

Geburt des ersten Babys in der Schweiz nach Auto-transplantation von kryokonserviertem Ovargewebe

Mary Fahy-Deshe, Marc Van den Bergh, Michael Hohl, Cornelia Urech-Ruh

Kinderwunsch Zentrum, Kantonsspital Baden, CH-5404 Baden

Einführung

Grosse Fortschritte bei der Therapie von malignen Tumoren haben in den letzten Jahren die Überlebensrate von jungen Patientinnen massiv verbessert. Leider haben viele Chemo- und Radiotherapien ein hohes Risiko für eine nachfolgende Infertilität. Eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz ist eine bekannte Folge der Therapie mit Zytostatika. Die histologische Untersuchung von Ovarien nach Chemotherapie zeigt Veränderungen von einer erniedrigten Anzahl von Follikeln bis zu deren vollständigem Fehlen oder einer Ovarfibrose [1].

Der Zytostatika-Typ, die Dosis sowie die Therapiedauer bestimmen die Wahrscheinlichkeit für eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz. Alkylierende Substanzen wie Cyclophosphamid und Ifosfamid schädigen das Gonadengewebe permanent durch eine chemische Interaktion mit der DNA. Eine grosse retrospektive Studie über Schwangerschaftsraten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit 37 362 Patientinnen zeigte, dass nur 0,6% der Frauen nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation schwanger wurden [2].

Mit den steigenden Überlebensraten bei jungen Krebspatientinnen wächst das Bedürfnis nach fertilitätserhaltenden Massnahmen vor Therapiebeginn. Optionen sind die Kryokonservierung von Embryonen, Oozyten oder Ovargewebe.

Donnez et al. berichteten 2004 über die erste Geburt nach Autotransplantation von kryokonserviertem Ovargewebe beim Menschen [3]. Inzwischen werden in der Literatur knapp 20 Fälle von gesunden Babys beschrieben, die nach Autotransplantation von kryokonserviertem Ovargewebe zu Welt kamen. Wir berichten über das erste Kind in der Schweiz.

Material und Methode

Im Jahr 2004 kam eine 27-jährige Patientin in unser Zentrum wegen einer primären Sterilität seit drei Jahren. Die Abklärungen beim Paar zeigten Normalbefunde ausser einer diskreten Dysovulation mit basalem FSH von 9,7 mU/ml im oberen Normbereich, Spätovulationen und Verdacht auf Lutealinsuffizienz.



Nach der 5. hormonellen Stimulation wurde die Patientin schwanger. Kurz darauf wurde die Diagnose eines diffusen, grosszelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms Stadium IV E A gestellt mit Infiltration des Knochenmarks und multiplem Befall des Skeletts, inklusive Schädelkalotte mit Infiltration der Dura und Epidura. Vor Beginn der Chemotherapie erfolgte der Schwangerschafts-

abbruch in der 6. Gestationswoche, gleichzeitig wurde das linke Ovar kryokonserviert.

Der Cortex des Ovars wurde für die Kryokonservierung in Gewebestreifen von 10×5 mm geschnitten mit einer Dicke von 2 mm. Die Gewebestreifen wurden in Liebowitz-Medium mit Dimethylsulfoxid und Sucrose für 30 Minuten equilibriert und anschliessend mit der Slow-freezing-Methode in Flüssigstickstoff kryokonserviert [4]. Total konnten 13 Gewebefragmente eingefroren werden, histologisch kein Nachweis von malignen Zellen.

Während der folgenden sechs Monate erhielt die Patientin sechs Zyklen Cyclophosphamid und Ifosfamid, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Die Therapie führte zu einer kompletten Remission.

Im Jahr 2008 wurde die Kinderwunschtherapie wieder aufgenommen. Bei Anovulation mit basalem FSH von 18,3 mU/ml und Anti-Müller-Hormon von 0,2 µg/l folgten zehn Stimulationszyklen mit inadäquatem Follikelwachstum und ein IVF-Zyklus mit hoch dosierter Stimulation, wobei eine Eizelle gefunden, fertilisiert und transferiert wurde. Es kam jedoch nicht zu einer Schwangerschaft. 2010 entschied sich die Patientin dann zur Reimplantation des kryokonservierten Ovargewebes. Sechs Gewebestücke wurden aufgetaut mit einem Equilibriationsprotokoll in drei Schritten [4]. Sieben Proben blieben kryokonserviert. Das Ovargewebe wurde dann in Liebowitz-Medium umgesetzt und sofort in den Operationsraum gebracht.

Mit mikrochirurgischer Technik, unter Vermeidung von elektrochirurgischer Energie, wurden an der antimesenterialen Grenze des rechten Ovars drei v-förmige Inzisionen in einer Distanz von 0,5 cm angebracht. Die Gewebestreifen wurden sorgfältig in jeweils eine Öffnung eingesetzt, wobei der Cortex präzise in die umliegende Ovaroberfläche eingeebnet wurde (Abb. 1 ). Die Inzisionen wurden anschliessend mit 8,0-Nylonfäden beidseits unter dem Operationsmikroskop verschlossen (Abb. 2 ). Drei weitere Gewebestreifen wurden ebenfalls einzeln in Inzisionen im Peritoneum der rechten Fossa ovarica eingenäht.

Vier Wochen später erfolgte die postoperative Nachkontrolle. Zu unserer Überraschung waren im Ultraschall ein Follikel von 16 mm Durchmesser und ein dreischichtiges Endometrium sichtbar. Dem Paar wurde Geschlechtsverkehr in den nächsten zwei Tagen empfohlen. Zwei Wochen später sahen wir die Patientin mit ausgebliebener Menstruation und einem auf 295 U/l erhöhten Beta-HCG. Die Patientin hatte eine problemlose Schwangerschaft und wurde am 15. Januar 2011 von einem gesunden Knaben entbunden.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

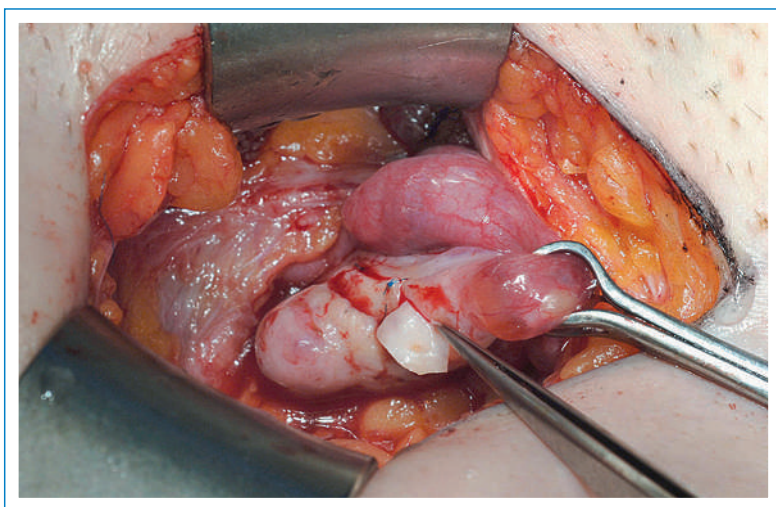


Abbildung 1

Die Gewebestreifen werden sorgfältig in die V-förmigen Inzisionen eingesetzt und der Kortex präzise in die Ovaroberfläche eingeebnet.

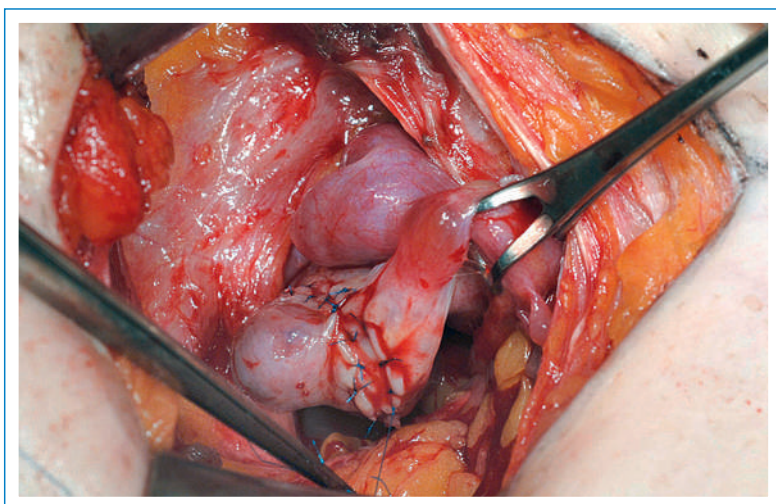


Abbildung 2

Die Inzisionen werden unter dem Operationsmikroskop verschlossen.

Nach einer kurzen Laktationsperiode etablierte sich ein normaler Menstruationszyklus. Drei Monate postpartal war das basale FSH auf 9,7 mU/ml gesunken, das Anti-Müller-Hormon blieb mit 0,2 µg/l tief. In den folgenden Monaten konnte wiederholt ein midzyklisches Follikelwachstum nachgewiesen werden mit anschliessend adäquater Lutealphase. Im Oktober 2011 meldete sich die Patientin erneut mit Kinderwunsch. Sonographisch konnte midzyklisch ein Follikelwachstum mit Ovulation nachgewiesen werden. Im Januar 2012 kam es dann zur zweiten spontanen Schwangerschaft nach der Ovartransplantation. Diese endete leider in einer Missed abortion in der 8. Schwangerschaftswoche (Beta-HCG 2076 U/l).

Diskussion

Menschliches Ovargewebe kann nach Tiefgefrieren und Auftauen überleben und die Funktion wieder aufnehmen mit guter Erhaltung von sowohl Primordial- als auch Primärfollikeln. Der Verlust an Follikeln in nicht vaskularisierten Transplantaten von kortikalen Streifen hängt jedoch ab von der Dauer der Hypoxie und vom Zeitfenster, bis das transplantierte Gewebe revaskularisiert wird. Die Zeit bis zur Wiederaufnahme der ovariellen Aktivität nach Transplantation wird mit bis zu vier Monaten oder länger beschrieben [3, 4]. Diese Erholungszeit passt zum Prozess der Follikulogenese wie von Gougeon 1996 beschrieben [5].

Unsere Patientin ovulierte bereits einen Monat nach der Reimplantation des Ovargewebes, was als ununterbrochene Fortsetzung der Follikulogenese im transplantierten Gewebe interpretiert werden kann. Für eine Revaskularisierung und dauerhafte Funktion des reimplantierten Ovargewebes spricht die Tatsache, dass auch ein Jahr später, nach Schwangerschaft und Geburt, sonographisch Ovulationen nachgewiesen werden konnten. Der frühzyklische FSH-Wert sank zudem wieder auf einen hochnormalen Wert. Die rasche Erholung der ovariellen Funktion ist möglicherweise der speziellen Technik des mikrochirurgischen Einnähens der Gewebestreifen in chirurgisch vorpräparierte Taschen des Ovars zu verdanken. Das spontane Eintreten einer zweiten Schwangerschaft knapp zwei Jahre nach der Transplantation beweist unserer Meinung nach die persistierende Vitalität des erfolgreich implantierten ovariellen Gewebes.

Korrespondenz:

Dr. Mary Fahy-Deshe, Ph.D.
Fertilitätslabor
Kantonsspital Baden AG
CH-5404 Baden
[Mary.FahyDeshe\[at\]ksb.ch](mailto:Mary.FahyDeshe[at]ksb.ch)

Literatur

- 1 Meirou D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1626–33.
- 2 Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet.* 2001;358:271–6.
- 3 Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;364:1405–10.
- 4 Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod.* 2008;23:2266–72.
- 5 Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypothesis. *Endo Revs.* 1996;17:121–55.