

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

SOMMERGRUBER M, EBNER T, HARTL J, TEWS G, YAMAN C
*Endokrinologische Grundlagen der Stimulationstherapie unter
besonderer Berücksichtigung der Rolle des Luteinisierenden
Hormons (LH)*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (3) (Ausgabe
für Österreich), 52-54*

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



ENDOKRINOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER STIMULATIONSTHERAPIE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER ROLLE DES LUTEINISIERENDEN HORMONS (LH)

THEORIE

Die hormonelle Kontrolle der ovariellen Funktion durch Gonadotropine spielt eine Schlüsselrolle im physiologischen Prozeß des Wachstums und der Differenzierung von Follikeln. Bezugnehmend auf das „two cell – two gonadotrophin“ Modell sind sowohl Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) als auch Luteinisierendes Hormon (LH) dafür erforderlich [1]. Der dadurch gesteuerte Steroidoutput reflektiert wiederum direkt den biologischen Effekt der Gonadotropine am Ovar.

In den letzten zehn Jahren konnte der Effekt von FSH und LH auf die folliculäre Entwicklung besser definiert werden, besonders durch klinische Daten, die man von „assisted reproductive techniques“ (ART) Zyklen im Rahmen von „Gonadotrophin releasing Hormon“ (GnRH) Analoga-Protokollen erhielt. In jüngster Zeit ist durch die Einführung der GnRH-Antagonisten, zur Verhinderung des frühzeitigen LH-Peak, die Möglichkeit eines neuen Modells der differenzierteren Bestimmung der Wechselwirkung der Rolle von FSH und LH gegeben.

Es ist mittlerweile eindeutig belegt, daß *FSH* die tragende Rolle im Rekrutierungs-, Selektions- und Dominanzprozeß während der gesamten Follikelphase spielt [2]. FSH hat einerseits einen trophischen Effekt auf die Granulosazellen und ist damit in die Rekrutierung der Kohorte in der frühen Follikelphase involviert; andererseits stimuliert FSH die Transkription verschiedener Gene in den Granulosazellen, welche zur Synthese von Proteinen, wie Aromatase, Inhibin und dem LH-Rezeptor führt, dessen Expression die Follikeldifferenzierung reflektiert.

Obwohl die frühe Phase der Follikulogenese nicht primär und allein vom FSH abhängt (auch Patienten mit

ausgeprägtem chronischem FSH-Mangel können Antrum-Follikel in ihrem Ovar aufweisen), mehrten sich die Beweise, daß FSH seinen Beitrag zum Wachstum und/oder Überleben der präantralen Follikel leistet. So konnten FSH-Bindungsstellen in Primärfollikel nachgewiesen werden, weiters konnte in Kulturen von menschlichen präantralen Follikel, gewonnen mittels Cortextbiopsien, durch FSH-Zusatz die Proportion an atretischen Follikeln reduziert werden [3].

Während der folgenden Stadien der Follikelentwicklung ist eine bestimmte Menge an zirkulierendem FSH (FSH threshold) notwendig, um ein Follikelwachstum zu initiieren. Diese ist nicht für alle Follikel der Kohorte identisch, daher muß sich die FSH-Unterstützung zur Induzierung eines multifollikulären Wachstums an den am wenigsten FSH-sensitiven Follikel orientieren [4]. Weiters ist das FSH in einem zweiten Aspekt in das Konzept der Follikulogenese eingebunden, dem FSH-Fenster [5]. Dies bedeutet, daß das Follikelwachstum solange beibehalten wird, als der FSH-Spiegel über der Follikelschwelle liegt. Wenn also die FSH-Konzentration über dem Schwellwert des dominanten Follikel gehalten wird, öffnet sich damit das Fenster bis zu den Endstadien der Follikelentwicklung – eine grundlegende Komponente für die „controlled ovarian hyperstimulation“ (COH).

Klinisch relevante Störungen der Ovulation sind in einem ausgeprägten FSH-Defizit (i.e. hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz) oder einem Defekt der FSH-Interaktion (i.e. polycystisches Ovar Syndrom, PCOS) begründet. Die Anovulation beim PCOS kann wahrscheinlich ursächlich auf eine Akzeleration der LH-unterstützten Granulosazelldifferenzierung und einem daraus resultierenden prämaturnen Arrest des Follikelwachstums zurückgeführt werden. Therapeutisch steigende FSH-Spiegel können daher die Ent-

wicklung einer gesunden Kohorte kleiner Follikel fördern, die die Blockade, bedingt durch die gesteigerte LH-Aktion, überwinden [6].

Östradiol, als Hauptprodukt der Granulosazellen, übt wiederum gemeinsam mit Inhibin einen kontrollierenden Effekt auf die FSH-Sekretion aus. In einem experimentellen Protokoll an einem Normalkollektiv konnte nachgewiesen werden, daß bei künstlich hochgehaltenem lutealem Östradiol der FSH-Spiegel nur dann anstieg, wenn der Östradiolspiegel sank – dies unabhängig von den Inhibinwerten [7]. Während der Follikelphase steigt der Östradiolspiegel exponentiell. Auf das Follikelwachstum selbst scheint Östradiol keinen Einfluß zu haben, da seit der Verwendung des rekombinanten FSH (rFSH) auch bei Frauen mit inaktiver Hypophyse trotz inadäquatem Anstieg des Östradiolspiegels ein adäquates Follikelwachstum nachzuweisen war. LH-Spiegel sind daher offensichtlich sowohl bei diesen Frauen als auch im Normalkollektiv notwendig, dies um so mehr, als die Verwendung von rekombinantem LH (rLH) einen dosisabhängigen Anstieg der Östradiolsekretion ermöglicht und den Effekt von FSH auf das Follikelwachstum verstärkt [9]. Ob die positiven Effekte von LH auf die Follikel/Oozytenreifung hauptsächlich auf die Steigerung der Steroidproduktion zurückzuführen sind, bleibt weiterhin unklar. Östradiol ist letztendlich nicht für das Follikelwachstum, sondern für die Endometriumproliferation als Vorbereitung für die Implantation verantwortlich.

Die Rolle des *LH* bezüglich der Follikulogenese variiert je nach Stadium der Follikelentwicklung. Einerseits sichert LH die Androgenproduktion während der gesamten Follikelphase. Die Androgene wiederum sind in die Follikelentwicklung über zwei Wege involviert:

- Erstens über die direkte Wirkung an den Granulosazellen, welche Androgenrezeptoren (AR) exprimieren. AR sind in der folliculären Entwicklung so reguliert, daß sie während dieser in ihrer Anzahl abnehmen, um reife Granulosazellen vom inhibitorischen Effekt der Androgene auf die Aromatase-Aktivität zu schützen. Umgekehrt ist es wahrscheinlich, daß Androgene das Follikelwachstum des Primaten in den Frühstadien der Follikulogenese inklusive der Follikelrekrutierung lenken [9].
- Zusätzlich zu ihrem spezifischen Effekt arbeiten Androgene als Substrat für die Aromatase und tragen zur Produktion der Östrogene durch die Granulosazellen bei. Östrogenrezeptoren konnten in Eizellen von Primaten identifiziert werden und es ist wahrscheinlich, daß autokrine und parakrine Aktivitäten der Östrogene auf der Ebene der Follikel/Oozyten-Einheit existieren.

Andererseits nimmt LH direkt an der Kontrolle der Granulosazellfunktion durch spezifische Rezeptoren teil, die sich in Abhängigkeit der FSH-induzierten Zelldifferenzierung präsentieren. In vitro-Studien haben gezeigt, daß LH zwar eine dosisabhängige Proteinsynthese ermöglicht (Aromatase!), der Effekt auf die Zellproliferation jedoch als negativ einzustufen ist, zumindest in hohen Konzentrationen [10].

Wie bereits oben erwähnt, ist bei Patientinnen mit hypogonadotropem Hypogonadismus mit alleiniger FSH-Stimulation zwar ein adäquates Follikelwachstum zu erzielen, aber sowohl die Östrogenproduktion als auch die Fertilisationsrate bleiben deutlich hinter den Erwartungen zurück. Diese Beobachtung unterstreicht die Tatsache, daß eine minimale Menge – definiert als „LH threshold“ – für das Erreichen einer Schwangerschaft unumgänglich ist.

Hohe endogene LH-Konzentrationen gehen öfter mit einer erhöhten Inzidenz an Infertilität und Aborten

einher [11, 12]. In einem Oozyten/Donor-Programm konnte durch endogen erhöhtes LH eine negative Wirkung auf das Endometrium nachgewiesen werden [13]. Die Effekte des LH sind – wie oben angeführt – in vitro dosisabhängig: eine niedrige Dosierung von LH verstärkt die Steroidproduktion, eine hohe Dosis induziert die Progesteronsynthese. Daraus folgt, daß es, wenn der LH-Spiegel in der späten Follikelphase einen bestimmten Grenzwert übersteigt (LH ceiling), zur Arretierung des Follikelwachstums und zur Reduktion der Oozytenfertilisierung sowie zur prämaternen Luteinisierung der Granulosazellen kommen kann. Gleichzeitig kommt es zu einem inhibitorischen Effekt auf das Zellwachstum [14].

KLINIK

In der klinischen Praxis ist und bleibt es eine Herausforderung, die adäquate LH-Dosis für eine komplette Follikelentwicklung und Oozytenmaturation zu finden.

Eine Metaanalyse belegt eine niedrigere klinische Schwangerschaftsrate unter Verwendung von humanem Menopausen-Gonadotropin (hMG) versus humanem FSH (hFSH) in IVF-Zyklen mit und ohne Applikation von GnRH-Analoga, wobei die Signifikanz ohne GnRH-Analoga-Applikation deutlich größer ist [15].

Bis jetzt gibt es keinen klaren klinischen Beweis, daß Frauen mit chronischer Anovulation von Gonadotro-

pinen, die frei von LH-Aktivität sind, profitieren. Der größte Vorteil der Therapie von PCOS-Patientinnen mit urinärem FSH (uFSH) gegenüber hMG liegt in der besseren Vermeidbarkeit des ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS), jedoch nur im Kollektiv ohne GnRH-Analoga-Zusatz. Mit GnRH-Analoga scheint die Rate an OHSS in beiden Gruppen höher und ohne signifikanten Unterschied zu sein [16].

Bei der Gruppe der Frauen mit hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz besteht aufgrund des zu erwartenden Östradioldefizits eine Notwendigkeit zur Therapie mit Gonadotropinen, die eine LH-Aktivität aufweisen.

Weiters gibt es Patientinnen, die auf die Therapie mit GnRH-Analoga mit einer verstärkten LH-Suppression reagieren und die residuale LH-Sekretion daher nicht in der Lage ist, eine entsprechende Östradiolsekretion zu sichern. Entsprechende Studien, die auf der Bestimmung des LH-Wertes nach „down regulation“ (LH < 0,5 IU/l) basierten, konnten nur einen Trend, jedoch keine Signifikanz in bezug auf den reduzierten Östradiolwert zum Zeitpunkt der HCG-Applikation und geringere Anzahl an Oozyten bzw. Embryos zeigen [17]. Diese Daten beweisen die Unmöglichkeit, jenes Patientinnenkollektiv zu rekrutieren, das eine LH-Unterstützung bei der ovariellen Stimulation benötigen würde. Eine andere Möglichkeit ist die Bestimmung des Östradiol/Oozytenkoeffizienten, ein Ansatz, der sich auf die Beobachtung bei Frauen mit hypogonadotropem Hypogonadismus stützt, daß nämlich

Tabelle 1: Vergleich rFSH/hHMG (Menapur), LFK Linz

Zyklen/8 Monate		441			
Zyklen rFSH / hHMG		139	304		
SS-Rate/Punktion (%)		44 (31,7)	83 (27,3)		
Protokoll	Antagonist	Agonist (long protoc.)	Antagonist	Agonist (long protoc.)	
Zyklen	23	116	87	217	
SS-Rate (%)	7 (30,4)	37 (32)	22 (25,3)	61 (28,1)	

In allen Parametern konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede erhoben werden.

die Amplitude der Östradiolsekretion direkt der Dosis des verabreichten rLH entspricht [18]. Dabei konnte gezeigt werden, daß nur eine kleine Population (weniger als 6% der Patientinnen) von der Zufuhr von exogenem LH profitiert und daß die Messung der Plasmaspiegel des LH nach der „down regulation“ keinen praktischen Benefit zur Identifizierung dieser Subgruppe zeigt.

Schlußendlich ist durch die Einführung der Antagonisten in das Gebiet der ART-Therapie ein neues Modell in der Beurteilung des Bedarfs an LH notwendig geworden. Aufgrund der kompetitiven Hemmung des endogenen GnRHs auf der Rezeptorebene induziert der GnRH-Antagonist eine rasche und reversible Reduktion der LH-Sekretion, ohne mit der hypophysären Kompetenz langfristig zu interferieren. Die durch den Antagonisten induzierte hormonelle Situation ist daher leichter zu bestimmen, als die durch den Agonisten bewirkte. Es konnte im Rahmen einer Dosisfindungsstudie [19] gezeigt werden, daß die Plasma-LH-Konzentration

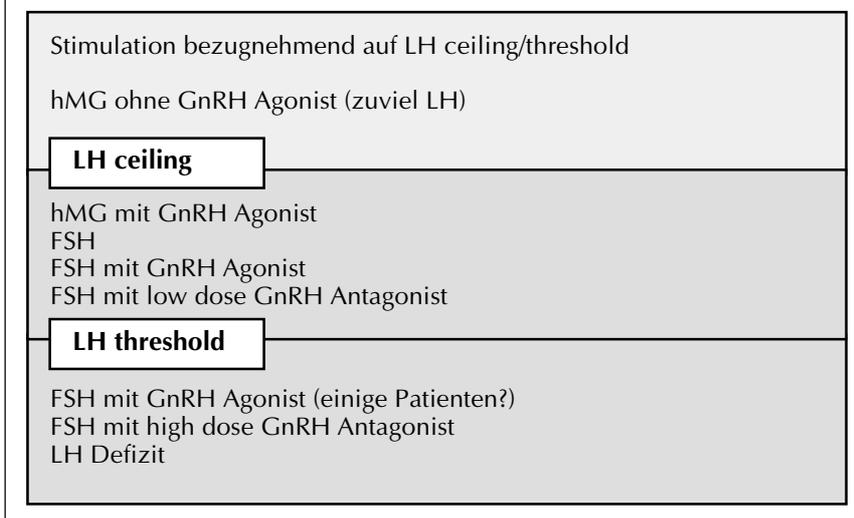
dosisabhängig nach Applikation von ORG 37462 (Ganirelix) abnahm; ein endogener LH-Anstieg konnte unabhängig von der angewandten Dosis ausgeschlossen werden. Weiters wurde gezeigt, daß die verbleibende endogene LH-Konzentration unter Therapie mit GnRH-Antagonisten ein kritisches Maß erreicht, wenn die Suppression der Hypophyse zu ausgeprägt ist. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Bestimmung der residualen LH-Konzentration eine Hilfestellung bieten kann, um eine Entscheidung bezüglich der LH-Applikation zu treffen.

Literatur:

- Short R. Steroids in the follicular fluid and the corpus luteum of the mare; a „two cell type“ theory of ovarian steroid synthesis. *J Endocrinol* 1962; 24: 59–63.
- Messinis IE, Templeton AA. The importance of follicle-stimulating hormone increase for folliculogenesis. *Hum Reprod* 1990; 5: 153–6.
- Wright CS et al. Effects of FSH and serum substitution on the in vitro growth and development of early human follicles. *Hum Reprod* 1999; 4: 1555–62.
- Brown J. Pituitary control of ovarian function-concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1978; 18: 47–54.

- Baird DT. A model for follicular selection and ovulation: lessons from superovulation. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 15–23.
- White DM. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome – an analysis in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3821–4.
- Le Nestour E. Role of estradiol in the rise in follicle-stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 439–42.
- The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH and FSH-deficient anovulatory women: a dose finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1507–14.
- Vendola KA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101: 2622–9.
- Yong EL. Hormonal regulation of the growth and steroidogenic function of human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 842–9.
- Stanger JD. Reduced in-vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 385–93.
- Regan L. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 1141–4.
- Ashkenazi J. Polycystic ovary syndrome patients as oocyte donors: the effect of ovarian stimulation protocol on the implantation rate of the recipient. *Fertil Steril* 1995; 64: 564–7.
- Hillier SG. Ovarian stimulation with recombinant gonadotrophins: LH as an adjunct to FSH. In: Jacobs HS (ed). *The New Frontier in Ovulation Induction*. Parthenon, Carnforth, UK, 1993; 39–47.
- Daya S. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001.
- Nugent D. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001.
- Westergaard LG. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down regulated normogonadotrophic women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1209–13.
- Loumaye E. Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in-vitro fertilization treatment outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 889–99.
- The Ganirelix dose-finding study group. A double blind randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998; 13: 3023–31.

Abbildung 1: Innerhalb des Intervalls zwischen LH-threshold und LH-ceiling ist die LH-Unterstützung ausreichend, die Steroidgenese zu sichern, ohne das Follikelwachstum negativ zu beeinflussen. Sowohl die Gonadotropine als auch die GnRH-Analoga modifizieren die Spiegel des zirkulierenden LH in der Art und Weise, daß sich die Plasmakonzentrationen zumeist innerhalb dieser Grenzen bewegen.



Korrespondenzadresse:
 OA Dr. Michael Sommergruber
 Landesfrauenklinik Linz
 A-4020 Linz, Lederergasse 27

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](#)