklusbeginn an ausschließlich für 3–5 Tage verabreicht, die Gonadotropinstimulation erfolgt ab dem 2. oder 3. Zyklustag [12].

Eine zusätzliche Möglichkeit der Optimierung und der besseren

Abbildung 2: Kurzes Protokoll

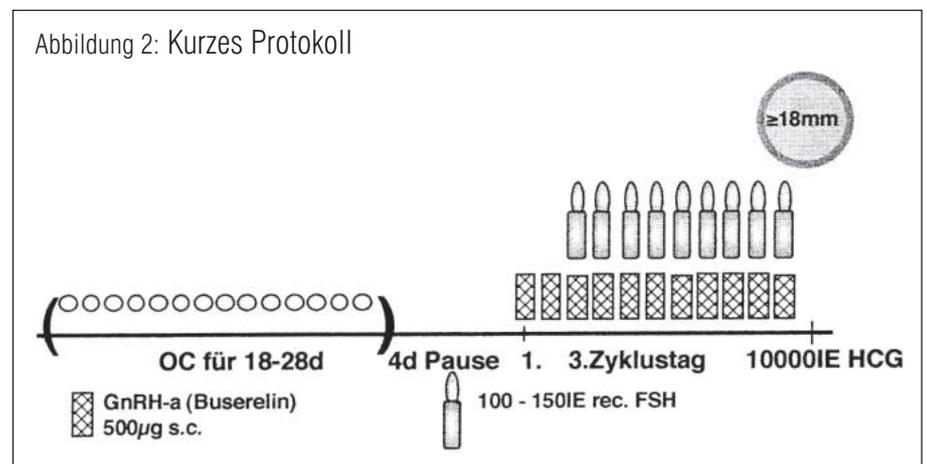
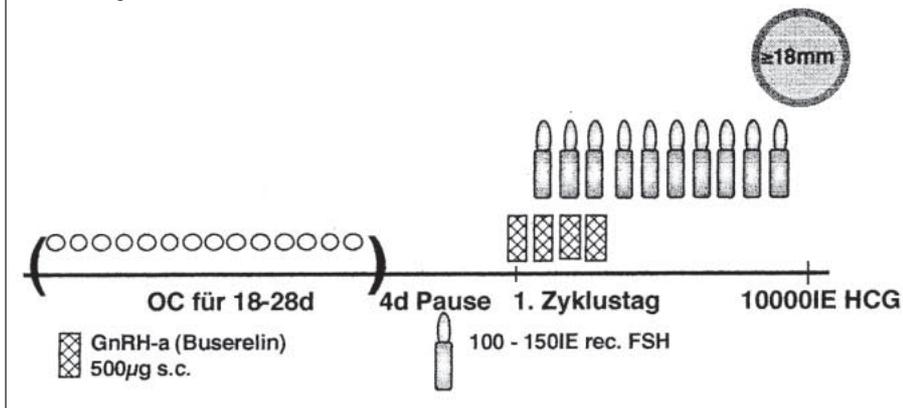


Abbildung 3: Ultrakurzes Protokoll



Steuerbarkeit des Kurz- und des Ultrakurzprotokolls besteht in der Vorbehandlung mit einem oralen Kontrazeptivum (Abb. 2 + 3). Durch einen Vorzyklus mit einer Einphasenpille anschließend 4 Tagen pillenfreien Intervall und dann Stimulationsbeginn besteht einerseits die Möglichkeit des Terminisierens an einen wählbaren Wochentag, andererseits ist die Gefahr des vorzeitigen LH-Anstiegs insbesondere beim Ultrakurzprotokoll reduziert. Dieser vorzeitige LH-Anstieg wird oft als Argument für die Überlegenheit des langen Protokolls gebracht. Jüngst publizierte Daten zeigen zwar je nach Autor eine erhöhte Schwangerschaftsrate beim langen Protokoll [13], eine rezente Metaanalyse konnte für das ultrakurze Protokoll jedoch weder eine erhöhte Absetzrate, noch eine schlechtere Schwangerschaftsrate nachweisen [14].

Die hypophysäre Suppression ist weniger von der Art des GnRH-Analogons als vielmehr von der Applikationsdauer und Dosierung abhängig. In zahlreichen Studien wird insbesondere die Depotform mit der täglichen

Applikation verglichen. Filicori et al. [15] zeigten in einem Vergleich von Buserelin (300 µg s.c. alle 12 h), Goserelin (3,6 mg s.c. alle 28 d), Leuprorelin (3,75 mg, i.m. alle 28 d) und Triptorelin (3,75 mg i.m. alle 28 d), daß alle verglichenen Analoga LH auch längerfristig (nach 3 Monaten) suffizient unterdrücken können. Im Unterschied dazu stiegen die FSH-Werte und E2-Werte als Zeichen der Ovarfunktion bei den Depotpräparaten vor allem im 3. Anwendungszyklus teilweise an. Diese ungenügende Steuerbarkeit ist auch der Grund, warum wir bei der IVF-Stimulation die aufwendigere tägliche Applikation bevorzugen.

Der Einfluß von Depotpräparaten periovulatorisch sowie in der Implantationsphase ist noch nicht restlos geklärt. Obwohl erfahrungsgemäß die intranasale Applikation vom Patienten als am angenehmsten empfunden wird, versuchen wir Patienten mit guter Compliance zur täglichen Selbstapplikation s.c. zu überzeugen, da die intranasale Resorption nicht gleichmäßig ist, und sich schon durch einen Schnupfen stark vermindert.

UNTERSTÜTZUNG DER LUTEALPHASE

Alle Stimulationsprotokolle mit GnRH_a verursachen eine mehr oder weniger ausgeprägte Lutealinsuffizienz. Deshalb ist eine Unterstützung der Lutealphase wesentlich für die Implantation. Standardmäßig verabreichen wir 5000 IE HCG am Tag des Embryotransfers und anschließend 1500 IE HCG insgesamt 3 mal jeden 2. Tag. Alternativ dazu kann man insbesondere bei drohendem oder manifestem ovariellen Hyperstimulationssyndrom Progesteron als 400 mg Vaginalovula, 3 x 10 mg Hydroxyprogesteron p.o., oder 50–100 mg Progesteron i.m. durch 14 Tage verabreichen.

DISKUSSION

Zusammenfassend bieten Stimulationsprotokolle mit GnRH-Analoga sicher einen besseren Stimulationseffekt, vor allem bezogen auf Follikel und Eizellanzahl. Patienten mit einer Hormonstörung (PCO) oder mit ovarieller Insuffizienz („poor responder“) profitieren am meisten. Der therapeutische Ansatz beim polyzystischen Ovarsyndrom (PCO) erfolgt über Senkung der erhöhten LH/FSH-Ratio und anschließender FSH-Stimulation und ist deswegen erfolgversprechender als eine alleinige low dose FSH-Therapie.

Als Nachteil darf man sicher nicht das vermehrte Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) außer

acht lassen. Diese massive zystische Vergrößerung der Ovarien mit Flüssigkeitsshift in das 3. Kompartiment als Folge einer vermehrten VEGF-, Zytokin- und Renin-Ausschüttung gilt je nach Schweregrad als ernstzunehmende bis lebensbedrohliche Komplikation.

Zusätzlich soll in einer Zeit begrenzter finanzieller Ressourcen nicht unerwähnt bleiben, daß durch die längere Stimulationsdauer auch erhöhte Kosten für die Stimulation auftreten.

Literatur

1. Conn P M, Marian J, McMillan M, Stern J, Deloris R, Hamby M, Pena A, Grant E. Gonadotropin-releasing hormone action in the pituitary: a three step mechanism. *Endocrine Rev* 1981; 2: 174–85.
2. Naor Z. Signal transduction mechanisms of Ca^{2+} mobilizing hormones. The case of gonadotropin-releasing hormone. *Endocrine Rev* 1990; 11: 326.
3. Leyendecker G, Wildt L, Ploz EJ. Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz. *Gynäkologe* 1981; 14: 84–103.
4. Leyendecker G, Wildt L. Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of GnRH in women with hypothalamic amenorrhea. *J Reprod Fertil* 1983; 69: 397–409.
5. Nestor JJ, Ho TL, Simpson RA, Horner BL, Jones GH, Necrae GJ, Vickery BH. Synthesis and biological activity of some very hydrophobic superagonist analogues of luteinizing hormone releasing hormone. *J Med Chem* 1982; 25: 795–801.
6. Deutsches IVF Register, IX Treffen deutschsprachiger IVF Gruppen 1994.
7. Filicori M, Flamigni C. Ovulation induction update 1998. In: *The Pro-*



Dr. Andreas Obruca

Geboren 1967 in Wien, Medizinstudium Universität Wien, Promotion 1992. Anschließend Lehrpraxis und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Sterilitätsbetreuung Wien (Leiter Prof. Dr. W. Feichtinger). Seit 1994 Universitätsassistent an der Universitätsfrauenklinik Wien, Abteilung für gyn. Endokrinologie und Sterilitätsbetreuung (Leiter Prof. DDr. J. Huber). Wissenschaftlicher Schwerpunkt im Bereich der Sterilitätsbehandlung (1993/94 erste erfolgreiche ICSI im deutschen Sprachraum).

Korrespondenzadresse:

Dr. Andreas Obruca
Universitäts-Frauenklinik Wien
Abt. f. gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

ceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction Bologna. The Parthenon Publishing Group Inc, New York, 1998; 75–95.

8. Feldberg D, Ashkenazi J, Dicker D, Yeshaya Y, Goldmann CA. Ovarian cyst formation: a complication of gonadotropin-releasing hormone analog administration. *Fertil Steril* 1987; 51: 42–5.
9. Chang SY, Soong YK. Unexpected pregnancies exposed to leuprolide acetate administered after the mid-luteal phase for ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1995; 10: 204–6.
10. Daya S. Optimal protocol for gonadotropin releasing hormone agonist use in ovarian stimulation. 10th World Congress on IVF and AC, Vancouver 1997; 405–10.
11. Frydman R, Parneix I, Belaish-Allart JC et al. LHRH agonists in IVF: different methods of utilization and comparison with previous ovulation stimulation treatments. *Hum Reprod* 1988; 3: 559–61.
12. Tan SL, Macconochie N, Doyle P. Cumulative conception and live-birth

rates after in vitro fertilization with and without the use of long, short and ultrashort regimes of the GnRH agonist buserelin. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 513–20.

13. Daya S. Optimal protocol for gonadotropin releasing hormone agonist use in ovarian stimulation. Presented at 10th World Congress on In vitro Fertilization and Assisted Conception, Vancouver 1997; 405–10.

14. Bhattacharya S, Templeton A. A systematic review of the long protocol versus the short protocol of GnRH administration for in-vitro fertilization cycles. *Proceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction Bologna 1997 (Update 1998)*; 12: 83–9.

15. Filicori M, Flamigni C, Cognigni G, Dellai P, Arnone R, Falbo A, Capelli M. Comparison of the suppressive capacity of different depot gonadotropin-releasing hormone analogs in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 130–3.

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](#)