

# ASSISTIERTE REPRODUKTION BEI FRAUEN MIT EINER BEGINNENDEN PERIMENOPAUSE

## Summary

*Perimenopause is not limited to a specific age. Many women under 40 already have a reduced ovarian function in spite of regular ovulatory cycles. The ovarian dysfunction is known as diminished ovarian reserve or subclinical primary ovarian failure. The sonographic findings are "empty ovaries". Ovarian function should be checked before infertility treatment. Determination of FSH at the 3<sup>rd</sup> cycle day and vaginal ultrasound of the ovaries in the follicular phase should be done. Women over 40 years are normally low responder, i.e. they only develop few follicles in spite of ovarian stimulation. In addition to the small number of oocytes, that can be retrieved by ovum pick-up, fertility is even more reduced by the high rate of aneuploidy of 30–80 % of the oocytes. These two causes are the main reasons why women*

*over 40 years of age mostly do not become pregnant and why they have a high miscarriage rate. The success of artificial reproductive techniques is reduced even by optimised ovarian stimulation prior to artificial reproduction. The limited ovarian function furthermore can be aggravated by reduced oocyte quality including oocyte degeneration, follicular atresia or the so-called "empty follicle syndrome". Research in animal experimental studies on new therapy possibilities have been undertaken to solve the problem of low number of eggs and aneuploidy. These studies reach up to production of new egg cell. At present a possible treatment of the primary ovarian failure is egg cell donation, which is carried out abroad with great success. The embryo protective law forbids this treatment option in Germany.*

Therapiemöglichkeiten für diese Problempatientinnen gesucht. Die Forschung auf diesem Gebiet reicht bis zur Herstellung von neuen Eizellen. Die derzeit mögliche Behandlung der primären Ovarialinsuffizienz, die Eizellspende, wird im Ausland mit großem Erfolg durchgeführt. In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz diese Behandlungsoption.

## EINLEITUNG

Die Übergangsphase aus dem fortpflanzungsfähigen Alter bis zur Phase der Erschöpfung der ovariellen Funktion wird als Klimakterium oder Perimenopause bezeichnet. Diese Lebensphase ist jedoch nicht streng an das chronologische Alter der Frau gebunden, auch wenn die Menopause meist um das 52. Lebensjahr auftritt. Es gibt Frauen, die bereits in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter eine primäre Ovarialinsuffizienz mit einer primären oder sekundären Amenorrhoe entwickeln. Zu diesen Frauen zählen vor allem Frauen mit einem Ullrich-Turner-Syndrom, einer primären Gonadendysgenese, dem sogenannten „resistant ovary syndrome“, iatrogen bedingter primärer Ovarialinsuffizienz (z. B. Strahlen- oder Chemotherapie) oder selten auch Frauen mit einer Mutation im FSH-Rezeptorgen [1]. Es ist darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen einer prämaturnen primären Ovarialinsuffizienz und dem fragilen-X-Syndrom bekannt [2]. Bei vielen sekundär amenorrhöischen jüngeren Frauen mit einer primären Ovarialinsuffizienz bleibt die Ursache der sogenannten prämaturnen Menopause derzeit noch unklar. Durch intensive Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Molekularbiologie werden in absehbarer Zukunft wahrscheinlich viele Ursachen der primären Ovarialinsuffizienz aufgedeckt werden können [3]. Bei einigen Frauen ist die primäre Ovarialinsuffizienz im Rahmen eines

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Perimenopause ist nicht auf ein bestimmtes Lebensalter beschränkt. Viele Frauen unter 40 mit unerfülltem Kinderwunsch haben trotz regelmäßiger ovulatorischer Zyklen bereits eine eingeschränkte ovarielle Funktion. Dieser eingeschränkte Funktionszustand der Ovarien wird als verminderte Reservefunktion oder latente primäre Insuffizienz der Ovarien bezeichnet. Das sonographische Korrelat sind die „leeren Ovarien“. Die ovarielle Reservefunktion sollte im Vorfeld einer Kinderwunschbehandlung untersucht werden. Hierzu sind in erster Linie die FSH-Bestimmung am 3. Zyklustag und die vaginalsonographische Untersuchung der Ovarien in der Follikelphase wegweisend. Frauen über 40 Jahren sind in der Regel „low responder“, d.h. sie entwickeln trotz Stimulationsbehandlung nur wenige Follikel.

Neben der geringen Anzahl der Eizellen, die bei ihnen im Rahmen der künstlichen Befruchtung (assistierte Fertilisation) gewonnen werden können, schränkt eine Aneuploidierate von etwa 30–80 % der Eizellen die Fruchtbarkeit weiter ein. Dies sind die beiden Hauptursachen, weshalb Frauen über 40 Jahre meist nicht mehr schwanger werden und zudem eine hohe Fehlgeburtenrate aufweisen. Da der Erfolg der künstlichen Befruchtung von der intakten Reservefunktion der Ovarien abhängt, ist auch mit einer optimierten ovariellen Stimulation zur Vorbereitung einer assistierten Fertilisation keine Verbesserung zu erreichen. Die eingeschränkte Ovarialfunktion kann sich bei den „low responder“-Frauen darüber hinaus in einer eingeschränkten Eizellqualität (bis hin zur Degeneration von Eizellen), in einer Follikelatresie während einer Stimulationsbehandlung sowie in dem sogenannten „empty follicle syndrome“ ausdrücken. In tierexperimentellen Studien wird nach neuen

Autoimmungeschehens zu erklären, welches mit einem Morbus Addison einhergehen kann.

Viele Sterilitätspatientinnen zeigen eine latente primäre Ovarialinsuffizienz im Sinne einer beginnenden Perimenopause. In der Literatur findet sich der Begriff „diminished ovarian reserve“. Sonographisch sind bei diesen Frauen die Ovarien in der mittleren bis späten Follikelphase weitgehend „leer“. Hiermit ist gemeint, daß nur wenige antrale Follikel im Ovar zu erkennen sind (Abb. 1). Dies führt dazu, daß sich bei einer ovariellen Stimulationsbehandlung

mit Gonadotropinen nur einzelne Follikel entwickeln können, da nicht mehr antrale Follikel im Ovar vorhanden sind, die durch LH und FSH zum Follikelwachstum stimuliert werden können. Die inadäquate Reifung von nur wenigen Follikeln geht mit einer subnormalen Östradiolbildung einher. Diese Gruppe von Patientinnen wird als sogenannte „low responder“-Patientinnen klassifiziert. Obwohl die Ovarialfunktion bei den jüngeren Frauen mit weitgehend „leeren Ovarien“ hinsichtlich der Anzahl der reifenden Follikel an die der reproduktionsbiologisch älteren Frau über 40 Jahre erinnert, sind

die Chancen für eine erfolgreiche Sterilitätstherapie in der jüngeren Gruppe höher [4, 5] (Tab. 1). Bei den Frauen mit einer „low response“ zeigt die Untersuchung des FSH-Wertes am 3. Zyklustag häufig schon einen erhöhten Wert über 10–12 IU/l. Da diese Frauen in der Regel noch einen ovulatorischen Zyklus mit einem zum Teil normalen Progesteronwert mittluteal haben, fällt die Ovarialschwäche meist erst bei einer Stimulation der Follikelreifung im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung auf.

Während der Embryonalzeit differenzieren sich die Urkeimzellen in den Gonadenanlagen im weiblichen Organismus zu Oogonien. Diese vermehren sich durch mitotische Teilungen oder entwickeln sich ab dem 3. Schwangerschaftsmonat zu den primären Oozyten. Diese meiotischen Keimzellen bleiben in einem Ruhestadium zwischen Prophase und Metaphase bis zur Pubertät arretiert. Die Anzahl der Keimzellen ist mit ca. 7 Millionen Oozyten im 5. Schwangerschaftsmonat am höchsten [6]. Ab diesem Zeitpunkt setzt die Zelldegeneration mit Atesie von Oogonien und primären Oozyten ein. Die meisten Oogonien sind im 7. Schwangerschaftsmonat bereits degeneriert. Zum Zeitpunkt der Geburt beträgt die Anzahl der Keimzellen nur noch ca. 2 Millionen Eizellen. Mit zunehmendem Alter nimmt durch den kontinuierlichen Prozeß der Keimzellatesie der vorhandene Primärfollikelvorrat und somit die

Abbildung 1: Stimulierte Ovarien bei regelrechtem Ansprechen der Ovarien auf eine Gonadotropinstimulation (A) und bei geringen Ansprechen (B; low responder). A: Stimuliertes Ovar: normale ovarielle Reservefunktion, 10 Follikel (15 bis 22 mm Durchmesser), B: Stimuliertes Ovar: fehlende ovarielle Reservefunktion, 2 Follikel (19 und 10 mm Durchmesser)

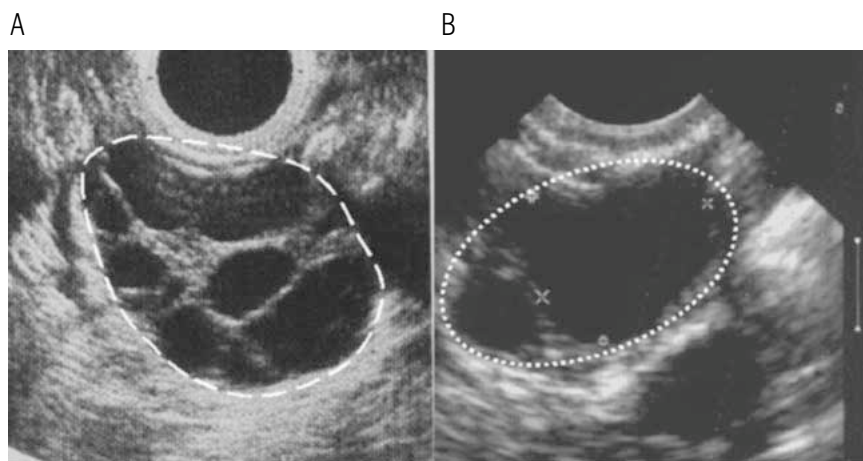


Tabelle 1: Anzahl der transferierten Embryonen und Schwangerschaften bei 227 „low responder“-Patientinnen (< 4 Eizellen) in Abhängigkeit vom Alter

Altersgruppe	Anz. Pat.	Kein Embryo	1 Embryo	2 Embryonen	3 Embryonen	Schwangerschaften
> 20	5	0	2	2	1	0
> 25	16	3	5	6	2	4
> 30	75	24	29	18	4	3
> 35	66	26	17	18	5	2
> 40	48	26	12	9	1	2
> 45	17	0	4	4	3	0
Schwangerschaften		0	4	4	3	11

absolute Anzahl der Follikel im Ovar ab. Wird am Ende der reproduktiven Phase einer Frau eine kritische Zahl an verbliebenen Follikeln im Ovar unterschritten, beginnt die Menopause. In dieser Lebensphase sind weniger als 10.000 Eizellen im Ovar zu finden. Daher muß grundsätzlich bei älteren Sterilitätspatientinnen eher als bei jüngeren mit einer latenten primären Ovarialinsuffizienz gerechnet werden. In einer Analyse der Daten von 227 „low response“-Patientinnen im Zeitraum zwischen 1995 und 2000 waren erwartungsgemäß 90,7 % der Frauen älter als 30 Jahre (Abb. 2). Es war allerdings erstaunlich, daß bereits 33 % der „low responder“-Patientinnen erst 31–35 Jahre jung waren. Die Häufigkeit der ovariellen Insuffizienz wird in dieser Altersgruppe meist unterschätzt und daher vielfach erst spät eine adäquate Sterilitätstherapie durchgeführt.

Manche Frauen entwickeln erst im fortgeschrittenen reproduktionsbiologischen Alter Kinderwunsch. Häufig hatte zuvor die Ausbildung und berufliche Verwirklichung Priorität oder es kommt zum erneuten Kinderwunsch in neuer Partnerschaft. Diese Situation ist durch den Anstieg des Alters von Frauen bei der Erstheirat auf 28 Jahre [7], das erhöhte Alter

der Mütter bei der ersten Entbindung und einen wachsenden Anteil von Gebärenden > 35 Jahre dokumentiert. Die Frauen über 40 Jahre kennen meist die geringen Chancen einer erfolgreichen Sterilitätsbehandlung in ihrem Alter. Daher wundert es nicht, daß 27 % der Frauen über 41 Jahre auf der Suche nach Hilfe schon mehrere IVF-Zentren aufgesucht haben [8]. Der Anteil an Patientinnen über 40 Jahre in der Sterilitätstherapie ist allerdings insgesamt gering. Dabei wird bei diesen Frauen die IVF/ET unter dem Zeitdruck der nachlassenden Fertilität häufig frühzeitig durchgeführt, ohne daß einfachere Kinderwunschbehandlungen wie die ovarielle Stimulation in Kombination mit der homologen Insemination zuvor erfolgt sind. Nur ca. 10 % der Zyklen mit der in vitro Fertilisation/Embryotransfer (IVF/ET) mit oder ohne Mikroinjektion werden bei Frauen  $\geq 40$  Jahre durchgeführt [9]. Der in diesem Kollektiv angegebene Behandlungserfolg mit einer Schwangerschaftsrate bis 15 % [9] muß allerdings relativiert werden, denn ca. 20 % der begonnenen Zyklen werden bereits vor der Follikelpunktion abgebrochen und die Hälfte der Schwangerschaften enden in einer Fehlgeburt [10]. Darüber hinaus konnten wir bei „low

responder“-Frauen > 40 Jahre überhaupt nur in 3 % der Fälle eine Schwangerschaft erzielen. In diesen Fällen waren 3 Eizellen gewonnen worden und die Patientinnen waren nicht älter als 42 Jahre (Tab. 1).

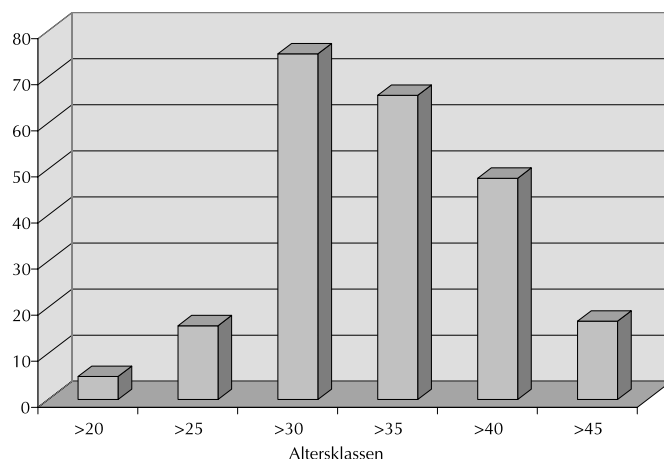
Die Ursachen für die niedrige „baby-take-home-rate“ bei Frauen über 40 Jahre liegen nicht nur in der altersbedingt geringen Anzahl von Eizellen im Ovar, sondern auch in der erhöhten Aneuploidierate. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit für die Fertilisierung von Eizellen, Implantation von Embryonen, fortlaufender Schwangerschaft und Geburt eines Kindes sehr gering.

Die Aneuploidierate wird bei Frauen zwischen 40–45 Jahren mit ca. 30–80 % angegeben [11,12]. Sie ist hauptsächlich Folge einer fehlerhaften Trennung der gepaarten Chromosomen bei der Meiose I. Als Grund wird die Alterung des Ooplasmas angesehen. Dadurch kann es zur Ausbildung eines nicht intakten Spindelapparates und somit zur Fehlverteilung der Chromosomen kommen [12, 13]. Dadurch wird die Befruchtungsrate vermindert. Kommt es trotzdem zur Fertilisierung, wird die Weiterentwicklung der Embryonen beeinträchtigt. Es resultieren reduzierte Implantationsraten und im Falle einer erfolgreichen Implantation in der Regel ein Frühabort. Vor diesem Hintergrund muß die Zulassung der Präimplantationsdiagnostik diskutiert werden, die das hohe Risiko für den Transfer von Embryonen mit Chromosomenaberrationen vermindern könnte. Transfers ohne Aussicht auf Erfolg bzw. vorprogrammierte Fehlgeburten könnten zum Wohle des betroffenen Paares vermieden werden.

## DIAGNOSTIK

Bevor eine Kinderwunschbehandlung in der Gruppe der Frauen über 40 Jahre begonnen werden sollte, empfiehlt sich die Abklärung der aktuellen ovariellen Funktion durch eine Basis-

Abbildung 2: Absolute Häufigkeit der „low response“ bei 227 Frauen aus dem IVF-Programm entsprechend Altersklassen



diagnostik, die durch weitergehende Untersuchungen ergänzt werden kann. Denn die individuelle ovarielle Funktion kann im Einzelfall durchaus günstiger sein, als auf Grund des reproduktionsbiologischen Alter zu erwarten ist. Die Beurteilung der Ovarfunktion stellt außerdem eine wesentliche Grundlage für die Beratung über die Erfolgsaussichten einer Sterilitätstherapie dar.

#### Bestimmung des FSH-Wertes

Die FSH-Messung sollte in der frühen Follikelphase möglichst am 3. Zyklustag durchgeführt werden. Zu diesem Zeitpunkt kommt es durch die endogene FSH-Sekretion zum Wachstum einer Follikelkohorte, aus der um den ca. 7. Zyklustag der Leitfollikel selektiert wird. In dieser Phase ist der Östradiolwert noch niedrig, der in der späteren Follikelphase ansteigt und dann die FSH-Sekretion supprimiert. Ein relativ hoher Östradiolwert am 3. Zyklustag weist häufig auf eine vorzeitige Follikeldominanz als Folge einer verkleinerten Follikelkohorte hin, was zum Ausfall der Follikelselektion führt. In diesen Fällen verkürzt sich häufig die Follikelphase und folglich die Zykluslänge. Bei erhöhten FSH- und/oder Östradiolwerten am 3. Zyklustag muß mit einer „low response“ und somit geringen Chancen für eine erfolgreiche Kinderwunschbehandlung gerechnet werden. Ein FSH-Wert von 13 IU/L und ein Östradiolwert von 80 pg/mL kann als oberer Grenzwert für die Möglichkeit angesehen werden, ein Kind nach einer Sterilitätsbehandlung zu bekommen [14]. Ist der postmenstruelle FSH-Wert sogar über 20 IU/L erhöht, kann auch durch hochdosierte FSH-Gaben die Follikelreifung meist nicht mehr stimuliert werden, denn der endogen bereits erhöhte FSH-Wert kann kaum weiter durch exogene Gaben angehoben werden. Außerdem ist die FSH-Erhöhung ein endokriner Marker für das in diesen Fällen weitgehend aufgebrauchte stimulierbare Ovarialgewebe. Auch

bei einem erhaltenen regelmäßigen Zyklus muß bei Frauen zwischen 40 und 44 Jahren einerseits bei jeder 4. Patientin mit einem FSH-Wert über 20 IU/L gerechnet werden. Andererseits kommt es bei 50 Prozent der zyklischen Frauen in dieser Altersgruppe mit einem initial normalen FSH-Wert innerhalb eines Jahres zu Schwankungen des FSH-Wertes über 20 IU/L [15]. Nicht nur der FSH-Wert allein, sondern auch die FSH/LH-Ratio wird als prädiktiver Parameter für ein schlechtes oder gutes Ansprechen der Ovarien auf eine Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen angesehen [16]. Je höher die Ratio ist, umso eher ist mit einer „low response“ zu rechnen und umgekehrt.

#### Inhibin-Bestimmung

Inhibin ist ein Polypeptidhormon und wird zur Familie der Wachstumsfaktoren gezählt (transforming growth factor = TGF- $\beta$ ). Es wird von den Granulosazellen im Ovar produziert und supprimiert die hypophysäre FSH-Sekretion. Inhibin besteht aus den beiden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Es gibt zwei verschiedene Inhibine A und B, die sich nur in der  $\beta$ -Kette unterscheiden. Die Konzentration für Inhibin-B steigt in der Follikelphase, während die für Inhibin-A in der Lutealphase ansteigt [17]. Mit zunehmendem reproduktionsbiologischem Alter wird der Anstieg für Inhibin-B und Inhibin-A geringer [18]. Ist der Inhibin-B-Wert am 3. Zyklustag vermindert, so kann dieser Befund als Hinweis für eine „low response“ gewertet werden [19]. Der Vorhersagewert der FSH-Bestimmung im Hinblick auf den Abbruch eines Behandlungszyklus scheint aber günstiger als die Inhibin-B-Bestimmung zu sein. Der beste Parameter zur Vorhersage einer Schwangerschaft scheint das Alter der Patientin zu sein [20].

#### Funktionstest

Die Stimulierbarkeit der Ovarien als Voraussetzung für eine erfolgsverspre-

chende Behandlung mit der in vitro-Fertilisation kann durch einen Funktionstest untersucht werden. Bei diesem Test werden ab Zyklustag 2 oder 3 für 5 Tage täglich 150 IU humanes Menopausengonadotropin (2 Ampullen hMG) gegeben. An Zyklustag 7 oder 8 wird der Östradiolspiegel gemessen und sonographisch die Follikelreifung beurteilt. Bei diesem Test erweist sich die Höhe des erreichten Östradiolwertes als der beste Parameter, ob bei geplanten IVF-Zyklen ein genügendes Follikelwachstums erreicht werden kann [21]. Darüber hinaus kann auch der Clomifenstimulationstest eine Aussage über die Stimulierbarkeit der Ovarien liefern [22]. Allerdings wird beim Clomifenstimulationstest über die Feedback-Mechanismen der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse die ovarielle Reserve nur indirekt überprüft.

#### Ultraschall-Untersuchung

Die ovarielle Reserve kann auch direkt durch die sonographische Beurteilung des Ovars untersucht werden. Ein geeigneter Beurteilungszeitraum ist die mittlere bis späte Follikelphase, denn zu diesem Zeitpunkt sind die antralen Follikel der rekrutierten Follikelkohorte im Diagnosezyklus sonographisch sicher erkennbar und die Follikelselektion hat zumindest begonnen. Die Anzahl der antralen Follikel stellt letztendlich das stimulierfähige Ovarialgewebe dar. Sind nur 1 bis 2 Follikel in jedem Ovar abzugrenzen, besteht mit großer Wahrscheinlichkeit eine „low response“ und somit eine ungünstige Voraussetzung für eine Schwangerschaft (Abb. 1). Werden weniger als 4 antrale Follikel gezählt, ist eine Schwangerschaft nach Sterilitätstherapie kaum mehr zu erreichen [23]. Die sonographische Untersuchung der Ovarien zur Beurteilung der ovariellen Funktion kann auch während der Regelblutung in der frühen Follikelphase durchgeführt werden [23]. Dieser Untersuchungszeitpunkt wird von den Patientinnen

aber ungern akzeptiert. Nicht nur die Anzahl der antralen Follikel, sondern auch das sonographisch bestimmte Ovarvolumen erlauben eine prädiktive Aussage über den Erfolg einer Sterilitätstherapie. Dieser Parameter wird sogar im Vergleich mit dem FSH-Wert in der Vorhersagekraft als zuverlässiger beurteilt [24, 25].

## THERAPIE

Die assistierte Reproduktion wird heutzutage grundsätzlich mit einer vorausgehenden ovariellen Stimulation kombiniert, denn im Spontanzyklus ist nur ein präovulatorischer Follikel vorhanden, was die Chancen für eine erfolgreiche IVF-Behandlung deutlich vermindert. Bei einem einzigen Follikel vermindert sich die Chance, daß eine Eizelle gewonnen werden kann. Diese wird nur in ca. 50% der Fälle in vitro befruchtet und die Schwangerschaftsrate liegt beim Transfer von nur einer Eizelle deutlich niedriger als beim Transfer von 2 oder mehr Embryonen. Die ovarielle Stimulationsbehandlung hat zur Steigerung der Erfolgsraten der IVF-Behandlung in Deutschland pro Zyklus auf 24% [9] und in den USA auf 29% [26] geführt. Der deutliche Unterschied der Erfolgszahlen ist in erster Linie auf das Embryonenschutzgesetz in Deutschland zurückzuführen, welches insbesondere die Selektion von Embryonen verbietet. Daher müssen die Frauen in Deutschland mehr Behandlungszyklen mit den bekannten gesundheitlichen Risiken auf sich nehmen, um mit der Behandlungsmethode der in vitro-Fertilisation schwanger zu werden.

Bei Frauen über 40 Jahren und bei Patientinnen mit einer „low response“ führt die ovarielle Stimulation im Standardprotokoll meist nicht mehr zur für den Behandlungserfolg notwendigen Reifung von mindestens 4 bis 5 Follikeln mit adäquatem Östradiolanstieg. Es gibt keine einheitliche therapeutische Strategie

und widersprüchliche Studienergebnisse in der Literatur, so daß die unterschiedlichen IVF-Zentren jeweils verschiedene Behandlungskonzepte zur Optimierung der Behandlungsergebnisse für diese Patientengruppe favorisieren.

### Steigerung der Gonadotropindosis

Bei einer „low responder“-Patientin kann die Follikelreifung durch Stimulation mit einer höheren Gonadotropindosis meist verbessert werden. Dadurch müssen weniger Zyklen abgebrochen werden und es können höhere Östradiolspiegel und Schwangerschaftsraten erzielt werden [27]. Üblicherweise wird eine ovarielle Stimulation mit 150 bis 225 FSH-Einheiten begonnen. Unter einer hochdosierten Gonadotropinstimulation versteht man eine FSH-Dosis von 300 bis 450 IU (4 bis 6 Ampullen hMG oder FSH). Es ist nicht gesichert, daß die hochdosierte Stimulation mit FSH-Präparaten günstiger als jene mit hMG-Präparaten ist [28]. Es gibt Hinweise, daß die Stimulation mit rekombinantem FSH im Vergleich mit urinärem FSH günstigere Behandlungsergebnisse bringen kann [29].

### Minimale hypophysäre Suppression mit GnRH-Agonisten im „langen“ Protokoll

Es ist Standard, die ovarielle Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen mit der medikamentösen Suppression der gonadotropen Hypophysenvorderlappenfunktion zu kombinieren. Hierzu werden in der Regel GnRH-Agonisten gegeben, deren Applikation mittluteal im vorangehenden Zyklus beginnt (sogenanntes langes Protokoll, Abb. 3). Durch die Agonisten wird vor allem ein prämaturer LH-Anstieg verhindert, der zum Abbruch von jedem 4. IVF-Zyklus führen würde. Die Suppression der endogenen Gonadotropine führt jedoch dazu, daß eine höhere Gonadotropindosis für die Stimulationsbehandlung erforderlich ist. Da der Gonadotropinverbrauch ohnehin bei „low responder“-Patientinnen erhöht ist, werden

bevorzugt keine Depotpräparate, sondern niedrigdosierte tägliche Gaben nasal oder s.c. verabreicht [30]. Die Verkürzung der GnRH-Agonistenbehandlung auf den Zeitraum mittluteal bis zum Blutungseintritt mit Beginn der hochdosierten Gonadotropinstimulation mit Einsetzen der Entzugsblutung scheint eine neue erfolgversprechende Modifikation des Agonistenprotokolls zu sein [28].

### GnRH-Agonisten im „kurzen“ Protokoll

GnRH-Agonisten können alternativ zum „langen“ Protokoll auch im sogenannten „kurzen“ Protokoll ab Zyklusbeginn parallel zur Gonadotropinstimulation appliziert werden (Abb. 3). Durch den „Flare-up“-Effekt kommt es über die Entspeicherung der Hypophyse initial zur kräftigen endogenen Stimulation mit LH und FSH, die mit der exogenen Gonadotropinbehandlung am 3. Zyklustag fortgesetzt wird. Auf diese Weise können exogene Gonadotropingaben reduziert werden. Es kommt zwar durch den reduzierten Gonadotropinverbrauch zu einer Kostenersparnis, jedoch sind bei „low responder“-Patientinnen die Behandlungsergebnisse in der Literatur kontrovers bis enttäuschend [31–33].

### GnRH-Antagonisten

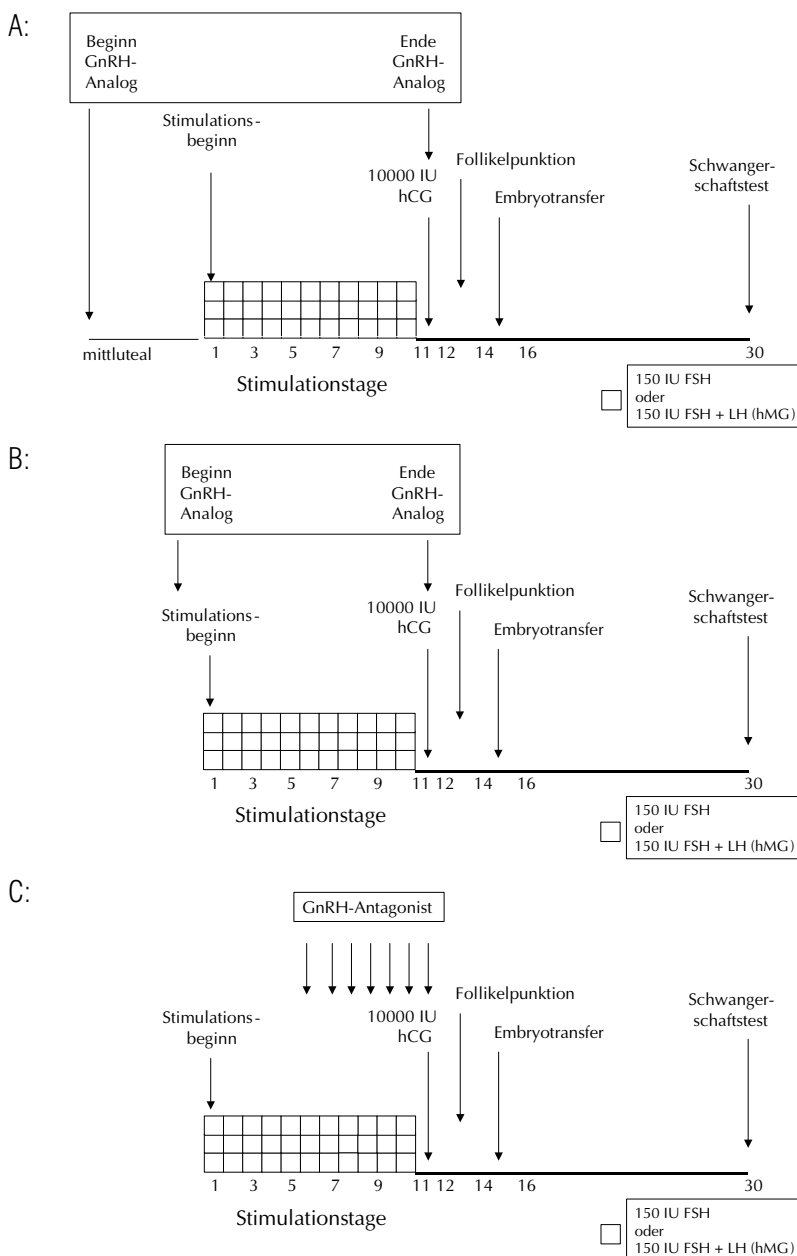
GnRH-Antagonisten konkurrieren mit dem endogenen GnRH dosisabhängig um den GnRH-Rezeptor und verhindern über dieses Wirkprinzip den präovulatorischen LH-Anstieg. Antagonisten brauchen daher erst bei fortgeschrittener Follikelreifung mit der ovariellen Gonadotropinstimulation kombiniert zu werden (Abb. 3). Dies hat bei „low responder“-Patientinnen den Vorteil, daß die endogene Gonadotropinsekretion zu Stimulationsbeginn nicht reduziert ist. Dadurch kann eine Verbesserung der ovariellen Reaktion auf die Gonadotropinstimulation erwartet werden. Vorläufige Daten unterstützten die Erwartungen bei „low responder“-Patientinnen [34], während eigene Erfahrungen eher enttäuschend wa-

ren [35]. Wir verglichen die Ergebnisse von 36 Zyklen im „langen“ Agonisten-Protokoll mit 14 Zyklen im „multiple dose“-Antagonisten-Protokoll [36]. Im Vergleich zum Antagonisten-Protokoll war im Agonisten-Protokoll der Gonadotropin-

bedarf deutlich höher. Gleichzeitig entwickelten sich aber mehr prä-ovulatorische Follikel und es wurden mehr Eizellen gewonnen. In 14,3 % der Agonisten-Zyklen konnte eine Schwangerschaft erzielt werden, während im Antagonisten-Protokoll

keine Schwangerschaft beobachtet wurde. Im Antagonisten-Protokoll mußten fast doppelt so viele Zyklen wie im Agonisten-Protokoll abgebrochen werden (35,7 vs. 22,2%). Darunter waren 3 Zyklen, in denen es zu einem vorzeitigen LH-Anstieg kam. Trotz der geringen Anzahl von untersuchten Antagonistenzyklen erscheint die Inzidenz des vorzeitigen LH-Anstieges bei diesem Protokoll auffällig hoch. Daher müßte beim Antagonisten-Protokoll für die Gruppe der „low responder“ eine Modifikation des „multiple dose“-Protokolls und/oder Dosis der Co-Medikation mit den Antagonisten geprüft werden.

Abbildung 3: Stimulationsprotokolle: A: „langes Protokoll“, B: „kurzes Protokoll“, C: „multiple dose“-Antagonisten-Protokoll



#### Vorgesaltete Östrogenbehandlung mit Ovulationshemmern

Uneinheitlich ist die Literatur auch im Hinblick auf den Vorteil einer Östrogenbehandlung vor einer ovariellen Stimulationsbehandlung. Es wird sowohl über eine deutliche Zunahme des Östrogenwertes, einer höheren Eizellzahl, Anstieg der Schwangerschaftsrate und Abnahme der abgebrochenen Zyklen [37], als auch von keinem positiven Effekt der Vorbehandlung mit Pillen berichtet [38].

#### Spontanzyklus

Bei einigen Patientinnen mit einer „low response“ kommt es trotz hochdosierter Gonadotropinstimulation nur zur Reifung von maximal 1 bis 3 Follikeln. In diesen Fällen erscheint eine Weiterbehandlung im stimulierten Zyklus sinnlos, insbesondere wenn regelmäßige, spontane, ovulatorische Zyklen nachgewiesen werden können. In diesen Fällen kann die Follikelpunktion im Spontanzyklus überlegt werden. Ein Problem stellt der prä-mature oder prä-ovulatorische LH-Anstieg dar, denn in diesem Fall kann die Follikelpunktion nicht sicher nach dem üblichen Intervall von ca. 36 Stunden nach exogener Ovulationsinduktion terminiert werden. Ob es bei „low respondern“ möglich ist, den früh- oder vorzeitigen LH-Anstieg mit einem GnRH-Antagonisten

in der späten Follikelphase ohne Beeinträchtigung der weiteren Follikelreifung zu verhindern, muß noch überprüft werden. Bei Frauen mit einer normalen ovariellen Funktion ist dies möglich. Der prämatüre LH-Anstieg kann durch GnRH-Antagonistengabe in der späten Follikelphase verhindert werden, wobei zur Ausreifung des Follikels nach der Antagonistengabe Gonadotropine gegeben werden [39]. Grundsätzlich scheint die IVF-Behandlung im Spontanzklus bei nicht-stimulierten Frauen eher zu besseren Ergebnissen zu führen [40] und bietet sich daher als Ultima ratio in diesen Problemfällen an.

## FALLBEISPIELE

### Follikelatresie

Eine 41-jährige oligomenorrhoeische Patientin mit einem basalen FSH-Wert von 27 IU/l am 3. Zyklustag wünschte die Behandlung mit der in vitro-Fertilisation mit Mikroinjektion wegen einer hochgradigen Oligoasthenoteratozoospermie beim Ehemann. Trotz mehrfacher Aufklärung über die fehlende Aussicht auf Erfolg der Sterilitätstherapie auf Grund des Alters und der primären Ovarialinsuffizienz wünschte die Patientin die Therapie. Nach Vorbehandlung mit einem Pillenpräparat erfolgte im „langen“ Protokoll unter hypophysärer Suppression mit dem GnRH-Analogen Nafarelin die hochdosierte FSH-Stimulation mit 6 Ampullen über insgesamt 32 Tage. Ab dem 14. Stimulationstag war erstmalig ein Anstieg der Östradiolwerte von initial 18 auf 38 pg/ml zu verzeichnen. Am 24. Stimulationstag konnte erstmalig ein Follikel von 10 mm Durchmesser gesehen werden. Der Östradiolanstieg war am 29. Stimulationstag maximal mit 111 pg/ml bei einem Follikeldurchmesser von 12 mm. Am 32. Stimulationstag konnte keine weitere Follikelentwicklung beobachtet werden und der Östradiolwert war auf 77 pg/ml als Zeichen einer

Follikelatresie abgefallen. Ein weiterer Stimulationsversuch wurde von der Patientin nicht gewünscht, da sie die Aussichtslosigkeit der Sterilitätstherapie jetzt akzeptieren konnte.

### Primäre Ovarialinsuffizienz und Schwangerschaft nach IVF-Behandlung

Eine 32-jährige amenorrhoeische Patientin mit sekundärer Sterilität nach einem Frühabort ein Jahr zuvor wurde zur IVF-Behandlung überwiesen. Die Abklärung der sekundären Amenorrhoe ergab eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz mit maximal erhöhten FSH-Werten bis 80 IU/l. In beiden Ovarien waren keine antralen Follikel erkennbar. Die Patientin wurde über die fehlenden Möglichkeiten einer Kinderwunschbehandlung im homologen System ausführlich aufgeklärt und zur Hormonersatztherapie beraten. Sie wollte aber die aussichtslose Situation nicht akzeptieren und überlegte die Eizellspende im Ausland. Nach einem Jahr beobachtete der zuweisende Frauenarzt eine spontane Follikelentwicklung mit adäquaten Östrogenwerten. Auf ausdrücklichen Wunsch wurde der Follikel punktiert, aber keine Eizelle gewonnen. Im Folgezyklus wurde eine milde Stimulation mit 150 IU FSH durchgeführt. Es entwickelte sich ein Follikel, aus dem nach exogener Ovulationsinduktion eine Eizelle gewonnen werden konnte. Die Eizelle ließ sich in vitro-fertilisieren. Es wurde ein irregulärer Embryo im 4-Zellstadium transferiert. Die Lutealphase wurde mit vaginalem Progesteron und hochdosierter hCG-Gabe substituiert. Es kam zu einer klinischen, fortlaufenden Schwangerschaft. Während der ersten 3 Monate wurde die Corpus luteum-Funktion durch exogene Östrogen-Gestagen-Gaben (Gravibinon®) unterstützt. In der 42. Schwangerschaftswoche wurde die Patientin von einem gesunden Jungen entbunden. Dieser Fall zeigt, daß die primäre Ovarialinsuffizienz bei jüngeren Frauen im Hinblick auf eine Kinderwunschbehandlung günstiger zu beurteilen ist als bei älteren

Frauen. Grundsätzlich ist diese Einzelfallbeobachtung aber als eine Ausnahmeerscheinung zu werten. Es ist aber durchaus bekannt, daß es bei der primären Ovarialinsuffizienz einen phasenförmigen Verlauf hinsichtlich der qualitativen Einschränkung der Organfunktion geben kann. Wiederholte Bestimmungen des postmenstruellen FSH-Wertes sind daher gerechtfertigt. Ob tatsächlich die Technik der in vitro-Fertilisation für die Konzeption in diesem Fall notwendig gewesen ist, bleibt unklar.

### „Empty Follicle syndrome“

Eine 41-jährige Patientin stellte sich mit primärer männlicher Sterilität mit dem Wunsch der in vitro-Fertilisation vor. Der Ehemann hatte sich nach abgeschlossener Familienplanung in erster Ehe sterilisieren lassen. Die Refertilisierung war erfolglos geblieben. Es wurde eine Hodenbiopsie mit Kryokonservierung der Gewebeproben durchgeführt, so daß ausreichend Probenmaterial für mehrere Behandlungen mit der IVF in Kombination mit der Mikroinjektion kryokonservierter testikulärer Spermien vorhanden war. Es wurde eine hochdosierte ovarielle Stimulation mit rekombinantem FSH über 14 Tage durchgeführt. Es entwickelten sich 10 Follikel mit einem Follikeldurchmesser zwischen 15 bis 22 mm. Überraschenderweise konnten nach exogener Ovulationsinduktion mit 10.000 IU hCG überhaupt keine Eizellen gewonnen werden, obwohl die Follikelhöhlen jeweils mehrfach gespült wurden. Wir rieten der Patientin von weiteren Behandlungsversuchen ab, da sich dieses sogenannte „empty follicle syndrome“ gerade bei Frauen über 40 Jahre meistens wiederholt [41].

### Spontankonzeption nach Abbruch der IVF-Behandlung wegen primärer Ovarialinsuffizienz

Bei einer 39-jährigen Patientin wurde auf Grund eines tubaren Sterilitätsfaktors die Indikation zur in vitro-Fertilisation gestellt. Im ersten



Behandlungszyklus kam es zur monofollikulären Eizellreifung. Der Zyklus mußte wegen einer Follikelatresie am 13. Stimulationstag abgebrochen werden. Im zweiten Behandlungszyklus wurde nach maximaler Stimulation im langen Protokoll bei monofollikulärem Eizellwachstum eine Eizelle gewonnen, die sich nicht fertilisieren ließ. Im dritten und letzten IVF-Zyklus wurden bei gleichem Stimulationsprotokoll 2 Eizellen gewonnen, die beide degeneriert waren. Daraufhin wurde der Patientin von weiteren Behandlungsversuchen abgeraten. Überraschenderweise wurde die Patientin nach Abschluß der Kinderwunschbehandlung einen Monat später spontan schwanger. Die in der 22. Schwangerschaftswoche durchgeführte Pränataldiagnostik ergab eine Trisomie 21 beim Feten. Die Patientin entschloß sich zum Schwangerschaftsabbruch, der durchgeführt wurde. Dieser Fall zeigt, daß die Behandlung mit der assistierten Fertilisation eine noch vorhandene „Reserve“ der ovariellen Funktion mit adäquater Reifung von Eizellen voraussetzt. Eine Konzeption „in vivo“ ist aber keineswegs ausgeschlossen, auch wenn die „in vitro“-Fertilisation auf Grund der Ovarialinsuffizienz nicht mehr möglich ist.

#### *Verschlechterung der IVF-Ergebnisse bei 42-jähriger Patientin über 4 Jahre*

Eine 42-jährige Patientin wünschte nach Tubensterilisation in zweiter Ehe ein gemeinsames Kind und entschied sich auch auf Grund des Alters gegen eine Mikrochirurgie und für die IVF-Behandlung. Es wurden insgesamt 9 IVF-Behandlungen sowie zusätzlich ein Transfer von kryokonservierten Vorkernstadien aus dem 2. IVF-Zyklus innerhalb von 4 Jahren durchgeführt, ohne daß es zu einer Schwangerschaft kam. Bei der letzten Behandlung war die Patientin 45 Jahre alt. Es konnten während der ersten 8 Zyklen jeweils zwischen 3 bis 11 Eizellen gewonnen und meist 3 Embryonen überwiegend im 4-Zell-Stadium transferiert werden

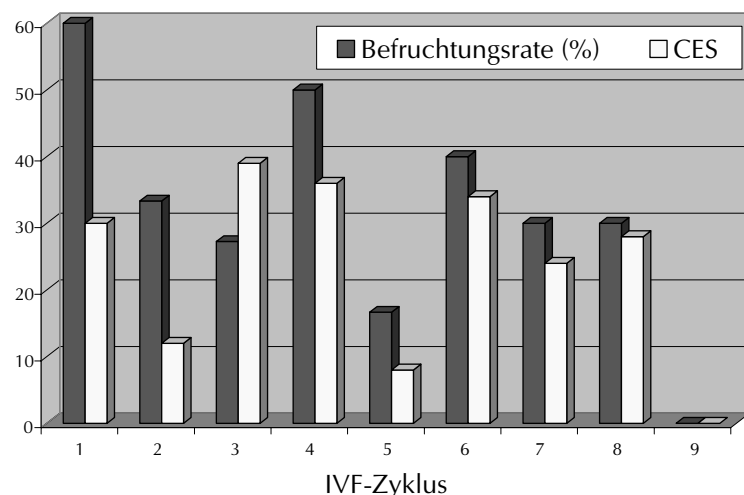
(Abb. 4). Die Embryonenqualität war zu keinem Zeitpunkt ideal, welches sich in dem kumulativen Embryoscore (CES) ausdrückt. Dieser berechnet sich aus der Summe der Produkte aus Anzahl der Blastomeren und morphologischer Embryonenqualität (A–D = 4–1 Score-Punkte [42]) der transferierten Embryonen. Je höher der kumulative Embryoscore (CES), desto wahrscheinlicher ist die Implantation und Schwangerschaft. Allerdings nahm während dieser Zyklen die Befruchtungsrate von 60 auf maximal 30% ab, welches morphologisch durch die abnehmende Eizellqualität erklärt wurde. Auch im neunten Behandlungszyklus kam es zur Reifung von einer ausreichenden Follikelzahl. Jedoch konnten nur noch 2 Eizellen aus den 5 präovulatorischen Follikeln gewonnen werden. Keine der beiden Eizellen konnte fertilisiert werden, was auf die schlechte Oozytenqualität zurückgeführt wurde. Nach diesem letzten fehlgeschlagenen Zyklus konnte die Patientin mit dem Kinderwunsch abschließen. In den vorausgegangenen Zyklen bestand aus der Sicht der Patientin Aussicht auf Erfolg für wei-

tere Behandlungsversuche, da trotz des fortgeschrittenen reproduktionsbiologischen Alters meist 3 Embryonen transferiert werden konnten. Die ausgebliebene Schwangerschaft während der 9 Therapiezyklen ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die altersbedingte hohe Aneuploidierate und reduzierte Embryonenqualität zurückzuführen.

## EXPERIMENTELLE ANSÄTZE

Bei Frauen über 40 Jahre sind die Behandlungen mit der assistierten Fertilisation aus zwei Gründen meistens erfolglos: es können einerseits nur noch wenige Eizellen aus den Eierstöcken gewonnen werden und andererseits weist fast jede Eizelle eine Aneuploidie auf. Da sich Oozyten mit einem fehlerhaften Chromosomensatz meist nicht befruchten lassen, die Schwangerschaftsrate aber mit der Anzahl der transferierten Embryonen steigt und die erfolgreiche Befruchtung einer aneuploiden Oozyte meist nicht zur Nidation oder zu einem Frühabort führt, bleibt die gewünschte fortlaufende Schwangerschaft meist aus.

Abbildung 4: Befruchtungsrate und kumulativer Embryoscore (CES) bei 42-jähriger Patientin während 9 IVF-Zyklen; tendenziell Abnahme von Befruchtungsrate und CES über 4 Jahre.





Vor diesem Hintergrund werden derzeit verschiedene neue reproduktionsmedizinische Therapieansätze überwiegend an Tiermodellen entwickelt, die jedoch alle derzeit keine klinische Bedeutung haben.

#### Zytoplasmatransfer

Bei dieser Methode wird Ooplasma einer reifen Eizelle von einer gesunden jüngeren Spenderin in die Eizelle einer Patientin injiziert, bei der eine schlechte Embryonenqualität bekannt und die Implantation ausgeblieben ist. Diese Situation tritt in der Regel bei der älteren Patientin > 40 Jahre auf. Durch den Zytoplasmatransfer soll die Embryonenqualität verbessert und die Implantation der Embryonen verbessert werden. Allerdings ist durch diese Methode weder das Problem der Aneuploidie noch das der geringen Oozytenzahl bei älteren Patientinnen gelöst. Der Zytoplasmatransfer hat klinisch keine Bedeutung, obwohl über Erfolge als Einzelfallbeobachtung berichtet wurde [43].

#### Kerntransplantation

Eine weitere Technik wurde im Tiermodell entwickelt und an menschlichen Eizellen getestet [44]. Zunächst wird eine unreife Eizelle enukleiert, die als Zytoblast bezeichnet wird. Dann wird der Zellkern aus einer gealterten Oozyte gewonnen, Karyoblast genannt. Dieser wird in den perivitellinen Raum des Zytoblasten injiziert. Durch einen elektrischen Reiz entsteht die unreife Eizelle mit einem fremden, transplantierten Kern neu. Die Methode wird bisher nicht in der klinischen Routine angewendet. Die Transplantation eines Kernes in eine junge Eizelle stellt aber eine theoretische Behandlungsmöglichkeit der hohen Aneuploidie bei älteren Frauen dar, bei der der Karyoblast von der Patientin und der Zytoblast von einer Spenderin verwendet wird. Denn als Ursache der hohen Aneuploidierate wird die fehlerhafte Ausbildung des Spindelapparates

durch das gealterte Ooplasma angesehen.

#### Herstellung von Eizellen

Ausgangspunkt für die Erzeugung von Eizellen war die Beobachtung, daß Ooplasma einer unreifen Eizelle in der Lage ist, eine Meiose-ähnliche Reduktionsteilung zu initiieren. Dabei konnten Teilungen sowohl in mitotischen Zellkernen von Keimzelllinien als auch in differenzierten somatischen Zellen induziert werden [45]. Im Unterschied zur Kerntransplantation stammt der Karyoblast aus somatischen Zellen wie Endometrium- oder Kumuluszellen. Wie bei der Kerntransplantation wird der Karyoblast subzonal in eine „entkernte“ unreife Eizelle injiziert. Nach Anlage eines elektrischen Signals kommt es zur Fusion von Nukleus und Zytoplasma und Erzeugung einer Metaphase I-Eizelle. Später kann die Ausschleusung des 1. Polkörperchens beobachtet werden. Diese Methode wurde im Mausmodell sowie im Mausmodell mit Karyoblasten aus humanen Endometriumzellen entwickelt [46]. Die Transplantation von Karyoblasten somatischer Zellen in unreife Spendereizellen wurde bisher beim Menschen nicht durchgeführt. Sollte sich die Methode nach ausreichender Prüfung im Tiermodell als sicher und effektiv für den Menschen erweisen, so wäre hiermit sowohl das Problem der Aneuploidie als auch das der geringen Eizellzahl gelöst.

### EIZELLSPENDE

Stehen für eine künstliche Befruchtung keine Eizellen oder nur Eizellen mit schlechter Qualität wie bei einer Frau mit einer vorzeitigen Menopause oder einer erfolglos behandelten Frau über 40 Jahre zur Verfügung, so kann durch die künstliche Befruchtung von Spendereizellen mit dem Samen des Mannes die Sterilität erfolgreich behandelt werden. Die

Behandlung mit Spendereizellen setzt voraus, daß beide Partner diese Behandlungsmöglichkeit akzeptieren können. In der Regel erfolgt parallel zur Stimulationsbehandlung bei der Spenderin die hormonelle Vorbereitung des Endometriums bei der Empfängerin [47]. In USA werden 75,2 % der Zyklen mit Spendereizellen mit „frischen“ Embryonen durchgeführt, während in den übrigen Zyklen Embryonen nach Kryokonservierung transferiert werden. Diese Behandlung ist mit einer „baby-take-home-rate“ in allen Altersgruppen um 40 % pro Embryotransfer sehr erfolgreich [26]. Die Eizellspende erfolgt entweder anonym oder durch eine bekannte, verwandte oder befreundete Spenderin. Das deutsche Embryonenschutzgesetz verbietet allerdings die Eizellspende, jedoch nicht die Samenspende. Dieses hat zur Folge, daß einerseits für Paare mit männlicher Infertilität die Therapiemöglichkeit der Insemination mit Spendersamen besteht. Andererseits besteht für Paare in Deutschland mit weiblicher Infertilität auf Grund einer ovariellen Insuffizienz keine Therapiemöglichkeit.

#### **Literatur:**

1. Conway GS, Conway E, Walker C, Hopper 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.
2. Sherman SL. Premature ovarian failure among fragile X premutation carriers: parent-of-origin effect? Am J Hum Genet 2000; 67: 11–3.
3. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. Am J Med Genet 1999; 89: 186–200.
4. Biljan MM, Buckett WM, Dean N, Phillips SJ, Tan SL. The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less. Hum Reprod 2000; 15: 2140–4.
5. Hanoch J, Lavy Y, Holzer H, Hurwitz A, Simon A, Revel A, Laufer N. Young low responders protected from untoward effects of reduced ovarian response. Fertil Steril 1998; 69: 1001–4.

6. Baker TG, Sum OW. Development of the ovary and oogenesis. Clin Obstet Gynecol 1976; 3: 3–26.
7. Statistisches Bundesamt. Die demographische Lage 1999 in Deutschland mit dem Teil B „Die demographische Entwicklung in den Bundesländern – ein Vergleich“. 1999.
8. Riegl GF. Qualität und Service der deutschen IVF-Zentren. In: Krebs D, van der Veen H (Hrsg). Aktuelle Reproduktionsmedizin. Thieme Verlag, Stuttgart, 1999; 94–107.
9. Deutsches IVF-Register (DIR). Bundesgeschäftsstelle Ärztekammer Schleswig-Holstein. Jahrbuch 1999. (Bismarckallee 8–12, 23795 Bad Segeberg).
10. Nikolettos N, Kupker W, Al-Hasani S, Demirel LC, Schopper B, Sturm R, Diedrich K. ICSI outcome in patients of 40 years age and over: a retrospective analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 91: 177–82.
11. Dailey T, Dale B, Cohen J et al. Association between nondisjunction and maternal age in meiosis-II human oocytes. Am J Hum Genet 1996; 59: 176–84.
12. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. Hum Reprod 1996; 11: 2217–22.
13. Eichenlaub-Ritter U. Genetics of oocyte ageing. Maturitas 1998; 30: 143–69.
14. Buyalos RP, Ghosh K, Daneshmand ST. Infertile women of advanced reproductive age. Variability of day 3 FSH and E2 levels. J Reprod Med 1998; 43: 1023–6.
15. Brown JR, Liu HC, Sewitch KF, Rosenwaks Z, Berkeley AS. Variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels in eumenorrheic women. J Reprod Med 1995; 40: 620–4.
16. Jones GS, Muasher SJ, Liu HC. Gonadotropin stimulation protocols in the Norfolk IVF program 1988. J Steroid Biochem 1989; 33 (4B): 823–5.
17. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1401–5.
18. Santoro N, Adel T, Skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. Fertil Steril 1999; 71: 658–62.
19. serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertil Steril 1997; 67: 110–4.



**Priv.-Doz. Dr. med. Monika Bals-Pratsch**

1978–1985 Studium der Humanmedizin Georg-August-Universität Göttingen und Medizinische Hochschule zu Lübeck, 1985 Promotion. 1985–1990 zunächst Stipendiatin der Max-Planck-Gesellschaft, später wiss. Mitarbeiterin in der Klinischen Forschungsgruppe für Reproduktionsmedizin an der Frauenklinik der Westf. Wilhelms-Universität Münster. 1990 bis 1998 wiss. Mitarbeiterin an der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Universität Münster, und an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Med. Universität zu Lübeck. Seit 1998 Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, „Klinische Andrologin“ (zertifiziert durch „European Academy of Andrology“) und fakultative Weiterbildung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Seit 1998 Oberärztin an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Med. Universität zu Lübeck, Leiterin der Sterilitäts- und Hormonsprechstunde, des IVF-Programms, sowie der interdisziplinären andrologischen Sprechstunde. 1999 Habilitation für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe.

**Korrespondenzadresse:**

Priv.-Doz. Dr. med. Monika Bals-Pratsch  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
D-23568 Lübeck, Ratzeburger Allee 160  
e-mail: bals-p@medinf.mu-luebeck.de

20. Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, Vanrell JA, Balasch J. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. Hum Reprod 2000; 15: 2341–6.
21. Fabregues F, Balasch J, Creus M, Carmona F, Puerto B, Quinto L, Casamitjana R, Vanrell JA. Ovarian reserve test with human menopausal gonadotropin as a predictor of in vitro fertilization outcome. J Assist Reprod Genet 2000; 17: 13–9.
22. Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psalti I, Pensis M, Thomas K. Prediction of individual response to COH by means of a clomiphene challenge test. Fertil Steril 1990; 53: 295–301.
23. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertil Steril 1998; 69: 505–10.
24. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohi J, Simon C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. Fertil Steril 1998; 70: 671–5.
25. Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. Hum Reprod 1999; 14: 1752–6.
26. American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Assisted reproductive technology in the United States: 1997 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 2000; 74: 641–53.
27. Hofmann GE, Toner JP, Muasher SJ, Jones GS. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. J In Vitro Fert Embryo Transf 1989; 6: 285–9.
28. Faber BM, Mayer J, Cox B, Jones D, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. Fertil Steril 1998; 69: 826–30.
29. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Varricchio MT, Molis M.

Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 2000; 15: 17–20.

30. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Mini-dose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1994; 62: 343–6.

31. Anserini P, Magnasco A, Remorgida V, Gaggero G, Testa D, Capitanio GL, Anserini P, Magnasco A, Remorgida V, Gaggero G, Testa D, Capitanio GL. Comparison of a blocking vs. a flare-up protocol in poor responders with a normal and abnormal clomiphene citrate challenge test. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 321–6.

32. Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the „flare“ protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 67 (5): 900–3.

33. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 1996; 65: 796–9.

34. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 2145–7.

35. Bals-Pratsch M, Diedrich C, Schwartz P, Diedrich K. Advantage of GnRH-agonist protocol over GnRH-antagonist multiple dose protocol in low responder IVF patients. *Hum Reprod* 2000; 15 (Abstract Book 1): 230.

36. Felberbaum R. Anwendung von GnRH-Antagonisten bei der ovariellen Stimulation. In: Krebs D, van der Veen H (Hrsg). *Aktuelle Reproduktionsmedizin*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1999; 41–6.

37. Fisch B, Royburt M, Pinkas H, Avrech OM, Goldman GA, Bar J, Tadir Y, Ovadia J. Augmentation of low ovarian response to superovulation before in vitro fertilization following priming with contraceptive pills. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 1172–6.

38. Al-Mizzen E, Sabatini L, Lower AM, Wilson CM, al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Does pretreatment with progestogen or oral contraceptive pills in low responders followed by the GnRHa flare protocol improve the outcome of IVF-ET? *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 140–6.

39. Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Taieb J, Hamamah S, Bouchard P, Frydman R. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. *Hum Reprod* 1999; 4: 683–8.

40. Bassil S, Godin PA, Donnez J. Outcome of in-vitro fertilization through natural cycles in poor responders. *Hum Reprod* 1999; 14: 1262–5.

41. Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Vergara TM, Arici A, Olive D, Jones EE. Empty follicle syndrome: evidence for recurrence. *Hum Reprod* 2000; 15: 999–1002.

42. Steer CV, Mills CL, Tan SL, Campbell S, Edwards RG. The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1992; 7: 117–9.

43. Cohen J, Scott R, Alikani M et al. Ooplasmic transfer in mature human oocytes. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 269–80.

44. Takeuchi T, Tsai MC, Gong J, Veeck LL, Davis OK, Rosenwaks Z, Palermo GD. Cytogenetic analysis of reconstituted human oocytes after nuclear transplantation. *Hum Reprod* 1999; 14 (Abstract Book 1): 31.

45. Kubelka M, Moor RM. The behaviour of mitotic nuclei after transplantation to early meiotic ooplasts or mitotic cytoplasts. *Zygote* 1997; 5: 219–27.

46. Tsai MC, Takeuchi T, Bedford JM, Reis MM, Rosenwaks Z, Palermo GD. Alternative sources of gametes: reality or science fiction? *Hum Reprod* 2000; 15: 988–98.

47. Rosenwaks Z, Damario MA. Con-temporary treatment strategies: egg donation. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds). *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, 1996; 1429–44.