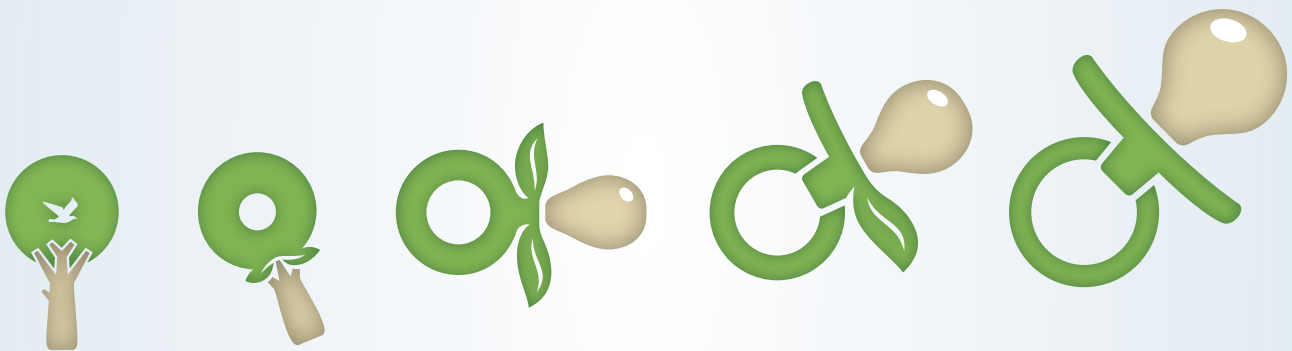


Newsletter

Endokrine Effekte der kontrollierten ovariellen Stimulation und ihre Bedeutung für die klinische Praxis





IMPRESSUM

Endokrine Effekte der kontrollierten ovariellen Stimulation und ihre Bedeutung für die klinische Praxis

Redaktion:

Dr. Jonas Kuklan
KW medipoint, Bonn

Satz:

Susanna Mokroß
KW medipoint, Bonn



1. Die Rolle des Follikels im weiblichen Hormonhaushalt

Die wichtigsten Hormone des weiblichen Sexualhormonhaushalts sind die im Hypothalamus bzw. in der Hypophyse gebildeten Peptidhormone GnRH (gonadotropin releasing hormone), FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) sowie die im ovariellen Follikel synthetisierten Steroidhormone, zu denen Gestagene (z.B. Progesteron), Estrogene (z.B. Estradiol) und Androgene (z.B. Testosteron) gehören. Diese Hormone stehen in einem ständigen Wechselspiel miteinander und bestimmen den Menstruationszyklus, in dessen Verlauf es zur Reifung und Freisetzung der Oozyte kommt.

Ein Follikel besteht aus einer Oozyte und mehreren somatischen Zellschichten, die die Oozyte umschließen. Die innere Zellschicht, das Stratum granulosum, setzt sich aus Granulosazellen zusammen, während die zweischichtige Bindegewebshülle des Follikels aus Thekazellen gebildet wird [Fleming und Jenkins 2010]. Die Granulosazellen weisen auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für das von der Hypophyse ausgeschüttete Gonadotropin FSH auf, das die Proliferation

dieser Zellen induziert. Erst in späteren follikulären Phasen bilden die Granulosazellen Rezeptoren für das hypophysäre Gonadotropin, LH, aus [Jeppesen et al. 2012]. An der Produktion der Steroidhormone sind die Granulosazellen auf zwei Arten beteiligt: Zum einen erzeugen sie aus dem Cholesterin über mehrere Zwischenschritte Progesteron, zum anderen verfügen sie über das Enzym Aromatase, das Androgene wie z. B. Testosteron in Estrogene (z. B. Estradiol) umwandelt (Abbildung 1). Die Thekazellen wiederum sind konstitutiv LH-sensitiv. Sie produzieren ebenfalls Progesteron und besitzen das Enzym 17 α -Hydroxylase, das für die Umsetzung von Progesteron in verschiedene Androgene zuständig ist. Die Thekazellen nehmen außerdem Progesteron auf, das in den Granulosazellen produziert wird, und regulieren die Menge an Progesteron, die in den Blutkreislauf gelangt (Abbildung 1).

Durch ihre Wirkungen auf die Granulosa- und Thekazellen steuern FSH und LH die Serumspiegel der verschiedenen Steroidhormone. Das humane Choriongonadotropin (hCG) ist ein weiteres Gonadotropin, das in diesen Regelmechanismus

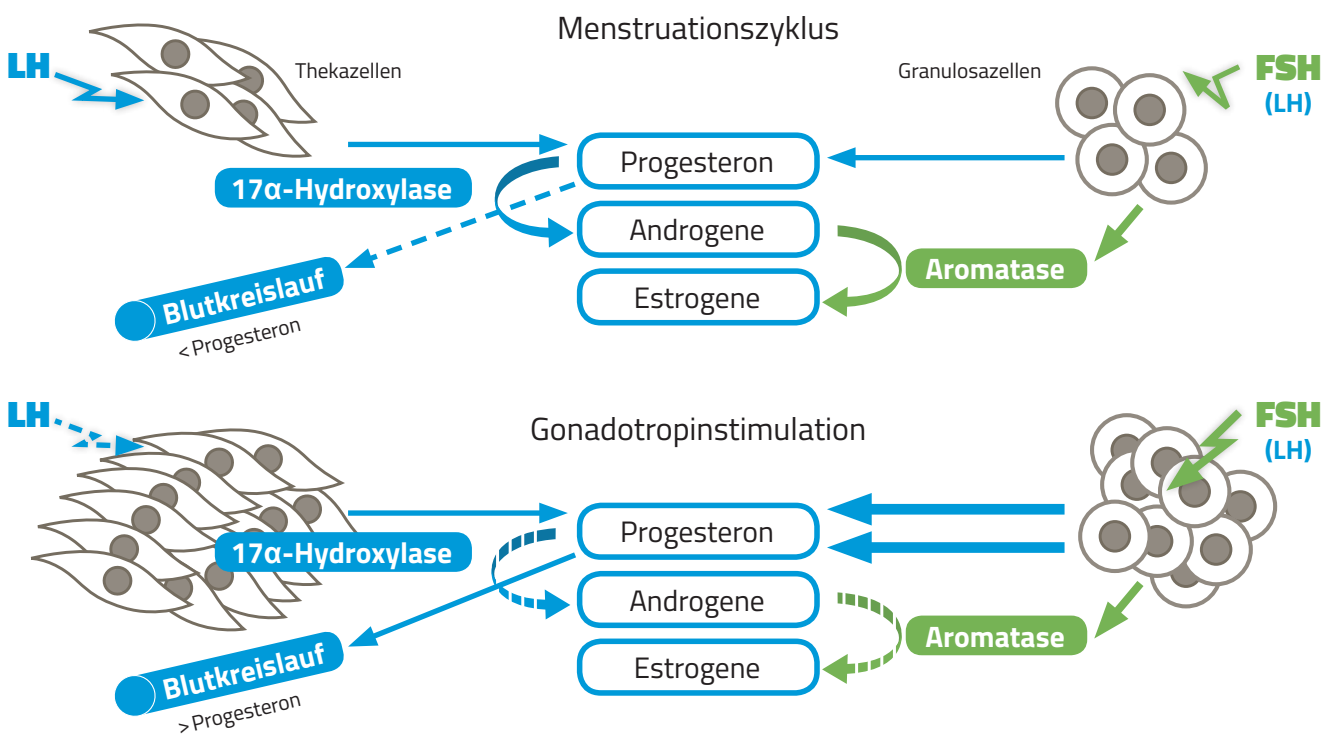


Abbildung 1: Steroidogenese während des physiologischen Menstruationszyklus und während eines Gonadotropin-stimulierten Zyklus [modifiziert nach Fleming und Jenkins 2010].

eingreifen kann. Dieses Peptidhormon wird im Falle einer Schwangerschaft in großen Mengen in der Plazenta gebildet. Bei nicht-schwangeren Frauen werden kleinere hCG-Mengen in der Hypophyse gebildet, die auch für die Produktion von FSH und LH verantwortlich ist [Cole 2010]. Strukturell ist hCG eng mit LH verwandt, und beide Peptide aktivieren den LH-Rezeptor, der sich auf den Theka- und Granulosazellen reifer Follikel findet [Rao und Lei 2007]. Die pharmakologische Wirksamkeit von hCG ist jedoch sechs- bis achtmal höher als die von LH [Stokman et al. 1993]. Während des Menstruationszyklus scheint die Wirkung von hypophysärem hCG der von LH zu ähneln. In der Schwangerschaft weist das vorwiegend plazentale hCG zahlreiche zusätzliche Effekte auf [Cole 2010].

Im normalen Menstruationszyklus stehen die hormonellen Aktivitäten von FSH und LH/hCG in einem dynamischen Gleichgewicht, wodurch die Proliferation und Steroidsyntheseleistung der Granulosa- und Thekazellen physiologisch aufeinander abgestimmt sind [Fleming und Jenkins 2010]. Verschiebt

sich das Gleichgewicht der Gonadotropine durch exogene FSH-Gabe, so steigt die Produktion von Progesteron in den Granulosazellen, da diese mit FSH-Rezeptoren ausgestattet sind. Die LH-abhängige Aktivität der 17α -Hydroxylase in den Thekazellen wird durch die FSH-Gabe nicht aktiviert, sodass es unter diesen Bedingungen zur einer erhöhten Umwandlung von Progesteron zu Androgenen kommt, die wiederum das Substrat für die Produktion der Estrogene darstellen. In der Folge tritt bei zeitgleicher Senkung der Androgen- und Estrogenspiegel eine größere Menge Progesteron in den Blutkreislauf über. Diese Situation liegt beispielsweise vor, wenn im Rahmen einer kontrollierten ovariellen Stimulation (COS) FSH verabreicht wird (Abbildung 1).

Ziel dieses Artikels ist, die endokrinologischen Zusammenhänge zu erläutern, die sich aus den Wechselwirkungen von FSH, LH und hCG im Follikel ergeben, und deren Bedeutung für die assistierten Reproduktionstechniken (ART) aufzuzeigen.

2. Die kontrollierte ovarielle Stimulation (COS)

Der erste Teil einer ART-Behandlung ist in vielen Fällen die Durchführung einer COS. Ziel dieser Behandlung ist es, die Zahl der Oozyten zu steigern, die für eine anschließende künstliche Befruchtung abpunktiert werden können. Zur besseren Kontrolle der ovariellen Reaktion wird die natürliche Gonadotropinausschüttung bei einer COS herunterreguliert, indem die körpereigene GnRH-Aktivität entweder mit einem exogenen GnRH-Agonisten unterdrückt oder durch einen GnRH-Antagonisten gehemmt wird. Anschließend lässt sich durch die Gabe gonadotropinhaltiger Präparate die Follikelreifung gezielt stimulieren. Zudem wird durch die Herunterregulation der GnRH-Aktivität der LH-Peak vermieden, der im physiologischen Zyklus die Ovulation auslöst. Durch eine hochdosierte hCG-Gabe (5.000 – 10.000 IE) wird die Endreifung der Oozyten induziert, die anschließend abpunktiert werden.

Zur Stimulation des Wachstums und der Reifung mehrerer Follikel stehen verschiedene Gonadotropinpräparate zur Verfügung. Präparate, die ausschließlich FSH und kein LH oder hCG enthalten, können aus Urin aufgereinigt (FSH-P) oder gentechnisch mittels rekombinanter Zellkulturen gewonnen werden (rFSH). Ebenfalls aus humaner Quelle aufgereinigt sind Menopausen-Gonadotropine (hMG), die jedoch außer FSH je nach Aufreinigung auch LH und hCG enthalten [van Wely et al. 2011]. Hochreine hMG-Präparate (HP-hMG) zeichnen sich durch eine hohe hCG-Konzentration und niedrige LH-Konzentration aus, sodass bei diesen Präparaten praktisch die gesamte Aktivität am LH-Rezeptor von hCG erzeugt wird [Wolfenson et al. 2005].

3. Auswirkungen der COS auf den follikulären Androgen- / Estrogenspiegel

Aufgrund der Down-Regulation der natürlichen Gonadotropin-ausschüttung im Rahmen einer COS kommt es zur Reduktion der Synthese von Androgenen und Estrogenen in den Follikeln [von Wolff et al. 2014]. Je nachdem, welches Gonadotropinpräparat zur Follikelstimulation eingesetzt wird, kann die Progesteronreduktion unterschiedlich hoch ausfallen. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass die Androgen- und Estrogenspiegel unter HP-hMG höher sind als unter rFSH [Smitz et al. 2007]. Diese Beobachtung erklärt sich aus den zuvor erläuterten endokrinologischen Zusammenhängen: Da rFSH-Präparate weder LH noch hCG enthalten, fehlt unter einer derartigen Therapie die hohe stimulierende Wirkung der LH-Aktivität auf die Umsetzung von Progesteron zu Androgenen in den Thekazellen. Da die Androgene das Substrat für die Estrogensynthese sind, sinken mit steigenden Estrogenspiegeln die Progesteron- und Androgenspiegel. Mit einem HP-hMG-Präparat wird den Patientinnen in Form von hCG ein wirksames LH-Äquivalent verabreicht, sodass unter

COS-Bedingungen eine Stimulation der 17 β -Hydroxylase in den Thekazellen gegeben ist. Die Synthese von Androgenen und Estrogenen ist durch die stärkere Progesteronmetabolisierung unter HP-hMG weniger stark beeinträchtigt als unter rFSH [Smitz et al. 2007].

Der bei einer COS vorgenommene Eingriff in den natürlichen Gonadotropinhaushalt bewirkt nicht nur eine Reduktion der follikulären Androgen- und Estrogenspiegel, sondern auch eine Änderung des Mengenverhältnisses dieser Hormone [von Wolff et al. 2014]. Dieses Verhältnis wird ebenfalls von der Art des für die COS eingesetzten Gonadotropinpräparats beeinflusst. So betrug das Verhältnis von Estrogenen zu Androgenen in einer klinischen Untersuchung unter rFSH ca. 97:1, während es unter HP-hMG bei etwa 113:1 liegt [Smitz et al. 2007]. Die Androgenkonzentration relativ zum Estrogenspiegel ist bei einer COS demnach unter rFSH stärker reduziert als unter HP-hMG.

3.1. Follikulärer Androgen-/Estrogenspiegel und Embryonenqualität

Anzeichen dafür, dass die intrafollikulären Androgen- und Estrogenspiegel weitreichende Konsequenzen für die weitere Entwicklung der Oozyten und die aus ihnen hervorgehenden Embryonen haben könnten, finden sich in klinischen Studien zur Embryonenqualität. Demnach scheint eine Reduktion des follikulären Androgenspiegels mit einer Senkung des follikulären Anti-Müller-Hormon-(AMH-)Spiegels in Verbindung zu stehen [von Wolff et al. 2014]. Ein niedriger follikulärer AMH-Spiegel ist ein Anzeichen für eine reduzierte Oozytenqualität, die sich in einer geringeren Implantationswahrscheinlichkeit der aus diesen Oozyten hervorgehenden Embryonen manifestieren kann [Fanchin et al. 2007, von Wolff et al. 2014]. Wie diese Assoziation zwischen follikulärem AMH-Spiegel und Embryonenqualität zustande kommt, ist bisher nicht geklärt. Der follikuläre AMH-Spiegel scheint ein Marker für die Funktionsfähigkeit der Granulosazellen zu sein, die mit der Entwicklungskompetenz der Oozyte korreliert [de Vet et al. 2002, Nakahara et al. 1997, von Wolff et al. 2014].

In klinischen Studien finden sich Hinweise, dass die LH-/hCG-Aktivität, der Androgenspiegel und die follikuläre AMH-Konzentration die Qualität der Embryonen beeinflussen, die aus einer COS hervorgehen. Häufig wird in diesen Studien die Anzahl der Top-Qualitäts-Embryonen als Kriterium erfasst. Ein Top-Qualitäts-Embryo wird mittels morphologischer Merkmale definiert und besitzt vier bis fünf Blastomeren an Tag 2 nach der Fertilisation, sieben oder mehr gleich große Blastomeren und eine Fragmentierungsrate von weniger als 20% an Tag 3 nach der Fertilisation und keine mehrkernigen Zellen [Andersen et al. 2006, Smitz et al. 2007, Ziebe et al. 2007]. Die Häufigkeit von Top-Qualitäts-Embryonen lässt sich anscheinend durch die Gonadotropinwahl in einer COS-Behandlung positiv beeinflussen. So zeigte eine klinische Studie, dass ein höherer hCG-Serumspiegel sechs Tage nach Beginn der exogenen Follikelstimulation positiv mit der Anzahl der Top-Qualitäts-Embryonen korreliert, die aus der in-vitro-Fertilisation (IVF) hervorgehen [Smitz et al. 2007]. Entsprechend reift unter einem hCG-haltigen Gonadotropinpräparat wie HP-hMG bei der COS ein größerer Anteil der befruchteten Oozyten zu Top-Qualitäts-Embryonen

heran als unter Anwendung von rFSH, das weder LH noch hCG enthält [Andersen et al. 2006]. Eine weitere klinische Studie zeigte zudem, dass unter HP-hMG eine Steigerung der Implantationsraten von Top-Qualitäts-Embryonen sowie eine Verbesserung der Lebendgeburtenrate gegenüber der Behandlung mit rFSH erzielt werden kann (Abbildung 2). Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die Wirkung von hCG auf die LH-/hCG-Rezeptoren der Thekazellen und die damit verbundene Progesteronreduktion und die Steigerung des follikulären Androgenspiegels in den Follikeln ein endokrines Milieu erzeugt, das der physiologischen Situation ähnlicher ist als das Milieu, das bei der alleinigen Gabe von FSH entsteht.

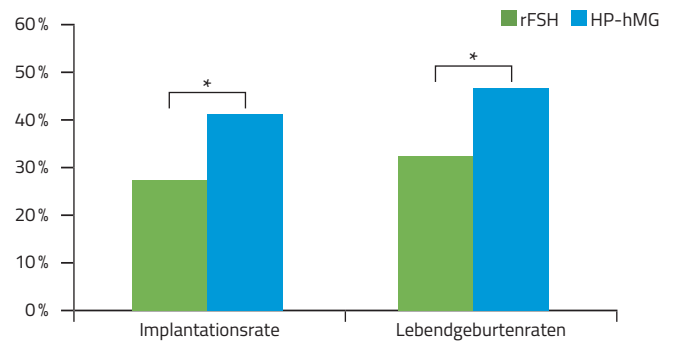


Abbildung 2: Implantationsrate und Lebendgeburtenrate bei Transfer von Top-Qualitäts-Embryonen nach Stimulation mit rFSH oder HP-hMG [modifiziert nach Ziebe et al. 2007]. * $p < 0,05$.

4. Auswirkungen der COS auf den Progesteron-Serumspiegel

Im Menstruationszyklus leitet der LH-Peak am Ende der Follikelreifung die Ovulation und den Übergang von der follikulären Phase in die luteale Phase ein. In dieser Phase entwickelt sich der Follikelrest nach der Ovulation zum Corpus luteum, der aus Granulosa- und Thekazellen besteht und Progesteron bildet. Nach der Ovulation kommt es zu einer deutlichen Steigerung der Progesteronproduktion und des Progesteron-Serumspiegels. Während eines COS-Zyklus kann der Progesteronspiegel bereits in der follikulären Phase stark ansteigen, da bei einer COS mehrere Follikel gleichzeitig zur Reifung gebracht werden. Die Granulosa- und Thekazellen dieser Follikel produzieren Progesteron, wobei die Progesteronmenge, die in den Blutkreislauf gelangt, insbesondere vom LH-Stimulus auf die Thekazellen abhängig ist [Fleming, 2010]. Ein starker FSH-Stimulus steigert die Produktion von Progesteron in den Granulosazellen, welches – bei Ausbleiben eines entsprechenden LH-Aktivitäts-Stimulus – von den Thekazellen nicht in Androgene umgewandelt werden kann. Der Progesteron-Serumspiegel steigt daher unter rFSH-Stimulation deutlich stärker an als unter HP-hMG Stimulation.

Eine klinische Untersuchung über Progesteron-, LH- und FSH-Serumspiegel sowie der reifenden Follikelanzahl bei COS-Patientinnen zeigte, dass der Progesteronspiegel erhöht war, wenn die Patientinnen einen hohen FSH- und einen niedrigen LH-Spiegel aufwiesen [Fleming und Jenkins 2010]. Besonders ausgeprägt war der Effekt bei Frauen, bei denen die Anzahl von reifenden Follikel groß war: Der Progesteronspiegel dieser Patientinnen erreichte vier Tage vor der hCG-induzierten Ovulation Werte über dem Normbereich [Fleming und Jenkins 2010]. Bei COS-Patientinnen mit einem erhöhten FSH- und normalen LH-Spiegel sowie einer großen Follikelzahl traten erhöhte Progesteronspiegel hingegen erst zwei Tage vor der Ovulation auf [Fleming und Jenkins 2010]. Die im Blut verfügbare LH-Aktivität lässt sich jedoch durch die Wahl des für die COS eingesetzten Gonadotropins beeinflussen, wodurch ein erhöhter Progesteron-Serumspiegel teilweise reduziert werden kann. So zeigte eine weitere Studie, dass unter HP-hMG, das LH-Aktivität in Form von hCG bereitstellt, der durchschnittliche Progesteron-Serumspiegel am letzten Tag der Stimulation und am Tag der Oozytenentnahme etwa 30% niedriger lag als unter rFSH [Smits et al. 2007].

4.1. Progesteron und Endometrium

Im Menstruationszyklus dient das Progesteron nach der Ovulation in erster Linie der Bildung des sekretorischen Endometriums für eine möglicherweise bevorstehende Nidation eines Embryos. Diese Differenzierung besteht in der Vaskularisation und sekretorischen Transformation des Endometriums, dessen Drüsen sich vergrößern und vermehrt ein glykogenreiches Sekret sezernieren. Da die Ovulation im physiologischen Zyklus den Beginn der weiteren Oozyten- bzw. Embryoentwicklung und den Beginn des Progesteronanstiegs markiert, verlaufen die Entwicklungen von Embryo und Endometrium natürlicherweise synchron. Demgegenüber kann ein frühzeitiger Progesteronanstieg bei einer COS-Behandlung zu einer Asynchronität zwischen embryonaler und endometrialer Entwicklung führen, wodurch die Implantation eines Embryos unter Umständen erschwert wird [Bourgain und Devroey 2003, Fleming und Jenkins 2010].

Die beschleunigte sekretorische Transformation des Endometriums, die bei einem frühzeitig erhöhten Progesteronspiegel zur Asynchronität mit der embryonalen Entwicklung führt, lässt sich in Ultraschalluntersuchungen des Uterus in der Klinik nachvollziehen. So zeigten Fanchin et al. [1999], dass es bei Patientinnen, die am Tag der Ovulationsinduktion einen erhöhten Progesteronspiegel aufwiesen, zu einem schnelleren Anstieg der Echogenität des Endometriums in der Ultraschalluntersuchung kommt als bei Patientinnen mit normalem Progesteronspiegel. Diese Hyperechogenität ist ein Anzeichen für histologische Veränderungen des Endometriums, die unter anderem in einer Zunahme des Drüsenvolumens und der endometrialen Sekretion bestehen können [Fanchin et al. 1999]. Eine derart beschleunigte endometriale Entwicklung kann für die Einleitung einer Schwangerschaft problematisch sein, da sie eventuell das Implantationsfenster verkleinert, in dem die Nidation des Embryos erfolgen kann. So zeigte eine klinische Studie aus Spanien, dass bei Patientinnen, die sich einer künstlichen Befruchtung per IVF

oder ICSI (intracytoplasmatic sperm injection) unterzogen, der Progesteronspiegel am Tag der Ovulationsinduktion mit der Wahrscheinlichkeit einer klinischen Schwangerschaft assoziiert war [Bosch et al. 2010]. Eine klinische Schwangerschaft trat demnach mit größerer Wahrscheinlichkeit ein, wenn der Progesteronspiegel am Tag des hCG-Pulses, durch den die Ovulation ausgelöst wird, niedrig war (<4 nmol/l). Umgekehrt war die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Patientinnengruppe mit höheren Progesteronspiegeln am Tag der Ovulationsinduktion am niedrigsten (Abbildung 3). Auch eine systematische Metaanalyse der verfügbaren klinischen Daten zum Zusammenhang zwischen Progesteronspiegel und Schwangerschaftsrate bei Patientinnen, die eine COS entsprechend eines GnRH-Antagonisten-Protokolls bekamen, kam zu dem Schluss, dass ein erhöhter Progesteronspiegel am Tag der hCG-Gabe die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Schwangerschaft signifikant verringert [Kolibianakis et al. 2012].

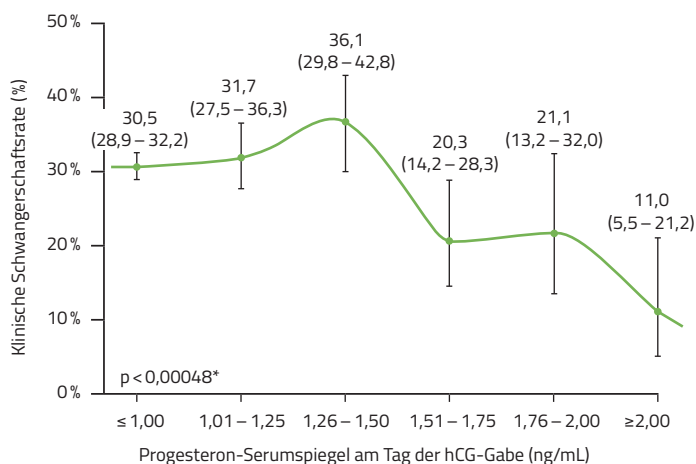


Abbildung 3: Beziehung zwischen Progesteron-Serumspiegel am Tag der hCG-Gabe und Schwangerschaftsrate > 10 . SSW.

*p-Wert für den beobachteten Trend nach Mantel-Haenszel-Test. Werte in Klammern stellen 95%-Konfidenzintervalle dar [modifiziert nach Bosch et al. 2010].

5. LH- / hCG-Aktivität in der folliculären Phase und Schwangerschaftsrate

Die Ungleichgewichte der Androgen-, Estrogen- und Progesteronspiegel, die während der folliculären Phase eines COS-Zyklus auftreten, sind eine Folge der Herabsetzung der natürlichen FSH- und LH-Spiegel vor Beginn der Behandlung und der verstärkten Stimulation der Follikelreifung, die durch exogene Gonadotropine erzielt wird. Insbesondere bei Verwendung eines Gonadotropin-Präparats, das ausschließlich FSH enthält, macht sich die fehlende LH-Aktivität in einer Reduktion der folliculären Androgen- und Estrogenspiegel sowie einer Steigerung des Progesteron-Serumspiegels bemerkbar [Fleming und Jenkins 2010, von Wolff et al. 2014]. Um den LH-Mangel in der folliculären Phase eines COS-Zyklus aufzufangen, ist neben der Option, rekombinantes LH (rLH) oder hCG zusätzlich zu einem reinen FSH-Präparat zu verabreichen, die Verwendung eines hMG- oder HP-hMG-Präparats möglich. Laut einem Cochrane-Review kann die Anwendung dieser Präparate die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft und Lebendgeburt bei Patientinnen, die sich einer IVF- oder ICSI-Behandlung unterziehen, gegenüber der Anwendung von reinen FSH-Präparaten signifikant steigern [van Wely et al. 2011]. Für HP-hMG wurde diese Steigerung bei IVF-Patientinnen auch in einem weiteren systematischen Review bestätigt [Al-Inany et al. 2009].

Die für den positiven Effekt auf die Schwangerschaftsraten entscheidende LH-/hCG-Aktivität wird bei HP-hMG zu mehr als 95% von hCG erzeugt [Wolfenson et al. 2005]. Die positiven Wirkungen des im HP-hMG enthaltenen hCG auf die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten sind unabhängig vom endogenen LH-Spiegel der Patientinnen (Abbildung 4). Die Anwendung von HP-hMG ist deswegen auch bei Patientinnen sinnvoll, die unter COS-Bedingungen einen vergleichsweise hohen LH-Spiegel aufweisen, da die im Vergleich zu LH sechs- bis achtmal höhere Wirksamkeit von hCG auch bei diesen Patientinnen positive Effekte hervorzurufen scheint [Arce und Smitz 2013, Stokman et al. 1993].

In weiteren klinischen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass die Effekte von exogen verabreichtem hCG auf die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten nicht nur unabhängig vom endogenen LH-Spiegel sind, sondern insbesondere auch bei Patientinnen mit hohem AMH-Spiegel auftreten. Der AMH-Serumspiegel ist ein wichtiger Biomarker für die ovarielle Reserve und kann eine Prognose über die Stärke der ovariellen Reaktion auf eine exogene Stimulation mit einem Gonadotropin liefern. Während bei Patientinnen mit schlechter Prognose durch systematische Reviews belegt ist,

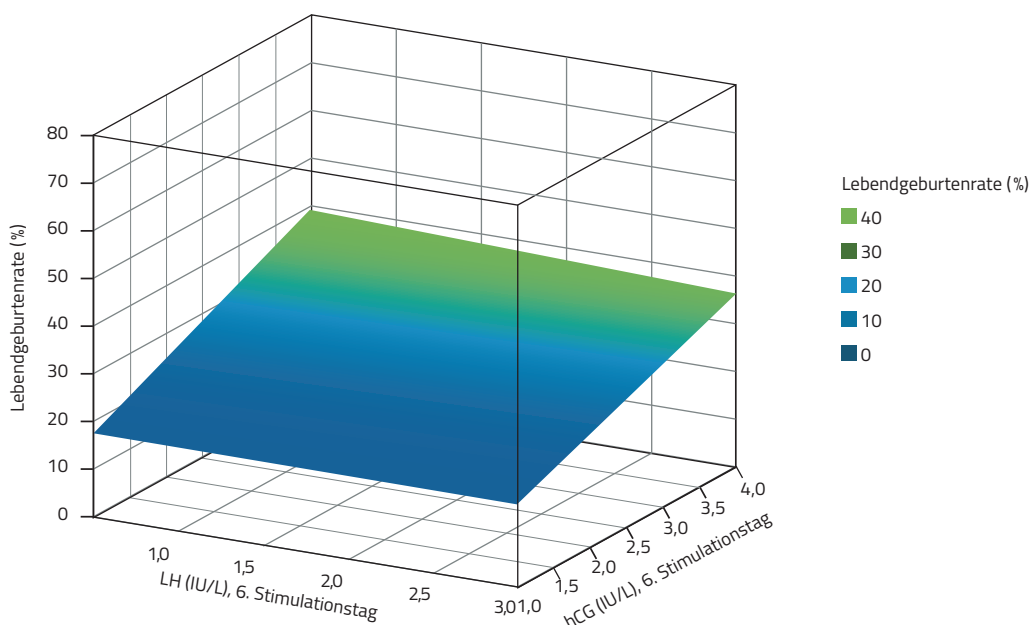


Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt nach einer IVF in Abhängigkeit des exogenen hCG-Serumspiegels an Tag 6 der COS mit HP-hMG [modifiziert nach Arce und Smitz 2013].

dass durch exogene LH-/hCG-Bioaktivität in der folliculären Phase eine Steigerung der Lebendgeburtenrate möglich ist [Lehert et al. 2014], liegen für Frauen mit guter Prognose erst seit kurzem Daten einer kontrollierten klinischen Studie vor [Arce et al. 2014]. Demnach ist auch bei diesen Frauen eine signifikante Verbesserung der Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt nach einer IVF-Behandlung möglich, wenn für

die COS das hCG-haltige HP-hMG anstelle von rFSH eingesetzt wird. Insgesamt ist demnach davon auszugehen, dass unabhängig von der Prognose der Patientin die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt durch die Anwendung eines LH- oder hCG-haltigen Gonadotropins bzw. eines Zusatzpräparates gesteigert werden kann (Abbildung 5).

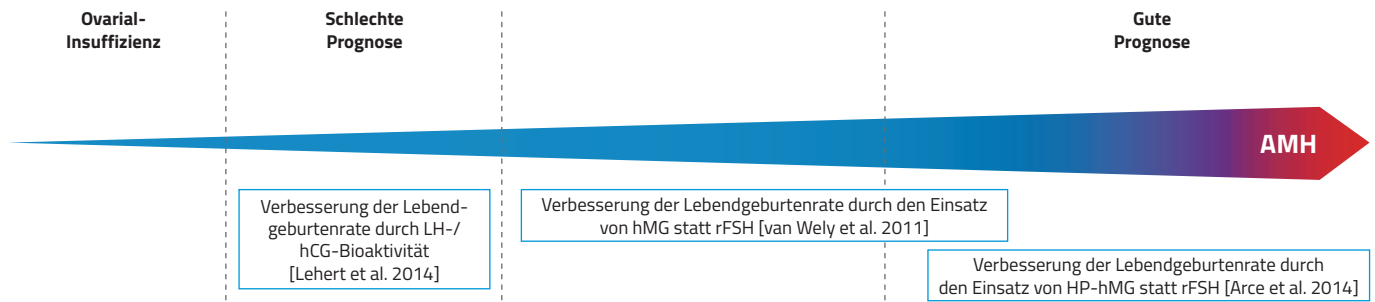


Abbildung 5: Nutzen von exogener LH- bzw. hCG-Bioaktivität für die Lebendgeburtenrate bei Patientinnen mit unterschiedlichen Prognosen für die ovarielle Reaktion.

6. Fazit

Die Zusammenhänge, die sich aus den Mechanismen der folliculären Synthese der Steroidhormone ergeben, liefern nachvollziehbare Erklärungen für die Veränderungen des endokrinen Milieus, die bei der Durchführung einer COS auftreten. Diese Veränderungen haben klinische Relevanz, da sie Auswirkungen auf die Qualität der gewonnenen Oozyten und Embryonen sowie auf die endometriale Entwicklung haben. Ein Annähern an das im physiologischen Zyklus vorliegende Gleichgewicht zwischen FSH- und LH-Aktivität während der folliculären Phase eines COS-Zyklus kann helfen, die Embryonenqualität zu optimieren, die Synchronität zwischen folliculärer und endometrialer Entwicklung zu bewahren und letztlich die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft und Lebendgeburt zu steigern.

Referenzen

1. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, et al. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(6): 372 – 378
2. Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21(12): 3217 – 3227
3. Arce JC, Klein BM, La Marca A. The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(6): 444 – 450
4. Arce JC, Smitz J. Live-birth rates after HP-hMG stimulation in the long GnRH agonist protocol: association with mid-follicular hCG and progesterone concentrations, but not with LH concentrations. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(1): 46 – 50
5. Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod* 2010; 25(8): 2092 – 2100
6. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update* 2003; 9(6): 515 – 522
7. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 102
8. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 357 – 362
9. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, et al. Anti-Müllerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5): 1796 – 1802
10. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, et al. Computerized assessment of endometrial echogenicity: clues to the endometrial effects of premature progesterone elevation. *Fertil Steril* 1999; 71(1): 174 – 181
11. Fleming R, Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2010; 21(4): 446 – 449
12. Jeppesen JV, Kristensen SG, Nielsen ME, et al. LH-receptor gene expression in human granulosa and cumulus cells from antral and preovulatory follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): E1524 – 1531
13. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bontis J, et al. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13(3): 464 – 470
14. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 17
15. Nakahara K, Saito H, Saito T, et al. The incidence of apoptotic bodies in membrana granulosa can predict prognosis of ova from patients participating in in vitro fertilization programs. *Fertil Steril* 1997; 68(2): 312 – 317
16. Rao CV, Lei ZM. The past, present and future of nongonadal LH/hCG actions in reproductive biology and medicine. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 269(1–2): 2 – 8
17. Smitz J, Andersen AN, Devroey P, et al. Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. *Hum Reprod* 2007; 22(3): 676 – 687
18. Stokman PG, de Leeuw R, van den Wijngaard HA, et al. Human chorionic gonadotropin in commercial human menopausal gonadotropin preparations. *Fertil Steril* 1993; 60(1): 175 – 178
19. van Wely M, Kwan I, Burt AL, et al. Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. 2011
20. von Wolff M, Kollmann Z, Fluck CE, et al. Gonadotropin stimulation for in vitro fertilization significantly alters the hormone milieu in follicular fluid: a comparative study between natural cycle IVF and conventional IVF. *Hum Reprod* 2014; 29(5): 1049 – 1057
21. Wolfenson C, Groisman J, Couto AS, et al. Batch-to-batch consistency of human-derived gonadotropin preparations compared with recombinant preparations. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(4): 442 – 454
22. Ziebe S, Lundin K, Janssens R, et al. Influence of ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2007; 22(9): 2404 – 2413

