

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

DE GEYTER CH

*Therapeutische Strategien bei relativer hypergonadotroper
Ovarialinsuffizienz*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (2) (Ausgabe
für Schweiz), 7-14*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (2) (Ausgabe
für Österreich), 7-14*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

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

Therapeutische Strategien bei relativer hypergonadotroper Ovarialinsuffizienz

Ch. De Geyter

Die Stimulation der Ovarien mit Gonadotropinen trägt wesentlich zur heutigen Effektivität einer Sterilitätsbehandlung bei und ist ein integraler Bestandteil sämtlicher Formen der assistierten Fertilisation. Ein ungenügendes Ansprechen auf die Stimulationsbehandlung stellt derzeit die häufigste Ursache für ein Versagen der assistierten Reproduktionsmedizin dar. Der Anteil der Patientinnen mit dieser Problematik wird angesichts der soziodemographischen Entwicklung zur späteren Schwangerschaft in den nächsten Jahren noch zunehmen. Die Bestimmung der FSH-Konzentration und die Zählung der sonographisch sichtbaren und bereitstehenden Ovarialfollikel ermöglichen dem Arzt, im Vorfeld einer Therapie zumindest einen Teil jener Patientinnen zu identifizieren, welche ungenügend auf eine herkömmliche Gonadotropindosierung reagieren werden. Eine Erhöhung der basalen FSH-Konzentration geht mit einer verminderten Anzahl sonographisch sichtbarer Ovarialfollikel einher und kann nur bei einer Östradiolkonzentration < 300 pmol/l interpretiert werden. Wir schlagen als Benennung dieser endokrinen Anomalie folgende Terminologie vor: „relative hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz“. Aktuelle Erkenntnisse haben gezeigt, daß diese Entität zusätzlich mit einer erhöhten embryonalen Aneuploidierate (Trisomie 21) sowie mit einer erhöhten Abortrate einhergeht. Zwei Strategien stehen für die Unterstützung der ärztlich assistierten Fertilisation zur Verfügung: 1. die Sensibilisierung der Ovarien mit rekombinantem Wachstumshormon oder exogenem Östrogen; 2. die Verbesserung der Stimulation durch den Einsatz einer höheren Gonadotropindosierung sowie die Umstellung des langen Protokoll basierend auf einem GnRH-Agonisten auf das sogenannte Lübecker Protokoll basierend auf einem GnRH-Antagonisten. Insgesamt plädieren wir für die Verbesserung der Sterilitätsdiagnostik sowie für die Individualisierung der Therapie in der Reproduktionsmedizin.

Ovarian stimulation with gonadotropins has contributed decisively to the present efficacy of many modern infertility treatments and therefore has become an integral part of all forms of assisted reproduction. Consequently, insufficient reaction of the ovaries to the stimulatory treatment is now one of the most frequent failures of successful treatment. Due to the current demographic tendency towards shifting the childbearing later in life, the number of women suffering of incipient ovarian failure is expected to increase in the forthcoming years. The measurement of the FSH concentration in the serum during the early follicular phase together with the assessment of the number of ovarian follicles visible in ultrasound is helpful to identify some of those women, who will not react properly to normal doses of gonadotropins. However, the FSH concentration can only be judged, when the concomitant oestradiol concentration is lower than 300 pmol/l. High basal levels of FSH are not only associated with a significantly lowered chance of conception but also with both a higher prevalence of trisomy 21 and miscarriage. As the english term "incipient ovarian failure" sounds to drastic and fateful, we suggest the denomination "relative hypergonadotropic ovarian failure" to describe this condition. The therapeutic strategy may be twofold: 1. improvement of the sensitivity of the ovaries, for example by adding recombinant growth hormone to the exogenously administered gonadotropins or by preparing the treatment with ethinyloestradiol; 2. improvement of the quality of ovarian stimulation by increasing the dose of gonadotropins or by shifting the stimulation protocol from the long protocol (based on a long-acting GnRH agonist) towards a protocol based on a GnRH antagonist, which seems to interfere less with the ovarian receptivity to gonadotropins. However, the chances of successful pregnancy remain low regardless the therapeutic regimen used. In order to a better patients' counselling we plead for further improvements of our diagnostic possibilities and against fixed treatment regimens, which disregard the individual requirements of some infertile women. *J Fertil Reprod (Österreich) 2003; 13 (2): 7-14.*

Bereits früh nach der Einführung der in vitro-Fertilisation (IVF) wurde erkannt, daß die Schwangerschaftsraten durch eine ovarielle Stimulationsbehandlung signifikant verbessert werden konnten. Die Gewinnung einer größeren Anzahl Oozyten erhöhte nicht nur die Anzahl der für einen Embryotransfer verfügbaren Embryonen, sondern es können heute auch bei einer Mehrheit der Behandlungen imprägnierte Oozyten (im Vorkernstadium) kryokonserviert werden, die unter Vermeidung der ovariellen Stimulationsbehandlung und der Follikelpunktion für weitere Übertragungen verwendet werden können. Durch die Anwendung von GnRH-Agonisten oder später von GnRH-Antagonisten konnten im Laufe der Zeit auch effektive Kombinationsschemata erarbeitet werden, mit denen die vorzeitige Luteinisierung und Ovulation verhindert werden können.

Heute ist die verminderte Ansprechbarkeit der Ovarien auf die ovarielle Stimulationsbehandlung der häufigste Grund für das wiederholte Scheitern einer IVF- oder ICSI-Behandlung. Da die soziodemographische Entwicklung mehr denn je dazu führt, daß viele Paare die Entscheidung, ein Kind zu bekommen, auf einen späteren Lebensabschnitt verschieben, nimmt die Anzahl älterer Patientinnen zu. Das fortgeschrittene reproduktionsbiologische Alter der Frau geht mit einer verminderten Ansprechbar-

keit der Ovarien auf die für IVF oder ICSI notwendige Stimulationsbehandlung einher. Daher müssen neue therapeutische Strategien entwickelt werden, um trotz vermindelter Ansprechbarkeit auf die herkömmlichen Stimulationsprotokolle akzeptable Ergebnisse zu erzielen.

Ziel dieses Beitrages ist es, einen Überblick über die Bedeutung der relativen hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz als mögliche Sterilitätsursache zu liefern und gleichzeitig die heute existierenden therapeutischen Möglichkeiten zu beschreiben. Darüber hinaus möchten wir Argumente und Ideen für eine individuellere Betreuung der ungewollt kinderlosen Paare liefern.

Patientinnen und Methoden

Datenquellen

Für die Besprechung der anderen Behandlungsmöglichkeiten bei relativer hypergonadotroper Ovarialinsuffizienz wurde eine Literatursuche vorgenommen. Hierzu wurden die Datenbanken der PubMed der National Library of Health in Bethesda (USA) und der Cochrane Database konsultiert. Der vorliegende Beitrag stellt die Quintessenz dieser Literatursuche dar.

In diesem Übersichtsartikel wurden auch Teile der klinischen Datenbank der Kinderwunschsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Basel verwendet. In dieser Datenbank wurden seit August 1996 sämtliche anamnestischen, diagnostischen und therapeutischen Daten aller Paare, welche sich wegen unerfülltem Kinderwunsch in der Kinderwunschsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik

Von der Universitätsfrauenklinik Basel.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Christian De Geyter, Universitätsfrauenklinik Basel, Abt. Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Schanzenstrasse 46, CH-4031 Basel, e-mail: degeyter@bluewin.ch

Basel vorstellten, gesammelt. Dort sind auch die Daten aller nach Sterilitätsbehandlung und spontan entstandenen Schwangerschaften enthalten. Einzelheiten hinsichtlich der Erstellung dieser Datenbank sind im Internet abrufbar (fertimed.ch). Ein Teil dieser Daten wurde für die Erstellung des hiesigen Beitrages verwendet. Bereits im Rahmen des Erstgesprächs wird mit dem Paar vereinbart, daß allfällige, spontan eintretende Schwangerschaften dem Behandlungsteam mitgeteilt werden. Inzwischen enthält diese Datenbank die diagnostischen und therapeutischen Daten von 1.958 Paaren mit insgesamt 854 Schwangerschaften.

Die Ovarialreserve der infertilen Patientinnen wird im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Sterilitätsdiagnostik stets am 3., am 4. oder am 5. Zyklustag ermittelt. Die FSH-Konzentration wird immer zusammen mit der Östradiol- und der LH-Konzentration bestimmt. Gleichzeitig wird vaginosonographisch die Anzahl sichtbarer Ovarialfollikel gezählt. Die Akzeptanz der Patientinnen für eine vaginosonographische Untersuchung noch während der Menstruation ist hoch.

Ovarielle Stimulationsbehandlung für IVF oder ICSI

Bei vermuteter oder gesicherter relativer hypergonadotroper Ovarialinsuffizienz erfolgt die Stimulation im langen oder im Lübecker Protokoll mit täglich 450 Einheiten FSH (Gonal F, Serono, oder Puregon, Organon). Anschließend wird die Dosis auf der Grundlage einer Bestimmung der Östradiolkonzentration und mittels Ultraschall an die individuellen Bedürfnisse angepaßt.

Für das lange Protokoll erhielt die Patientin im vorangegangenen Menstruationszyklus eine Depotinjektion mit einem GnRH-Agonisten (entweder Decapeptyl Retard, Triptorelin-Acetat, 3,75 mg, Ferring, oder 3,8 mg Gosereelin-Acetat, Zoladex, Astra Zeneca). Wenn möglich, wurde die Therapie mit einem oralen Ovulationshemmer vorbereitet und die Depotinjektion erfolgte während der Einnahme des Ovulationshemmers (40 µg Ethinylöstradiol und 0,025 mg Desogestrel, sequentiell, Gracial, Organon). Im Rahmen des Lübecker Protokolles erhielt die Patientin neben dem Gonadotropinpräparat auch einen GnRH-Antagonisten (Ganirelix, Orgalutran, Organon). Dieser wurde ab einem mittleren Follikeldurchmesser von ca. 15 mm verabreicht.

Sensibilisierung der Ovarien bei Climacterium praecox

Das Climacterium praecox ist durch eine sekundäre Amenorrhoe in Verbindung mit einer Erhöhung der FSH-Konzentration (> 30 E/l) vor Abschluß des vierzigsten Lebensjahres definiert. Bei diesen Patientinnen wurde keine ovarielle Stimulationsbehandlung durchgeführt. Nach eingehender Aufklärung wurde eine Behandlung mit einem unopponierten Östrogenpräparat (20 µg Ethinylestradiol, Progynon C, Schering, oder 0,625 mg konjugiertes Estrogen, Premarin, Wyeth) durchgeführt. Diese Sensibilisierungsbehandlung der Ovarien wurde vaginosonographisch überwacht. Bei einem dominanten Follikel mit einem Durchmesser von ca. 20 bis 25 mm wurde die Ovulation mit einer einmaligen Injektion von hCG (10.000 Einheiten, Profasi, Serono) induziert. Dem Paar wurde zum Zeitpunkt der erwarteten Ovulation zum Geschlechtsverkehr geraten oder es wurde eine intrauterine Insemination durchgeführt. Bei ausbleibender Follikelreifung und gleichzeitig hoch aufgebautem Endometrium (> 10 mm) wurde eine Abbruchsblutung durch die Gabe von Dydrogesteron (jeweils 20 mg pro die über einen Zeitraum von zehn Tagen, Duphaston, Solvay) induziert.

Ergebnisse und Literaturbesprechung

Die relative hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz als eigenständige Sterilitätsursache

Die ungenügende Ansprechbarkeit der Ovarien auf eine Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen wird nicht als eine genuine Sterilitätsursache angesehen. Daß eine erhöhte basale FSH-Konzentration während der Rekrutierungsphase des Zyklus mit einer verminderten Ansprechbarkeit auf die für die assistierte Fertilisation notwendige ovarielle Stimulationsphase und somit mit einer verminderten Schwangerschaftsrate einhergeht, wurde ab dem Ende der achtziger Jahre dokumentiert [1–5]. Obwohl das Alter der Frau weiterhin für die Erfolgsrate einer medizinisch-assistierten Fertilisation eine wichtige Rolle spielt, ermöglicht eine Bestimmung der basalen FSH-Konzentration eine individuelle Beratung hinsichtlich der Prognose einer medizinisch-assistierten Intervention [4]. Die basale FSH-Konzentration kann von Zyklus zu Zyklus fluktuieren, doch entspricht die ovarielle Ansprechbarkeit tendenziell eher dem höchsten und damit dem ungünstigen Wert [6]. Da die verminderte Ansprechbarkeit auf eine Gonadotropinstimulation, gemessen anhand der basalen FSH-Konzentration, nicht mit einer verminderten Konzeptionschance im unbehandelten Behandlungszyklus einhergeht [7], bleibt die eigentliche klinische Bedeutung der erhöhten basalen FSH-Konzentration als endokrine Besonderheit bei Infertilität weiterhin unklar.

In letzter Zeit wurden einige Daten präsentiert, die darauf hindeuten, daß eine verminderte Ovarialreserve in Begleitung einer erhöhten basalen FSH-Konzentration auch mit einer verminderten Fertilität außerhalb einer ovariellen Stimulationsbehandlung einhergehen könnte. So wurde bei Frauen mit einer erhöhten basalen FSH-Konzentration nicht nur eine höhere Prävalenz von Fehlgeburten festgestellt [8], sondern es besteht auch eine Korrelation mit der Häufigkeit von fetalen Aneuploidien einschließlich Trisomie 21 [9, 10]. Auch im eigenen Patientinnenkollektiv fanden wir eine höhere basale FSH-Konzentration bei Frauen, bei denen kürzlich (ein Jahr vor Durchführung der FSH-Bestimmung im Rahmen einer hormonellen Abklärung) eine Fehlgeburt diagnostiziert wurde (Abbildung 1).

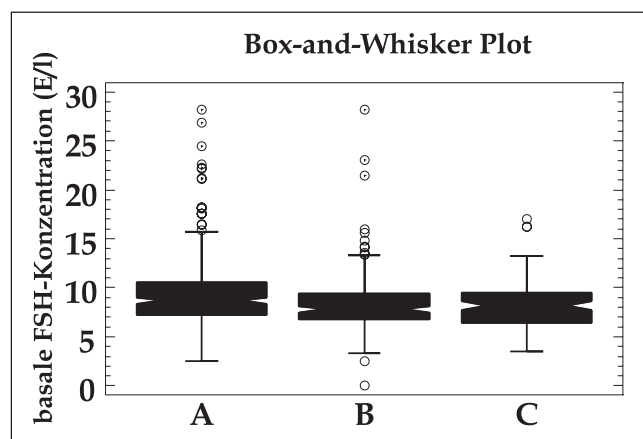


Abbildung 1: Box-Whisker-Präsentation der Konzeptionschancen in Abhängigkeit von der basalen FSH-Konzentration, welche am 3. bis 5. Tag eines vorangehenden, unbehandelten Menstruationszyklus gemessen wurde. In die Auswertung wurden nur jene Bestimmungen aufgenommen, die mit einer Östradiolkonzentration < 300 pmol/l vergesellschaftet waren. (A): bislang trat keine Schwangerschaft ein (314 Patientinnen). (B): Spontankonzeption ohne medikamentöse Beeinflussung des Menstruationszyklus (158 Patientinnen). (C): Schwangerschaft nach assistierter Fertilisation (124 Patientinnen).

Die basale FSH-Konzentration bei diesen Patientinnen war signifikant höher als bei Frauen, die ein Jahr zuvor entbunden hatten.

Zunächst möchten wir eine genauere Bezeichnung für die verminderte Ovarialreserve vorschlagen. Im englischen Sprachgebrauch wird die Benennung „incipient ovarian failure“ verwendet. Diese Bezeichnung erscheint allzu drastisch, da sie auf ein baldiges Erlöschen der Ovarialfunktion hindeutet, welches keineswegs zutrifft. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die verschiedenen Formen der Ovarialinsuffizienz aufgelistet [11]. Die Ovarialinsuffizienz WHO III entspricht der hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz und ist klinisch durch eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe sowie durch erhöhte FSH- und LH-Konzentrationen gekennzeichnet. Wir schlagen daher in Anlehnung an die Ovarialinsuffizienz WHO III für die verminderte Ansprechbarkeit der Ovarien auf die Stimulationsbehandlung die Bezeichnung „relative hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz“ vor. Die Zusatzbezeichnung „relativ“ deutet darauf, daß sowohl im natürlichen als auch im Behandlungszyklus die Konzeptionschancen trotz regelmäßigen Ovulationen deutlich vermindert sind (Abbildung 2). Eine relative hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz kann über Jahre weiterbestehen, bevor sie zur absoluten hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz führt, welche die Menopause charakterisiert.

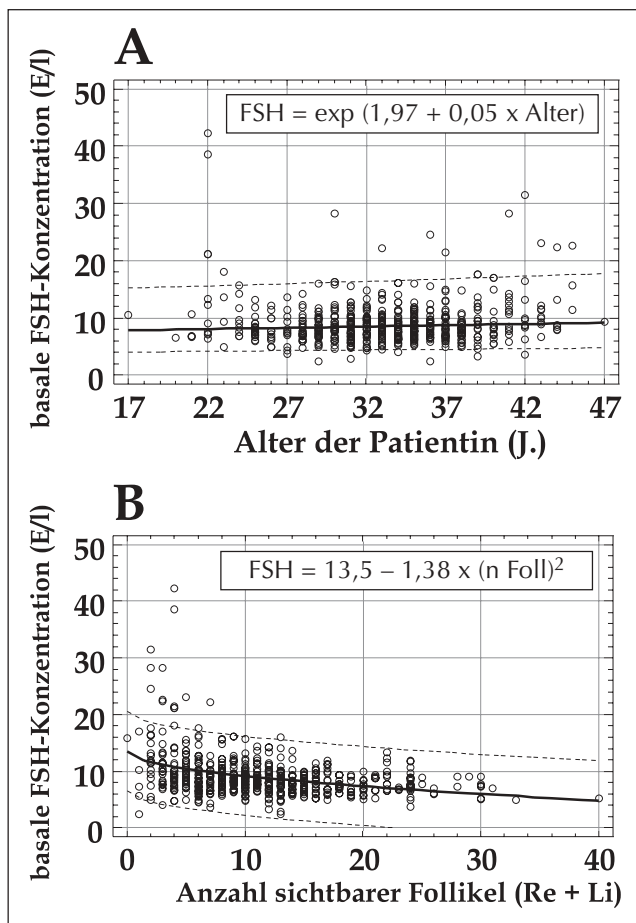


Abbildung 2: Korrelation zwischen dem Alter und der basalen FSH-Konzentration (A) sowie zwischen der Anzahl sonographisch sichtbarer Ovarialfollikel und der basalen FSH-Konzentration (B) bei 600 ungewollt kinderlosen Patientinnen mit dem 95 %-Vertrauensintervall.

FSH-Konzentration am 3. Zyklustag für die Bestimmung der Ovarialreserve

In der Vergangenheit wurden viele Meßverfahren für die Bestimmung der Ovarialreserve entwickelt und ausprobiert [12]. Im jetzigen Beitrag wird der Fokus auf die Bestimmung der FSH-Konzentration am 3. Zyklustag gelegt. Die technisch einwandfreie Bestimmung der FSH-Konzentration zusammen mit einigen Kontrollbestimmungen zur Validierung dieses Wertes stellt eine einfache und präzise Möglichkeit für die Standortbestimmung hinsichtlich der Ovarialreserve dar.

In der Universitäts-Frauenklinik Basel wird die FSH-Konzentration am 3., am 4. oder am 5. Zyklustag mit einer Bestimmung der LH- und der Östradiolkonzentration gekoppelt. Die Bestimmung der Östradiolkonzentration ist wichtig, um im Falle einer erhöhten Östradiolkonzentration unkorrekte Rückschlüsse aus einer dann fälschlich erniedrigten oder normalen FSH-Konzentration aufdecken zu können. Die Festlegung auf den 3. bis 5. Zyklustag richtet sich nach der Beobachtung des 1. Tag der Menstruation, welche von der Patientin selbst vorgenommen wird. Besonders bei einer beginnenden Ovarialinsuffizienz treten häufig prämenstruelle Blutungsstörungen auf, so daß die Angaben der Patientin hinsichtlich der Messung der basalen FSH-Konzentration manchmal irreführend sind. Zur Überprüfung wird daher zusätzlich eine Bestimmung der Östradiolkonzentration benötigt. Für die vorliegenden Analysen wurden alle Zyklen mit einer basalen Östradiolkonzentration > 300 pmol/l ausgeschlossen, da sie die korrekte Interpretation der FSH-Konzentration verunmöglichen.

Darüber hinaus sind Informationen über die LH-Konzentration hilfreich, da diese bei einer fortschreitenden Ovarialinsuffizienz später als die der FSH-Konzentration ansteigt [13]. Eine Erhöhung der LH-Konzentration ist daher prognostisch äußerst ungünstig, wenn sie mit einer Erhöhung der FSH-Konzentration einhergeht. Wenn jedoch die LH-Konzentration die der FSH-Konzentration übersteigt, muß an die Möglichkeit eines Syndroms der polyzystischen Ovarien (PCO) und damit an ein ganz anderes Ansprechverhalten der Ovarien auf die Stimulationsbehandlung gedacht werden. Für die im Beitrag dargestellten Ergebnisse wurden daher alle Fälle mit PCO ausgeschlossen.

Eine Bestimmung der Ovarialreserve ausgehend von einer isolierten FSH-Bestimmung bleibt trotz aller Vorichtsmaßnahmen mit einer hohen Fehlerquote behaftet. Die transvaginale Bestimmung der Anzahl Ovarialfollikel ist ebenfalls für die Vorhersage der Ansprechbarkeit der Ovarien auf die Stimulationsbehandlung geeignet [14]. Neben der Bestimmung der Anzahl bereitstehender Follikel ist die Volumenmessung der Ovarien wertvoll [15]. Sie ist gegenüber einer einzelnen Bestimmung der basalen FSH-Konzentration möglicherweise sogar prognostisch bedeutsamer [16], jedoch ist dieser Parameter eher abstrakt und daher in der täglichen Praxis weniger verwendbar als die Anzahl der bereitstehenden Ovarialfollikel, welche ein greifbares Bild hinsichtlich der Anzahl rekrutierbarer Follikel bietet. Aufgrund des noch fehlenden dominanten Follikels wird die Bestimmung der Anzahl sichtbarer Follikel in der Universitätsfrauenklinik Basel am 3. Zyklustag vorgenommen.

Die Korrelation zwischen dem Alter der Frau und der basalen FSH-Konzentration und zwischen der Anzahl sonographisch in beiden Ovarien sichtbarer Ovarialfollikel und der basalen FSH-Konzentration sind in Abbildung 3 präsentiert.

Wahrscheinlichkeit einer Spontankonzeption im Vergleich zur Schwangerschaftsrate nach einer assistierten Fertilisation

Eine Sterilitätsbehandlung macht nur Sinn, wenn durch diese eine höhere Schwangerschaftsrate erzielt werden kann als mit der natürlichen Empfängnis. Bei einer relativen hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz ist zweifelhaft, ob ein Verfahren der assistierten Fertilisation die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft signifikant steigern kann, besonders dann, wenn keine andere Sterilitätsursache zusätzlich zur Ovarialinsuffizienz aufgedeckt wurde. In der Abbildung 2 sind daher je nach FSH-Konzentration die Schwangerschaftsraten nach assistierter Fertilisation (intrauterine Insemination, IVF und ICSI) und die nach Spontankonzeption aufgeschlüsselt. Aus dieser Statistik geht hervor, daß selbst bei stark erhöhter FSH-Konzentration Spontankonzeptionen möglich sind, während diese bei der assistierten Fertilisation sehr selten sind.

Methoden zur Verbesserung der Ansprechbarkeit der Ovarien

1. Bedeutung der initialen Gonadotropindosierung bei der Rekrutierung einer adäquaten Follikelzahl für die ovarielle Stimulation

Die Effektivität der assistierten Fertilisation hängt zum einen von einer optimalen Laborausstattung und der dort vorhandenen Expertise ab, zum anderen ist eine Individualisierung der Stimulationsdosis bei der ovariellen Stimulationsbehandlung unerlässlich. Die bei einer relativen hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz erhöhten FSH-Spiegel deuten auf ein vermindertes Ansprechen der Ovarien während der initialen Rekrutierungsphase hin. Ob eine höhere Initialdosierung des verwendeten Gonadotropinpräparates zu einer verbesserten Rekrutierung der Ovarialfollikel führen kann, wurde bislang nicht prospektiv untersucht. In einer einzelnen semi-prospektiven Studie wurde der Zeitpunkt des Beginns der hochdosierten Stimulation im Verhältnis zum Beginn der Menstruation untersucht und es konnte kein Unterschied in der Schwangerschaftsrate, sowie in der Anzahl gewonnener Oozyten festgestellt werden [17]. Ebenso wenig existieren derzeit aussagekräftige

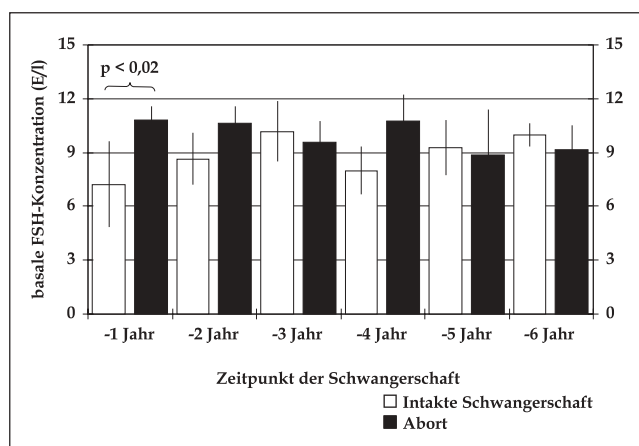


Abbildung 3: Korrelation der basalen FSH-Konzentration mit der reproduktiven Vorgeschichte von insgesamt 917 Patientinnen. Frauen mit dem Syndrom der polyzystischen Ovarien wurden aus der Analyse ausgeschlossen, sowie auch jene Frauen, bei denen zum Zeitpunkt der FSH-Bestimmung die Östradiolkonzentration 300 pmol/l überschritt. Bei jenen Frauen, die eine Fehlgeburt im Jahr vor der FSH-Bestimmung erlitten haben, war die basale FSH-Konzentration signifikant höher als bei jenen Frauen mit einer intakten Schwangerschaft ($p < 0,02$ Mann-Whitney-U-Test).

Testverfahren, mit denen prospektiv und akkurat die benötigte Gonadotropindosis für eine bestimmte Rekrutierung einer vorher quantifizierten Follikelanzahl festgelegt werden könnte. Nichtsdestotrotz verwenden wir bei Patientinnen mit einer relativen hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz stets eine Initialdosierung von 450 Einheiten FSH täglich über einen Zeitraum von vier Tagen. Diese Dosierung wird immer dann gewählt, wenn auf der Grundlage der vorangegangenen Diagnostik der Ovarialreserve von einer verminderten Ansprechbarkeit auf eine herkömmliche Gonadotropindosierung ausgegangen werden muß.

2. Sensibilisierung der Ovarialfunktion mit rekombinantem Wachstumshormon

Bei einer hypophysären Insuffizienz, die mit einer fehlenden Sekretion des Wachstumshormons und des in der Leber freigesetzten „insulin-like growth factor-I“ (IGF-I) einhergehen, verbessert die zusätzliche Gabe von Wachstumshormon die Ansprechbarkeit der Ovarien auf eine Stimulation mit Gonadotropinen [18, 19]. Sowohl die Dauer der Therapie als auch die Anzahl verwendeter Ampullen konnten durch die zusätzliche Verabreichung von 120 Einheiten Wachstumshormon verringert werden. In experimentellen Untersuchungen wurde demonstriert, daß die Ansprechbarkeit der Granulosa für FSH wesentlich von Insulin, vom Wachstumshormon [20] und von IGF-I [21] abhängig war. Später wurde postuliert, daß die ovarielle Funktion durch die zusätzliche Gabe von rekombinantem Wachstumshormon verbessert werden könnte. Die Wertigkeit der vorliegenden prospektiven Studie wurde in der Cochrane Datensammlung analysiert und es konnte eine geringgradige, jedoch statistisch nicht signifikante Verbesserung der Schwangerschaftsrate bei Frauen verzeichnet werden, die in einem vorherigen Behandlungsversuch schlecht auf die Gonadotropinstimulation reagierten [22]. Die Risiken einer kurzzeitigen Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon sind allerdings gering. Bei mehrmonatiger Gabe müssen Diabetes mellitus, Karpaltunnelsyndrom und Ödeme als potentielle Komplikationen genannt werden. Unter Berücksichtigung des hohen finanziellen Aufwandes einer Behandlung mit Wachstumshormon sollte diese Unterstützung einer Gonadotropinstimulation nur unter Studienbedingungen erfolgen. Zudem existiert bis heute kein akzeptables diagnostisches Verfahren, um die Notwendigkeit einer unterstützenden Behandlung mit Wachstumshormon zu belegen.

3. Sensibilisierung der Ovarialfunktion durch eine Vorbehandlung mit einem oralen Ovulationshemmer

Die Gabe eines oralen Ovulationshemmers verhindert das plötzliche Auftreten von Ovarialzysten als Folge der Gonadotropinausschüttung nach der Verabreichung eines GnRH-Agonisten für die Desensibilisierung der Hypophyse bei einem langen Protokoll [23]. Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie wurde darüber hinaus gezeigt, daß durch die Vorbehandlung mit einem oralen Ovulationshemmer nicht nur die benötigte Anzahl Ampullen des jeweiligen Gonadotropinpräparates, sondern auch die Dauer der Stimulationsbehandlung gesenkt werden konnte. Weder die Implantationsrate noch die Schwangerschaftsrate wurden durch die Vorbehandlung mit einem oralen Ovulationshemmer positiv beeinflusst. Da allerdings bei einer relativen hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz die Menstruationszyklen häufig verkürzt und funktionelle Ovarialzysten nicht selten sind, verbessert eine Vorbehandlung mit einem oralen Ovulationshemmer in vielen Fällen die Effizienz einer geplanten Behandlung mit der assistierten Fertilisation.

4. Sensibilisierung der Ovarialfunktion mit Östrogen

Es existieren viele Einzelfallberichte über Frauen mit einer hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz (WHO III), die durch die Gabe eines Östrogenpräparates erneut zyklisch wurden und sogar konzipierten. Die gelegentliche Wiederaufnahme des Menstruationszyklus wurde besonders in Zusammenhang mit der Einnahme einer hormonellen Substitutionsbehandlung mit Östrogen beschrieben [24–26]. Obwohl die experimentelle Beweisführung fehlt, könnte die Östrogenkomponente der Substitutionsbehandlung das Ovarialgewebe für das zirkulierende FSH sensibilisieren und so eine Follikelreifung ermöglichen. Da die Granulosa bei chronisch erhöhten FSH-Spiegeln refraktär auf FSH reagiert, könnte die östrogenbedingte Absenkung der FSH-Konzentration die Expression des FSH-Rezeptors reaktivieren. In Tabelle 1 sind die klinischen Daten und Ergebnisse einer mehrmonatigen Behandlung mit Ethinylestradiol (20 µg täglich, Progynon C, Schering, Berlin) oder mit Premarin (0,625 mg) bei fünf Frauen mit Climacterium praecox beschrieben. Ethinylestradiol wurde bei den meisten Patientinnen als das geeignetere Östrogenpräparat gewählt, da es die hormonelle Überwachung mittels der Bestimmung der Östradiolkonzentration im Serum ermöglicht [26]. Die Follikelreifung wurde darüber hinaus sonographisch überwacht. Wenn unter Einnahme des Ethinylestradiols ein Follikel mit einem Durchmesser von ca. 20 mm gemessen wurde, wurde die Ovulation mit hCG (10.000 Einheiten, Profasi, Serono, Zug) induziert. Von 5 Patientinnen mit Climacterium praecox gelang so lediglich bei einer Patientin eine erfolgreiche Konzeption. Diese geringe Schwangerschaftsrate entspricht der geringen Konzeptionsrate einer anderen Studie mit einem großen Patientinnenkollektiv, in dem bei 33 Frauen mit Climacterium praecox insgesamt 10 Schwangerschaften registriert wurden [27].

5. Lübecker Protokoll mit einem GnRH-Antagonisten anstatt des herkömmlichen langen Protokolles

Obwohl das lange Protokoll, basierend auf der langfristigen Desensibilisierung der endogenen Gonadotropinsekretion vor Beginn der ovariellen Stimulationsbehandlung, sich als das effektivste Behandlungsschema für IVF und ICSI erwiesen hat, ist seit langem bekannt, daß es mit einer verringerten Ansprechbarkeit der Ovarien einzelner Patientinnen auf die Stimulationsbehandlung einhergeht. Die Ansprechbarkeit der Ovarien auf eine Stimulationsbehandlung konnte durch die Verwendung einer niedrigeren Dosierung des GnRH-Agonisten signifikant verbessert werden [28]. Die physiologische Basis hierfür ist noch weitgehend unbekannt. Im Ovar der Ratte üben GnRH-Agonisten einen hemmenden Einfluß auf Granulosazellen aus, während dieser Effekt nicht mit einem GnRH-Antagonisten beobachtet wurde [29]. GnRH sowie auch dessen Rezeptor werden im menschlichen Ovar exprimiert. Experimentell konnte demonstriert werden, daß die Rezeptordichte für GnRH bei niedriger Dosierung zunimmt, dagegen bei hoher Dosierung abnimmt [30]. Die Funktion des ovariellen GnRH und dessen Rezeptors liegt in einer Hemmung der Steroidgenese, da die Progesteronsekretion von luteinisierenden Granulosazellen durch die Wirkung des GnRH abnimmt [31]. Diese Effekte könnten auch altersabhängig sein, da in den Neuronen der Hypophyse mit zunehmendem Alter immer mehr GnRH produziert wird [32].

Die Wirkung einer ovariellen Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen in Kombination mit einem GnRH-Antagonisten wurde bei Frauen getestet, die zuvor ungenügend auf eine ovarielle Stimulationsbehandlung in Kombination mit einem GnRH-Agonisten reagierten [33, 34]. Während die erste Autorengruppe eine signifikante Verbesserung der Anzahl gewonnener Oozyten und der

Tabelle 1: Ergebnisse einer Östrogenbehandlung von fünf Frauen mit Climacterium praecox und Kinderwunsch.

FSH-Konzentration (E/l)	Alter (J.)	Präparat (20 µg 1/0,625 mg 2)	Anzahl Zyklen	Anzahl Ovulationen	Resultat
48,2	39	Progynon C 1	5	2	nicht schwanger
54,2	40	Progynon C	5	3	nicht schwanger
83,0	38	Premarin 2	6	3	nicht schwanger
91,4	38	Progynon C	4	3	nicht schwanger
161,9	36	Progynon C	1	1	Einling

Progynon C, Ethinylöstradiol, 20 mg pro Tablette und pro Tag; Premarin, 0,625 mg pro Dragée und pro Tag

Tabelle 2: IVF- und ICSI-Ergebnisse bei Patientinnen mit einer relativen hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz. Vergleich der Ergebnisse einer Behandlung mit dem langen Protokoll im ersten Behandlungszyklus mit den Ergebnissen einer nachfolgenden Behandlung mit dem Lübecker Protokoll. Bei allen Behandlungen war die Initialdosierung identisch, während im weiteren Verlauf der Follikelreifung die Gonadotropindosierung stufenweise angehoben wurde.

Art der Behandlung	Langes Protokoll	Lübecker Protokoll	Sign.
Anzahl Patientinnen	18	18	
Alter (J.)	38,5 (32–43)		
Basale FSH-Konz. (E/l)	9,5 (6,3–17,5)		
Basale LH-Konz. (E/l)	4,3 (1,7–7,1)		
Basale Östradiolkonz. (nmol/l)	0,224 (0,068–0,669)		
Anzahl sichtbarer Ovarialfollikel	7 (3–16)		
Anzahl verabreichter FSH-Einheiten	5775 (3450–8400)	4050 (2400–7050)	p < 0,001 ¹
Maximale Östradiolkonz. (nmol/l)	3,06 (0,103–6,887)	3,34 (1,37–6,70)	n.s. ¹
Maximale Progesteronkonz. (nmol/l)	2,48 (0,65–4,97)	2,51 (1,05–5,61)	n.s. ¹
Anzahl gewonnener Oozyten	4 (0–12)	4 (2–12)	n.s. ¹
Anzahl aktivierter Oozyten	2 (0–6)	2 (1–8)	n.s. ¹
Kryokonservierte impr. Oozyten (n)	3	5	n.s. ¹
Anzahl übertragener Embryonen	2 (0–3)	2 (1–3)	n.s. ¹
Anzahl Schwangerschaften (%)	1 (5,6)	5 (27,8)	p < 0,05 ²
Anzahl Aborte (%)	1 (100)	2 (40)	n.s. ²

Die Zahlen stellen den Median und die unteren und oberen Bereiche dar.

¹Mann-Whitney-U

²Fisher's exact test

Lebendgeburtenrate dokumentieren konnte [33], konnte die zweite Autorengruppe lediglich eine nicht-signifikante Tendenz für bessere Ergebnisse mit dem GnRH-Antagonisten aufdecken [34].

Eigene Behandlungsergebnisse sind in Tabelle 2 präsentiert. 18 IVF- oder ICSI-Patientinnen, die im ersten Behandlungsversuch mit dem langen Protokoll therapiert wurden und ohne stabile Schwangerschaft blieben, wurden im zweiten Behandlungsversuch mit dem Lübecker Protokoll behandelt. Die Resultate zeigen, daß das Lübecker Protokoll trotz identischer Initialdosierung mit einer statistisch signifikanten Einsparung der Anzahl verwendeter FSH-Einheiten einherging ($p < 0,001$). Darüber hinaus war die Schwangerschaftsrate beim zweiten Behandlungsversuch signifikant höher ($p < 0,05$).

6. Verzicht auf die Stimulationsbehandlung: IVF oder ICSI im natürlichen Zyklus

Patientinnen, welche zuvor im Rahmen einer ovariellen Stimulationsbehandlung für IVF oder ICSI eine ungenügende Reaktion aufwiesen, wurden anschließend mit IVF im natürlichen, unstimulierten Menstruationszyklus behandelt. Der Verzicht auf eine hormonelle Unterstützung der Follikelreifung hat bei der relativen hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz theoretisch mehrere Vorteile: Diese Vorgehensweise ermöglicht der Patientin unter Vermeidung einer kostenintensiven Stimulationsbehandlung immerhin eine Befruchtung und einen Embryotransfer. Die Ergebnisse einer assistierten Fertilisation bei Frauen mit einer Ovarialinsuffizienz im natürlichen Zyklus sind lediglich in drei Studien dokumentiert [35–37]. Alle diese Studien berichten über eine hohe Anzahl vorzeitig abgebrochener Behandlungsversuche (zwischen 14,3 und 36,4 % der Behandlungen). Die klinische Schwangerschaftsrate der zu Ende geführten Behandlungszyklen variiert zwischen 4,5 und 18,8 %. Wenn auch diese Ergebnisse vergleichsweise bescheiden sind, dürfte diese Art der Therapie in Einzelfällen sinnvoll sein, in denen eine Befruchtung sonst nicht möglich ist, wie bei der tubaren Sterilität oder bei schwerer männlicher Sterilität. Durch die Vermeidung der kostenintensiven Stimulationsbehandlung und durch die weitaus weniger intensive Überwachung könnten von den betroffenen Patientinnen auch mehrere Behandlungsversuche eingeplant werden, so daß die eigentliche Effektivität einer IVF- oder ICSI-Behandlung im natürlichen Zyklus eher im Rahmen einer kumulativen Schwangerschaftsrate beurteilt werden müßte.

Diskussion

Heute wird die Reproduktionsmedizin überwiegend von einem ärztlich-biologischen Aktionismus gekennzeichnet, in dem der Aspekt der Therapie dominiert und kaum Interesse für eine adäquate Diagnostik besteht. Die Leistungsfähigkeit eines Zentrums wird ausschließlich durch die Anzahl der durchgeführten Behandlungsversuche und durch die erzielte Schwangerschaftsrate definiert. Eine hohe Anzahl Punktionen und eine entsprechende Schwangerschaftsrate kann nur durch eine einheitliche Standardisierung der Therapieprotokolle erzielt werden, welche zwangsläufig die individuellen Bedürfnisse der Paare außer acht läßt. Eine Anpassung der therapeutischen Bemühungen an das Individuum bedeutet in einem solchen Setting nur Zeitverlust und wird nicht in der Statistik bewertet.

Die soziodemographische Entwicklung zur Schwangerschaft im späteren Lebensabschnitt erzwingt nun doch zu-

nehmend eine Anpassung der therapeutischen Bemühungen an die individuellen Bedürfnisse. Die Betonung der modernen Reproduktionsmedizin auf die Therapie hat ein Defizit in der Diagnostik mit sich gebracht, so daß die potentielle Vielfalt in der Gestaltung der Therapie nur auf dem Prinzip Zufall oder – bestenfalls im Falle einer Wiederholung der Behandlung – auf dem Prinzip „trial and error“ beruht. Da die Überwachung der ovariellen Stimulation jedoch zunehmend vernachlässigt wird, können immer seltener Defizite oder Störungen in der ovariellen Reaktion auf die Gonadotropinbehandlung identifiziert werden, so daß aus fehlgeschlagenen Therapieversuchen kaum noch Rückschlüsse für zukünftige Behandlungsversuche gezogen werden können.

Die Voraussetzungen für ein einheitliches Therapieschema werden heute zunehmend ungünstiger, da das Durchschnittsalter der behandelten Patientinnen stetig zunimmt. Das Festhalten an einem einheitlichen Protokoll wird den Bedürfnissen vieler Patientinnen nicht mehr gerecht. Daher müssen neue diagnostische und therapeutische Strategien entwickelt werden. Die Leistungsfähigkeit des langen Protokolles hat gegenüber anderen Behandlungsschemata bislang kaum eine Alternative zugelassen. Heute stehen jedoch zwei grundverschiedene, aber nahezu gleichwertige Strategieprinzipien für die ovarielle Stimulation zur Verfügung, so daß Kriterien für die differenzierte Anwendung beider Protokolle entwickelt werden müssen.

Eine erste mögliche Strategie für die Behandlung mit der assistierten Reproduktion könnte in dem ständigen Wechsel zwischen zwei verschiedenen, aber ansonsten gleichwertigen Therapieschemata bestehen. Eine mathematische Begründung für eine solche Strategie wird durch das sogenannten „Parrondo-Paradoxon“ geliefert. Das Parrondo-Paradoxon sieht vor, daß der wiederholte Wechsel zwischen zwei gleichwertigen Methoden gegenüber dem Festhalten an eine bestimmte Methode einen klaren Benefit bringt. Die Anwendung des Parrondo-Paradoxons ist in der Medizin noch ungewöhnlich, da diese nach wie vor großen Wert auf die Einhaltung von standardisierten Vorgehensweisen legt. Wenn gezeigt werden kann, daß die Effizienz des Lübecker Protokolles tatsächlich der des langen Protokolles ebenbürtig ist, könnte eine multizentrische prospektive Studie initiiert werden, um erstmalig die Anwendung des Parrondo-Paradoxons in der Medizin zu evaluieren.

Eine zweite Strategie könnte in der Anpassung des verwendeten Therapieschemas an die individuellen Bedürfnisse des Paares bestehen. Hierzu müßte vor der Therapie allerdings eine adäquate Diagnostik durchgeführt werden, welche nicht nur über die Prognose einer eventuellen Sterilitätsbehandlung, sondern auch über die Wahl des Verfahrens Aufschluß geben könnte. Obwohl heute noch keine prospektiven, validierten Tests existieren, mit denen im Rahmen einer Gonadotropinstimulation die genaue Anzahl rekrutierbarer Follikel vorhergesagt werden kann, dürfte die Bestimmung der basalen FSH-Konzentration zusammen mit der Zählung der Anzahl verfügbarer Ovarialfollikel wertvolle Informationen liefern. Je höher die basale FSH-Konzentration und je geringer die Anzahl verfügbarer Ovarialfollikel, um so geringer sind die Konzeptionschancen. Aufgrund dieser Information kann ein geeignetes Behandlungsprotokoll sowie eine geeignete Gonadotropindosierung gewählt werden. Allerdings gibt es heute noch keine prospektiven, randomisierten Studien, die den Einsatz eines individualisierten Therapieverfahrens begründen.

Ziel dieses Beitrages ist es, einen Überblick über die klinische Bedeutung der relativen hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz sowie über die heute verfügbaren therapeutischen Strategien zu liefern. Der Überblick der vorhandenen medizinischen Literatur offenbart bei der relativen hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz die diagnostischen und therapeutischen Defizite der modernen Reproduktionsmedizin.

Literatur:

- Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu H-C, Jones GS, Rosenwaks Z. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1988; 50: 298–307.
- Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651–4.
- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784–91.
- Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC, Pang SC, Buyalos RP. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril* 1992; 58: 674–9.
- De Geyter Ch, De Geyter M, Castro E, Bals-Pratsch M, Hanker JP, Schlegel W, Nieschlag E, Schneider HPG. Predictive parameters for ovarian response to hyperstimulation with exogenous gonadotropins after suppression of gonadotropin secretion of the pituitary using a long-acting GnRH agonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 51: 139–47.
- Scott RT, Hofman GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 54: 297–302.
- Van Montfrans JM, Hoek A, van Hoof MHA, de Koning CH, Tonch N, Lambalk CB. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population. *Fertil Steril* 2000; 74: 97–103.
- Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001; 76: 666–9.
- Nasseri A, Mukherjee T, Griño JA, Noyes N, Krey L, Copperman AB. Elevated day 3 follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril* 1999; 71: 715–8.
- Van Montfrans JM, Lambalk CB, van Hoof MHA, van Vugt JMG. Are elevated FSH concentrations in the pre-conceptional period a risk factor for Down's syndrome pregnancies? *Hum Reprod* 2001; 16: 1270–3.
- De Geyter Ch, Schneider HPG. Ovarielle Funktionsstörungen bei weiblicher Sterilität. Kapitel 10. In: Krebs D, Schneider HPG (Hrsg). *Endokrinologie und Reproduktionsmedizin*. 3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, 1994; 173–94.
- Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 581–90.
- Ahmed Ebbiary NA, Lenton EA, Cooke ID. Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 199–206.
- Ng EH, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Hum Reprod* 2000; 15: 1937–42.
- Lass A, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 256–66.
- Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AET, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999; 14: 1752–6.
- Karande VC, Jones GS, Veeck LL, Muasher SJ. High-dose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low-responder patients. *Fertil Steril* 1990; 53: 486–9.
- Homburg R, Eshel A, Abdalla HI, Jacobs HS. Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotrophins. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 113–7.
- De Geyter Ch, De Geyter M, Bals-Pratsch M, Castro E, Nieschlag E, Schneider HPG. Rekombinantes Wachstumshormon zur Unterstützung der ovariellen Gonadotropinbehandlung bei einer hypophysektomierten Patientin: ein Fallbeispiel mit Eigenkontrolle. *Zentralbl Gynäkol* 1995; 117: 381–7.
- Carlsson B, Bergh C, Bentham J, Olsson JH, Norman MR, Billig H, Roos P, Hillensjö. Expression of functional growth hormone receptors in human granulosa cells. *Hum Reprod* 1992; 7: 1205–9.
- Adashi EY, Resnick CE, Hernandez ER, Hurwitz A, Roberts CT, Leroith D, Rosenfeld R. Insulin-like growth factor I as an intraovarian regulator: basic and clinical implications. *Ann NY Acad Sci* 1991; 626: 161–8.
- Kotarba D, Kotarba J, Hughes E. Growth hormone for in vitro fertilization. *Chochrane Database Syst Rev* 2000.
- Biljan M, Hamutte NG, Dean N, Hemmings R, Bissonnette F, Tan SL. Effects of pretreatment with an oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril* 1998; 70: 1063–9.
- Kreiner D, Drosch K, Navot D, Scott R, Rosenwaks Z. Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 926–8.
- Check JH, Summers P, Nazari A, Choe J. Successful pregnancy following in vitro fertilization-embryo transfer despite imminent ovarian failure. *Clin Exp Obst & Gyn* 2000; 27: 97–9.
- Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 27–30.
- Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994; 61: 880–5.
- Adashi EA, Resnick CE, Vera A, Hernandez ER. In vivo regulation of granulosa cell type I insulin-like growth factor receptors: evidence for an inhibitory role for the putative endogenous ligand(s) of the ovarian gonadotropin-releasing hormone receptor. *Endocrinology* 1991; 128: 3130–7.
- Peng C, Fan NC, Ligier M, Väänänen J, Leung PCK. Expression and regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor messenger ribonucleic acids in human granulosa-luteal cells. *Endocrinology* 1994; 135: 1740–6.
- Kang SK, Tai C-J, Nathwani PS, Choi D-C, Leung PCK. Stimulation of mitogen-activated protein kinase by gonadotropin-releasing hormone in human granulosa-luteal cells. *Endocrinology* 2001; 142: 671–9.
- Gill S, Sharpless JL, Rado K, Hall JE. Evidence that GnRH decreases with gonadal steroid feedback but increases with age in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 2290: 2290–6.
- Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered "difficult responders" to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod* 1999; 14: 2959–62.
- Akman M, Erden HF, Tosum SB, Bayazit N, Aksoy E, Behceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 2145–7.
- Feldman B, Levron J, Bider D, Shine S, Dor J. Unstimulated cycles in IVF treatment of patients with low ovarian response. *Fertil Steril* 1998; 70 (Suppl 1): S327.
- Lindheim SR, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA, Paulson RJ. The significance of elevated early follicular-phase follicle stimulating hormone (FSH) levels: observation in unstimulated in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 49–52.
- Bassil S, Godin PA, Donnez J. Outcome of in-vitro fertilization through natural cycles in poor responders. *Hum Reprod* 1999; 14: 1262–5.



Prof. Dr. med. Christian De Geyter

Geboren 1957 in Gent, Belgien. Medizinstudium und belgisches Staatsexamen in der Universität von Gent, Belgien. Von 1985 bis 1988 Stipendiat an der Klinischen Forschungsgruppe für Reproduktionsmedizin der Max-Planck-Gesellschaft in Münster, Deutschland (Direktor: Prof. Dr. E. Nieschlag). 1991 Abschluß der Ausbildung und Anerkennung als Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe B der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. med. H.P.G. Schneider). 1992 bis 1996 Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. 1995 Anerkennung für das Spezialgebiet „Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ durch die Ärztekammer Westfalen-Lippe. 1995 Habilitation für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe. 1996 Berufung als Abteilungsleiter/Leitender Arzt der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitäts-Frauenklinik Basel, Schweiz. Seit 2002 Extraordinarius an der Universitäts-Frauenklinik Basel.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BA~CA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.