

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## Pharmakogenetik bei der ovariellen Stimulationstherapie

Greb RR, Behre HM, Simoni M

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2005; 2 (5), 281-290

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

# Pharmakogenetik bei der ovariellen Stimulationstherapie

R. R. Greb<sup>1</sup>, H. M. Behre<sup>2</sup>, M. Simoni<sup>3</sup>

Die Individualisierung der ovariellen Stimulationstherapie entpuppt sich oft als klinische Herausforderung, zumal die ovarielle Stimulationsreaktion bei den Patientinnen sehr variabel ausfallen kann. Die Pharmakogenetik hat sich als vielversprechendes wissenschaftliches Betätigungsfeld herauskristallisiert, um das Verhältnis zwischen erwünschten und unerwünschten Medikamentenwirkungen, basierend auf der genetischen Prädisposition des individuellen Patienten, zu verbessern. Klinische Studien haben gezeigt, daß der p.N680S-Polymorphismus des FSH-Rezeptor-Gens die ovarielle Stimulationsreaktion von Patienten, die sich einer In-vitro-Fertilisation unterziehen, entscheidend bestimmt. Homozygote Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-genotypisierte Frauen scheinen eine erhöhte Resistenz gegenüber FSH aufzuweisen, was sich bereits in normalen Menstruationszyklen nachweisen läßt. Die Genotypisierung von Frauen, bei denen eine ovarielle Stimulationstherapie zur assistierten Reproduktion geplant ist, könnte daher zu einem attraktiven Testverfahren werden, um die Gonadotropindosis an die individuelle ovarielle Sensitivität der Patientin anzupassen. Vor routinemäßiger Einführung der p.N680S-Genotypisierung wären aber noch mehr klinische Daten wünschenswert.

**Schlüsselwörter:** FSH-Rezeptor, Genpolymorphismus, Pharmakogenomik, ovarielle Stimulationstherapie, IVF-Genotyp

**Pharmacogenetics in Ovarian Stimulation.** Tailoring controlled ovarian hyperstimulation (COH) to the individual patient can be challenging because the ovarian response varies substantially between patients. Pharmacogenetics has emerged as a new area of research to improve the balance between desired and undesired actions of drugs based upon the genetic predisposition of the individual patient. Clinical studies demonstrated that the p.N680S polymorphism of the FSH receptor gene determines the ovarian response to FSH stimulation in patients undergoing in vitro fertilisation. In homozygous Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup> type women the FSH receptor appears to be more resistant to FSH action even in normal menstrual cycles. Therefore, genotyping of patients scheduled for COH could be an attractive tool to individualise FSH dosing according to genetic differences in ovarian sensitivity. More clinical studies are warranted to investigate genotyping for the p.N680S polymorphism as a routine diagnostic test before COH. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 2 (5): 281–90.

**Key words:** FSH receptor, gene polymorphism, pharmacogenomics, ovarian stimulation, IVF genotype

## Variabilität der ovariellen Stimulationsreaktion: klinische und genetische Einflußfaktoren

### Klinische Faktoren

Ein individuell maßgeschneidertes Therapieregime zur ovariellen Stimulation ist sicher eine klinische Herausforderung, besonders wenn für extrakorporale Befruchtungsverfahren hochdosiert stimuliert werden soll [1, 2]. Da jeder Schritt bei der assistierten Reproduktion mit gewissen Verlusten verbunden ist (Rate von MII-Oozyten/Anzahl antraler Follikel, Oozytenwiederfindungsrate/Anzahl punktierter Follikel, Fertilisationsrate/Anzahl gewonnener Eizellen, embryonale Entwicklungsrate/Anzahl befruchteter Eizellen, Implantationsrate/Anzahl der transferierten Embryonen), müssen viele antrale Follikel rekrutiert und bis zu einem gewissen Größenwachstum stimuliert werden, um letztendlich die erwünschte Anzahl von qualitativ hochwertigen Embryonen für den Embryotransfer zu erzielen.

Als gängige klinische Praxis wird die notwendige FSH-Dosis für den ovariellen Stimulationszyklus für eine bestimmte Patientin empirisch bestimmt, wobei Parameter der ovariellen Reserve und das Alter ausschlaggebend sind [1, 3]. Aus dieser Vorgehensweise ergibt sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der FSH-Dosis pro Stimulationszyklus im Verhältnis zur Oozytenausbeute. Das Ergebnis unserer eigenen Daten aus mehr als 2000 Stimulationszyklen für IVF ist in Abbildung 1 dargestellt. Auf den ersten Blick erscheint die inverse Beziehung zwischen der FSH-Dosis und der Oozytenausbeute paradox. Dieser scheinbare Widerspruch ist aber auf klinisch

wohlbekannte Konstellationen zurückzuführen, die zu einer sehr schwachen bzw. zu einer sehr starken ovariellen Reaktion führen. Als Vorsichtsmaßnahme wird bekanntlich bei „High-response“-Patientinnen mit antizipierter hoher Oozytenausbeute die FSH-Dosis reduziert (Dosisgruppe 0–1500 IU/Zyklus in Abb. 1), um ein ovarielles Überstimulationssyndrom zu vermeiden. Andererseits wird bei bekannter oder antizipierter „Low-response“-Situation eine höhere Menge an FSH verabreicht, um die Oozytenausbeute zu verbessern (Dosisgruppe > 3000 IU/Zyklus in Abb. 1), obwohl diese Strategie aufgrund einer prospektiv-randomisierten Studie nicht erfolgversprechend erscheint [4].

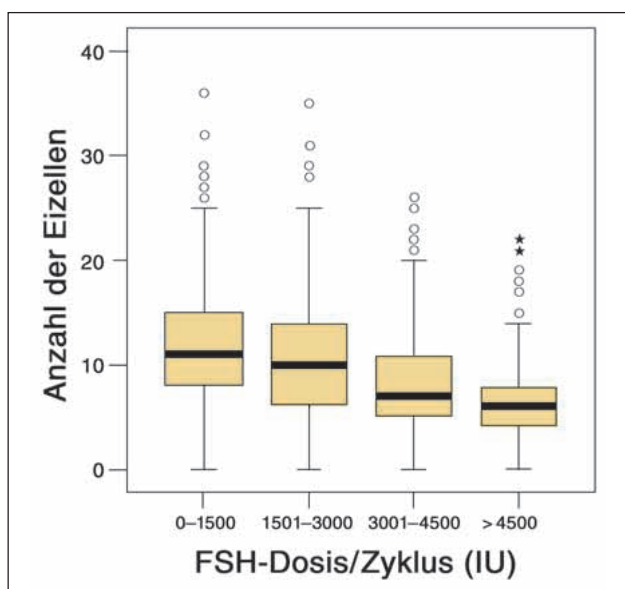
Innerhalb jeder Dosisgruppe kann eine enorme Variabilität in der Oozytenausbeute beobachtet werden. Die in Abbildung 1 gezeigten Mediane entsprechen der in etwa angestrebten Oozytenausbeute von 10 Eizellen/Zyklus. Die klinische Zielvorstellung wäre also eine ungefähre Anzahl von 10 Eizellen, unabhängig von der applizierten Menge an Gonadotropinen bei möglichst geringer Variabilität. Diese Idealvorstellung ist in der Praxis, wie aus Abbildung 1 ersichtlich, nur schwierig umzusetzen.

Von speziellen klinischen Konstellationen abgesehen, in denen eine „High- und Low-response“-Situation häufig vorhersehbar ist (PCO-Syndrom, reduzierte ovarielle Reserve), weisen auch normale „Standardpatientinnen“ eine hohe Variabilität in der Reaktion der Eierstöcke auf. Diese Patientinnen dürften in Abb. 1 hauptsächlich in der Dosisgruppe zwischen 1501–3000 IU/ Zyklus repräsentiert sein (0–36 Eizellen). Als „Standardpatientinnen“ im Sinne der ovariellen Sensitivität werden gewöhnlich

Eingegangen: 06.08.2005; akzeptiert: 30.08.2005

Aus dem <sup>1</sup>Universitätsklinikum Münster/Westfälische Wilhelms-Universität, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Münster, dem <sup>2</sup>Universitätsklinikum Halle/Martin-Luther-Universität, Sektion Andrologie, Halle, und dem <sup>3</sup>Universitätsklinikum Münster/Westfälische Wilhelms-Universität, Institut für Reproduktionsmedizin, Münster.

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Robert Greb, Kinderwunschzentrum Dortmund, Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Witten-Herdecke, D-44135 Dortmund, Olpe 19; E-Mail: greb@ivf-dortmund.de



**Abbildung 1:** Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Gesamtdosis des applizierten FSHs pro Stimulationszyklus für IVF (n = 2047) und der Anzahl der gewonnenen Oozyten. Der weite Bereich der angewandten FSH-Dosis und der Eizellausbeute zeigen die Variabilität der ovariellen Reaktion. Bis zu einem gewissen Grad ist es möglich, der Variabilität durch Dosisanpassungen Rechnung zu tragen. Der Trend einer niedrigeren Oozytenausbeute bei höheren Dosen zeigt, daß dies nicht komplett gelingt. Die Box-and-Whisker-Plots zeigen den Median, die untere und obere Quartile und die Spannweite. Kreise und Sterne zeigen Extremwerte (Kreise: das 1,5–3fache der Boxlänge über der oberen Quartile, Sterne: mehr als das 3fache der Boxlänge über der oberen Quartile).

Frauen unter 40 Jahren mit regelmäßigen Menstruationszyklen und normalen Basis-FSH-Spiegeln definiert. Auch bei diesen Patientinnen werden sehr variable FSH-Dosen/Zyklus verabreicht. Entweder kann sich bereits die Startdosis unterscheiden oder Dosisanpassungen werden in Abhängigkeit von der im Rahmen des Zyklusmonitoring beobachteten Reaktion der Eierstöcke notwendig. Dosisanpassungen sind oftmals problematisch, da eine sehr heterogene Follikelkohorte entstehen kann, wenn der höhere FSH-Schwellenwert initial nicht wachsender, kleiner antraler Follikel bei Dosissteigerung überschritten wird, während bereits selektierte Tertiärfollikel weiter wachsen [1, 5]. Andererseits führt die Dosisreduktion bei unerwünscht starker ovarieller Stimulationsreaktion häufig zu einer beeinträchtigten Eizell- und Follikelreifung, z. B. im Rahmen eines Coasting-Regimes [6].

Es wäre daher äußerst wünschenswert, wenn im voraus der Ziel-FSH-Spiegel bekannt wäre, der aus einer heterogenen Kohorte antraler Follikel der beabsichtigten Anzahl von Follikeln (in etwa 10) das Wachstum und die Reifung bis hin zur Ovulation erlauben würde [1].

Für bestimmte „Standardpatientinnen“ konnte bereits nachgewiesen werden, daß die individuelle Anpassung der rFSH-Dosis im Vergleich zu einer uniform verabreichten Dosis von 150 IE/Tag die Eizellanzahl optimieren kann. Dabei wurden in einem Dosisnormogramm die Anzahl der antralen Follikel, das ovarielle Volumen, der ovarielle Doppler-Score sowie Alter und Rauchgewohnheiten mit einbezogen [7].

#### **Genetische Einflußfaktoren**

Die beschriebenen klinischen Merkmale, die eine gewisse Abschätzung der zu erwartenden ovariellen Stimula-

tionsreaktion möglich erscheinen lassen, können teilweise auch auf genetische Unterschiede zwischen individuellen Patientinnen zurückgeführt werden. Darüber hinaus können genetische Faktoren die Sensitivität der Ovarien für Gonadotropine determinieren, ohne daß dies durch die üblichen klinischen Tests sofort abgelesen werden kann. Die vorliegende Übersicht dient einer Zusammenfassung der momentan verfügbaren Daten bezüglich der genetischen Einflußfaktoren auf die ovarielle Stimulationsreaktion.

In der Tat unterstützen die vorliegenden klinischen Daten das Konzept, daß verschiedene Genotypen und Polymorphismen das Ansprechen der Ovarien auf eine FSH-Stimulation entscheidend beeinflussen. Am häufigsten wurden in klinischen Studien zwei Einzelnukleotid Polymorphismen (SNPs) im FSH-Rezeptor-Gen untersucht [8–16]. Aus diesen Daten kristallisiert sich die Vorstellung heraus, daß die optimale FSH-Startdosis in ovariellen Stimulationszyklen unter anderem auf einer einfachen Bestimmung des FSH-Rezeptor-Genotyps basieren kann. Diese Strategie würde für die Fortpflanzungsmedizin eine interessante pharmakogenetische Ära einleiten, um die Sicherheit und Effizienz der Behandlung für Frauen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen müssen, zu verbessern.

### **Pharmakogenetik als Strategie zur Verbesserung der Sicherheit und Effizienz medikamentöser Behandlungen**

#### **Pharmakogenetik und Pharmakogenomik**

Interindividuelle Unterschiede, die zu einem erheblichen Teil genetisch determiniert werden, sind ein charakteristisches Kennzeichen der Menschheit an sich. Im Rahmen der Diskussion um reproduktives Klonen wurde deutlich, daß sogar die Menschenwürde eng an die Unterschiedlichkeit von Menschen geknüpft wird. Daher ist es auch nicht verwunderlich, wenn uniform an eine bestimmte Population verabreichte Medikamente erheblich in ihren klinischen Effekten und in ihren Nebenwirkungen variieren können.

Die maßgeschneiderte Anpassung einer Pharmakotherapie an die genetische Prädisposition des individuellen Patienten hat sich als neues wissenschaftliches Betätigungsfeld entwickelt, um die Balance zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Medikamenten zu verbessern [17]. Diese Strategie, die als Pharmakogenetik bezeichnet wird, basiert auf der Beziehung zwischen der genetischen Variabilität von Patienten und Medikamentenwirkungen. Als Pharmakogenomik bezeichnet man den wissenschaftlichen Hintergrund, um das Genom und seine Produkte – RNA und Proteine – in Beziehung zur Reaktion des individuellen Patienten auf die Pharmakotherapie besser zu verstehen [18].

Da die Wirksamkeit und Toxizität von Medikamenten von genetischen Merkmalen des Empfängers abhängt, sind bestimmte Menschen für Nebenwirkungen besonders anfällig. Durch Einbeziehung pharmakogenetischer Daten kann somit das therapeutische Fenster verbreitert werden, z. B. indem bestimmten Patienten mit einem hohen Nebenwirkungsrisiko die jeweilige Therapie vorenthalten wird, oder indem die Dosis der pharmakologischen Substanz individuell angepaßt wird. Damit vergrößert sich der therapeutische Index des jeweiligen Medikaments [18].

### **Genetische Polymorphismen**

Pharmakogenetische Unterschiede zwischen Individuen oder auch Subpopulationen von Patienten beruhen häufig auf genetischen Polymorphismen in genomischen Regionen, die für bestimmte Medikamentenangriffspunkte kodieren, also z. B. Rezeptoren, metabolisierende Enzyme oder Transportmoleküle.

Polymorphismen bilden die Grundlage für interindividuelle Unterschiede; 85 % der Variabilität in unserem Genom sind auf Polymorphismen zurückzuführen. Nach Abschluß des menschlichen Genomprojekts wissen wir, daß unser Genom aus ungefähr 3 Milliarden Basenpaaren besteht und in etwa 20.000–25.000 Gene in den kodierenden Regionen enthalten sind [19]. Bislang wurden mehr als 1,5 Millionen Einzelnukleotid Polymorphismen (SNPs) identifiziert, was durchschnittlich einem SNP auf 2000 Basenpaare entspricht [20]. Eine genetische Variation, z. B. in Form eines Basenaustausches, wird als Polymorphismus bezeichnet, wenn diese Variation im Gegensatz zu selteneren Mutationen mehr als 1 % der Bevölkerung betrifft [21]. Neben den SNPs können auch einfache Sequenzlängen-Polymorphismen auftreten (z. B. CAG-Wiederholungen oder Insertionen und Deletionen [22]). Phänotypisch haben SNPs oft keine offensichtlich erkennbaren Auswirkungen, können aber unter Umständen nach medikamentösen Therapien zu Tage treten. Der Polymorphismus im FSH-Rezeptor-Gen ist ein Beispiel, wie interindividuelle genotypische Unterschiede nach pharmakologischer Stimulation klinisch apparent wurden [9, 14]. Interessanterweise zeigten weitere Untersuchungen an gesunden Frauen, daß auch ohne pharmakologische Stimulation die genetischen Unterschiede im FSH-Rezeptor bei der Regulation des Menstruationszyklus erkennbar sind [23].

### **Aufspüren interindividueller pharmakogenetischer Unterschiede**

Zur Entdeckung neuer Allelvarianten, die mit bestimmten Krankheiten bzw. Medikamentenwirkungen assoziiert sind, können Fall-Kontroll-Studien (betroffene vs. nicht betroffene Population) oder genomweite Suchstrategien verfolgt werden. In Fall-Kontroll-Studien müssen die in unterschiedlichen Populationen zu analysierenden Allele mit funktionalen Unterschieden in der Expression von Genprodukten assoziiert sein, die mechanistisch bestimmten Erkrankungen bzw. pharmakologischen Wirkungen zugeordnet werden können [24]. Ein klinisches Beispiel ist der Unterschied in der Aktivität des Androgenrezeptors bei PCO-Patientinnen, die bei der Ausprägung des Phänotyps dieser Erkrankung von Bedeutung sein könnte. In der Tat wurden Polymorphismen im Androgenrezeptor-Gen mit kürzeren CAG-Wiederholungssequenzen, die mit einer höheren Aktivität des transkribierten Androgenrezeptor-Proteins assoziiert sind, signifikant häufiger in einem Kollektiv von PCO-Patientinnen beobachtet, was ausgeprägtere androgene Wirkungen beim PCO-Syndrom im Vergleich zu gesunden Frauen erklären könnte [22].

Unterschiedliche Wirkungen von Pharmaka können also über Kandidatengene untersucht werden. Eine andere Strategie beinhaltet das Screening des Genoms in einer „Fallpopulation“ im Vergleich zu einer „Kontrollpopulation“, um bestimmte genomische Regionen, die mit unterschiedlichen pharmakologischen Effekten assoziiert sind, neu zu entdecken. Durch die Analyse der SNP-Skripten unterschiedlicher Populationen können geno-

mische Regionen lokalisiert werden, die signifikant wahrscheinlicher mit dem zu untersuchenden pharmakologischen Effekt assoziiert sind, als andere Regionen [18].

Bis dato ist eine Vielzahl pharmakogenetischer Variationen mit Auswirkungen auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Effekte bekannt. So kann beispielsweise die Aktivität von metabolisierenden Enzymen (Azetylierung, Hydrolyse, Oxidation) zwischen normalen Personen erheblich variieren und damit können die *In-vivo*-Ausscheidungsraten für bestimmte Medikamente bis zu 40fach unterschiedlich sein. Ein bekanntes klinisches Beispiel ist der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, der bei ungefähr 10 % aller schwarzafrikanischen Männer auftritt. Diese Personen haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer hämolytischen Anämie, wenn oxidierende Medikamente gegeben werden, wie z. B. Antimalaria-Mittel [25, 26].

Auch ausgeprägte pharmakodynamische Unterschiede können pharmakogenetisch bedingt sein. Es gibt Patienten, die aufgrund einer reduzierten Aktivität von Kumارين mit einer bis zu 20fach höheren Dosis antikoaguliert werden müssen. Die reduzierte Aktivität der Kumarine ist höchstwahrscheinlich auf die genetisch beeinflusste Bindungsaffinität zu deren Rezeptoren zurückzuführen [27].

Der FSH-Rezeptor-Polymorphismus ist ebenfalls in die Kategorie pharmakodynamischer Unterschiede bei der Anwendung von rekombinantem FSH einzuordnen. Diese pharmakodynamischen Unterschiede sind auf die genetische Variabilität zwischen den Patientinnen zurückzuführen [14].

Zusammenfassend kann die Pharmakogenomik zu einer schnelleren und effizienteren Entdeckung und Entwicklung von Medikamenten führen, da hier auf die grundlegenden Mechanismen der jeweiligen Krankheit abgezielt werden kann. Darüber hinaus wird es auch möglich werden, Patienten bereits vor der Pharmakotherapie im Hinblick auf die wahrscheinlich eintretenden Medikamenteneffekte genetisch zu screenen, um das therapeutische Fenster des jeweiligen Medikaments zu verbreitern. Dieses Screening sollte idealerweise dazu führen, die Dosierung von Medikamenten so adjustieren zu können, daß Sicherheit und Benefit der Therapie maximiert werden können.

## **Relevanz genetischer Unterschiede bei der ovariellen Stimulationsbehandlung**

### **Kandidatengene**

Genetische Faktoren können sicherlich zur beobachteten Variabilität bei der Follikelrekrutierung und Oozytengewinnung in IVF-Zyklen beitragen. Daten zu pharmakogenetischen Strategien, d. h. der Einbeziehung genetischer Faktoren zur Festlegung der FSH-Dosierung, um die gewünschte ovariellen Stimulationsreaktion zu erzielen, liegen bereits vor. Nach unserem Kenntnisstand wurden in klinischen Studien bislang vier polymorphe DNA-Marker in Kandidatengenen untersucht. Neben den meistuntersuchten Polymorphismen im Exon 10 des FSH-Rezeptor-Gens (p.N680S, p.T307A) wurden SNPs in verschiedenen Genen im Zusammenhang mit Estrogenwirkungen untersucht. Dazu zählen Loci im Estrogenrezeptor- $\alpha$  (ESR1, g.938C>T), im Estrogenrezeptor- $\beta$  (ESR2, 39A>G) und im CYP19-Aromatase-Gen (c.1672C>T) [13, 28].

In einem polygenen experimentellen Ansatz war aber lediglich der FSH-Rezeptor p.N680S-Polymorphismus signifikant mit einem „Poor-response“-Phänotyp assoziiert, nachdem jeder Marker einzeln analysiert wurde. Die Autoren kommen aber zu der Schlußfolgerung, daß durch die Kombination von FSH-Rezeptor-, ESR1- und ESR2-Polymorphismus in einem polygenen Modell akkurat 10–15 % aller „poor responder“ bei einer FSH-Stimulationsbehandlung vorhergesagt werden können. Dies war die erste Gen-Gen-Interaktionsstudie im Rahmen der ovariellen Stimulation, die exemplarisch gezeigt hat, daß zukünftig ein bestimmtes Set an Genen identifiziert und bestimmt werden könnte, um in einem poly- bzw. oligogenetischen Modell die ovarielle Stimulationsreaktion auf FSH vorherzusagen zu können [13].

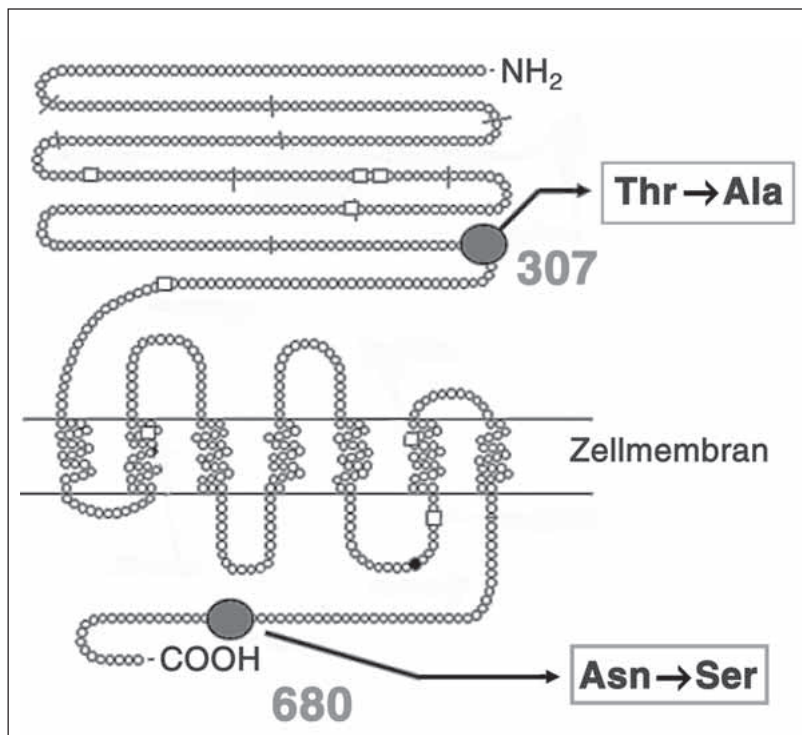
#### Der p.N680S-Polymorphismus im FSH-Rezeptor-Gen

Die meisten klinischen Daten zur genetischen Prädisposition der ovariellen Sensitivität bei Patientinnen unter ovarieller Stimulationstherapie mit FSH sind für den p.N680S-Polymorphismus im FSH-Rezeptor-Gen beschrieben worden [9–11, 13–16, 29]. Dieser häufige Polymorphismus ist von den äußerst selten auftretenden Mutationen im FSH-Rezeptor-Gen zu unterscheiden, die hochgradige phänotypische Auswirkungen mit absoluter Sterilität bei kompletter Rezeptorinaktivierung zur Folge haben [8, 30–32]. Da FSH für die menschliche Fortpflanzung essentiell ist, sind diese Mutationen aber äußerst selten und selbsteliminiierend. Die Evolution häufiger Polymorphismen impliziert die Erhaltung der Fertilität. Die meisten Polymorphismen haben entweder keine oder allenfalls diskrete modulierende Effekte auf bestimmte physiologische Prozesse, bieten aber häufig evolutionsbiologische Vorteile, die deren Prävalenz entsprechend beeinflussen. So haben beispielsweise schwan-

gerschaftsassozierte Risiken wie schwere Blutungen dazu geführt, daß eine mit der Faktor-V-Leiden-Mutation einhergehende Thrombophilie in bestimmten Population mit einer Heterozyotenfrequenz von 5–10 % auftritt [33].

Das Mutationsscreening im FSH-Rezeptor-Gen von mehreren hundert Personen in weltweit unterschiedlichen Populationen erbrachte zwei häufig auftretende SNPs im Exon 10. Daraufhin durchgeführte klinische Untersuchungen zeigten, daß ausgeprägte Anomalien des Menstruationszyklus, wie eine prämatüre Ovarialinsuffizienz oder eine chronische Anovulation *nicht* mit diesen beiden Polymorphismen an den Nukleotidpositionen 919 und 2039 assoziiert waren [10, 34–36]. Allerdings wurden deutliche Unterschiede in der FSH-Wirkung während der ovariellen Stimulation [14] und bei der Regulation des normalen menstruellen Zyklus nachgewiesen [23]. Abbildung 2 illustriert den Aminosäureaustausch durch die beiden Polymorphismen: An Nukleotidposition 919 (g.919A>G) im Codon 307 wird Threonin (ACT) durch Alanin (GCT) ersetzt, an Nukleotidposition 2039 (g.2039A>G) im Codon 680 wird Asparagin (AAT) durch Serin (AGT) ersetzt. Beide Polymorphismen kodieren für Aminosäuren, die sich nahe an den transmembranären Schleifen des Rezeptorproteins befinden. Ein Polymorphismus betrifft die extrazelluläre, der andere die intrazelluläre Rezeptordomäne.

Unter den vier möglichen Allel-Kombinationen (Thr<sup>307</sup>-Asn<sup>680</sup>, Ala<sup>307</sup>-Ser<sup>680</sup>, Thr<sup>307</sup>-Ser<sup>680</sup> und Ala<sup>307</sup>-Asn<sup>680</sup>) treten die ersten beiden Kombinationen am häufigsten auf. Dieses Phänomen wird als „Koppelungsdysäquilibrium“ (linkage disequilibrium) bezeichnet, was bedeutet, daß beide Polymorphismen meist parallel auftreten [29, 37].



**Abbildung 2:** Der FSH-Rezeptor mit den Stellen, wo aufgrund der jeweiligen Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im FSH-Rezeptor-Gen Aminosäuren ausgetauscht werden. Zwei häufige SNPs konnten im Exon 10 identifiziert werden. Am Codon 307 wird Threonin (Thr, ACT) zu Alanin (Ala, GCT) ausgetauscht. Am Codon 680 wird Asparagin (Asn, AAT) zu Serin (Ser, AGT) ausgetauscht. Unter den vier möglichen Allelkombinationen kommen Thr<sup>307</sup>-Asn<sup>680</sup> und Ala<sup>307</sup>-Ser<sup>680</sup> am häufigsten vor (Koppelungsdysäquilibrium).

#### FSH-Resistenz der homozygoten Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante des FSH-Rezeptors

Der FSH-Rezeptor-Genotyp, der am Codon 680 für die Aminosäure Serin kodiert, scheint zumindest bei homozygoten Frauen (Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>) zu einer milden FSH-Resistenz des FSH-Rezeptors zu führen. Diese Frauen weisen signifikant höhere basale FSH-Spiegel auf [9, 10, 15, 16]. Die erste klinische Pilotstudie zeigte auch, daß Patientinnen mit der homozygoten Allelvariante Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup> eine höhere FSH-Dosis benötigten, um die gleiche ovarielle Estradiolsekretion zu erzielen, was die Hypothese einer partiellen Resistenz des FSH-Rezeptors unterstützt [9]. Weitere retrospektive Untersuchungen konnten dieses Konzept bestätigen [10, 11, 13, 15, 16]. Offensichtlich benötigt der FSH-Rezeptor mit dem Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Genotyp einen stärkeren Stimulus, um die gleiche biologische Reaktion zu bewirken, was für einen höheren FSH-Schwellenwert bei Frauen mit dieser Allelvariante spricht.

#### Regulation des normalen Menstruationszyklus in Abhängigkeit vom FSH-Rezeptor-Polymorphismus p.N680S

Da homozygote Frauen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante, die ungefähr 20 % der weiblichen Bevölkerung ausmachen,

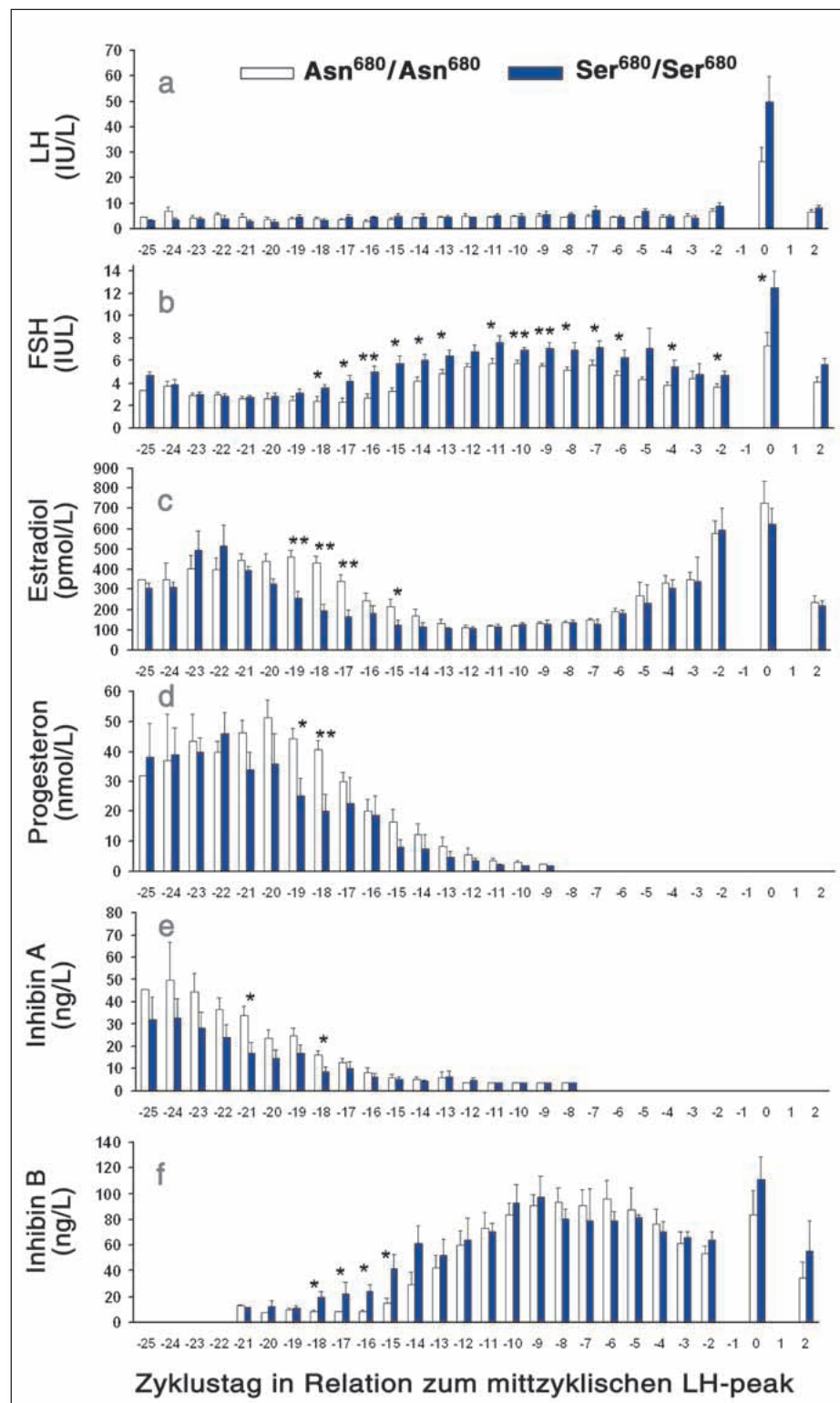
ovulatorische Zyklen aufweisen und fertil sind [10, 16, 29], untersuchten wir, ob die offensichtlich unterschiedlichen FSH-Schwellenwerte zwischen Frauen mit der homozygoten Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Variante und Frauen mit der homozygoten Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>-Variante beim Zyklusmonitoring klinisch nachweisbar sind. Dabei zeigte sich im Rahmen eines engmaschigen Monitorings der hypophysären und ovariellen Hormonsekretionsmuster der entscheidende Einfluß des p.N680S-Polymorphismus auf die Länge und in die Dynamik des menschlichen Menstruationszyklus, womit zum ersten Mal ein genetischer Faktor, der die Dauer des Menstruationszyklus determiniert, identifiziert werden konnte [23].

Die Studie umfaßte 21 gesunde Probandinnen, wobei 12 Frauen als Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>, und 9 Frauen als Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup> genotypisiert wurden.

Der auffälligste Unterschied zwischen den Gruppen waren die signifikant höheren FSH-Spiegel während des luteo-follikulären Übergangs vom Tag LH-18 bis zum mittzyklischen LH-Anstieg (LH-0). Die Hormonsekretionsmuster der auf den Tag des mittzyklischen LH-Anstiegs normalisierten Zyklen sind in Abbildung 3 dargestellt. Quantitativ läßt sich die höhere FSH-Sekretion bei den Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Frauen im Vergleich zu den Probandinnen mit der Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>-Variante als 31 % größere Fläche unter der Kurve der FSH-Spiegel zwischen dem luteo-follikulären Übergang und dem mittzyklischen LH-peak ausdrücken.

Offensichtlich wird durch die gesteigerte hypophysäre FSH-Sekretion die relative Resistenz des FSH-Rezeptors kompensiert, da sich sowohl die Estradiolspiegel in der follikulären Phase als auch die Wachstumsdynamik des dominanten Follikels nicht zwischen den Gruppen unterschieden. Allerdings enthalten die Ovarien von Frauen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante ungefähr 20 % mehr sonographisch sichtbare antrale Follikel (Tab. 1). Möglicherweise

müssen Frauen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante mehr antrale Follikel rekrutieren, um letztendlich einen dominanten Follikel mit der Kapazität zur Ovulation hervor-



**Abbildung 3:** Hormonsekretionsmuster im normalen Menstruationszyklus von homozygoten gesunden Probandinnen in Abhängigkeit von deren FSH-Rezeptor Genotyp. Menstruationszyklusabhängige Serumspiegel von a) LH, b) FSH, c) Estradiol, d) Progesteron, e) Inhibin A, f) Inhibin B in Relation zum Tag des mittzyklischen LH-Anstiegs (0) bei Frauen mit dem Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>- (n = 12) und dem Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>- (n = 9) Genotyp von der luteo-follikulären Übergangsphase (LH-25) bis zur Ovulation (LH+2). Mittelwerte sind als Balken dargestellt, Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes. \* p < 0,05, \*\* p < 0,005. Die Fläche unter der Kurve der FSH-Sekretion war bei den Frauen mit Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup> um 31 % größer als bei den Frauen mit Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>, als Ausdruck der hypophysären Kompensation gegenüber der FSH-Rezeptorresistenz der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante (Nachdruck mit Genehmigung aus [23], © 2005, The Endocrine Society).

**Tabelle 1:** Dynamik der Menstruationszyklen bei gesunden Probandinnen mit den Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>- und den Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvarianten (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes) (Nachdruck mit Genehmigung aus [23], © 2005, The Endocrine Society).

	Asn <sup>680</sup> /Asn <sup>680</sup> (n = 12)	Ser <sup>680</sup> /Ser <sup>680</sup> (n = 9)	P
Dauer der Menstruationszyklen (Tage)	27,0 $\pm$ 0,4	29,3 $\pm$ 0,9	0,03
Dauer zwischen Luteolyse und Ovulation (Tage) <sup>1</sup>	11,3 $\pm$ 0,6	13,6 $\pm$ 1,0	0,05
Durchschnittlicher Tag des luteo-follikulären FSH-Maximums <sup>2</sup>	-10,6 $\pm$ 0,6	-10,9 $\pm$ 0,8	0,76
Selektion des dominanten Follikels <sup>2</sup>	-6,0 $\pm$ 0,3	-5,9 $\pm$ 1,0	0,74
Anzahl der antralen Follikel <sup>3</sup>	17,8 $\pm$ 1,1	22,6 $\pm$ 1,3	0,005

<sup>1</sup> Vom ersten Tag mit Progesteronabfall unter 1 ng/ml bis zum darauf folgenden LH-peak; <sup>2</sup> In Relation zum Tag des mittzyklischen LH-peaks; <sup>3</sup> Alle durch vaginalen Ultraschall erkennbaren antralen Follikel > 2–3 mm Durchmesser

zubringen. Die erhöhte Follikelanzahl in der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Gruppe könnte aber auch mit der langfristig erhöhten Exposition der Ovarien durch endogenes FSH zu erklären sein [38].

Neben der unterschiedlichen hypophysären Hormonsekretion konnten zwischen den Gruppen auch Unterschiede in der Menstruationszykluslänge beobachtet werden. Die Menstruationszyklen der Probandinnen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante waren signifikant länger als bei den als Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup> genotypisierten Frauen (29,3 vs. 27,0 Tage,  $p < 0,03$ , Tab. 1). Die Unterschiede in der Zykluslänge waren besonders auf das längere Intervall zwischen der Luteolyse – definiert als Abfall der Progesteronspiegel unter 1 ng/ml – und der Ovulation zurückzuführen (13,6  $\pm$  1,01 vs. 11,3  $\pm$  0,61 Tage,  $p < 0,05$ , Tab. 1). Demzufolge konnte auch der Abfall der Sekretionsprodukte des *Corpus luteum* (Estradiol, Progesteron, Inhibin A) bei den Probandinnen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante in Relation zur nachfolgenden Ovulation früher beobachtet werden. Der frühere Abfall der ovariellen Feedback-Hormone bei den Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Frauen scheint also nicht nur einen früheren Anstieg der FSH-Spiegel zu triggern, sondern auch durchgehend höhere FSH-Spiegel über die gesamte Follikelphase zu bewirken. Die längere Zeitspanne zwischen der Luteolyse und der darauf folgenden Ovulation bei Frauen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>- im Vergleich zur Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>-Allelvariante weist auf eine längere Zeitdauer für die Reifung der FSH-abhängigen Follikelkohorte hin und erklärt den signifikanten Unterschied von 3 Tagen in der Gesamtlänge der Menstruationszykluslänge zwischen den Gruppen [23].

Die beobachteten Unterschiede zwischen homozygoten Frauen mit der Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>- im Vergleich mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante belegen überzeugend, daß die FSH Rezeptoren bei der letztgenannten Allelvariante eine höhere Resistenz gegenüber FSH aufweisen und dadurch ein stärkerer FSH-Stimulus notwendig ist, um die gleiche Follikelwachstumsrate und die gleiche Estradiolsekretion zu erzielen.

**Ist es möglich, die genetische FSH-Rezeptor-Resistenz durch eine FSH-Dosiserhöhung zu kompensieren?**

Die Ergebnisse aus der Probandinnenstudie und die Daten retrospektiver Studien aus ovariellen Stimulations-

zyklen warfen zwangsläufig die Frage auf, ob die FSH-Rezeptor-Genotypisierung für das klinische Management von Patientinnen, die sich einer IVF-Behandlung unterziehen wollen, hilfreich wäre. Die entscheidende Frage lautet hier, ob es leichter möglich sein würde, die angestrebte ovarielle Stimulationsreaktion zu erzielen, wenn der Genotyp für die individuelle Patientin im voraus bekannt ist.

Die Anwendbarkeit einer solchen pharmakogenetischen Strategie konnte jetzt auch durch eine prospektiv-randomisierte Studie bestätigt werden [14]. Patientinnen mit der offensichtlich FSH-resistenten Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante wurden in zwei Gruppen mit täglicher FSH-Gabe von 150 IU (Gruppe 1) und 225 IU (Gruppe 2) randomisiert. Patientinnen mit der Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>-Variante erhielten ebenfalls 150 IU/Tag und dienten als Kontrollgruppe (Gruppe 3). Damit gelang es, wie mit diesem Studiendesign intendiert, in der Gruppe 2 eine ungefähr 50 % höhere Gesamt-FSH-Dosis/Zyklus (2421  $\pm$  112 IU) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen zu erzielen (Gruppe 1: 1631  $\pm$  96 IU, Gruppe 3: 1.640  $\pm$  57 IU) (Abb. 4, obere Graphik).

Die beobachtete ovarielle Stimulationsreaktion im Hinblick auf die Estradiolspiegel am Tag der hCG-Gabe bestätigte eindrucksvoll das Konzept eines phänotypisch weniger aktiven FSH-Rezeptors bei den Patientinnen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante: Die 50 % höhere Dosis von rFSH, die in der Gruppe 2 appliziert wurde, war durchaus in der Lage, ähnlich hohe Estradiolspiegel zu erzielen wie in der Gruppe 3 (Gruppe 2: 7804  $\pm$  983 pmol/l, Gruppe 3: 8676  $\pm$  804 pmol/l, n. s.), während signifikant niedrigere Spiegel in der Gruppe 1 gemessen wurden (5680  $\pm$  675 pmol/l,  $p < 0,05$ , Abb. 4, untere Graphik). Zumindest was die Estradiolproduktion angeht, besteht bei Frauen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante also eine abgeschwächte FSH-Wirkung, die durch eine 50%ige Dosiserhöhung ausgeglichen werden kann. Bezüglich der Anzahl der punktierbaren Follikel und der gewonnenen Oozyten bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Studie war allerdings nicht konzipiert, um mögliche Unterschiede dieser Parameter zwischen den Gruppen zu verifizieren. Dies würde eine erheblich größere klinische Untersuchung, möglichst als Multicenter-Studie, erforderlich machen. Die Daten lassen allerdings auch die Interpretation zu, daß Follikelreifung und Estradiolproduktion voneinander entkoppelbare Prozesse sind und/oder unterschiedliche Signalübertragungswege des FSH-Rezeptors für diese beiden Prozesse existieren.

Bei Überwachung von ovariellen Stimulationszyklen primär basierend auf den sonographischen Messungen der ovariellen Follikelentwicklung würde die Applikation der gleichen FSH-Dosis unabhängig vom FSH-Rezeptor-Genotyp also eine vergleichbare follikuläre Reaktion, aber je nach Genotyp unterschiedliche Estradiolserumspiegel, induzieren. Somit könnten bestimmte Patientinnen mit der Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>-Variante mit hohen Spiegeln an Estradiol und weiteren ovariellen Faktoren ein höheres Risiko für ein Überstimulationssyndrom aufweisen, obwohl dies in der Literatur umstritten ist [39–42]. Andererseits wäre in primär anhand von Serumestradiolspiegeln überwachten Stimulationszyklen bei diesen Patientinnen aufgrund deren höherer Sensitivität für die Estradiolproduktion ein reduziertes Follikelwachstum mit niedrigerer Anzahl von Eizellen zu erwarten, da insgesamt bei

dann kürzerer Stimulationsdauer weniger exogenes FSH verabreicht werden würde.

Durch das relativ enge therapeutische Fenster einer ovariellen Stimulationsbehandlung zwischen unzureichender ovarieller Antwort und der Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen ovariellen Überstimulationssyndroms ist ein klinischer Test zur genaueren Vorhersage der Stimulationsreaktion höchst wünschenswert. Die Einbeziehung des vor Behandlungsbeginn bestimmten FSH-Rezeptor-Genotyps ist damit eine vielversprechende Zukunftsperspektive, da der p.N680S-Polymorphismus eine etablierte Determinante der ovariellen Reaktion auf FSH darstellt, besonders beim Vergleich zwischen Trägerinnen der homozygoten Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>- und Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvarianten.

### **Häufigkeitsverteilung des p.N680S-FSH-Rezeptor-Polymorphismus**

Aufgrund der hohen Prävalenz des p.N680S-Polymorphismus in verschiedensten Populationen könnte die routinemäßige Genotypisierung von Frauen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, zukünftig ein interessantes klinisches Instrument zur Vorhersage der ovariellen Stimulationsreaktion für viele Patientinnen werden.

In unserer eigenen Studie mit 125 gesunden Probandinnen einer kaukasischen Population waren 22 (18 %) aller Frauen homozygot für den FSH-resistenten Phänotyp Ser<sup>680</sup>, 42 (34 %) der Probandinnen waren homozygot für den „Wildtyp“ Asn<sup>680</sup> und 61 (49 %) waren heterozygot. Das Koppelungsdysäquilibrium (Thr<sup>307</sup>-Asn<sup>680</sup> und Ala<sup>307</sup>-Ser<sup>680</sup>) bestätigte sich bei 63 der 64 homozygoten Personen. Bei einer Frau waren die Allele homozygot für Serin am Codon 680 und heterozygot Ala/Thr am Codon 307 [23]. Dies entspricht in etwa der Verteilung der bisher veröffentlichten Populationsstudien von Frauen und Männern (zusammengefaßt von [29]). Der ethnische Hintergrund scheint die Genotypverteilung allerdings zu einem gewissen Grad zu beeinflussen [15].

### **Molekulare Mechanismen für die abgeschwächte FSH-Rezeptor-Funktion bei der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante**

Die molekularen Mechanismen für die unterschiedliche FSH-Rezeptor-Funktion in Abhängigkeit vom Genotyp des FSH-Rezeptors sind bislang unklar. Der FSH-Rezeptor wird bei Frauen fast ausschließlich in den Granulosazellen exprimiert [43]. Die Estradiolproduktion der Granulosazellen hängt von der Verfügbarkeit von Androgensubstraten ab, die ihrerseits LH-abhängig ist. Da die Expression von LH-Rezeptoren durch FSH stimuliert wird [44], wäre denkbar, daß der FSH-Rezeptor vom Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Typ bei der Induktion von LH-Rezeptoren und/oder der Aromataseexpression weniger effektiv ist. Diese Hypothese könnte experimentell an Granulosazellen von Frauen, die sich einer IVF-Behandlung unterziehen, untersucht werden.

Die genotypabhängige differentielle Regulation auf der Rezeptorsignaltransduktionsebene ist noch weitgehend unklar. Der FSH-Rezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, sodaß die Signaltransduktion über den Protein-Kinase-A/cAMP-Weg induziert wird [45]. Funktionale Unterschiede in der Signaltransduktion zwischen den FSH-Rezeptor-Varianten Thr<sup>370</sup>-Asn<sup>680</sup> und Ala<sup>307</sup>-Ser<sup>680</sup> wurden *in vitro* in einem transienten Transfektionsmodell mit COS7- und HEK293-Zellen untersucht, wobei sich

allerdings keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Hormonbindung und der cAMP- oder IP3-Produktion nachweisen ließen [10, 37]. Möglicherweise wären aber Granulosazellen als natürliche endokrine Zielzellen von FSH ein geeigneteres Zellmodell, um subtile funktionelle Unterschiede nachweisen zu können. Andere experimentelle Untersuchungen legen auch nahe, daß sich die Unterschiede zwischen den Rezeptorsubtypen auch nicht unbedingt bei den Parametern der frühen Rezeptoraktivierung wie cAMP oder IP3, sondern bei der Rezeptormetabolisierung bemerkbar machen können. Der SNP am Codon 680 führt zu einem Aminosäureaustausch mit Beteiligung von Serin, das eine potentielle Phosphorylierungsstelle in einer für das Rezeptor-Recycling wichtigen Region darstellt. In diesem Zusammenhang konnte interessanterweise gezeigt werden, daß eine C-terminale Amputation des menschlichen FSH-Rezeptors unter Einschluß der Aminosäure an Position 680 zu einem Rerouting der internalisierten Rezeptoren in die Lysosomen führt und damit zu einer verstärkten FSH-induzierten Downregulation, ohne die cAMP- oder IP3-Produktion zu beeinflussen [46].

Alternativ könnten die FSH-Rezeptorproteinvarianten auf der molekularen Ebene nicht direkt für die unterschiedlichen Effekte verantwortlich sein, sondern lediglich ein Epiphänomen darstellen, das mit anderen, bislang noch nicht weiter identifizierten Faktoren, assoziiert ist.

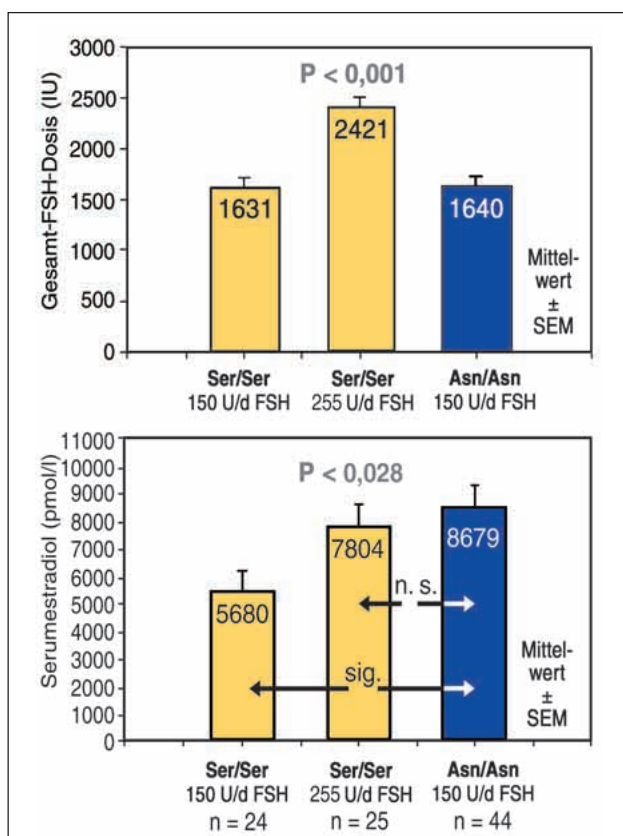
## **Ausblick: Pharmakogenetik bei der ovariellen Stimulationstherapie**

### **Genotypisierung des p.N680S-FSH-Rezeptor-Polymorphismus**

Der p.N680S-FSH-Rezeptor-Polymorphismus im FSH-Rezeptor-Gen ist augenblicklich das vielversprechendste genetische Merkmal, das in die klinischen Überlegungen zur Bestimmung der optimalen FSH-Dosis in ovariellen Stimulationszyklen zur *In-vitro*-Fertilisation einbezogen werden kann. Auf den ersten Blick wird damit die routinemäßige Genotypisierung vor Beginn einer Gonadotropinstimulation attraktiv, um die ovarielle Sensitivität, besonders im Hinblick auf die Estradiolsynthese, besser vorhersagen zu können. Die Kosten der Genotypisierung sind mittlerweile gering (ca. 50 € pro Patientin) und aus den bisherigen Daten geht klar hervor, daß der Unterschied in der notwendigen FSH-Dosis zwischen den zwei homozygoten Varianten Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup> und Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup> im Mittel bei ca. 75 IU FSH/Tag liegt, was ungefähr 800 IU FSH/Stimulationszyklus entsprechen würde [14].

Die vorherige Kenntnis des Rezeptorgenotyps (z. B. Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>) könnte bei bestimmten Patientinnen helfen, unerwartete „Low-response“-Reaktionen und die Notwendigkeit für Dosisanpassungen während der Stimulation zu vermeiden, indem diesen Patientinnen eine höhere Startdosis verabreicht werden würde. In Analogie konnten Popovic-Todorovic et al. in einer gut definierten Standardpatientinnenpopulation erfolgreich mit einem auf klinischen Parametern der ovariellen Response beruhendem Dosisnormogramm „Low-response“-Situationen (< 5 Eizellen) vermeiden [7]. In der Normogrammgruppe waren auch weniger Dosisanpassungen unter der Stimulation notwendig. Bei den „High-response“-Reaktionen (> 14 Eizellen) waren aber keine Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden.





**Abbildung 4:** Pharmakogenetische Strategie bei der ovariellen Stimulationstherapie für IVF. Patientinnen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante wurden in 2 Gruppen randomisiert mit täglicher rFSH-Gabe von 150 IU (Gruppe 1) oder 225 IU (Gruppe 2). Patientinnen mit Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup> erhielten ebenfalls 150 IU/Tag und dienten als Kontrolle (Gruppe 3). In der Gruppe 2 konnte eine ungefähr 50 % höhere Gesamtdosis/Zyklus erzielt werden, wohingegen die Gesamtdosis zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 vergleichbar war (obere Graphik). Die Estradiolserumspiegel unmittelbar vor Auslösen der Ovulation waren in der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Gruppe signifikant niedriger als in der Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>-Gruppe (untere Graphik). Durch die 50%ige FSH-Dosiserhöhung in Gruppe 2 konnten die genotypabhängigen Unterschiede in der ovariellen Reaktion ausgeglichen werden. Im Hinblick auf die Estradiolproduktion scheint FSH bei den Patientinnen mit der Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-Allelvariante weniger effizient zu sein (Nachdruck mit Genehmigung aus [14], © 2005, Lippincott Williams & Wilkins).

Bis zur Einführung der FSH-Rezeptor-Genotypisierung als Routinetest sind aber noch einige offene Fragen zu klären. Bislang konnten zwischen den verschiedenen Genotypen lediglich Unterschiede in der Estradiolproduktion gezeigt werden. Der Erfolg einer ovariellen Stimulation zur assistierten Reproduktion wird aber noch durch eine Vielzahl weiterer Variablen bestimmt. Im idealen ovariellen Stimulationszyklus kann eine ausreichende Anzahl von Eizellen heranreifen, ohne daß eine überschießende Reaktion im Sinne eines ovariellen Überstimulationssyndroms auftritt. Das endokrine Milieu trägt sowohl intrafollikulär über die Eizellreifung als auch über die entsprechende Vorbereitung des Endometriums entscheidend zum Erfolg der assistierten Reproduktion bei [47]. Um zu eruieren, wie jeder dieser Parameter vom FSH-Rezeptor-Genotyp abhängt, müssen sicherlich weitere klinische Studien folgen, wobei wahrscheinlich nur über Multicenter-Studien eine ausreichende statistische Power mit entsprechenden Patientinnenzahlen erzielt werden kann.

Im einzelnen könnten die folgenden, durch die bisherigen Studien aufgeworfenen Fragen untersucht werden:

- Kann der Erfolg einer IVF-Behandlung im Hinblick auf Implantations- und Schwangerschaftsraten verbessert werden, indem der FSH-Rezeptor-Genotyp als Grundlage zur Festlegung der FSH-Dosis benutzt wird?
- Kann die Rate schwerer ovarieller Überstimulationssyndrome reduziert werden, indem Patienten mit hoher ovarieller FSH-Sensitivität anhand ihres FSH-Rezeptor-Genotyps im Vorfeld identifiziert werden (z. B. bei der Asn<sup>680</sup>/Asn<sup>680</sup>-Allelvariante)?
- Bestehen zwischen den verschiedenen Genotypen Unterschiede bzgl. der optimalen Follikelgröße und/oder der mittzyklischen Estradiolspiegel am Tag der hCG-Gabe?

Offensichtlich bestehen zwischen den verschiedenen Genotypen Unterschiede in der Ratio aus Estradiolspiegel pro Tertiärfollikel, was die Eizellqualität und den Erfolg reproduktionsmedizinischer Behandlungen beeinflussen könnte. Generell scheint das Verhältnis zwischen Estradiolspiegeln und Follikeln als Maß für die Aromatisierungskapazität der Follikel ein entscheidender prognostischer Faktor für den IVF-Behandlungserfolg zu sein [48, 49]. In diesem Zusammenhang könnten durch *In-vitro*-Untersuchungen Signaltransduktionsmoleküle identifiziert werden, die genotypabhängig unterschiedlich reguliert werden, als Erklärung für die diskrepanzen FSH-Wirkungen auf die Follikelanzahl und die Estradiolsekretion zwischen den Genotypen.

- Wie reagieren die heterozygoten (Asn<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>) im Vergleich zu den homozygoten Patientinnen auf die ovarielle Stimulation? Besteht bei den heterozygoten Patientinnen eine mittlere, zwischen den beiden homozygoten Gruppen liegende ovarielle Sensitivität, wie es sich aufgrund der retrospektiven Studien abzeichnet [9] oder verhalten sie sich komplett anders?

Eine praktikable Studie könnte darin bestehen, bei „Standardpatientinnen“ mit normaler Ovarialfunktion zwei randomisierte Gruppen zu vergleichen. In Gruppe 1 würden genotypisierte Patientinnen eine an den FSH-Rezeptor-Polymorphismus angepaßte FSH-Startdosis erhalten. Die Patientinnen aus Gruppe 2 würden dagegen eine FSH-Standarddosis erhalten (z. B. 150 IU/Tag). Falls Dosisanpassungen nach dem Stimulationstag 8 nur anhand vorher definierter Kriterien erlaubt würden, könnten mit diesem Design alle oben aufgeführten Fragen beantwortet werden. Die Studie würde Aufschluß darüber geben, ob die Kenntnis des Genotyps zu einer Verbesserung der angestrebten ovariellen Stimulationsreaktion führt, und ob weniger Dosisanpassungen während der Stimulation notwendig sind.

Die FSH-Rezeptor-Genotypisierung könnte auch aufschlußreiche Informationen über Wirkmechanismen von neuen Gonadotropinpräparaten liefern, die in naher Zukunft verfügbar sein werden. Neue FSH-Präparate und Gonadotropinliganden, wie die lang wirksamen Depotpräparate von FSH [50] oder oral bioverfügbare Gonadotropinmimetika [51], müßten im Grunde genommen auch in Patientengruppen getestet werden, die nach dem FSH-Rezeptor-Genotyp stratifiziert wurden, um die mögliche Variabilität in den pharmakologischen Wirkungen besser verstehen zu können.

#### **Andere Kandidatengene und genomweite Screeningstrategien zur individuellen Anpassung der Gonadotropinstimulation**

Es kommt eine Vielzahl von Genen in Betracht, deren Produkte das Ergebnis der ovariellen Stimulationsbe-

handlung beeinflussen könnten. Dies beinhaltet Genprodukte, die bekanntermaßen an der Signaltransduktion des FSH-Rezeptors beteiligt sind, oder die Pharmakogenetik und Pharmakodynamik von exogen appliziertem FSH beeinflussen könnten. Klinische Untersuchungen könnten hier häufige Polymorphismen in bestimmten Kandidatengen einbeziehen. Die Einbeziehung mehrerer für die ovarielle Stimulationsreaktion bedeutsamer Gene in einer klinischen Untersuchung an 170 Frauen ist dafür ein Beispiel [13]. Neben dem p.N680S-Polymorphismus wurden in dieser Studie auch bekannte Polymorphismen in den Genen der beiden Estrogenrezeptoren und des CYP19-Aromatasegens mit einbezogen, da diese Genvarianten vorher in bestimmten Tiermodellen mit der hormoninduzierten Polyovulationsrate assoziiert werden konnten.

Die ovarielle Stimulation wird mit Sicherheit auch durch Gene beeinflusst, die mit dem PCO-Syndrom assoziiert sind. Dies ist im Augenblick Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Eine Reihe von vielversprechenden Kandidatengen könnten bei Patientinnen mit PCO-Syndrom, die sich einer ovariellen Stimulation unterziehen, analysiert und getestet werden. Dabei ist z. B. an Genpolymorphismen zu denken, die mit dem PCO-typischen höheren Anteil von frühen antralen Follikeln, mit der Wirkung von Insulin und mit Anomalien in der Steroidogenese assoziiert sind [52–54].

Die Auswahl von Kandidatengen mit anschließender klinischer Testung im Hinblick auf das Ergebnis einer ovariellen Stimulationstherapie ist eine mögliche Strategie. Alternativ können mittels genomweiter Screeningstrategien bestimmte, mit der Gonadotropinwirkung assoziierte Regionen im Genom entdeckt und lokalisiert werden. Bei der letztgenannten Strategie würden SNP-Skripten mehrerer Populationen verglichen werden, z. B. von zwei Patientinnengruppen mit einer schwachen, und einer besonders ausgeprägten ovariellen Reaktion auf eine FSH-Therapie. Für jede polymorphe Stelle würde die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen errechnet werden, wodurch genomische Regionen, die mit der FSH-Wirkung assoziiert sind, entdeckt werden könnten. Zur Identifizierung und Charakterisierung von Genen und der damit assoziierten Proteine müßten diese Informationen anschließend extrahiert und analysiert werden. Vermutete biologische Interaktionen könnten mittels *In-vitro*-Modellen simuliert werden, um letztendlich Signalwege zu identifizieren und funktionell zu validieren [55]. Solche „High-throughput“-Strategien sind natürlich teuer und arbeitsintensiv, stehen aber sicherlich auf der Agenda von pharmazeutischen Firmen [51].

## Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Die Pharmakogenetik wird zukünftig immer wichtiger werden, um die ovarielle Stimulationstherapie für Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, effizienter und sicherer zu machen. Wichtige „Proof-of-principle“-Untersuchungen existieren bereits für den p.N680S-Polymorphismus des FSH-Rezeptor-Gens. Solide Daten aus einer Studie mit gesunden Probandinnen und aus klinischen Studien bei der assistierten Reproduktion untermauern das Konzept, daß Granulosazellen von homozygoten Ser<sup>680</sup>/Ser<sup>680</sup>-typisierten Frauen eine partielle Resistenz gegenüber FSH aufweisen. Die Genotypisierung von Frauen, bei denen eine ovarielle Stimula-

tionstherapie zur assistierten Reproduktion geplant ist, könnte zu einem attraktiven Testverfahren werden, um die Gonadotropindosis an die individuelle ovarielle Sensitivität der Patientin anzupassen. Vor der routinemäßigen Einführung dieses Tests wären aber noch mehr klinische Daten wünschenswert. Klinische Studien mit anderen Kandidatengen und genomweite Screeningstrategien könnten zur Entdeckung weiterer genetischer Varianten und Polymorphismen führen, die mit der ovariellen Reaktion auf eine Gonadotropinstimulation assoziiert sind.

## Danksagung

Ein Teil der durchgeführten Studien wurden durch die deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt (DFG S1526/1-1 und S1526/1-2).

## Literatur:

1. Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril* 2002; 77: 83–90.
2. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsboll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod* 2003; 18: 781–7.
3. Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 231–7.
4. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, Te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 611–5.
5. Brown JB. Pituitary control of ovarian function – concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1978; 18: 46–54.
6. Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Amin Y, Abou-Setta AM. Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2005; E-pub ahead of print.
7. Popovic-Todorovic B, Loft A, Bredkjaer HE, Bangsboll S, Nielsen IK, Andersen AN. A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a 'standard' dose of 150 IU/day in 'standard' patients undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2003; 18: 2275–82.
8. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskikari R, Sankila EM, Lehtvaslaihio H, Engel AR, Nieschlag E, Huhtaniemi I, De la Chapelle A. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82: 959–68.
9. Perez Mayorga M., Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3365–9.
10. Sudo S, Kudo M, Wada S, Sato O, Hsueh AJ, Fujimoto S. Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. *Mol Hum Reproduction* 2002; 8: 893–9.
11. DeCastro F, Ruiz R, Montoro L, Perez-Hernandez D, Sanchez-Casas PE, Real LM, Ruiz A. Role of follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism in the efficacy of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2003; 80: 571–6.
12. Laven JS, Mulders AG, Suryandari DA, Gromoll J, Nieschlag E, Fauser BC, Simoni M. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in women with normogonadotropic anovulatory infertility. *Fertil Steril* 2003; 80: 986–92.
13. DeCastro F, Moron FJ, Montoro L, Galan JJ, Hernandez DP, Padilla ES, Ramirez-Lorca R, Real LM, Ruiz A. Human controlled ovarian hyperstimulation outcome is a polygenic trait. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 285–93.
14. Behre HM, Greb RR, Mempel A, Sonntag B, Kiesel L, Kaltwasser P, Seliger E, Ropke F, Gromoll J, Nieschlag E, Simoni M. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 451–6.

15. Choi YM, Yoon JS, Hwang KR, Kim SH, Lee WD, Moon SY. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism and ovarian responses to controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET. *Fertil Steril* 2004; 82 (Suppl 2): S206–S207.
16. Falconer H, Andersson E, Aanesen A, Fried G. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in a population of infertile women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 806–11.
17. Editorial. Pharmacogenetics to come. *Nature* 2003; 425: 749.
18. Phillips KA, Van Bebber SL. Measuring the value of pharmacogenomics. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 500–9.
19. Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431: 931–45.
20. Thorisson GA, Stein LD. The SNP Consortium website: past, present and future. *Nucl Acids Res* 2003; 31: 124–7.
21. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999; 234: 177–86.
22. Schuring AN, Gromoll J, Sonntag B, Kiesel L, Nieschlag E, Greb RR. A polymorphism in the androgen-receptor gene (CAG-repeats) is associated with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2004; 82: S4–S5.
23. Greb RR, Grieshaber K, Gromoll J, Sonntag B, Nieschlag E, Kiesel L, Simoni M. A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4866–72.
24. Little J, Sharp L, Khoury MJ, Bradley L, Gwinn M. The epidemiologic approach to pharmacogenomics. *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5: 1–20.
25. Hochstein P. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: mechanisms of drug-induced hemolysis. *Exp Eye Res* 1971; 11: 389–95.
26. Wiwanitkit V. Comparison for functional aberration of G-6-PD deficiency variants with exon 10 mutations. *Hematology* 2005; 10: 261–3.
27. Voora D, McLeod HL, Eby C, Gage BF. The pharmacogenetics of coumarin therapy. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 503–13.
28. Sundarajan C, Liao W, Roy AC, Ng SC. Association of oestrogen receptor gene polymorphisms with outcome of ovarian stimulation in patients undergoing IVF. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 797–802.
29. Simoni M, Nieschlag E, Gromoll J. Isoforms and single nucleotide polymorphisms of the FSH receptor gene: implications for human reproduction. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 413–21.
30. Layman LC, McDonough PG. Mutations of follicle stimulating hormone-beta and its receptor in human and mouse: genotype/phenotype. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161: 9–17.
31. Meduri G, Touraine P, Beau I, Lahuna O, Desroches A, Vacher-Lavenu MC, Kuttann F, Misrahi M. Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3491–8.
32. Allen LA, Achermann JC, Pakarinen P, Kotlar TJ, Huhtaniemi IT, Jameson JL, Cheetham TD, Ball SG. A novel loss of function mutation in exon 10 of the FSH receptor gene causing hypergonadotropic hypogonadism: clinical and molecular characteristics. *Hum Reprod* 2003; 18: 251–6.
33. Lindqvist PG, Zoller B, Dahlback B. Improved hemoglobin status and reduced menstrual blood loss among female carriers of factor V Leiden – an evolutionary advantage? *Thromb Haemost* 2001; 86: 1122–3.
34. Liu JY, Gromoll J, Cedars MI, La Barbera AR. Identification of allelic variants in the follicle-stimulating hormone receptor genes of females with or without hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1998; 70: 326–31.
35. Conway GS, Conway E, Walker C, Hoppner W, Gromoll J, Simoni M. Mutation screening and isoform prevalence of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 97–9.
36. Tong Y, Liao WX, Roy AC, Ng SC. Absence of mutations in the coding regions of follicle-stimulating hormone receptor gene in Singapore Chinese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res* 2001; 33: 221–6.
37. Simoni M, Gromoll J, Hoppner W, Kamischke A, Krafft T, Stahle D, Nieschlag E. Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: Identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 751–5.
38. Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3748–51.
39. Daelemans C, Smits G, De Maertelaer V, Costagliola S, Englert Y, Vassart G, Delbaere A. Authors' response: FSH receptor polymorphism and iatrogenic ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4978–97.
40. Daelemans C, Smits G, De Maertelaer V, Costagliola S, Englert Y, Vassart G, Delbaere A. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6310–5.
41. D'Alva CB, Serafini P, Motta E, Da Fonte Kohek MB, Latronico AC, Mendonca BB. Absence of follicle-stimulating hormone receptor activating mutations in women with iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 1695–9.
42. D'Alva CB, Serafini P, Motta E, Latronico AC, Mendonca BB. Letter re: FSH receptor polymorphisms and iatrogenic ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4978.
43. Zheng W, Magid MS, Kramer EE, Chen YT. Follicle-stimulating hormone receptor is expressed in human ovarian surface epithelium and fallopian tube. *Am J Pathol* 1996; 148: 47–53.
44. Zeleznik AJ, Schuler HM, Reichert LE Jr. Gonadotropin-binding sites in the rhesus monkey ovary: role of the vasculature in the selective distribution of human chorionic gonadotropin to the preovulatory follicle. *Endocrinology* 1981; 109: 356–62.
45. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997; 18: 739–73.
46. Krishnamurthy H, Kishi H, Shi M, Galet C, Bhaskaran RS, Hirakawa T, Ascoli M. Postendocytotic trafficking of the follicle-stimulating hormone (FSH)-FSH receptor complex. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2162–76.
47. Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. *Hum Reprod* 2004; 19: 2446–53.
48. Loumaye E, Engrand P, Howles CM, O'Dea L. 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.
49. Yang JH, Chen HF, Lien YR, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Elevated E2: oocyte ratio in women undergoing IVF and tubal ET. Correlation with a decrease in the implantation rate. *J Reprod Med* 2001; 46: 434–8.
50. Devroey P, Fauser BC, Platteau P, Beckers NG, Dhont M, Mannaerts BM. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2062–70.
51. Palmer SS, McKenna S, Arkininstall S. Discovery of new molecules for future treatment of infertility. *Reprod Biomed Online* 2005; 10 (Suppl 3): 45–54.
52. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 397–402.
53. Tapanainen JS, Koivunen R, Fauser BCJM, Taylor AE, Clayton RN, Rajkova M, White D, Franks S, Anttila L, Pettersson KS, Huhtaniemi IT. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1711–5.
54. Powell BL, Haddad L, Bennett A, Gharani N, Sovio U, Groves CJ, Rush K, Goh MJ, Conway GS, Ruokonen A, Martikainen H, Pouta A, Taponen S, Hartikainen AL, Halford S, Zeggini E, Jarvelin MR, Franks S, McCarthy MI. Analysis of multiple data sets reveals no association between the insulin gene variable number tandem repeat element and polycystic ovary syndrome or related traits. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2988–93.
55. Kramer R, Cohen D. Functional genomics to new drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 965–972.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## 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](#)