

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

JUST A, OBRUCA A

*Die ovarielle Stimulation und Ovulationsinduktion in der
Assistierten Reproduktion*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2002; 12 (4) (Ausgabe
für Schweiz), 14-16*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2002; 12 (4) (Ausgabe
für Österreich), 20-24*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

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

DIE OVARIELLE STIMULATION UND OVULATIONSINDUKTION IN DER ASSISTIERTEN REPRODUKTION

Im Jahre 1978 wurde mit der Geburt des ersten Kindes nach erfolgreicher in vitro-Fertilisation und anschließendem Embryotransfer eine neue Ära der Reproduktionsmedizin eingeleitet. Das Indikationsspektrum der Assistierten Reproduktion (ART) hat sich seither – vor allem durch die Einführung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) als eine Routinemethode – stark gewandelt und erweitert.

Der Arbeitsgruppe um Alan Trounson ist es zu verdanken, daß die in der Tiermedizin gewonnen Erkenntnisse um die Möglichkeit einer kontrollierten Überstimulation (COH) in den 80er Jahren den Einzug in die Humanmedizin gehalten haben. Eine suffizient kontrollierte ovarielle Überstimulation ist bis heute Grundlage für den Behandlungserfolg des Paares und ermöglicht die Gewinnung einer genügenden Anzahl von reifen Oozyten. Gleichzeitig werden indirekt z. B. nachfolgende labor-technische Schritte durch diese beeinflusst.

Die Etablierung der sequentiellen Medien, die eine qualitativ hochwertige Kultivierung von Embryonen bis zum Blastozystenstadium erst möglich gemacht haben, stellen hinsichtlich der multifollikulären Oozytenreifung und des Reifheitsgrades der Eizellen hohe Ansprüche an die COH. Inwieweit die Art der ovariellen Stimulation einen direkten Einfluß auf die Güte der Eizellen ausübt, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Die kontrollierte ovarielle Stimulation sollte der Physiologie des normalen ungestörten Zyklus, genauso wie Störungen des Regelkreises (PCO, Hyperprolaktinämie und SD-Dysbalancen) Rechnung tragen. Deren Ursache ist zu eruieren und die ovarielle Stimulation ist so individuell wie möglich auf die endokrine Ausgangslage und Reaktionsweise der Patientin abzustimmen, denn nur so kann die COH als ein wesentlicher Teilschritt der Behandlung positiv auf Eizellquantität und -qualität, Befruchtungs- und Entwick-

lungsfähigkeit einwirken. Entscheidend allein ist nicht die Stimulationsart, sondern die Stimulationsintensität und die wiederum ist vom „endokrinen Response“ des Eierstockes (biologisches Alter des Eierstockes) abhängig.

Bei der Anwendung der kontrollierten ovariellen Überstimulation steht die Physiologie des menschlichen Zyklus im Mittelpunkt. Die Vorgänge wie Follikelwachstum, Länge dieser Zeitspanne, Zeitpunkt der physiologischen Ovulation, Methoden der Lutealphasenunterstützung, sollten bei der COH im wesentlichen Berücksichtigung finden. Der Hypothalamus als ein übergeordnetes Organ setzt physiologischerweise das Gonadotropin-Releasing-Hormon in pulsartiger Form frei. Der Signalweg des negativen „Feedbacks“ wird durch die Suppression der Hypophyse (GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) ausgeschaltet. Dadurch wird die Stimulation erst kontrollierbar und dadurch der Prozentsatz der „prämaternen Ovulationen“ auf ein Minimum reduziert.

Das Follikel-stimulierende Hormone (FSH) besitzt einen biphasischen Anstieg – einmal zum Zeitpunkt der späten lutealen Phase und ein zweites Mal in der Phase des Follikelwachstums. Übersteigt die Konzentration des FSH in der zweiten Zyklushälfte einen bestimmten individuellen Schwellwert, beginnt die Rekrutierung einer sogenannten „Follikelkohorte“ in beiden Ovarien. Diese ist am 3. Zyklustag des folgenden Zyklus abgeschlossen. Nur diese „hormonell markierten“ Eizellen sind in der Lage, in der folgenden Follikelphase auf die kommenden Signale (FSH-Anstieg) mit Wachstum zu reagieren. Im natürlichen Zyklus beginnt nun die Selektion eines „dominanten Follikels“, welche am 7. Zyklustag abgeschlossen ist. Dieser Follikel erwirbt die Fähigkeit, schneller und früher zu reifen als der Rest der Kohorte. Der genaue Mechanismus der Selektion ist bis heute nicht erforscht.

GnRH-Antagonisten und GnRH-Agonisten werden zur Suppression der Hypophyse zusätzlich zu exogen hypothalamischen Hormonen wie FSH und LH benutzt, um ein kontinuierliches multifollikuläres Wachstum der Oozyten zu gewährleisten. Am GnRH-Rezeptor wirkende Medikamente finden aber auch Einsatz bei der Verhinderung der prämaternen Ovulation. Multifollikuläres kontinuierliches Wachstum mehrerer Oozyten ist das Kennzeichen der COH. Dazu appliziert man – beginnend am 2./3. Zyklustag – FSH oder FSH/LH und führt nach frühestens 6 Stimulationstagen ein Follikelmonitoring mittels vaginalem Ultraschall durch. Die wachsende Follikelkohorte wird durch die exogene Applikation von gonadotropen Hormonen bis zu einer Größe von 18–20 mm Durchmesser gebracht. Im Durchschnitt findet man 150–250 pg/ml pro Follikel mit reifer Eizelle. Humanes Chorion-Gonadotropin (10.000 IE HCG) wird nach wie vor zur Ovulationsauslösung benutzt. 34–36 Stunden später werden die Eizellen mittels vaginaler Punktion aus dem Eierstock entnommen. Heute werden im Mittel 5–12 Oozyten gewonnen.

Die Arbeitsgruppe um Diedrich konzentriert sich in ihrer Arbeit auf den Einsatz der o.g. Medikamente. Durch die Ein- oder Mehrfachapplikation dieser Verbindungen oder die Verabreichung an bestimmten Zyklustagen haben sich in den letzten Jahren verschiedenste Konzepte der ovariellen Stimulation der assistierten Reproduktion herauskristallisiert. Beginnend mit dem Einsatz des GnRH-Agonisten (z. B. „long-Protokoll“, Abb. 1) wurde die Phase des „modernen Managements“ der COH begonnen. Die Einführung des GnRH-Antagonisten hat diesen Trend weitergeführt.

Beide Stimulationsprotokolle sind hinsichtlich ihrer höheren Eizellausbeute sehr effizient und sie bieten bedingt durch ihren Wirkungsmechanismus (GnRH-Agonisten mittels

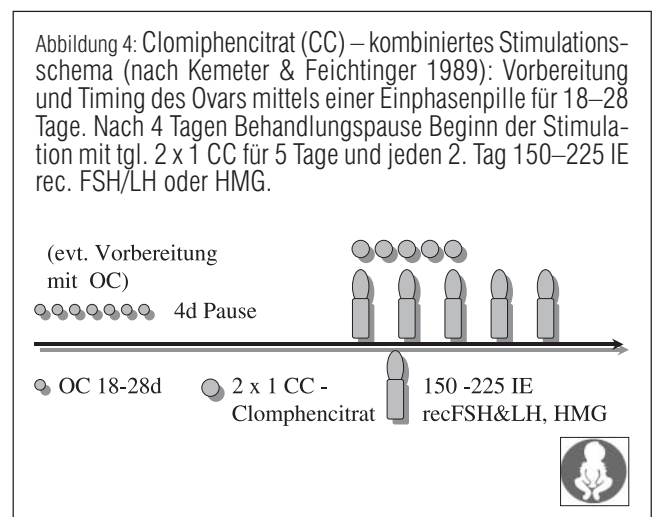
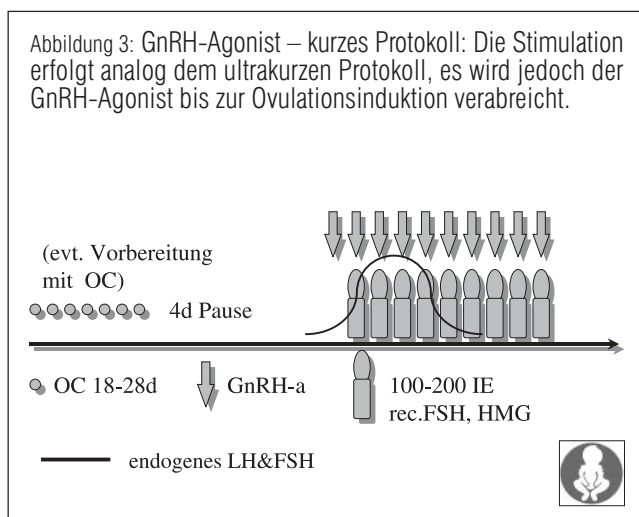
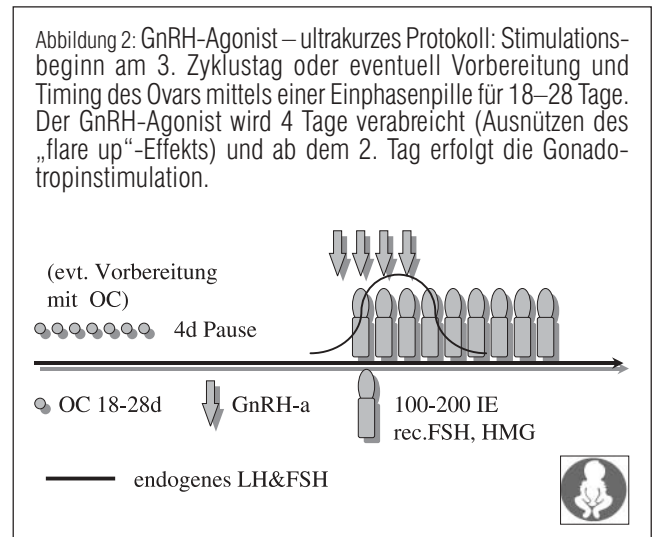
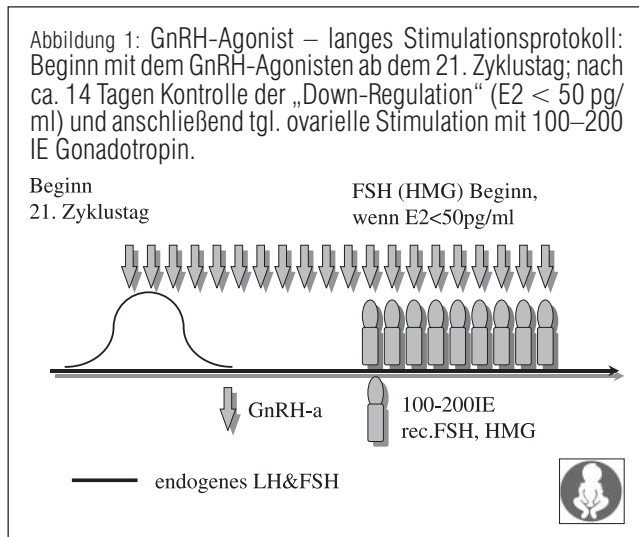
Desensitivierung der Hypophyse, GnRH-Antagonist mittels kompetitiver Hemmung am GnRH-Rezeptor) eine sehr viel höhere Sicherheit und damit einen enormen Einfluß auf das Behandlungsergebnis. Dadurch ist die Zahl der abzubrechenden Stimulationen aufgrund der „premature LH-surge“ auf weniger als 2 % gesunken.

Die klinische Anwendung gängiger Stimulationsformen ist in den Abbildungen dargestellt. Der GnRH-Agonist findet vor allem beim „long-protocoll“ Anwendung (Abb. 1). Hier

fällt der „flare up“-Effekt mit dem physiologischen biphasischen Anstieg des FSH in der zweiten Zyklushälfte zusammen, der die Rekrutierung der Follikelkohorte steuert. Als Nachteil gelten die Bildung von funktionellen Zysten und die Möglichkeit, in eine extrem frühe Gravidität hineinzuthrapieren. Teratogene Effekte in diesem Zusammenhang sind bisher nicht beschrieben. Genau diesen „flare-up“-Effekt nützt das ultrakurze Protocoll und erhöht damit die stimulierende Gonadotropinmenge zu Stimulationsbeginn (Abb. 2). Eine gedankliche Mischung aus

beiden Schemata findet sich im kurzen Protocoll (Abb. 3), hier versucht man durch kontinuierliche GnRH-Agonistengabe einen vorzeitigen LH-Anstieg zu blockieren.

Clomiphencitrat-kombinierte Stimulations-schemata (Abb. 4) haben in letzter Zeit an Bedeutung verloren, sind aber immer noch für die OHSS-gefährdete Patientin eine gute Alternative. Das jüngere „Antagonisten-Protocoll“ kommt bedingt durch die begleitende „Downregulation“ der Hypophyse dem physiologischen Ablauf am nächsten (Abb. 5). Ein



möglicher Nachteil für die klinische Anwendung ist der unkontrollierte Beginn, hier gibt es aber Ansätze durch OC-Vorbehandlung bzw. den neuen Ansatz mittels hormonhaltigem vaginalen Ring ein „Timing“ durchzuführen (Abb. 6).

Weiterhin ist bekannt, daß die Menge der Gonadotropine gesenkt wird, es kann auch bei möglichen OHSS angewendet werden und der „pituitary response“ bleibt unter dieser Therapie erhalten, was in Zukunft noch zu interessanten Variationen der COH führen könnte. Eine Zusammenfassung der gebräuchlichen Präparate finden sich ohne Anspruch auf Vollständigkeit in Tabelle 1.

AUSBLICK

Die weitere medizinische Forschung hält für uns in Zukunft noch einige Überraschungen bereit. Die in vitro-

Maturation – also die Ausreifung von unreifen Eizellen in vitro – wird derzeit noch in den Forschungslabors oder bei sehr speziellen Indikationen angewendet. Der Vorteil dieser Methodik ist der Schutz der Frau vor unphysiologisch hohen Dosen der angewendeten Gonadotropine. Eine Modifikation des Gonadotropinmoleküls im Bereich der Beta-Kette oder verschiedene Grade der Salizylierung beeinflussen die Eigenschaften von FSH hinsichtlich seiner Halbwertszeit enorm. Auch oral eingenommene

Medikamente auf diesem Gebiet werden bald möglich werden und vor allen Dingen einen höheren Komfort für den Patienten erbringen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alexander Just
A.ö. Krankenhaus St. Pölten,
Gynäkologisch-geburtshilfliche
Abteilung
A-3100 St. Pölten,
Probst-Führer-Straße 4
E-mail: gynggeb@kh-st-poelten.at

Tabelle 1: Gebräuchliche Hormonpräparate für die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation (COH)

- Clomiphencitrat 50 mg (Clomiphen®, Serophene®)
- GnRH-Agonisten (z. B. Buserelin®, Triptorelin®)
- GnRH-Antagonisten (Orgalutran®, Cetrotide®)
- rFSH (Puregon® 50, 75, 100, 150, 200, 300, 600; Gonal F® 37,5, 75, 150, 600)
- uFSH/LH (Humegon®, Menogon®)
- hPuFSH/LH (Menopur®)
- r-LH (Luveris®)
- hCG (Pregnyl® 5000, 1500, Profasi® 5000, 2000)
- rhCG (Ovidrel®)

Abbildung 5: GnRH-Antagonistenstimulation: Stimulationsbeginn am 2. oder 3. Zyklustag mittels Gonadotropingabe, ab dem 6. ZT tgl. 0,25 mg GnRH-Antagonist.

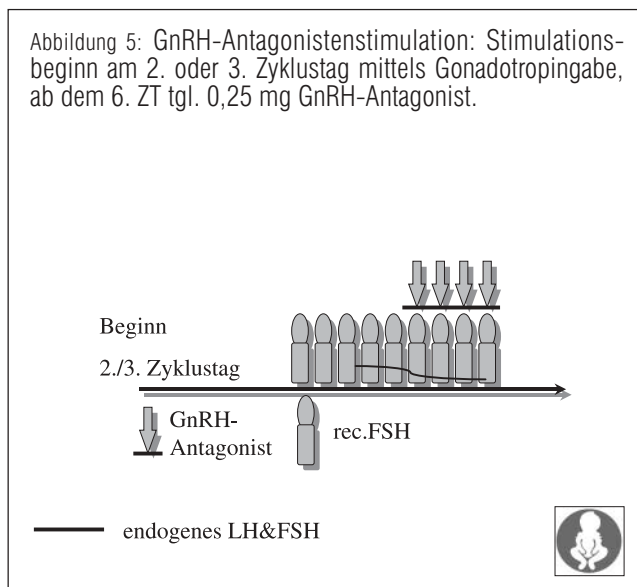
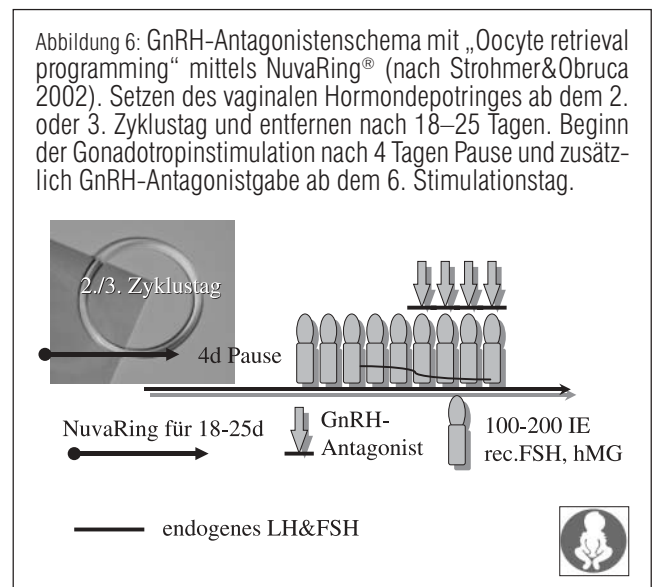


Abbildung 6: GnRH-Antagonistenschema mit „Oocyte retrieval programming“ mittels NuvaRing® (nach Strohmmer&Obruca 2002). Setzen des vaginalen Hormondepotringes ab dem 2. oder 3. Zyklustag und entfernen nach 18–25 Tagen. Beginn der Gonadotropinstimulation nach 4 Tagen Pause und zusätzlich GnRH-Antagonistgabe ab dem 6. Stimulationstag.



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](#)