

Der Gynäkologe

Fortbildungsorgan der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Elektronischer Sonderdruck für

M. Franz

Ein Service von Springer Medizin

Gynäkologe 2014 · 47:238–243 · DOI 10.1007/s00129-013-3245-4

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Franz

Zukünftige Entwicklung des „ovarian tissue banking“

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Redaktion

K. Diedrich, Hamburg
 P. Husslein, Wien

M. Franz^{1,2}¹ Praxis Dr. Maximilian Franz, München² ReproMed im Ambulatorium Döbling, Wien

Zukünftige Entwicklung des „ovarian tissue banking“

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe – auch „ovarian tissue banking“ (OTB) genannt – ist eine relativ neue, aber stark zunehmende Alternative zu den Routineverfahren der In-vitro-Fertilisation (IVF). Sowohl bezüglich der Erholung der endokrinen Funktion als auch möglicher Schwangerschaften nach überstandener maligner Erkrankung sind bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt worden.

Hintergrund

Zunehmend können bei malignen Erkrankungen bessere Erfolge erzielt und ein Großteil junger Patienten geheilt werden. Oft werden diese guten Erfolge aber durch aggressive Chemotherapien und ihre Nebenwirkungen erkauft. Speziell die Gonaden sind sehr sensibel gegen zytotoxische Medikamente und werden daher in einer hohen Anzahl der Fälle in Mitleidenschaft gezogen. Als Beispiel erleiden bei Alkylanzieinnahme, die am stärksten toxisch auf das Ovar wirken, in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation bis zu 100% aller Patientinnen ein vorzeitiges Erlöschen der Ovarfunktion, genannt „premature ovarian failure“ (POF).

» Nach überstandener maligner Erkrankung wird die Frage des Fertilitätserhalts bedeutsam

Mit den glücklicherweise verbesserten Heilungschancen rückt nun aber die Lebensqualität nach der überstandenen Erkrankung immer mehr in den Vordergrund, und die Frage des Fertilitätserhalts gewinnt an zunehmender Bedeutung. Verschiedene Möglichkeiten stehen hier zur Verfügung, um Frauen zu helfen, nach überstandener Erkrankung Mutter zu werden. Besonders die Routineverfahren der IVF wie Kryokonservierung von Oozyten oder Embryonen werden hier angeboten. Die Kryokonservierung von Oozyten kann seit Einführung der Vitrifikation sehr gute Erfolge aufweisen. Diese Techniken werden an anderer Stelle in diesem Heft ausführlich besprochen.

Beim OTB wird vor Beginn einer zytotoxischen Therapie ein Stück Ovargewebe mithilfe der Laparoskopie entnommen und in flüssigem Stickstoff eingefro-

ren. Nach Heilung der Grunderkrankung kann dann dieses Gewebe im Rahmen einer erneuten Bauchspiegelung autotransplantiert werden und seine Funktion wieder aufnehmen. Die Vorteile dieser Methode sind die rasche Anwendbarkeit ohne vorher notwendige Stimulation der Eierstöcke, die Anwendbarkeit bei präpubertären Mädchen und v. a. der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der endokrinen Funktion bei Autotransplantation der Ovargewebestücke.

Bereits 1994 konnte an Schafen eine Schwangerschaft nach Entnahme, Kryokonservierung und Autotransplantation der Ovarien erzielt werden [1]. Zehn Jahre später, 2004, konnte erstmals von Donnez et al. [2] über eine erfolgreiche humane Schwangerschaft sowie Geburt nach Kryokonservierung von Ovargewebe und Autotransplantation berichtet

Tab. 1 Geborene Kinder nach Autotransplantation

Autor	Erscheinungsjahr	Anzahl (n) der Kinder	IVF/Spontane Konzeption
Donnez et al. [2]	2004	6	2/4
Meirow et al. [17]	2005	1	1/0
Demeestere et al. [18]	2007	2	0/2
Andersen et al. [19]	2008	4	1/3
Silber et al. [6]	2008	2	0/2
Roux et al. [20]	2009	2	0/2
Sanchez-Serrano et al. [21]	2010	2 (Zwillinge)	2/0
Revel et al. [22]	2011	2	2/0
Dittrich et al. [10]	2011	2	0/2
Revelli et al. [23]	2013	1	0/1
Garcia-Rada [24]	2013	1	0/1

IVF In-vitro-Fertilisation.

werden. Etwa zur selben Zeit, 2005, publizierten Silber et al. [3] die erfolgreiche Allotransplantation von frischem Ovargewebe zwischen monozygoten Zwillingen, die diskordant für ein POF waren. In einer diesem Fallbericht folgenden Serie wurden bei 9 monozygoten Zwillingspaaren frische Allotransplantate von Ovargewebe von einem Zwilling mit intakter Ovarfunktion zu dem Zwilling mit POF übertragen. Hieraus entstanden, nachdem alle Transplantate erfolgreich angewachsen waren, 14 Schwangerschaften und 11 gesunde Babys [4–6].

Orthotope vs. heterotope Autotransplantation

Das Hauptziel des OTB ist das Wiederherstellen der Fertilität. Bei der Rückgabe kann das entnommene Kortextgewebe des Ovars entweder orthotop oder heterotop autotransplantiert werden. Orthotop bedeutet hierbei, dass das Gewebe im kleinen Becken entweder in das

verbleibende Ovar oder in eine Peritonealtasche neben dem Ovar implantiert wird. Bei der heterotopen Transplantation wird das Gewebe entweder in den Unterarm oder in die Bauchwand eingesetzt. Der Vorteil der orthotopen Transplantation liegt darin, dass die Frau anschließend auf natürlichem Weg schwanger werden kann, wenn die Eileiter intakt sind. Auch waren bisher vor Kurzem alle nach OTB entstandenen Schwangerschaften Resultate orthotoper Transplantation. Im Jahr 2013 konnte erstmals über eine intakte Schwangerschaft nach heterotoper Transplantation und konsekutiver IVF berichtet werden.

Die individuelle Technik der orthotopen Transplantation hängt davon ab, ob zumindest ein Ovar übrig geblieben ist. Soll das Gewebe auf das verbliebene Ovar transplantiert werden, muss zuerst der Kortext des verbliebenen Ovars entfernt und die darunter liegende Medulla mit dem Gefäßsystem freigelegt werden. Dann werden etwa 1–1,5 mm dicke

Scheiben des aufgetauten kortikalen Gewebes auf die Medulla entweder mikrochirurgisch mit dünnen Nähten oder mit Gewebekleber fixiert. Es ist von essenzieller Bedeutung, dass die entnommenen und kryokonservierten Gewebestücke ultradünn, mit einer Dicke von 1–1,5 mm, sind, um einerseits eine perfekte Kryokonservierung zu ermöglichen und andererseits bei der Autotransplantation eine rasche Revaskularisierung zu erreichen [7, 8].

Ebenfalls möglich ist es auch, eine Inzision in den Kortext des verbliebenen Ovars vorzunehmen und das zu transplantierende Gewebe in diese Inzision subkortikal auf der Medulla zu fixieren.

Ist kein Restovar mehr vorhanden oder möchte der Operateur das Gewebe nicht auf dem verbliebenen Ovar aufbringen, kann eine Peritonealtasche nahe dem Ovar und in Reichweite der Tube angelegt sowie das Gewebe in dieser Peritonealtasche platziert und fixiert werden [7, 8].

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

„Slow-freeze“ vs. Vitrifikation

Prinzipiell gibt es 2 Arten, wie Ovargewebe, Eizellen und Embryonen konserviert werden können. Die ursprünglich angewendete und bei Embryonen sowie v. a. Oozyten mittlerweile fast gänzlich verlassene Variante ist das „Slow-freeze“-Protokoll, bei dem das Gewebe sehr langsam eingefroren wird. Das Hauptproblem bei der Kryokonservierung und beim Auftauen, v. a. beim Slow-freeze-Protokoll, stellen Wasserkristalle dar, die intrazelluläre Strukturen verletzen und zerstören. Die Vitrifikation (wörtlich übersetzt „Verglasung“) verwendet andere Medien, die dem Gewebe Wasser entziehen. Dann wird das Gewebe schockgefroren. So wird verhindert, dass Wasserkristalle die Zellen zerstören. Durch die Einführung der Vitrifikation konnte insbesondere die Überlebensrate kryokonservierter Oozyten massiv gesteigert werden.

Bis heute sind keine Schwangerschaften nach Ovargewebekryokonservierung mithilfe der Vitrifikation publiziert, sondern alle Schwangerschaften entstanden nach Kryokonservierung gemäß Slow-freeze-Protokoll. Dies liegt aber nicht an der Unterlegenheit der Vitrifikation, sondern schlicht daran, dass an der Vitrifikation von Ovargewebe derzeit noch beforscht wird bzw. zum Zeitpunkt der Entnahme von Ovargewebe, das mittlerweile autotransplantiert wurde, die Vitrifikation für Ovargewebe noch nicht verfügbar war.

Beim Vergleich der beiden Methoden zeigt sich, dass die Überlebensrate der Sekundärfollikel und des Stromas beim vitrifizierten Gewebe deutlich höher zu sein scheint. Ebenso konnte gezeigt werden, dass der Erhalt der Granulosazellen in Sekundärfollikeln nach Vitrifikation deutlich höher ist als nach Slow freezing.

Silber et al. [5] berichteten, dass beim Vergleich von Slow-freeze-Kortex mit frischem Transplantatkortex kein Unterschied in der Anzahl der überlebenden Oozyten besteht. In einer Studie aus 2010 konnte ein Überleben von 92% der Oozyten nach Vitrifikation gezeigt werden; dies entsprach auch der Rate lebender Eizellen im frischen Kortextgewebe. Nach Slow-freeze-Kryokonservierung und Wiederauftauen hingegen wa-

Gynäkologe 2014 · 47:238–243 DOI 10.1007/s00129-013-3245-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Franz

Zukünftige Entwicklung des „ovarian tissue banking“**Zusammenfassung**

Um bei Patientinnen mit gonadotoxischen (Chemo-)Therapien die Ovarialfunktion zu erhalten, wurde das Verfahren der Kryokonservierung von Ovargewebe, auch „ovarian tissue banking“ genannt, entwickelt. Hierbei wird vor einer Chemotherapie Gewebe der Ovarien entnommen, kryokonserviert und nach Abschluss der gonadotoxischen Therapie bzw. Heilung der Patientin wieder autotransplantiert. Dieses Verfahren gewinnt zunehmend an Bedeutung, v. a. da hier durch Rücktransplantation nicht nur Schwangerschaften ermöglicht werden können, sondern auch die verlorene, endokrine Funktion des Ovars wieder erneuert werden kann. Neben dem Einsatz bei Patientinnen mit gonadotoxischen Therapien wird dieses Verfah-

ren in nicht allzu langer Zeit sicherlich analog zur Kryokonservierung von Eizellen im Sinne eines „social freezing“ angeboten werden. Besonders der Aspekt der endokrinen Funktionserneuerung könnte in diesem Zusammenhang einen entscheidenden Vorteil gegenüber der Oozytenkryokonservierung bieten. Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über die Geschichte sowie den derzeitigen Stand der Wissenschaft und beschreibt darüber hinaus mögliche zukünftige Entwicklungen.

Schlüsselwörter

Ovarien · Kryokonservierung · Fertilität · Chemotherapie · Schwangerschaft

Future development of ovarian tissue banking**Abstract**

New and even more aggressive forms of chemotherapy have led to an increase in survival rates in patients with malignant diseases, especially in young adults and adolescents. However, the ovaries are very sensitive to chemotherapy and premature ovarian failure can occur after cytotoxic therapy. Ovarian cryopreservation and subsequent autotransplantation, also called ovarian tissue banking (OTB) is an option to enable young women to have children after the disease has been overcome. To date 25 pregnancies after autotransplantation of cryopreserved ovarian tis-

sue have been published in the literature and this method should no longer be regarded as experimental but offered to all young women facing iatrogenic or induced premature ovarian failure. Besides young women undergoing cytotoxic therapy, OTB could also be used in cases of social freezing. This article reviews the history, current state of the art and future perspectives of OTB.

Keywords

Ovaries · Cryopreservation · Fertility · Chemotherapy · Pregnancy

ren nur noch 42% vitale Eizellen zu beobachten [5, 8].

Bei der frischen Allotransplantation zwischen monozygoten Zwillingen wurden Funktionszeiten des transplantierten Gewebes von 7 Jahren und länger beobachtet. Dagegen betragen nach Slow-freeze und Transplantation die Funktionszeiten des Gewebes etwa 2 Jahre [8]. Geht man nun davon aus, dass mithilfe der Vitrifikation die gleichen Resultate erzielt werden können wie bei der frischen Allotransplantation, würde dies einen enormen Fortschritt in der Kryokonservierung von Ovargewebe bedeuten.

Erfolgsraten nach Autotransplantation

Der Erfolg einer Autotransplantation kryokonservierten Ovargewebes kann an folgenden Ergebnissen gemessen werden:

- am Anwachsen und der Aufnahme der endokrinen Funktion durch das transplantierte Ovargewebe und
- an einer möglichen Schwangerschaft nach Autotransplantation.

Prinzipiell wird eine Autotransplantation im menopausalen Hormonstatus durchgeführt [Werte des follikelstimulierenden Hormons (FSH) hoch, des Anti-Müller-Hormons (AMH) niedrig, Amenorrhö]. Von einem Anwachsen und einer intak-

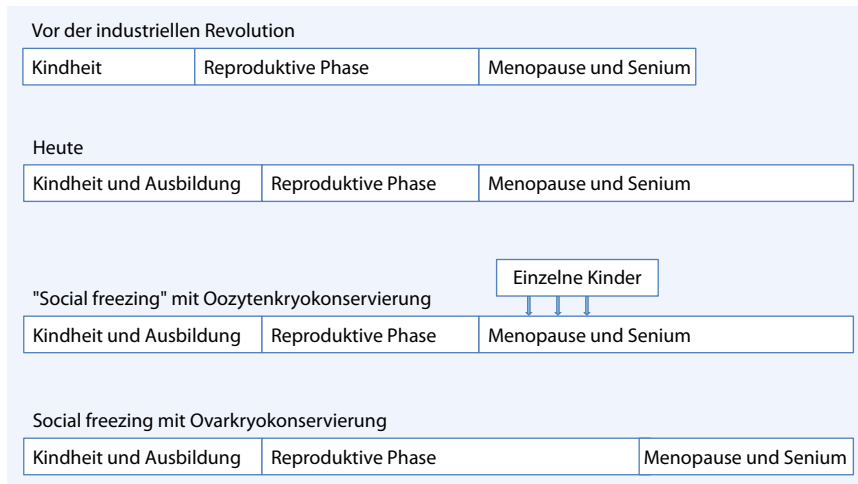


Abb. 1 ▲ Freezing bei Oozytenkryokonservierung und Ovargewebekryokonservierung

ten endokrinen Funktion des autotransplantierten Gewebes kann ausgegangen werden, wenn es nach vorbestehendem hohem FSH und niedrigem Estradiol (E2) zu einem Anstieg des E2 und einem gleichzeitigen Abfall des FSH kommt.

In einer aktuellen Arbeit aus 2013 fassen Donnez et al. [7] die Ergebnisse von 60 Autotransplantationen an 3 Zentren in Belgien (Donnez), Dänemark (Andersen) und Spanien (Pellicer) zusammen; dies dürfte der derzeit größten Serie entsprechen. In dieser Serie zeigte sich eine Erfolgsrate für die Erholung der endokrinen Funktion von 93%. Die Fälle, in denen es nicht zur Erholung der endokrinen Funktion kam, betrafen Patientinnen, in deren aufgetautem Gewebe bei der Kontrolle keine Follikel nachweisbar waren. Die Kryokonservierung dieser Gewebe war nicht im transplantierenden Zentrum durchgeführt worden, und der Nachweis vitaler Zellen im frischen Präparat vor dem Einfrieren war nicht erfolgt. Dies zeigt auch, wie wichtig es ist, vor der Entscheidung zur Autotransplantation anhand einer kleinen Referenzprobe den Nachweis vitaler Follikel zu erbringen, bevor die Entscheidung zur Transplantation gefällt wird.

» Eine 93%ige Erfolgsrate für die Erholung der endokrinen Funktion wurde beschrieben

Im Mittel kam es in den beschriebenen Fällen etwa 4,5 Monate (3,5 bis 6,5 Mo-

nate) nach der Autotransplantation zu einem Anstieg des E2 sowie einem Abfall des FSH und damit einer Erholung der endokrinen Funktion. Bei Patientinnen, die vor der Entnahme des Ovargewebes bereits einen chemotherapeutischen Zyklus hinter sich und damit wahrscheinlich eine geringere ovarielle Reserve zum Zeitpunkt der Entnahme hatten, kam es in dieser Serie signifikant später (5,5 bis 6,5 Monate) zur Erholung der endokrinen Funktion als bei Patientinnen, die die Entnahme vor der ersten Chemotherapie durchführen ließen (3,5 bis 4,5 Monate). Dies macht deutlich, dass bei geplanter Chemotherapie rasches Handeln essenziell ist.

Von besonderem Interesse sind natürlich die Schwangerschaften, die bisher nach Kryokonservierung und Autotransplantation entstanden sind. Derzeit gibt es 25 dokumentierte Lebendgeburten gesunder Babys nach Kryokonservierung und Autotransplantation von Ovargewebe (■ Tab. 1). Alle diese Schwangerschaften haben sich aus Geweben entwickelt, die mithilfe des Slow-freeze-Protokolls kryokonserviert wurden. Des Weiteren sind alle bisher publizierten Geburten nach orthotoper Autotransplantation entstanden; hierbei halten sich hier die spontane Konzeption und die IVF die Waage. Bei der orthotopen Transplantation ist etwa die Hälfte auf das Ovar und die andere Hälfte in eine Peritonelatasche, wie oben beschrieben, transplantiert worden.

In einer aktuellen Publikation von Stern et al. [9] wird nun zum ersten

Mal ein Fall vorgestellt, bei dem es nach Transplantation in die vordere Abdominalwand, Stimulation und IVF zu einer intakten Geminigravidität kam. Der Ausgang dieser Schwangerschaft ist bisher allerdings nur bis zur 20. Schwangerschaftswoche dokumentiert.

In der Auswertung der 60 Autotransplantationen der oben beschriebenen Serie konnte für 52 Fälle, die bereits länger als 4 Monate erfolgreich transplantiert waren, über 18 Schwangerschaften bei 11 Patientinnen und 11 Geburten sowie 12 Babys bei 6 Patientinnen berichtet werden. Bei 4 Patientinnen erfolgte die Transplantation weniger als 4 Monate zuvor, und es war teilweise noch keine endokrine Funktion eingetreten. Darüber hinaus wurde bei 3 Patientinnen dieser Fallserie das Ovargewebe in einem externen, nicht zu den Zentren gehörenden Laboren kryokonserviert und enthielt nach dem Auftauen keinerlei intakte Oozyten oder Follikel.

Bei nur etwa 71% der 60 Patientinnen wurde die Ovargewebeentnahme vor dem ersten Chemotherapiezyklus durchgeführt. Da die Autotransplantationen zu unterschiedlichen Zeiten erfolgten, sind in diesem Kollektiv möglicherweise noch mehr Schwangerschaften und Geburten zu erwarten. Es fällt darüber hinaus auf, dass, wie nicht anders zu erwarten, das Alter der Patientinnen bei der Entnahme eine entscheidende Rolle für die Rate der Schwangerschaften spielt und daher in die Beratung vor Entnahme des Ovargewebes einbezogen werden muss.

Sowohl in der Gruppe in Dänemark als auch in Belgien brachte jeweils eine Frau 3 gesunde Babys nach Autotransplantation zur Welt [7].

Transport und Zentralisation von Kryobanken

Das Ovargewebe, das die Geburt des ersten Kindes in Deutschland nach Kryokonservierung und Autotransplantation ermöglichte, wurde von der Arbeitsgruppe um Prof. Dittrich aus Erlangen autotransplantiert [10]. Hierbei wurde das Gewebe ursprünglich in Dresden entnommen, dann in Bonn kryokonserviert und anschließend in Erlangen autotransplantiert. Dieser Fall, aber auch andere Fäl-

le aus Dänemark [11], belegen schlüssig, dass die relativ einfache Entnahme von Ovargewebe nicht unbedingt an dem Ort vorgenommen werden muss, an dem auch die komplexe Kryokonservierung und später die Autotransplantation durchgeführt werden. Für die rasche und akut notwendige Entnahme ist also eine dezentrale Durchführung möglich; anschließend kann das Gewebe in eine zentrale und spezialisierte Kryoeinrichtung transportiert und dort fachgerecht eingefroren werden. Derzeit wird eine Transportzeit von maximal 24 h empfohlen.

Kryokonservierung im Netzwerk

In Deutschland, Österreich und der Schweiz hat sich das Fertiprotekt-Netzwerk, das aus über 100 universitären und nichtuniversitären Kinderwunschzentren besteht, als führende Institution zur ethischen und fachlichen Qualitätssicherung von fertilitätserhaltenden Behandlungen etabliert. Eine Liste der teilnehmenden Zentren ist unter <http://www.fertiprotekt.de> zu finden. Besonders bei der Kryokonservierung von Ovargewebe macht sich diese enge Kooperation bezahlt, da auf diese Weise, wie oben beschrieben, das Gewebe dezentral entnommen werden kann und nur in wenigen spezialisierten Zentren eingefroren wird. Damit wird erreicht, einen hohen medizinischen und ethischen Standard für alle Patientinnen anbieten zu können.

Sicherheit

Bei der Bewertung der Sicherheit dieser Methode müssen 2 Aspekte beachtet werden: Der unmittelbare Aspekt ist die Sicherheit der Operation, da es sich um einen elektiven medizinischen Eingriff ohne unmittelbare krankheitsbezogene Indikation handelt. Hier konnten Mayerhofer et al. [12] an einer Serie von fast 100 Patientinnen über Eingriffe ohne Komplikationen berichten. Da es sich bei der Entnahme um eine einfache Laparoskopie handelt, sind die Risiken wie bei einer Laparoskopie aus anderer Indikation zu bewerten.

Ein anderer und wesentlich wichtiger Aspekt betrifft die Gewebesicherheit und v. a. das Risiko, mit einer Ovarge-

webetransplantation maligne Zellen der Grunderkrankung zu konservieren und nach Genesung wieder zu autotransplantieren. In einer aktuellen Übersichtsarbeit [13] wurden die verschiedenen Erkrankungen nach niedrigem, intermediärem und hohem Risiko eingestuft. Vor allem bei den Leukämieformen erscheint das Risiko, maligne Zellen im Transplantat zu finden, hoch (>50%), wenn das Gewebe im akuten Krankheitsstadium entnommen wurde. Bemerkenswert ist auch, dass die malignen Zellen nicht mit histologischen oder immunhistochemischen Nachweismethoden identifiziert werden können, sondern nur mithilfe der „Real-time polymerase chain reaction“ (RT-PCR, [14]).

Wurde das Gewebe bei Leukämien in der Phase der kompletten Remission (z. B. nach dem 1. oder 2. Chemotherapiezyklus) entnommen, konnten in einer Studie keine intakten malignen Zellen mehr im entnommenen Gewebe nachgewiesen werden. Jedoch wurden nach wie vor Spuren maligner Zellen in der RT-PCR gefunden [15]. Im Tierversuch konnten eine Verschleppung von Leukämiezellen und eine Erkrankung der Empfängertiere bei Entnahme in der Komplettremission nicht nachgewiesen werden [13]. Insgesamt erscheint das Risiko somit zwar sehr gering, eine Verschleppung der Erkrankung kann aber nicht ausgeschlossen werden, und eine Autotransplantation bei Verdacht auf eine erneute Induktion bzw. Verschleppung von malignen Zellen sollte nicht in Betracht gezogen werden.

Neben den Leukämien gehören das Burkitt-Lymphom und das Neuroblastom zu den Erkrankungen mit einem hohen Risiko für ovarielle Metastasierung. Bei den Erkrankungen mit moderatem Risiko wurden Stadium-IV-Mammakarzinom, kolorektales Karzinom, Adenokarzinom der Zervix, Non-Hodgkin-Lymphom und Ewing-Sarkom genannt [13].

Zukünftige Aspekte

Zehn Jahre nach der Geburt des ersten Kindes nach Autotransplantation von kryokonserviertem Ovargewebe und obwohl bisher erst 25 Kinder auf diese Art

und Weise auf die Welt gekommen sind, erscheint diese Technik nicht mehr in einem rein experimentellen Kontext.

➤ **Ovarian tissue banking sollte allen Frauen, die eine vorzeitige Menopause zu erwarten haben, angeboten werden.**

Eines der wichtigsten Gebiete im Rahmen der Kryokonservierung von Ovargewebe wird in den nächsten Jahren die Weiterentwicklung der Methode der Kryokonservierung sein, um möglichst wenige Eizellen durch den Einfriervorgang zu verlieren. Sollte die Vitrifikation die ersten Ergebnisse halten können, könnte in Zukunft auch das mittlere Überleben des Transplantats deutlich ansteigen.

Bei der Operationstechnik wird von Donnez et al [2]. die Frage der Verbesserung des Gefäßbetts vor Autotransplantation zur Verbesserung der Transplantatfunktion als eines der großen Ziele genannt.

Bei Patientinnen mit Leukämie oder anderen Erkrankungen, die mit einem hohen Risiko der Übertragung maligner Zellen im Rahmen der Autotransplantation einhergehen, empfehlen verschiedene Autoren, vor der Kryokonservierung alle Antralfollikel zu aspirieren und unreife Oozyten zu kryokonservieren [7, 8]. In nicht zu ferner Zukunft ist es vorstellbar, dass nach dem Auftauen solche Follikel auf künstliche Ovarien aufgetragen werden und die Reifung von Eizellen auf einer Matrix erfolgen kann [16]. Aus dem entnommenen Ovargewebe könnten so reife Eizellen gezüchtet werden, die für eine IVF verwendet werden, und die Gefährdung durch autotransplantierte maligne Zellen wäre so gebannt.

„Social freezing“

Dieser Ausblick wäre nicht komplett, würde man nicht über die rein medizinisch indizierten Einsatzgebiete hinaus einen Blick wagen. In Zeiten, in denen die Kryokonservierung von eigenen Eizellen zum sog. Social freezing im Radio beworben wird und die späte Mutterschaft mit Eigen- oder Fremdeizellen eine ganze Ausgabe der Zeitschrift *Der Gynäkologe* füllt, wäre es kurzsichtig, sich die Mög-

lichkeiten des Social freezing nicht auch für die Kryokonservierung von Ovargewebe vorzustellen.

Viele junge Frauen machen sich zu Recht Sorgen bezüglich ihrer „biologischen Uhr“, die das reproduktive Alter genau auf die Zeit begrenzt, in der auch erwartet wird, die Karriere voranzutreiben. Hier soll aktuell die Vorsorge mit kryokonservierten Oozyten Sicherheit bringen und eine spätere Schwangerschaft unabhängig vom Alter zu ermöglichen. Aber nicht nur das kurze Zeitfenster der Reproduktion, sondern auch die mit zunehmender Lebenserwartung immer länger werdende Menopause rückt ins Blickfeld. Durch die Möglichkeit der Wiederherstellung der endokrinen Funktion des Ovars erscheint so die Methode des Ovargewebekryokonservierens der reinen Oozytenkryokonservierung überlegen, da sie nicht nur die Fertilität wiederherstellt, sondern auch noch die Menopause verhindert (Abb. 1). Und wer würde nicht mit dem Gedanken spielen, auf diese Art und Weise der Natur ein Schnippchen schlagen zu können? Bleiben nur die Fragen zu klären, ab wann man zu alt für eine Autotransplantation ist, was ein Erhalt der endokrinen Funktion ins hohe Alter für Probleme mit sich bringt und wie man mit 70 verhütet, wenn man noch fertil ist.

Fazit für die Praxis

- Ovargewebekryokonservierung kann nicht nur die Fertilität erhalten, sondern auch die endokrine Funktion des Ovars wiederherstellen und sollte nicht länger als experimentelle Maßnahme angesehen werden.
- Im Rahmen des Fertiprotekt-Netzwerks werden die verschiedenen Möglichkeiten der Ovarprotektion im deutschsprachigen Raum flächendeckend angeboten.
- Durch die dezentrale Entnahme und Lagerung in spezialisierten Zentren kann auch die Methode der Ovargewebekryokonservierung an vielen Orten angeboten werden.
- Es sollte daher jeder Patientin vor einer geplanten zytotoxischen Therapie eine ausführliche Aufklärung durch einen Spezialisten und mögli-

che weitere Maßnahmen zum Erhalt von Fertilität und ovarieller Funktion angeboten werden.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Franz

ReproMed im Ambulatorium Döbling
Heiligenstädterstr. 57–63, 1190 Wien
Österreich
m.franz@repro-med-wien.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Franz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R (1994) Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod* 9:597–603
2. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al (2004) Live birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 364:1405–1410
3. Silber SJ, Lenahan KM, Levine DJ et al (2005) Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. *N Engl J Med* 353:58–63
4. Silber SJ, Gosden RG (2007) Ovarian transplantation in a series of monozygotic twins discordant for ovarian failure. *N Engl J Med* 356:1382–1384
5. Silber S, Kagawa N, Kuwayama M, Gosden R (2010) Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. *Fertil Steril* 94:2191–2196
6. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J et al (2008) A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Hum Reprod* 23:1531–1537
7. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A et al (2013) Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 99:1503–1513
8. Silber SJ (2012) Ovary cryopreservation and transplantation for fertility preservation. *Mol Hum Reprod* 18:59–67
9. Stern CJ, Gook D, Hale LG et al (2013) First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Hum Reprod* 28:2996–2999
10. Ditttrich R, Lotz L, Keck G et al (2012) Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril* 97:387–390
11. Ernst E, Bergholdt S, Jorgensen JS, Andersen CY (2010) The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 25:1280–1281
12. Mayerhofer K, Ott J, Nouri K et al (2010) Laparoscopic ovarian tissue harvesting for cryopreservation: an effective and safe procedure for fertility preservation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 152:68–72
13. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J (2013) Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 99:1514–1522
14. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E et al (2010) Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertil Steril* 94:2186–2190
15. Greve T, Clasen-Linde E, Andersen MT et al (2012) Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells. *Blood* 120:4311–4316
16. Vanacker J, Luyckx V, Dolmans MM et al (2012) Transplantation of an alginate-matrigel matrix containing isolated ovarian cells: first step in developing a biodegradable scaffold to transplant isolated preantral follicles and ovarian cells. *Biomaterials* 33:6079–6085
17. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T et al (2005) Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 353:318–321
18. Demeestere I, Simon P, Emiliani S et al (2007) Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 12:1437–1442
19. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG et al (2008) Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 23:2266–2272
20. Roux C, Amiot C, Agnani G et al (2010) Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Fertil Steril* 93:2413e15–e19
21. Sanchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V et al (2010) Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril* 93:268e11–e13
22. Revel A, Laufer N, Ben Meir A et al (2011) Microorgan ovarian transplantation enables pregnancy: a case report. *Hum Reprod* 26:1097–1103
23. Revelli A, Marchino G, Dolfin E et al (2013) Live birth after orthotopic grafting of autologous cryopreserved ovarian tissue and spontaneous conception in Italy. *Fertil Steril* 99:227–230
24. Garcia Rada A (2013) Spanish woman becomes pregnant through ovarian tissue transplantation. *BMJ* 344:d8350