

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Kinderwunsch nach Chemotherapie - wissenschaftliche Perspektiven und klinische Anwendung

Zervomanolakis I, Hofer S, Mattle V, Winkler K, Murach KF

Berger I, Wildt L

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (1)

(Ausgabe für Österreich), 7-13

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 19-25

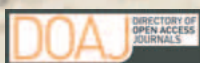
**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Kinderwunsch nach Chemotherapie – wissenschaftliche Perspektiven und klinische Anwendung

I. Zervomanolakis, S. Hofer, V. Mattle, K. Winkler, K. F. Murach, I. Berger, L. Wildt

Kurzfassung: Durch die Einführung chemotherapeutischer Behandlungsregime konnte die Überlebensrate bei jungen Frauen, die an einer malignen Erkrankung leiden, in den vergangenen drei Jahrzehnten gesteigert werden. Relativ wenig Beachtung wurde in der Vergangenheit den Folgen der Chemotherapie bei diesen Frauen geschenkt. Die durch die Chemotherapie verursachte Ovarialinsuffizienz kann die Fertilität beeinträchtigen und ein klimakterisches Syndrom hervorrufen. Es gibt mehrere, teilweise experimentell einzustufende Möglichkeiten des Fertilitätserschutzes bzw. des Erhalts der Ovarfunktion bei Patientinnen, die sich aufgrund einer malignen bzw. Autoimmunerkrankung einer Chemotherapie unterziehen müssen. Neben der IVF-Behandlung vor Chemotherapie werden der Ovarschutz mittels GnRH-Analoga während der Chemotherapie, die laparoskopische Probenentnahme von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung und späteren

Retransplantation, die Transposition der Ovarien vor der Strahlentherapie, die In-vitro-Maturation von unreifen Eizellen und die Xenotransplantation vom Ovarialgewebe auf immundefiziente Mäuse als mögliche Methoden zum Erhalt der Fertilität der Patientinnen betrachtet. Allerdings sind die Methoden noch nicht etabliert. Aus diesem Grund sollten sie nur von denjenigen Zentren angeboten werden, die über die logistischen Organisationsstrukturen und Kooperationen mit den onkologischen Kliniken verfügen.

Abstract: Fertility after Chemotherapy – Scientific Perspectives and Clinical Practice. During the last three decades the survival rate of young women undergoing chemotherapy because of cancer or autoimmune diseases has risen in response to the improvement of the chemotherapeutical regimes.

Nevertheless, there has been paid little attention to the effect of chemotherapy on these patients in the past. The chemotherapy-induced amenorrhoea has a negative effect on the fertility of the patients and can cause a climacteric syndrome. There are several, partly experimental possibilities to preserve the ovarian function of patients undergoing chemotherapy, such as in vitro fertilization, ovarian protection with GnRH analogues during chemotherapy, cryopreservation of ovarian tissues after laparoscopic biopsy with the aim of later retransplantation, transposition of the ovaries before radiation, in vitro maturation of immature oocytes and xenotransplantation of ovarian tissues in immunodeficient mice. Since these methods have not been established so far, they should only be performed by departments that can provide the necessary logistic structures and a sufficient cooperation with oncology clinics. **J Gynäkol Endokrinol 2008; 18 (1): 7–13.**

■ Einleitung

Die Überlebensrate junger Frauen nach chemotherapeutischer Behandlung eines Malignoms oder einer Autoimmunerkrankung nimmt deutlich zu und beträgt etwa 50 % in allen Altersgruppen [1]. Relativ wenig Beachtung wurde in der Vergangenheit den Folgen der Chemotherapie bei diesen Frauen geschenkt. Die durch die Chemotherapie verursachte Ovarialinsuffizienz hat Auswirkungen auf die Fertilität und führt zu einer Einschränkung der Östrogensynthese. Infolgedessen kommt es zu den Erscheinungen eines klimakterischen Syndroms. In dieser Übersicht werden die Auswirkungen zytotoxischer Behandlungen auf die Ovarialfunktion zusammengefasst und die Behandlungsmöglichkeiten zum Erhalt der Ovarfunktion aufgezeigt.

Durch die Einführung chemotherapeutischer Behandlungsregime konnte die Überlebensrate bei jungen Frauen, die an einer malignen Erkrankung leiden, in den vergangenen drei Jahrzehnten gesteigert werden. Die Zahl der neuen weiblichen Krebserkrankungen in den USA betrug im Jahr 2003 650.000 [1]. 2010 wird in Großbritannien eine von 715 Frauen eine Krebserkrankung überlebt haben [2]. In Deutschland werden bei Kindern bis zum Alter von 14 Jahren am häufigsten Leukämien (34 %), neurologische Erkrankungen (21 %) und Lymphome (13 %) diagnostiziert, während Frauen mit Tumorerkrankungen im fertilen Alter bis 45 Jahre am häufigsten an Mammakarzinom (26 %) und Zervixkarzinom (15 %) leiden [3].

Korrespondenzadresse: Dr. med. Ioannis Zervomanolakis, Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-Mail: ioannis.zervomanolakis@i-med.ac.at

Der Schutz vor einer chemotherapieinduzierten Ovarialinsuffizienz und dadurch der Ausschluss einer iatrogenen Infertilität und vorzeitigen Menopause sind von größter Bedeutung. Beim Morbus Hodgkin, der häufigsten malignen Erkrankung in der Altersgruppe zwischen 15 und 24 Jahren, wird bei Patientinnen, die mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt wurden, eine prolongierte Überlebensrate von fast 90 % erwartet. Das wird durch die Verabreichung von Chemotherapeutika wie MOPP (Mechlorethamin, Vincristin, Prednison und Procarbazin) oder ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Decarbazin) und ihrer Varianten erreicht. Eine ähnlich verlängerte Überlebensrate wurde bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom berichtet [4]. Zusätzlich werden Chemotherapeutika zur Behandlung einiger Autoimmunerkrankungen wie Systemischem Lupus Erythematoses und Rheumatoider Arthritis oder im Rahmen der Organtransplantation verabreicht [5].

■ Prämatüre Ovarialinsuffizienz nach Chemotherapie

Die prämatüre Ovarialinsuffizienz („premature ovarian failure“ – POF) wird als häufige langfristige Konsequenz einer Chemotherapiebehandlung beobachtet. Die Zytotoxizität ist bei Organen mit hoher Zellteilungsrate, wie z. B. Knochenmark, gastrointestinaler Trakt oder Thymus, reversibel. Die Ovarien weisen sich durch eine begrenzte Zellzahl und mangelnde Zellregeneration aus, weshalb sie durch eine Chemotherapie irreversibel geschädigt werden [6]. Dies führt zu einer permanenten Infertilität der betroffenen Frauen. Der Oozytenpool nimmt durch Atresie nach der 20. Gestationswoche ständig ab. Nach der 34.–35. Fetalwoche finden keine Mitosen mehr statt. Von den 7 Millionen Primordialfollikeln zu

Tabelle 1: Altersabhängige Abnahme des Oozytenpools.

Alter	Oozytenpool
34.–35. Fetalwoche	7×10^6
Geburt	$1-2 \times 10^6$
Pubertät	$3-5 \times 10^5$
Menopause	10^2-10^3

diesem Zeitpunkt findet man zum physiologischen Geburtszeitpunkt noch 1–2 Millionen, in der Pubertät nur noch 300.000–500.000 und in der Menopause 100–1000 Primordialfollikel (Tab. 1). Im Unterschied zu den somatischen Zellen, in denen die Prophase innerhalb weniger Stunden beendet ist, dauert bei den Oozyten die Prophase I der Meiose I Wochen bis Jahre [7].

Patientinnen, die sich einer Chemotherapie unterziehen, erleiden vorzeitige klimakterische Beschwerden. Die prämatüre Ovarialinsuffizienz ist mit vasomotorischen Beschwerden assoziiert (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, „flushes“, Schwindel, Kopfschmerzen). Außerdem leiden die Frauen unter Organerkrankungen, die durch den Östrogenmangel mitverursacht werden, wie Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Urogenitalatrophie und Dyspareunien. Schwierig zu beurteilen und deswegen sehr oft unterschätzt sind die psychischen Störungen, die durch die prämatüre Ovarialinsuffizienz verursacht werden. Libidoverlust, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Nervosität, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen beeinträchtigen die Lebensqualität der Frau und erschweren die Reintegration der Frau in ihr soziales Leben. Eine Hormonersatztherapie könnte zur Linderung der klimakterischen Beschwerden beitragen. Sie ist aber bei vielen Karzinompatientinnen relativ oder absolut kontraindiziert. Es sei hier auch darauf hinzuweisen, dass Frauen, die an einem Malignom erkrankten und chemotherapeutisch behandelt wurden, unabhängig von der Ovarialfunktion psychische und vegetative Beschwerden aufweisen können. Die eigentliche Ursache (Ovarialinsuffizienz bzw. die Karzinomerkrankung selbst) der genannten Symptome ist häufig nicht leicht zu identifizieren [6].

Die erste Studie, die sich mit dem Thema der Ovarialinsuffizienz nach Chemotherapie beschäftigte, wurde schon in den 1960er-Jahren durchgeführt. Seitdem wurden im Laufe der Jahre verschiedene Chemotherapie-Schemata mit unterschiedlichen Ergebnissen angewandt. Die Definition des Menopausenstatus variiert von Studie zu Studie. So setzt der Prämenopausalstatus je nach Studie das Vorhandensein von mindestens einer regelmäßigen Menstruation in den letzten zwölf Monaten, sechs Monaten, drei Monaten oder sechs Wochen vor dem ersten Chemotherapie-Zyklus voraus. Ebenso wird die durch Chemotherapie induzierte Amenorrhoe unterschiedlich definiert. In einigen Studien wird sie als das Ausbleiben der Menstruation für mindestens drei Monate während oder kurz nach dem ersten Chemotherapiezyklus bezeichnet, während in anderen Studien das Ausbleiben der Menstruation über sechs, acht oder zwölf Monate, ohne Wiederauftreten während der Verlaufskontrolle untersucht wird.

Tabelle 2: Faktoren zur Abschätzung des Risikos einer Ovarialinsuffizienz [6].

• Lebensalter
• FSH-Wert, AMH und Inhibin B vor dem Start der Chemotherapie
• Entwicklungsstatus: prä-/postpubertär
• Zytostatika: Substanz und Dosis
• Mono- oder Kombinationstherapie
• Anzahl der Zyklen
• Strahlendosis, Applikationsart, Strahlenfeld

Die meisten Studien von Patientinnen mit vorzeitiger Menopause betreffen das Mammakarzinom, da dieses Karzinom das häufigste Malignom bei Frauen ist. Fast 25 % der Frauen mit Mammakarzinom sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im prämenopausalen Stadium. Die berichtete Inzidenz prämatürer Ovarialinsuffizienz variiert zwischen 0 und 100 % bei Anwendung der verschiedenen Chemotherapie-Schemata. Die meisten Daten wurden 12 Monate nach dem Beginn der Chemotherapie ausgewertet. Die durchschnittliche POF-Rate bei einem über mindestens 3 Monate angewandten CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil) beträgt 68 %, variiert zwischen 20 und 100 % [8]. Das ist erklärbar durch die oben angesprochene unterschiedliche Definition der Begriffe chemotherapieassoziierte Amenorrhoe und Prämenopausenstatus, aber auch durch die verschiedenen therapeutischen Regime und Kollektivseigenschaften.

Das Risiko der prämatürer Ovarialinsuffizienz nach Behandlung mit CMF ist altersabhängig (Tab. 2). Patientinnen über 40 Jahre haben eine deutlich höhere Amenorrhoe-Rate im Vergleich zu Patientinnen unter 40. Die Amenorrhoe-Rate variierte in der Gruppe der jüngeren Patientinnen zwischen 21–71 % und in der Gruppe der älteren Patientinnen zwischen 49–100 %. Die durchschnittliche POF-Rate betrug 40 % (in der Gruppe der jüngeren Patientinnen) bzw. 76 % (in der Gruppe der älteren Patientinnen). 66–70 % der Patientinnen im Prämenopausalstatus erlebten eine prämatüre Ovarialinsuffizienz [9].

Die alkylierenden Substanzen, z. B. Cyclophosphamid, erwiesen sich als besonders toxisch, während die übrigen Chemotherapeutika, z. B. Antimetabolite wie Methotrexat, lediglich passagere Störungen verursachten. Cyclophosphamid ist die Substanz, deren Wirkung auf die Ovarialfunktion am besten untersucht wurde. Plowchalk zeigte, dass Phosphoramidmustard der Metabolit ist, der für die Schädigung der Ovarialfunktion verantwortlich ist. Bei Anwendung von Cyclophosphamid ist die Ovarialinsuffizienzrate positiv mit der steigenden kumulativen Dosis und Dosisintensität korreliert (Tab. 3).

Gesteigerte Dosen von Cyclophosphamid verursachen eine progressive Destruktion der Rattenoozyten. Diese Ergebnisse wurden in klinischen Studien z. T. bestätigt [12]. Padmanabhan beobachtete, dass höhere kumulative Cyclophosphamid-Dosen eine höhere POF-Rate verursachen können (60 % vs. 54 %) [12]. Goldhirsch berichtete, dass Patientinnen, die mit einem Zyklus CMF (CMF-Dosis 1400 mg/m²) behandelt wurden, eine POF-Rate von 10 % (Pat. < 40 J.) bzw. 33 % (Pat. > 40 J.) aufwiesen, während diese Rate auf 33 % bzw. 81 % nach 6 Zyklen (kumulative CMF-Dosis 8400 mg/m²) und 61 % bzw.

Tabelle 3: Toxische Wirkung verschiedener Zytostatika auf die ovarielle Funktion [1, 2, 10, 11].

Substanzen mit einem hohem Risiko für vorzeitige Ovarialinsuffizienz

- Cyclophosphamid
- Chlorambucil
- Melphalan
- Busulfan
- Procarbazine
- Nitrourea
- Stickstoff-Lost
- Mustin
- Cytosinarabinosid
- Ifosophamid

Substanzen mit mittlerem Risiko

- Cisplatin
- Adriamycin
- Epirubicin

Substanzen mit niedrigem oder keinem Risiko

- Methotrexat
- 5-Fluorouracil
- Vincristin, Vinblastin
- Bleomycinin
- Actinomycin

Substanzen mit unklarem Risiko

- Taxane
- Oxaliplatin
- Irinotecan
- Monoklonale AK (z. B. Trastuzumab)
- Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Erlotinib)

95 % nach 12 Zyklen (kumulative CMF-Dosis 16.800 mg/m²) anstieg (Tab. 4) [9].

Aufgrund der Applikation verschiedener Kombinationen von Chemotherapeutika während der Behandlung ist die Einschätzung des Schädigungsrisikos jedes einzelnen Präparates nicht leicht zu beurteilen. Cobleigh verglich die kombinierte Gabe von Adriamycin und Cyclophosphamid (AC) mit dem CMF-Schema und berichtete über eine signifikant niedrigere Amenorrhoe-Rate (34 % gegenüber 69 %) [8]. In der Studie von Petrek, an der 595 Patientinnen mit Mammakarzinom und einem Durchschnittsalter von 40 Jahren teilnahmen, zeigte sich eine Rate von 57 % für permanente Amenorrhoe nach Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, gefolgt von Taxanen (Docetaxel oder Paclitaxel), während 41 % der Patientinnen in der Behandlungsgruppe mit Doxorubicin und Cyclophosphamid ohne Taxane eine permanente POF entwickelt haben [13]. Santoro zeigte eine niedrigere POF-Rate bei Frauen, die nach dem MOPP-Schema (Mechlorethamin, Oncovin, Prednison, Decarbazin) behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die nach dem ABVD-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vincristin und Decarvazin) therapiert wurden (Tab. 5) [15].

Die Wirkung einer zytotoxischen Therapie auf die Ovarien wird durch verschiedene Hypothesen erklärt. Ataya hat 1985 beobachtet, dass bei Ratten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, die Anzahl der großen und mittelgroßen Follikel reduziert wird (PMSG-Modell). Durch die Störung der steroidproduzierenden Granulosa- und Thekazellen gehen Oozyten zugrunde [16]. Histologisch wird ein Verlust von Follikelstrukturen in Ovarien von Frauen unter Chemotherapie nachgewiesen [17].

Tabelle 4: Prämatüre Ovarialinsuffizienz nach Therapie mit Cyclophosphamid [9].

	Patientinnen unter 40 J.	Patientinnen über 40 J.	Cyclophosphamid Kumulative Dosis (mg/m ²)
1 Zyklus	10 %	33 %	1.400
6 Zyklen	33 %	81 %	8.400
12 Zyklen	61 %	95 %	16.800

Tabelle 5: Ovarialinsuffizienz (POF) nach verschiedenen Chemotherapieschemata [11, 14].

Chemotherapieschema	Durchschnittliche Rate der Ovarialinsuffizienz
COPP/ABVD	77 %
COPP	28–86 %
MOPP	13 %
MVPP/ChIVPP	38–57 %
Thiotepa	40 %
CMF	21–100 %
AC/EC ± Taxane	41–57 %
Methotrexat	meist keine
5-Fluorouracil	meist keine

COPP: Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin®), Procarbazin, Prednison
 ABVD: Adriblastin® (Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
 MOPP: Mustargenhydrochlorid, Vincristin (Oncovin®), Procarbazin, Prednison
 MVPP: Mechlorethamin, Vinblastin, Procarbazin, Prednison
 ChIVPP: Chlorambucil, Vinblastin, Procarbazin, Prednison
 CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
 AC/EC: Adriamycin (Doxorubicin) oder Epirubicin, Cyclophosphamid

■ Therapieoptionen zum Ovarschutz

Ovarschutz durch GnRH-Analoga

In der Gruppe der von Ataya untersuchten Ratten konnte der negative Effekt von Cyclophosphamid durch GnRH-Agonisten reduziert werden. Die Downregulation der Gonadotropinsekretion und der Gonadotropinrezeptoren hemmt die Follikelreifung und führt zu einer Atresie der entwickelten Follikel. Durch die Hemmung der Rekrutierung präantraler Follikel in den proliferierenden Pool und die Unterdrückung der Mitosen werden die Ovarien vor der Schädigung durch Chemotherapie geschützt. Diese Hypothese ist nur bedingt auf den Menschen übertragbar, da Ratten einen anderen Menstruationszyklus als Menschen haben und eine höhere ovarielle Dichte an GnRH-Rezeptoren aufweisen, welche potente antigonadotrope Effekte vermitteln (u. a. Downregulation von FSH- und LH-Rezeptoren).

Bei Frauen wurde der Schutz der Ovarien durch die Suppression der hypophysären Gonadotropinsekretion bereits 1987 mittels transnasaler GnRH-Applikation erfolglos untersucht. 1995 beobachtete Ataya, dass GnRH-Agonisten die Ovarien von Rhesus-Affen vor einer cyclophosphamidinduzierten Schädigung geschützt haben [18]. Erst durch die Applikation länger wirksamer Depot-Präparate von GnRH-Agonisten konnte ein Ovarschutz von Blumenfeld nachgewiesen werden. Nach der initial erhöhten Gonadotropinausschüttung (Flare-up-Effekt) kommt es im Anschluss zur so genannten Downregulation der GnRH-Rezeptoren an der Hypophyse. Nach zehn bis 14 Ta-

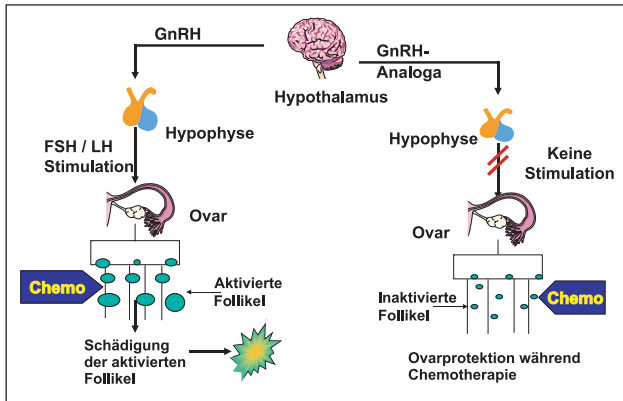


Abbildung 1: Modell der Ovarprotektion mit GnRH-Analoga (nach [7]).

gen siziert die hormonelle Funktion des Ovars. Dieser Effekt dauert drei bis vier Wochen an und wird durch eine erneute Verabreichung des Depotpräparates prolongiert [15, 19, 20]. Blumenfeld hat in einer Gruppe von 134 Patientinnen mit einer Chemotherapie bei Lymphomen beobachtet, dass 67 von 69 (97 %) Patientinnen in der GnRH-Analoga-Gruppe nach Abschluss der Chemotherapie spontan menstruierten, während in der Kontrollgruppe nur 44 % spontane Zyklen aufwiesen (Abb. 1) [7].

Im Gegensatz zu Blumenfeld und Ataya sind Meirou, Perez, Familiari und Tilly der Meinung, dass die Chemotherapie Primordial- und Primärfollikel durch Induktion von Apoptose zerstört. Das würde bedeuten, dass die Mitosehemmung keine Rolle spielt und somit eine Verabreichung von GnRH-Agonisten nicht wirksam wäre [5–8]. Zum Nachweis einer ovarprotektiven Wirkung von GnRH-Analoga bei Patientinnen unter Chemotherapie sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen erforderlich [17, 21–23].

Laparoskopische Gewinnung von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung und späteren Reimplantation

Die laparoskopische Gewinnung von Ovarialgewebe zur Kryokonservierung und späteren Reimplantation gilt als eine vielversprechende Methode, die an der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck seit Juli 2003 durchgeführt wird. Wir sind Teil des Netzwerks „FertiProtekt“, eines internationalen Verbundes von reproduktionsmedizinischen Zentren im deutschsprachigen Raum, welche fertilitäts-erhaltende Maßnahmen durchführen und die Erfolgsraten und Komplikationen in ein zentrales Register im Rahmen des so genannten FertiProtekt-Netzwerks übertragen [24]. Diese Kontrollinstanz gewährleistet die Kontrolle der Erfolgsraten und die Evaluierung des Verfahrens. Die Zuweisung der Patientinnen erfolgt durch interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Kliniken für Hämatologie und Onkologie sowie den Kliniken für Kinderheilkunde. Unser Einzugsgebiet umfasst das gesamte Westösterreich und Südtirol.

Bei den bislang 35 rekrutierten Patientinnen zwischen 18 und 38 Jahren stand eine Chemotherapie aufgrund von Krebs- oder Autoimmunerkrankungen unmittelbar bevor bzw. haben

die Patientinnen den ersten Chemozyklus bereits abgeschlossen [25]. Während 20 der Patientinnen an Lymphomen, Leukämien, paroxysmaler nächtlicher Hämoglobulinurie oder myelodysplastischem Syndrom erkrankten, litten 8 an Autoimmunerkrankungen und 7 an verschiedenen Karzinomen. Der Altersmittelwert bei Diagnosestellung lag bei 22,4 Jahren. Der allgemeine Zustand musste in Kombination mit der voraussichtlichen Prognose der Grunderkrankung (in Absprache mit dem behandelnden Onkologen) der Sinnhaftigkeit der Teilnahme der Patientin an diesem Programm entsprechen. Patientinnen mit reduziertem allgemeinem Zustand, eingeschränkter Operationstauglichkeit, Rezidiv bzw. einer schlechten Prognose der Grunderkrankung wurden ausgeschlossen.

Die Patientinnen wurden über die noch experimentelle, allerdings vielversprechende Art des Verfahrens und die drei bisher veröffentlichten Geburten ausführlich aufgeklärt. Der Hormonstatus der beteiligten Patientinnen wurde durch Blutabnahme unmittelbar vor der geplanten Chemotherapie und maximal nach Abschluss des ersten Chemozyklus erhoben und die übliche vaginale Untersuchung und Sonographie des Uterus und der Ovarien durchgeführt. Anschließend wurde eines der beiden Ovarien per Laparoskopie teilreseziert und das entnommene Gewebe vor der Kryokonservierung histologisch aufgearbeitet, um die Follikeldichte zu bestimmen und eine Malignität auszuschließen. Bei Zustimmung der Patientin wurden ca. 10 % des Gewebes separat eingefroren und zu Forschungszwecken – In-vitro-Stimulation mit Gonadotropinen vor und nach Kryokonservierung – verwendet. Das Gewebe wurde nach dem „slow-freezing“-Protokoll mit Kühlraten von 0,3° C/min und 1,5 M DMSO als Kryoprotektivum eingefroren. Während der Chemotherapie wurde auf Wunsch der Patientin alle 4 Wochen ein GnRH-Agonist, z. B. Leuprorelin- oder Goserelin-Depot, zur Hypophysensuppression und zum Schutz des verbliebenen Ovarialgewebes subkutan verabreicht.

Während der Chemotherapie sowie in 6-monatlichen Abständen nach Abschluss der Chemotherapie werden der Hormonstatus und die Ovarialreserve, bestimmt durch das Inhibin-B und AMH, monatlich erhoben, voraussichtlich über 5–8 Jahre. Falls die Verwendung des Gewebes aufgrund spontaner Wiederaufnahme der Funktion des Restovars bzw. -ovarien nicht mehr erforderlich ist, wird das Gewebe im Rahmen eines Forschungsprojektes zur In-vitro-Stimulation mit Gonadotropinen verwendet.

Im Falle des Kinderwunsches nach Abschluss der Chemotherapie, zweijährigem rezidivfreien Ablauf der Erkrankung und fehlender Funktion des Restovars bzw. -ovarien wird das Gewebe orthotop an die ursprüngliche Lokalisation im kleinen Becken (Beckenwand oder Ovar) bzw. heterotop auf den Unterarm, Oberarm oder das Fettgewebe im Unterbauch retransplantiert. In Erlangen wurde bereits 1998 Ovarialgewebe einer 36-jährigen Patientin entnommen, kryokonserviert und zum späteren Zeitpunkt auf den Unterarm retransplantiert, nachdem bei ihr eine Cyclophosphamid-Therapie wegen Lungenfibrose durchgeführt worden war. Unmittelbar nach Retransplantation kam es zum Anstieg von Östradiol und nachfolgend von Progesteron im Serum, was als Hinweis auf die Viabilität des transplantierten Gewebes angesehen werden kann (Abb. 2) [20, 26].



Abbildung 2: Verlauf von LH, E2 und Progesteron nach heterotoper Retransplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe bei einer Patientin nach Cyclophosphamid-Therapie wegen Lungenfibrose (nach [26]; Nachdruck aus [20] mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags, © Springer 2004).

Bis dato wurde das gewonnene Material bei keiner der Patientinnen in Innsbruck retransplantiert, entweder weil die Therapie noch nicht abgeschlossen wurde oder weil bei keiner der Patientinnen ein aktueller Kinderwunsch besteht. Die drei bisher publizierten Geburten nach Kryokonservierung und späterer Retransplantation von Ovarialgewebe sowie eine biochemische Schwangerschaft weltweit weisen darauf hin, dass das Verfahren in Hinsicht auf das Einfrierprotokoll, das metabolische Trauma (Ischämie-Reperfusionproblematik) und die optimale Stelle der Transplantation standardisiert werden sollte [27–30].

Transposition der Ovarien vor einer Strahlentherapie

Bei Patientinnen mit Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphomen, Zervixkarzinom, Kolonkarzinom oder anderen Karzinomen, die einer Strahlentherapie im Becken bedürfen, können die Ovarien vor einer Strahlentherapie aus dem strahlentherapeutischen Feld chirurgisch transpositioniert werden. Dieses chirurgische Konzept wurde vor bereits mehr als 30 Jahren bei Patientinnen mit Hodgkin-Lymphomen durchgeführt, die eine pelvine oder paraaortale Lymphknotenbestrahlung erhielten [31]. Die Ovarien werden laparoskopisch am Ligamentum ovarium proprium mobilisiert und meistens nach lateral oder seltener nach medial verlagert, in Abhängigkeit vom Sitz des Tumors. Die Markierung erfolgt durch einen Titanclip, damit das Ovar vor der Strahlentherapie lokalisierbar ist.

IVF-Behandlung vor der Chemotherapie

Falls der zeitliche Abstand zwischen der Erstdiagnose der Erkrankung und dem Start der Chemotherapie eine IVF-Behandlung erlaubt, können sich Patientinnen mit Partner einer kontrollierten Überstimulation mit Gonadotropinen, SERM (selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren, z. B. Tamoxifen) und/oder Aromatasehemmern, z. B. Letrozol, unterziehen. Die gewonnenen Eizellen können dann befruchtet werden und die daraus entwickelten Embryonen können kryokonserviert werden, damit sie zu einem späteren Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie transferiert werden.

In-vitro-Maturation (IVM) von unreifen Eizellen

Die In-vitro-Maturation (IVM) von unreifen Eizellen stellt eine experimentelle Methode dar, um unreife Follikel so zu stimulieren, dass reife Eizellen gewonnen werden können. Bei der IVM wird eine vorzeitige Ovulation nach leichter Stimulation mit hCG ausgelöst und die Eizellen werden in vitro in der Regel zwei weitere Tage zu Metaphase-II-Eizellen herangereift [32]. Ohne eine vorausgehende konventionelle ovarielle Stimulation bzw. nach einer minimalen Stimulation mit 150 IE von rekombinantem FSH täglich über 3 Tage ab dem 2. oder 3. Zyklustag werden die Oozyten durch eine transvaginale Punktion unreifer Follikel gewonnen. Die unreifen Oozyten werden dann im Labor über ca. 2 Tage in vitro nachgereift und danach durch eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion fertilisiert. Nach zwei bis drei weiteren Tagen erfolgt dann wie bei einer konventionellen IVF/ICSI-Behandlung der Embryonentransfer von 2 bis maximal 3 Embryonen. Überzählige Embryonen können für spätere Transfers kryokonserviert werden.

Diese Technik, die 1998 zur ersten Schwangerschaft in Kopenhagen geführt hat, dürfte in den nächsten Jahren eine zunehmende Bedeutung in der Kinderwunschtherapie finden [33]. Inzwischen liegen weit reichende klinische Erfahrungen in einzelnen internationalen Zentren vor. Die Arbeitsgruppe um A. L. Mikkelsen berichtet von Schwangerschaftsraten zwischen 18 und 25 % nach Transfer von einem bzw. zwei Embryonen, die nur noch geringfügig unter den Schwangerschaftsraten herkömmlicher IVF-Behandlungen liegen. Bislang wurden weltweit durch Maßnahmen der In-vitro-Maturation etwa 300 Kinder geboren, ohne Hinweis auf eine erhöhte Fehlbildungsrate bei den Neugeborenen. Bezüglich der geistigen und körperlichen Entwicklung sind ebenfalls keine Auffälligkeiten dokumentiert.

Die In-vitro-Maturation unreifer Eizellen wird an der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck bereits angeboten. Neben der typischen Indikation der Methode bei Patientinnen mit Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) oder Patientinnen, die bei einer hormonellen Stimulation bereits ein Hyperstimulationssyndrom entwickelt haben, kann die In-vitro-Maturation auch bei Karzinompatientinnen mit Partner Anwendung finden, denn die fehlende bzw. minimale Stimulation der Ovarien ist auch bei Patientinnen mit hormonabhängigen Karzinomen, z. B. Mammakarzinom, nicht kontraindiziert. Außerdem könnten die unreifen Eizellen aus dem bereits laparoskopisch entnommenen und kryokonservierten Gewebe stammen, allerdings existieren keinerlei klinische Daten dazu. Die Stimulation des kryokonservierten Ovarialgewebes und die In-vitro-Maturation der daraus entstandenen unreifen Eizellen ist Ziel unseres Forschungsprojekts.

Xenotransplantation von Ovarialgewebe

Das Prinzip der Xenotransplantation von humanem Ovarialgewebe scheint eine interessante Methode zu sein, allerdings konnte bislang kein lebensfähiger Embryo erzeugt werden. Obwohl die Übertragung von Tumorzellen nach Retransplan-

Tabelle 6: Risiko für Ovarmetastasen bei verschiedenen Karzinomen [36].

Niedriges Risiko (0,2%)	Mittleres Risiko (0,2–11%)	Hohes Risiko (> 11%)
Hodgkin-Lymphom Non-Hodgkin-Lymphom Wilms-Tumor Rhabdomyosarkom Osteosarkom Plattenepithel-Ca der Zervix Ewing-Sarkom	Adenokarzinom der Zervix	Mammakarzinom Neuroblastom Leukämie

tation des Ovarialgewebes beim Menschen bisher nicht bestätigt wurde, zeigte sich bei Lymphomen im Mausmodell ein erhöhtes Risiko der Replantation von Tumorzellen auf den Rezipienten [34, 35]. Außerdem zeigte sich ein je nach Karzinomtyp unterschiedliches Risiko für Ovarmetastasen, das bei Mammakarzinom zwischen 8 und 29% variiert (Tab. 6) [37, 38]. Gerade bei hämatogenen und systemischen Neoplasien könnte man dieses Risiko durch die Xenotransplantation von Ovarialgewebe auf immundefiziente Mäuse (SCID-Mäuse) vermeiden. Im Mausmodell konnte Oktay die Follikelbildung in humanem Ovarialgewebe nach Transplantation auf SCID-Mäuse nachweisen [39]. Als Vorteile der Methode können das fehlende Rezidivrisiko, der geringe Verbrauch von Ovarialgewebe und die Anwendung der Methode bei Patientinnen mit Kontraindikationen für eine Hormontherapie wie bei einem hormonabhängigen Tumor betrachtet werden. Allerdings besteht das Risiko der Übertragung von Zoonosen durch einen möglichen Transfer von Tierproteinen und unbekanntem Erregern. Infolgedessen gilt die Xenotransplantation noch nicht als Therapieoption [40].

■ Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend erfordern die stetige Optimierung der Effizienz der Chemotherapien und die erhöhte Überlebenschance über alle Altersgruppen die Berücksichtigung der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz und Schädigung der Gonaden, die durch die Behandlung verursacht wird. Es gibt mehrere, teilweise experimentell einzustufende Möglichkeiten des Fertilitätserhalts bzw. Erhalts der Ovarfunktion bei Patientinnen, die sich aufgrund einer malignen bzw. Autoimmunerkrankung einer Chemotherapie unterziehen müssen.

Neben der IVF-Behandlung vor Chemotherapie werden der Ovarschutz mittels GnRH-Analoga während der Chemotherapie, die Kryokonservierung von Ovarialgewebe zur späteren Replantation, die Transposition der Ovarien vor der Strahlentherapie, die In-vitro-Maturation unreifer Eizellen und die Xenotransplantation vom Ovarialgewebe auf immundefiziente Mäuse als mögliche Methoden zum Erhalt der Fertilität der Patientinnen betrachtet. Allerdings ist noch keine Methode etabliert. Folglich sollten diese Methoden nur von den Zentren angeboten werden, die über die logistischen Organisationsstrukturen und Kooperationen mit den onkologischen Kliniken verfügen.

Literatur:

- Lee JS, Schover LR, Patridge AH. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1–15.
- Wallace WHB, Anderson RA, Irvine S. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209–18.
- Robert-Koch-Institut, Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. *Krebs in Deutschland*, 4. Auflage, Berlin, 2004.
- Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7555–64.
- Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO study. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 269–72.
- Zervomanolakis I, Babilas K, Ortman O. Prämatüre Ovarialinsuffizienz nach Chemotherapie. *Gynäkologe* 2004; 37 (Suppl 1): 27–31.
- Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotropin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996; 11: 1620–6.
- Cobleigh MA, Berris RF, Bush T, Davidson NE, Robert NJ, Sparano JA, Tormey DC, Wood WC. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. A time for change. Breast Cancer Committees of the Eastern Cooperative Oncology Group. *JAMA* 1994; 272: 540–5.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817–27.
- Sonmez M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 251–66.
- Beckmann MW, Binder H, Dittrich R, Friese K, Gerber B, Gitsch G, Jonat W, Kaufmann M, Kiechle M, Kreienberg R, Diedrich K, Wallwiener D, Wilhelm M, Würfel W, Ortman O. Konsensempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause. Im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und im Konsens mit dem Berufsverband der Frauenärzte. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 1024–8.
- Padmanabhan N, Wang DY, Moore JW, Rubens RD. Ovarian function and adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 745–8.
- Petek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, Sukumvanich P. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1045–51.
- Emig R, Wallwiener D, Licht P. Ovarschutz und Fertilitätserhalt vor und während der Chemotherapie. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63: 574–6.
- Santoro N. Research on the mechanisms of premature ovarian failure. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8 (1 Suppl Proceedings): S10–2.
- Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMaire WJ. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res* 1985; 45: 3651–6.
- Familiari G, Caggiati A, Nottola SA, Ermini M, Di Benedetto MR, Motta PM. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Hum Reprod* 1993; 8: 2080–7.
- Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995; 52: 365–72.
- Mattle V, Zervomanolakis I, Hadziomerovic D, Müller J, Wolff M, Felberbaum R, Wildt L. GnRH-Analoga: Eine einfache und effektive Therapie bei Chemotherapien? *Gynäkologische Endokrinologie* 2006; 4: 211–4.
- Mattle V, Wildt L. Ovarialprotektion bei Chemotherapie maligner und nicht maligner Erkrankungen. *Gynäkologe* 2004; 37 (Suppl 1): 37–40.
- Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 535–43.
- Perez GI, Knudson CM, Leykin L, Korsmeyer SJ, Tilly JL. Apoptosis-associated signaling pathways are required for chemotherapy-mediated female germ cell destruction. *Nat Med* 1997; 3: 1228–32.
- Tilly JL. Oocyte apoptosis: prevention strategies, and implications for female aging and the menopause. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 82–4.
- Von Wolff M. Fertilitätserhalt bei onkologischen Patientinnen – Stand und Perspektiven: Deutsches Netzwerk für fertilitätserhaltende Maßnahmen bei zytotoxischen Therapien. *Dtschch Ärztsbl* 2007; 104: 268.
- Zervomanolakis I, Mattle V, Murach KF, Hofer S, Ott HW, Wildt L. Cryopreservation of ovarian tissue: A new fertility preservation option for female patients with malignancies and autoimmune diseases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: DOI: 10.1055/s-2007-972411.
- Mattle V, Behringer K, Engert A, Wildt L. Female fertility after cytotoxic therapy – protection of ovarian function during chemotherapy of malignant and non-malignant diseases. *Eur J Haematol Suppl* 2005; 66: 77–82.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z, Dor J. Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril* 2007; 87: 418.e7–15.

29. Demeestere I, Simon P, Buxant F, Robin V, Fernandez SA, Centner J, Delbaere A, Englert Y. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report. *Hum Reprod* 2006; 21: 2010–4.
30. Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, Ziebe S, Schmidt KT, Andersen AN, Ottosen C, Andersen CY. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: case report. *Hum Reprod* 2006; 21: 2006–9.
31. Ray GR, Trueblood HW, Enright LP, Kaplan HS, Nelsen TS. Oophorectomy: a means of preserving ovarian function following pelvic megavoltage radiotherapy for Hodgkin's disease. *Radiology* 1970; 96: 175–80.
32. Von Otte S, Schöpfer B, Al Hasani S, Felberbaum R, Diedrich K. In-vitro-Maturation. Eine Perspektive der assistierten Reproduktion. *Gynäkologe* 2004; 37: 701–9.
33. Mikkelsen AL, Lindenberg S. Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: a randomized prospective study. *Hum Reprod* 2001; 122: 587–92.
34. Kim SS, Radford J, Harris M, Varley J, Rutherford AJ, Lieberman B, Shalet S, Gosden R. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum Reprod* 2001; 16: 2056–60.
35. Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod* 1996; 11: 1668–73.
36. Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 526–34.
37. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 87–91.
38. Antila R, Jalkanen J, Heikinheimo O. Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre- and perioperative characteristics. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 97–101.
39. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1919.
40. Kim SS, Soules MR, Battaglia DE. Follicular development, ovulation, and corpus luteum formation in cryopreserved human ovarian tissue after xenotransplantation. *Fertil Steril* 2002; 78: 77–82.

OA Dr. med. Ioannis Zervomanolakis

1992–1998 Studium an der Medizinischen Hochschule Athen. 2001–2004 Promotion in der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitätsfrauenklinik Bonn unter der Leitung von Prof. Dr. med. Hans van der Ven zum Thema „Korrelation der Embryoqualität bis zum Embryotransfer mit der Verabreichung von GnRH-Agonisten und -Antagonisten im Rahmen der assistierten Reproduktion“.



Berufliche Tätigkeiten: 1998/1999 „Landesdienst“ im städtischen Krankenhaus in Ierapetra, Kreta. 2000/2001 Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik des Städtischen Krankenhauses in Ierapetra, Kreta. 2001 Approbation als Arzt in Deutschland, Assistenzarzt an der Urologischen Klinik des Johanniter-Klinikums in Oberhausen. 2001–2003 Assistenzarzt an der Gynäkologischen Klinik des St.-Clemens-Krankenhauses in Oberhausen. 2003/2004 Assistenzarzt an der Universitätsfrauenklinik Regensburg am Caritaskrankenhaus St. Josef. 2004/2005 Forschungsassistent im Endocrinology and Reproduction Research Branch, National Institute of Health, Washington D.C. 2005 Assistenzarzt an der Universitätsfrauenklinik Tübingen. 2005/2006 Assistenzarzt der Frauenklinik an den Kliniken St. Antonius Wuppertal. 2006 Erwerb des Facharztstitels für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ärztekammer Nordrhein, Düsseldorf, Approbation als Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ärztekammer für Tirol, Österreich. Seit 2006 leitender Oberarzt an der Klinischen Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck.

Klinische Interessen: Infertilität, In-vitro-Fertilisation, reproduktive endoskopische Chirurgie, Fertilitätsoptionen für Karzinompatientinnen, prä-mature Ovarialinsuffizienz, In-vitro-Maturation von Eizellen, Endometriose, Menstruationsstörungen, habitueller Abort, Menopause.

Forschungsinteressen: Zelllinienkultur, IVF und ICSI, Zellregulation, Proliferation und Metabolismus von Ovarialzellen, Follikeln und Embryonen im Frühstadium, Kryokonservierung von Ovarialgewebe und In-vitro-Maturation von Eizellen, In-vitro-Stimulation vom Ovargewebe, Signalmechanismen von G-Protein-koppelnden Rezeptoren und Rezeptortyrosinkinasen in hypophysären und extrahypophysären Zellen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)