

Aus Dem Lehrstuhl
für Chirurgie
Prof. Dr. Hans J. Schlitt
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Fertilitätserhalt bei Mädchen vor gonadotoxischer Therapie:
laparoskopische Ovarteilresektionen zur Kryoservierung

Inaugural – Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Laurits Maximilian Hardenberg

2023

Aus dem Lehrstuhl
für Chirurgie
Prof. Dr. Hans J. Schlitt
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Fertilitätserhalt bei Mädchen vor gonadotoxischer Therapie:
laparoskopische Ovarteilresektionen zur Kryoasservierung

Inaugural – Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Laurits Maximilian Hardenberg

2023

Dekan: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans J. Schlitt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. univ. Sara Fill Malfertheiner, MHBA

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2024

Inhaltsverzeichnis

1. Abbildungsverzeichnis	7
2. Abkürzungsverzeichnis	9
3. Zusammenfassung.....	10
4. Einleitung	12
4.1. Onkologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter	12
4.2. Hämatologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter	14
4.3. Ovarielle Schädigung durch Chemotherapie	15
4.4. Ovarielle Schädigung durch Radiotherapie	16
4.5. Fertilitätsprobleme durch ovarielle Insuffizienz	17
4.6. Methoden für den Fertilitätserhalt bei Mädchen und Frauen	19
4.7. Ovarteilresektion zur Kryoasservierung.....	20
4.7.1. Gewebeentnahme.....	21
4.7.2. Konservierung von Ovarialgewebe	22
4.7.3. Retransplantation.....	23
4.7.4. Herbeiführung einer Schwangerschaft.....	24
5. Zielsetzung.....	25
6. Material und Methoden	26
7. Ergebnisse	28
7.1. Patientenkollektiv.....	28
7.2. Operation.....	35
7.3. Stationärer Verlauf.....	38
7.4. Komplikationen	43
7.5. Bewertungen des Verfahrens durch die Patientinnen	43
7.6. Endokrinologische und reproduktionsmedizinische Parameter	47
8. Diskussion.....	48
8.1. Methoden	48

8.2. Ergebnisse	50
8.2.1. Indikation	50
8.2.2. Gonadotoxisches Risiko	50
8.2.3. Patientenalter.....	51
8.2.4. Eingriffsdauer.....	51
8.2.5. Komplikationen	52
8.2.6. Konversionen.....	53
8.2.7. Therapieverzögerung.....	54
8.2.8. Kinderwunsch	54
8.2.9. Gefahr der Einbringung maligner Zellen	56
8.2.10. Pubertätsinduktion	57
8.2.11. Kostenübernahme.....	58
8.2.12. Zufriedenheit.....	59
8.2.13. Steigende Relevanz.....	59
9. Schlussfolgerung	60
10. Anhang.....	61
10.1. Fragebogen.....	61
10.2. Einwilligungserklärung.....	69
11. Literaturverzeichnis	71

1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Häufigkeit maligner Erkrankungen in Erkrankungsgruppen laut Deutschem Krebsregister 2017	13
Abbildung 2: Effektive sterilisierende Dosis in Abhängigkeit vom Alter	17
Abbildung 3: Algorithmus zur Fertilitätsprotektion bei systemischer Chemotherapie	19
Abbildung 4: Algorithmus zur Fertilitätsprotektion bei Radiotherapie.....	20
Abbildung 5: Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der Studie und des Follow-ups	26
Abbildung 6: Darstellung des Studienkollektivs	28
Abbildung 7: Gruppiertes Alter der Patientinnen des Kollektivs zum Zeitpunkt des Eingriffs.....	29
Abbildung 8: Pubertätsstand der Patientinnen des Kollektivs zum Zeitpunkt des Eingriffs.....	30
Abbildung 9: Grunderkrankungen der Patientinnen des Studienkollektivs in Krankheitsgruppen	31
Abbildung 10: Grunderkrankungen der Patientinnen des Studienkollektivs	32
Abbildung 11: Einschätzung des gonadotoxischen Risikos von nach der Ovarteilresektion erhaltenen Chemotherapien	33
Abbildung 12: Darstellung von nach der Ovarteilresektion erhaltenen Chemotherapien und Einschätzung des gonadotoxischen Risikos	34
Abbildung 13: Varianten der Ovarteilresektion und kombinierte Eingriffe	35
Abbildung 14: Dauer der Ovarteilresektion in verschiedenen Kombinationen und Ausführungen	37
Abbildung 15: Dauer des stationären Aufenthalts auf der kinderchirurgischen Station der Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg	38
Abbildung 16: Schmerzen in den ersten 7 postoperativen Tagen nach Laparoskopie anhand der Numerischen Rating-Skala	40
Abbildung 17: Schmerzen in den ersten 7 postoperativen Tagen nach SILS anhand der Numerischen Rating-Skala.....	41
Abbildung 18: Schmerzen in den ersten 7 postoperativen Tagen nach konventioneller Laparoskopie anhand der Numerischen Rating-Skala	41
Abbildung 19: Zufriedenheit der befragten Patientinnen mit den Operationsnarben nach konventioneller Laparoskopie	44

Abbildung 20: Zufriedenheit der befragten Patientinnen mit der Konfiguration des Bauchnabels nach konventioneller Laparoskopie.....	45
Abbildung 21: Zufriedenheit der befragten Patientinnen mit der Konfiguration des Bauchnabels nach SILS	46

2. Abkürzungsverzeichnis

AMH *Anti-Müller-Hormon*

ARDS *Acute Respiratory Distress Syndrome*

DNA *Desoxyribonukleinsäure*

ESD *effektive sterilisierende Dosis*

Gy *Gray*

IVG *In-vitro-Growth*

IVM *In-vitro-Maturation*

LD₅₀ *mittlere letale Dosis*

NRS *numerische Rating-Skala*

RR *relatives Risiko*

SILS *Single Incision Laparoscopic Surgery*

3. Zusammenfassung

Durch den medizinischen Fortschritt sind systemische Therapien bei onkologischen und hämatologischen Erkrankungen im Kinder- und Jugendalter in den letzten Jahren immer effektiver geworden, was sich auch in den Überlebenszahlen widerspiegelt. Eine unerwünschte Wirkung einiger dieser Therapien ist die Gonadotoxizität, welche eine Fertilitätsprotektion gerade aufgrund der Erfolge der Therapie erstrebenswert macht. Für präpubertäre Mädchen ist hierfür aktuell die chirurgische Ovarteilresektion zur Kryoasservierung die einzige Option vor geplanten systemischen Therapien.

Die vorliegende Studie untersucht das Verfahren hinsichtlich der Grunderkrankungen der Patientinnen und deren geplanter Therapie, dem Alter und Pubertätsstand der Patientinnen zum Zeitpunkt des Eingriffs, der Art und Kombination des Eingriffs, der Dauer des Eingriffs und des darauf folgenden Krankenhausaufenthalts auf der chirurgischen Station. Sowie des postoperativen Befindens der Patientinnen bezüglich Beschwerden, Komplikationen, dem Kostenaufbau und dem subjektiven Schmerzempfinden, der subjektiven Zufriedenheit mit dem Eingriff, auch im Hinblick auf kosmetische Aspekte der Operationsnarben und endokrinologischer und reproduktionsmedizinischer Parameter.

Das Studiendesign ist eine retrospektive Datenanalyse der Akten von Patientinnen mit Zustand nach minimal-invasiver Ovarteilresektion zur Kryoasservierung vor gonadotoxischer Therapie in der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderorthopädie, Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg. Die Operationen fanden zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2018 statt. Daran anschließend wurde ein Follow-up im Zeitraum von Januar bis August 2019 durchgeführt. Die Befragung der Patientinnen erfolgte entweder persönlich in der Klinik St. Hedwig, telefonisch oder durch eine postalische Zusendung des Fragebogens. Letzteres für den Fall, dass die Patientinnen oder ihre Erziehungsberechtigten telefonisch nicht zu erreichen waren oder dies wünschten.

Es zeigte sich, dass der Eingriff recht schnell durchgeführt wurde, mit einem Median von 33,00 min, einem Mittelwert von 34,13 min (Standardabweichung: 7,85 min) bei acht Zeitmessungen bei laparoskopischen Ovarteilresektionen und einem Median von 80,00 min und einem Mittelwert von 81,70 min (Standardabweichung: 31,90 min)

bei 33 laproskopischen Ovariektomien in Kombination mit einem anderen Eingriff.

Drei der insgesamt 42 Eingriffe wurden intraoperativ zu einer Laparotomie konvertiert.

Postoperativ kam es zu zwei Komplikationen, hierzu zählen eine Wundrevision aufgrund einer transfusionspflichtigen umbilikalen Nachblutung am dritten postoperativen Tag eine Revision der umbilikalen Wunde 47 Tage nach Operation wegen eines Nabelabszesses.

Der Aufenthalt auf der kinderchirurgischen Station zeigte sich insgesamt auch als kurz, mit einem Median von zwei Tagen, einem Mittelwert von 2,34 Tagen (Standardabweichung: 1,04 Tage) und einer maximalen Aufenthaltsdauer von fünf Tagen bei drei Patientinnen.

Auf die Frage, ob sie sich erneut für eine Kryokonservierung vom Ovarialgewebe entscheiden würden, antworteten alle 30 Befragten im Follow-up mit Ja.

Wie erfolgreich das Verfahren in Bezug auf die Realisierung des Kinderwunsches konkret sein wird, müssen weitere Untersuchungen klären. Hinsichtlich der Operation zur Gewinnung des ovariellen Gewebes lässt sich anhand des hier untersuchten Kollektivs jedoch bereits sagen, dass sie wenig aufwendig ist, einen kurzen stationären Aufenthalt nötig macht, insgesamt gut vertragen wird und es eine hohe Zufriedenheit mit den Operationsnarben gibt. Die befragten Patientinnen würden sie ohne Ausnahme wieder vornehmen. Zumal der Eingriff fast immer parallel mit anderen Eingriffen durchgeführt und die zusätzliche Belastung dadurch noch geringer wurde. An den unerwünschten Wirkungen und an dem Aufwand der minimal-invasiven Ovariektomie sollte das gesamte Verfahren demnach also nicht scheitern.

Prospektiv ist es sicherlich nötig, weitere Zahlen in allen beteiligten Fachdisziplinen bezüglich des Verfahrens bei präpubertären Mädchen zu sammeln, um hieraus weitere Erkenntnisse zu gewinnen. Auch bleibt es abzuwarten, ob sich Methoden für Patientinnen etablieren werden, bei denen wegen der Grunderkrankung die Ovarien mit hoher Wahrscheinlichkeit mit malignen Zellen kontaminiert sind.

4. Einleitung

Es gehört zu den großen Erfolgen der modernen Medizin, dass sie maligne Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, die unbehandelt tödlich verlaufen, zu einem hohen Anteil heilen kann. (1) Trotzdem stellt die Diagnose einer schweren Erkrankung aus dem onkologischen und hämatologischen Formenkreis im Kindes- und Jugendalter für die Betroffenen und deren Angehörige ein schwerwiegendes und sehr belastendes Ereignis dar. Plötzlich sehen sich die jungen Patienten und deren Angehörige mit den Themen Krankheit, Schmerz, Leid und sogar mit dem Tod auf radikale Weise konfrontiert. (2) Die Erkrankungen erfordern überdies nicht selten schwerwiegende medizinische Therapien (3,4), zu welchen auch lange Krankenhausaufenthalte und chirurgische Eingriffe gehören. Einige der angewendeten Therapien zeigen aufgrund ihrer Aggressivität ein weites Spektrum an unerwünschten Wirkungen, nicht zuletzt die Schädigung der weiblichen Gonaden. (3,5)

Eine Herausforderung stellt deren Schutz beziehungsweise der Erhalt ihrer Funktion dar, weil die Überlebenschancen vieler dieser Patientinnen mit dem medizinischen Fortschritt ansteigt. (6) Bezogen auf geschlechtsreife weibliche Patientinnen gibt es heute bereits eine Bandbreite an Therapieoptionen, um einem möglichen Verlust der Fertilität entgegenzuwirken. (7) Dies stellt sich bei präpubertären Mädchen jedoch ganz anders dar. Hier ist bei den systemischen Therapien aktuell die chirurgische Kryoasservierung von Ovarialgewebe die einzige Therapieoption zur Fertilitätsprotektion. (8,9)

Dem hierfür notwendigen chirurgischen Eingriff zur Gewebeentnahme widmet sich diese Arbeit.

4.1. Onkologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Laut dem deutschen Kinderkrebsregister (Stand: Jahresbericht 2018) erkrankten im Jahr 2017 1839 Kinder und Jugendliche im Alter unter 15 Jahren an einer onkologischen Erkrankung. In der Gruppe der unter 18-Jährigen waren es 2216 gemeldete Fälle. Die Inzidenz ist verhältnismäßig gering: 1839 Fälle in einer Bevölkerungsgruppe von 11 Millionen im Alter von unter 15 Jahren bzw. 2216 in einer Bevölkerungsgruppe von 13,4 Millionen im Alter von unter 18 Jahren. Eines

von 407 neugeborenen Kindern in Deutschland erkrankt vor dem Alter von 15 Lebensjahren an einer malignen Erkrankung. (1) Trotz dieser geringen Prävalenz ist dem Thema aufgrund der Schwere der Erkrankungen eine hohe Bedeutung zuzumessen, da bösartige Neubildungen die zweithäufigste Todesursache bei Kindern darstellen. (6) Abbildung 1 stellt die Entitäten der Erkrankungen dar:

Häufigkeit Malignome in Erkrankungsgruppen

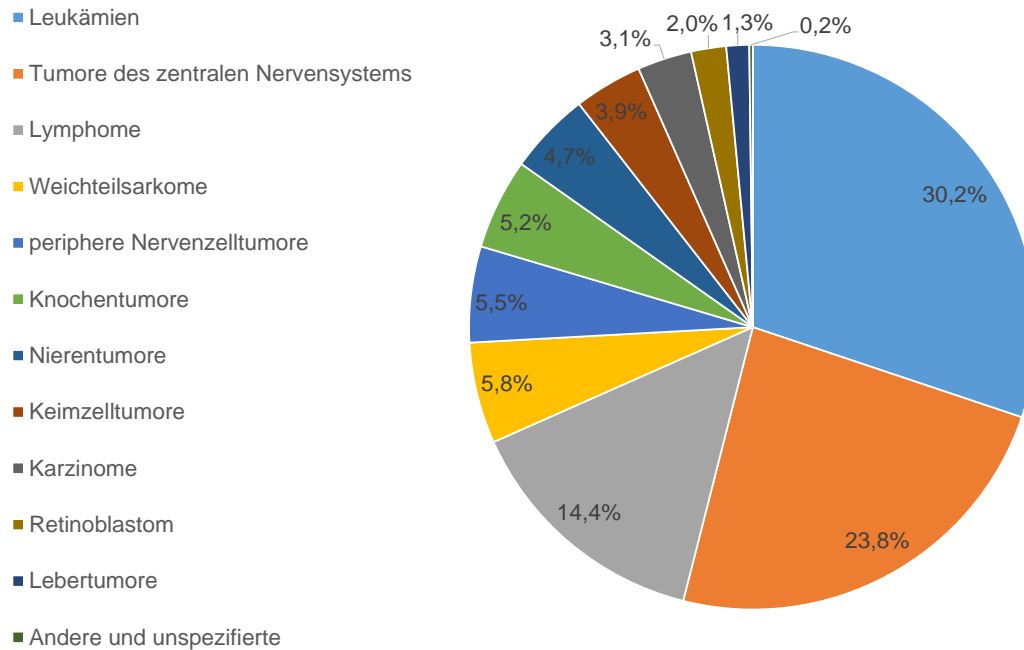


Abbildung 1: Relative Häufigkeit maligner Erkrankungen in Erkrankungsgruppen laut Deutschem Krebsregister 2017 (1)

Trotz der Schwere der Erkrankungen sind die Prognosen aktuell recht gut: Die 15-Jahres-Überlebensrate der Patienten im Alter unter 15 Jahren beträgt 82 %, bei der lymphatischen Leukämie sind es sogar 90 %. (1)

Die Überlebensraten haben sich über die letzten Jahrzehnte deutlich verbessert: Betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in den 1980er-Jahren (bei Kindern unter 15 Jahren) noch 67 %, so beträgt sie aktuell 85 %. (6)

4.2. Hämatologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit außerdem vertreten sind verschiedene hämatologische Erkrankungen, welche unter anderem mit einer Knochenmarktransplantation therapiert werden: die Sichelzellanämie, die Beta-Thalassämie, die aplastische Anämie und die Fanconi-Anämie.

Hinsichtlich der Sichelzellanämie gibt es keine genauen epidemiologischen Daten. Es gibt jedoch Expertenmeinungen, die bei Neugeborenen in Deutschland von einer Prävalenz von 1:5000 bis 1:7500 ausgehen, das entspricht ungefähr 100 bis 150 Neugeborenen pro Jahr. (10) Diese genetische Erkrankung kommt vor allem in Afrika südlich der Sahara vor, mit ungefähr 230.000 Neuerkrankungen, was 80 % der weltweiten Neuerkrankungen entspricht. Hohe Prävalenzen zeigen sich zudem in den Breiten vom Mittelmeerraum bis nach Südostasien und in Teilen von Nord- und Südamerika. (11)

Auch bei der Beta-Thalassämie handelt es sich um eine genetische Erkrankung, die durch Migration in Deutschland in Erscheinung getreten ist. Ursprünglich trat diese Erkrankung vor allem in Teilen von Asien und Afrika sowie im Mittelmeerraum auf. Zur Prävalenz in Deutschland gibt es nur Schätzungen, welche sich auf die Gruppe der Hämoglobinopathien bezieht, zu welchen auch die Sichelzellanämie zählt. Man schätzt etwa 400.000 Genträger. (12)

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Prävalenzen der zuvor genannten Hämoglobinopathien durch Migrations- und Flüchtlingsbewegungen nach Deutschland in den letzten Jahren angestiegen sind. (13)

Die aplastische Anämie, welche verschiedene Ursachen haben kann, gilt als seltene Erkrankung. Die Inzidenz in Mitteleuropa liegt bei ungefähr zwei bis drei Erkrankten pro 1 Million im Jahr. In der Gruppe der Jugendlichen in Deutschland im Alter unter 16 Jahren liegt die Inzidenz bei ungefähr 25 Erkrankten; bei Erwachsenen liegt sie bei ungefähr 160 bis 200. (14)

Bei der Fanconi-Anämie geht man von einer Prävalenz von 1 pro 100.000 Geburten aus. (15)

4.3. Ovarielle Schädigung durch Chemotherapie

Laut der S2k Leitlinie „Fertilitätserhaltung bei onkologischen Erkrankungen“ (Stand: 2017) der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Geburtshilfe und Gynäkologie basiert die Gonadotoxizität der Chemotherapie auf drei Mechanismen: „[...] eine Schädigung der hypothalamisch-hypophysären-Ovarachse und uterinen Funktion, [...] eine Schädigung der ovariellen Gefäße oder anderer ovarieller Zellen, [...] eine direkte Schädigung der Follikel und Oozyten“ (16).

Das Ausmaß der ovariellen Schädigung durch die Chemotherapie ist individuell unterschiedlich und hängt dabei von den Faktoren Alter, zu therapierende Grunderkrankung, Art, Dauer und Dosierung der Chemotherapie und dem allgemeinen Fruchtbarkeitsstatus der Patientin ab. (17)

Wichtig ist hier zunächst die Unterscheidung zwischen den unmittelbaren und den langfristigen Effekten:

Der unmittelbare Effekt beruht auf einem Untergang der zu dieser Zeit heranwachsenden Follikel. Dieser Effekt erklärt auch die bei Chemotherapie potenziell auftretende Amenorrhö. Dies ist jedoch nach Beendigung der Therapie aufgrund der folliculären Reserve, bestehend aus Primordialfollikeln, reversibel.

Der längerfristige Effekt beruht auf der Verkleinerung der Reserve aus Primordialfollikeln. Wichtig zu erwähnen ist, dass die Ovarialinsuffizienz kurzzeitig bis Jahrzehnte nach der Behandlung einsetzen kann. Ein wichtiger Einflussfaktor auf den Zeitpunkt des Auftretens ist das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Therapie, welches physiologisch mit der Größe der Follikelreserve korreliert. Auch ein möglicher Einfluss des Pubertätsstandes auf die Empfindlichkeit gegenüber gonadotoxischen Substanzen wird diskutiert. Morgan et al. gehen jedoch davon aus, dass die mutmaßlich höhere Resistenz der Ovarien von präpubertären Mädchen eher auf der altersbedingten höheren Follikelreserve beruht. (18)

Die folliculäre Reserve kann direkt durch Wirkungen der Chemotherapeutika geschädigt werden, jedoch tritt zu diesem Prozess noch ein weiterer indirekter Prozess hinzu, der den Verlust der folliculären Reserve bedingt. Heranwachsende präantrale Follikel produzieren das Anti-Müller-Hormon (AMH), welches neben anderen Stoffen die Entwicklungsinduktion weiterer Primordialfollikel verhindert.

Wenn nun durch eine Chemotherapie die mitotisch aktiven, sehr anfälligen heranwachsenden Follikel untergehen, bleibt der hemmende Effekt des AMH auf die folliculäre Reserve aus, sodass eine vermehrte Rekrutierung und ein vermehrter Verbrauch stattfinden. (18)

Wichtig zu erwähnen ist, dass die genauen Mechanismen hinter der Schädigung der Ovarien aktuell noch nicht vollständig verstanden sind. (17)

Der maßgebliche Prozess der Schädigung der Follikel ist die durch Schäden an der DNA ausgelöste Apoptose. Als Hauptmechanismus werden dabei DNA-Doppelstrangbrüche angesehen. Diese werden durch Anthrazykline, Cyclophosphamide, Alkylantien und Topoisomerasehemmer verursacht. (19)

Es konnte gezeigt werden, dass es durch die Chemotherapie zu Schäden an den kortikalen Gefäßen und daraus folgend zu einer Ischämie sowie zu einer kortikalen Fibrose kommt. In betroffenen Bereichen des ovariellen Kortex kommt es hier zu einem Untergang der Primordialfollikel. (20)

Zudem wird auch der oxidative Stress als ein schädigender Faktor beschrieben. Substanzen, die diese Effekte herbeiführen sollen, sind Alkylantien, Platin-Verbindungen und Anthrazykline. (17)

4.4. Ovarielle Schädigung durch Radiotherapie

Auch bei einer Radiotherapie wird zwischen Früh- und Spätreaktionen unterschieden, hierbei existieren verschiedene Klassifikationssysteme. (21) Es gilt zu beachten, dass die verschiedenen Organe hinsichtlich strahleninduzierter Schäden unterschiedliche Toleranzdosen besitzen. (22) Für die Ovarien besteht im Vergleich eine niedrige Toleranzdosis. (23) Die mittlere letale Dosis (LD_{50}) von menschlichen Oozyten wird auf unter 2 Gy geschätzt. (24)

Zum Abschätzen der ovariellen Schädigung durch ionisierende Strahlung wurde die Kennzahl ESD eingeführt. Die Abkürzung steht dabei für: „effektive sterilisierende Dosis“. Die ESD ist definiert als Strahlendosis, die die Follikelreserve unter 1000 bei 97,5 % der Patientinnen reduziert. Die ESD ist altersabhängig und sinkt mit fortschreitendem Alter. (25)

Die Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die ESD bezüglich der ovariellen Strahlendosis in Gray (Gy) in Abhängigkeit vom Alter der Patientin.

Effektive sterilisierende Dosis (ESD)

Alter (in Jahren)	Ovarielle Strahlendosis (in Gy)
0	20,3
10	18,4
20	16,5
30	14,3

Abbildung 2: Effektive sterilisierende Dosis in Abhängigkeit vom Alter, nach Wallace et al. (25)

Hinsichtlich der Hormonproduktion kommt es ab einer Dosis von 4 Gy zu einer Schädigung, ab 20 Gy sind diese Schädigungen irreversibel. (26)

4.5. Fertilitätsprobleme durch ovarielle Insuffizienz

Die Weltgesundheitsorganisation hat verschiedene Definitionen der Infertilität oder Unfruchtbarkeit erarbeitet; eine ihrer klinischen Definitionen lautet: *“Infertility is a disease of the reproductive system defined by the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse.”* (27)

Die *Childhood cancer survivor study* aus dem Jahr 2009 liefert hierzu Zahlen. Diese basieren auf Angaben von 5149 Frauen im Alter zwischen 15 und 44 Jahren, welche zum Zeitpunkt der Diagnose unter 21 Jahre alt waren und die nach der Diagnose mindestens 5 Jahre überlebten. Man kam nach Adjustierung der Zahlen zu dem Ergebnis, dass das relative Risiko (RR) einer Schwangerschaft der Krebsüberlebenden 0,81 im Vergleich zur Kontrollgruppe beträgt. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach einer onkologischen Therapie um 19 % vermindert. (28) Innerhalb der Studie erfolgte zudem eine separate Betrachtung der Auswirkungen einer Bestrahlung der Ovarien und des Uterus: Für 5 bis 10 Gy ergab sich ein RR einer Schwangerschaft von 0,56 und bei Dosen über 10 Gy sank das RR weiter auf 0,18. (9)

Zahlen aus Deutschland, die sich auf die Angaben von ehemaligen, zum Zeitpunkt der Studie bereits volljährigen Patientinnen zweier kinderonkologischer Zentren stützen, beschreiben bei 16 % der Patientinnen den Verdacht auf eine Infertilität und bei 24 % den Verdacht auf eine eingeschränkte Follikelreserve. (29)

Auch die Konditionierung für eine Stammzelltransplantation, welche sowohl bei onkologischen als auch hämatologischen Therapien Anwendung findet, ist mit einem erheblichen Risiko der ovariellen Schädigung verbunden. In einer Altersspanne von 4 bis 28 Jahren wird von einer verminderten Fertilität bei 83 % der Patientinnen berichtet. (30)

Für eine Patientin mit Zustand nach gonadotoxischer Therapie bedeutet Infertilität weitaus mehr als nur die Tatsache, dass eine biologische Elternschaft potenziell nicht möglich ist. Vielmehr besitzt eine Infertilität einen deutlichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen. (31) Auch innerhalb einer Partnerschaft wirkt sich Infertilität mit Problemen im psychologischen und sexuellen Spektrum aus. (32) Es gilt hierbei zu beachten, dass sich der statistische Kinderwunsch bei Langzeitüberlebenden einer pädiatrischen malignen Erkrankung nicht von der „Normalbevölkerung“ unterscheidet. (33)

Dass das Thema Unfruchtbarkeit hohe Relevanz besitzt, konnte durch Li et al. gezeigt werden. Demnach würde für die Erfüllung des Kinderwunsches jede/r siebte Patient/in eine reduzierte Therapiesicherheit in Kauf nehmen. (34)

Das zu Infertilität führende Krankheitsbild als Folge der gonadotoxischen Therapie ist die hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz oder auch primäre prämatüre Ovarialinsuffizienz. (35) Klassische Symptome sind eine Amenorrhö von mindestens 4 Monaten, eine eingeschränkte Libido, vaginale Trockenheit und vasomotorische Beschwerden. (36)

Von medizinischer Bedeutung sind bei einer primären prämaturen Ovarialinsuffizienz außerdem die kurz- und längerfristigen gesundheitlichen Folgen aufgrund des Estradiolmangels. Kurzfristig zeigen sich Symptome wie Störungen der Libido, urogenitale Atrophie, Dyspareunie und Hitzewallungen. (36,37) Längerfristige Folgen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose, psychische Belastung, ein erhöhtes Demenz-Risiko und Libidoverlust. (36)

4.6. Methoden für den Fertilitätserhalt bei Mädchen und Frauen

Im Folgenden werden verschiedene Methoden zur Fertilitätsprotektion bei präpubertären Mädchen und postpubertären Mädchen beziehungsweise Frauen dargestellt. Sie kommen neben der Kryoasservierung von Ovarialgewebe bei Chemotherapie und Radiotherapie zum Einsatz. Die Abbildungen 3 und 4 geben eine Übersicht:

Vorgehensweise bei Chemotherapie

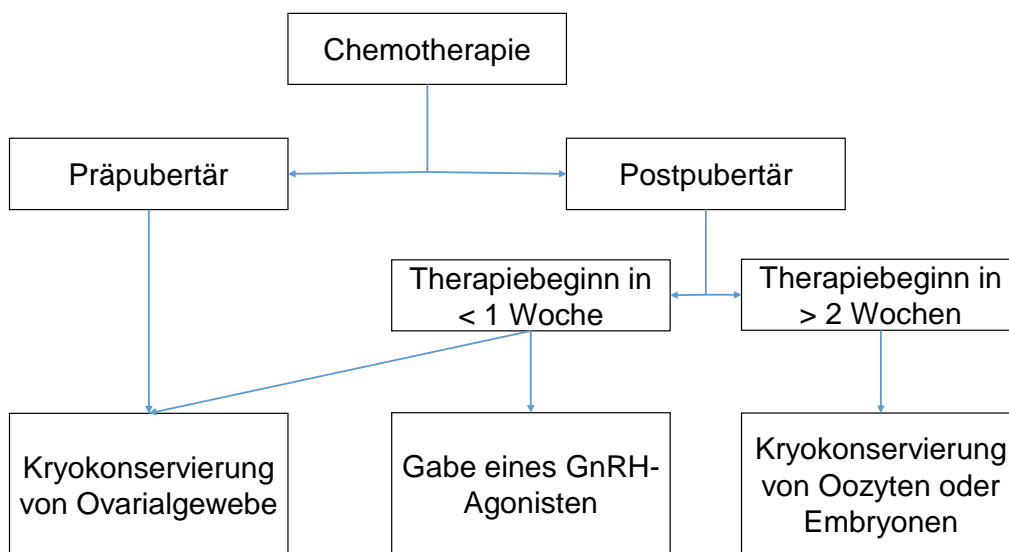


Abbildung 3: Algorithmus zur Fertilitätsprotektion bei systemischer Chemotherapie (9,38,39)

Vorgehensweise bei Radiotherapie

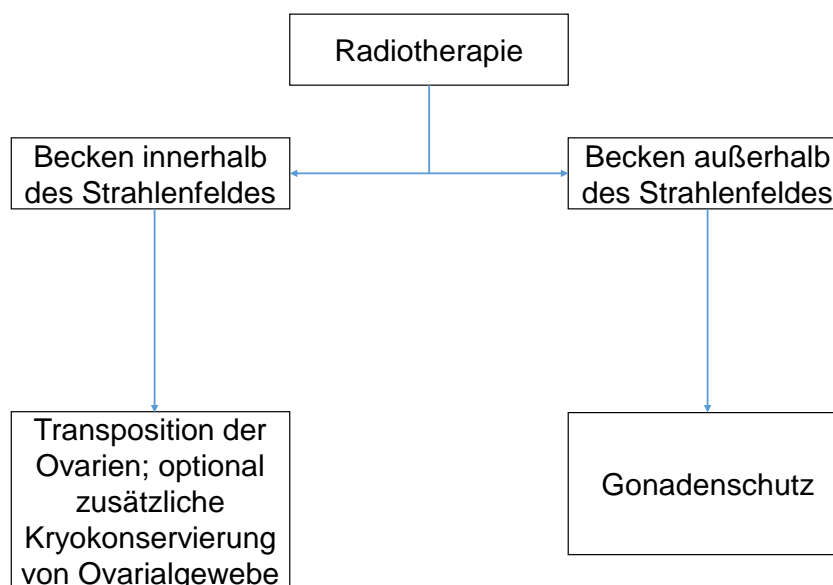


Abbildung 4: Algorithmus zur Fertilitätsprotektion bei Radiotherapie (38)

4.7. Ovarteilresektion zur Kryoasservierung

Der grundlegende Ablauf einer Ovarteilresektion zur Fertilitätsprotektion ist folgender: Resektion des Gewebes, Kryokonservierung, Auftauen bei Bedarf und Replantation mit dem Ziel der Herbeiführung einer Schwangerschaft. (40) Zudem lässt sich das Verfahren jeweils mit den zuvor aufgeführten Verfahren der Ovartransposition und der Kryoasservierung von Oozyten kombinieren. (41,42)

Neben präpubertären Patientinnen findet die Ovarteilresektion bei postpubertären Mädchen und Frauen vor allem Anwendung, wenn eine Chemotherapie möglichst schnell beginnen muss (9) oder falls aufgrund einer Hormonsensitivität des Tumors eine ovarielle Stimulation zur Gewinnung von Oozyten nicht möglich ist. (43) Zudem wird von einigen Autoren gefordert, die Ovarteilresektion der Follikelpunktion bei Mädchen mit Virgo intacta vorzuziehen. (44)

Die Ovarteilresektion zur Kryoasservierung kann im kinderchirurgischen Kontext prinzipiell schon bei sehr jungen Patientinnen erfolgen. Es ist von Patientinnen berichtet, welche bei der Operation zur Gewebeentnahme unter einem Jahr alt waren. (45,46) Aus dem Jahr 2014 stammt die erste Beschreibung einer Geburt nach

Ovarteilresektion bei einer prämenstruellen Patientin im Jahr 2001 und Retransplantation im Jahr 2011. (47)

Bei postpubertären Patientinnen ist das Verfahren schon deutlich etablierter mit der ersten Beschreibung einer Geburt im Jahr 2004 nach Gewebeentnahme 1997. (48)
In Deutschland wurde 2011 die erste Geburt beschrieben. (49)

4.7.1. Gewebeentnahme

Das nachfolgend beschriebene Vorgehen stützt sich auf die Operationsberichte der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderorthopädie, Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg aus den Jahren 2011 bis 2018. Zu Beginn wurden die Operationen vor allem mit der SILS-Technik (*Single Incision Laparoscopic Surgery*) durchgeführt. Sie wurde jedoch durch die konventionelle Laparoskopie mit drei Zugangspunkten abgelöst, weil sie kostspieliger, technisch anspruchsvoller, nur mit speziellen SILS-Instrumenten durchführbar und mit einem größeren Umbilikalschnitt verbunden war.

Für den Zugang wählt man eine direkt infraumbilikale Hautinzision für den 12 mm-Trokar, welcher der Einführung der Kamera und der atraumatischen Bergung des Gewebes dient. Zudem erfolgen links und rechts jeweils eine Hautinzision im tiefen Unterbauch für die 5 mm-Arbeitstrokare.

Danach erfolgt die Anlage eines Kapnoperitoneums durch eine Insufflation von CO₂ mit einem Druck zwischen 10 und 16 mmHg. Anschließend werden die 5 mm-Trokare unter Sicht eingebracht. Nach Einführung der Instrumente erfolgt eine Inspektion des kleinen Beckens sowie beider Ovarien, da die Entscheidung, von welchem Ovar reseziert werden soll, intraoperativ getroffen wird. Es wird bevorzugt von dem größeren Ovar reseziert. Dies erfolgt mit der gebogenen laparoskopischen Schere antimesenterial, das heißt gegenüberliegend zum Mesovar. Wichtig ist hierbei, dass die Resektion stromfrei durchgeführt wird, um unnötige Gewebeschädigung zu vermeiden. In dem „Konzeptpapier zur Technik der Kryokonservierung, Entnahme und der Transplantation von Ovarialgewebe zum Fertilitätserhalt“ des Fertiprotect-Netzwerks werden weitere Einflussfaktoren bei der Entscheidung für eine Resektionsseite aufgeführt. Hinsichtlich der Gewebequalität sollten Ovarien gemieden werden, welche eine Zyste, ein Corpus luteum oder einen

präovulatorischen Follikel besitzen. Auch sollte bei einer einseitigen Undurchlässigkeit einer Tube von dieser Seite des Ovars reseziert werden, um die funktionsfähige Einheit aus Ovar und Tube nicht zu schädigen. Besteht keine der zuvor genannten Problematiken oder besteht eine beidseitige Tubenundurchlässigkeit, wird laut dem des Fertiprotekt-Netzwerks eine Resektion von der linken Seite empfohlen. Entsprechend hierzu wird in derselben Situation bei Retransplantation die rechte Seite aufgrund einer günstigeren anatomischen Situation empfohlen. (50)

Das Resektat, welches unilateral reseziert wird, aus ca. 30 bis 50 % des Ovars und überwiegend aus dem Cortex besteht, wird durch den großen 12 mm-Trokar geborgen. Optional kann dafür ein Bergebeutel verwendet werden. Das große Lumen dieses Trokars ist wichtig, um eine Gewebeschädigung durch Quetschung zu vermeiden. Die anschließende Blutstillung am Ovar erfolgt vorsichtig per punktueller Elektrokoagulation durch monopolare Diathermie. Daran anschließend erfolgen die Spülung des kleinen Beckens und eine Inspektion, um eine Nachblutung auszuschließen.

Darauf folgen die Entfernung der Trokare und das Ablassen des Kapnoperitoneums. Zuletzt werden der Faszienschluss, die Subkutannaht und der Hautverschluss mittels resorbierbarer oder nicht-resorbierbarer Nähte, Hautklebung oder Steristrips durchgeführt. Die Einlage einer Drainage ist optional.

4.7.2. Konservierung von Ovarialgewebe

Das entnommene Gewebe muss sofort nach Entnahme in ein geeignetes Transportmedium überführt und bei 4 bis 8 °C in einer speziellen Kühlbox gekühlt werden. Es kann dann zum Ort der Kryokonservierung und Lagerung transportiert werden, im hiesigen Fall das Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken in Erlangen. Für diesen Transport steht ein Zeitraum von 22 ± 2 h zur Verfügung, in dem eine konstante Kühlung wichtig ist. (51) Isachenko et al. zeigten, dass ein Aufbewahren des ovariellen Gewebes bei 4 bis 10 °C für 26 h keinerlei Einbußen in der Qualität der Follikel nach sich zieht. (52)

In der aufbewahrenden Institution erfolgen vor der eigentlichen Kryokonservierung die Präparation des Gewebes und die Einbringung in Kryoröhrchen. Dabei wird der ovarielle Cortex vom Mark getrennt. Es ist jedoch wichtig, dabei einen kleinen Teil des Marks im Verbund mit dem Cortex zu belassen. Dies ist vorteilhaft bei der Retransplantation zwecks Neovaskularisierung. (51)

Die Kryokonservierungsverfahren haben ein grundlegendes Schema gemeinsam: Einbringen des Gewebes in Kryoprotektiva, Herunterkühlung auf -196 °C , Lagerung, Auftauen und Entfernung der Kryoprotektiva bei gewünschter Verwendung des Gewebes. Mögliche Verfahren sind das Slow Freezing und die Vitrifikation. (53) Direkte Vergleiche des Slow Freezings mit der Vitrifikation kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. (54,55) Laut eines Konzeptpapiers des Fertiprotekt-Netzwerks wurde auf der Basis eines gemeinsamen Beschlusses entschieden, dass das Slow-Freezing der Vitrifikation vorzuziehen sei. Der Grund hierfür sei die bessere Datenlage. (50)

4.7.3. Retransplantation

Besteht ein Kinderwunsch, eine natürliche Schwangerschaft ist nicht herbeizuführen und es wurde eine Diagnostik über das zugrunde liegende Problem der Infertilität getätigt, kann eine Retransplantation des kryokonservierten ovariellen Gewebes erwogen werden. Das Fertiprotekt-Netzwerk hat in seinen Empfehlungen eine Altersobergrenze von 45 Jahren hierfür definiert. (50)

Vor einer Retransplantation sind einige diagnostische Schritte nötig. Von Interesse ist zum einen die Dichte von funktionsfähigen Follikeln im Ovarialgewebe. Diese wird vor und nach Kryokonservierung bestimmt. Außerdem sind das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Entnahme, der AMH-Wert und der antrale Follikelcount bei der Entscheidung von Bedeutung, wie viele Stücke vom Ovarialgewebe retransplantiert werden sollen. (51) Zum anderen muss eine ovarielle Metastasierung vor dem Hintergrund der Gefahr des Einbringens von malignen Zellen in den Körper abgeklärt werden. (42) Ein hohes Risiko hierfür wird Leukämien, dem Neuroblastomen und dem Burkitt-Lymphom zugeschrieben. (56,57) Nichtsdestotrotz sind Retransplantationen und Schwangerschaften nach Ovarteilresektionen bei Leukämiepatientinnen in Remission beschrieben. (58,59)

Bei der Retransplantation des Gewebes entscheidet man grundlegend zwischen zwei Methoden, der heterotopen und der orthotopen Retransplantation.

Typische Stellen der heterotopen Retransplantation sind beispielsweise die Subkutis an verschiedenen Stellen des Körpers (60–62) oder unterhalb des abdominalen Peritoneums. (63)

Geburten mittels dieser Methode sind berichtet (64), nichtsdestotrotz wird in der aktuellen S2k-Leitlinie „Fertilitätserhaltung bei onkologischen Erkrankungen“ die orthotope Retransplantation als Methode der Wahl empfohlen. (65)

Bei der orthotopen Retransplantation gibt es verschiedene Möglichkeiten hinsichtlich des Ortes. Das Gewebe wird auf oder in das Ovar oder lateral des Ovars in das parietale Peritoneum transplantiert. (65) Letztere hat den Vorteil, dass sie als am einfachsten durchzuführen gilt. (66) Das transplantierte ovarielle Gewebe zeigt im Schnitt nach 3,5 bis 6,5 Monaten eine beginnende Organfunktion. Im Mittel überlebt das ovarielle Gewebe 4 bis 5 Jahre, wenn eine gute Dichte an Follikeln erhalten ist. (67) Es konnte der Einfluss der Erfahrung der transplantierenden Institution auf den Erfolg der Retransplantation belegt werden. (68)

4.7.4. Herbeiführung einer Schwangerschaft

Im Fall eines funktionsfähigen Gewebes ist eine Spontanschwangerschaft möglich. Für diese ist es jedoch wichtig, dass im Vorfeld Diagnostik hinsichtlich anderer Sterilitätsfaktoren erfolgt, wie die Durchlässigkeit der Tuben zu testen und gegebenenfalls eine Hysteroskopie durchzuführen, was während der Retransplantation erfolgen sollte. Auch besteht die Möglichkeit des Zyklusmonitoring und einer Ovulationsinduktion mittels HCG-Gabe. Kommt es durch diese Maßnahmen nicht zu der angestrebten Schwangerschaft, können Eizellen für reproduktionsmedizinische Methoden gewonnen werden. (65)

5. Zielsetzung

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, Erkenntnisse zu dem relativ wenig erforschten Thema der Ovarresection zur Kryopreservation bei Mädchen und jungen Frauen zu gewinnen, die zur Fertilitätsprotektion vor gonadotoxischer Therapie angewandt wird.

Der Fokus dieser Arbeit lag dabei auf den chirurgischen Aspekten der Gewebeentnahme, im speziellen der Art, Kombination und Dauer des Eingriffes, des stationären Aufenthaltes, des postoperativen Verlaufs sowie der subjektiven Zufriedenheit der Patientinnen. Dies erfolgte vor dem Hintergrund der primären Erkrankungen der Patientinnen und den hierfür nötigen potenziell gonadotoxischen Therapien.

Die Relevanz der Thematik ergibt sich aus dem vermutlich zukünftig steigenden Bedarf an Fertilitätsprotektion und der geringen Evidenz hierzu. Bei einer Teilgruppe des Studienkollektivs, den präpubertären Patientinnen, gilt das Verfahren noch als experimentell.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen die Evidenz hinsichtlich Durchführbarkeit der Gewebeentnahme erweitern, um das Verfahren in der klinischen Praxis auf einer tragfähigeren Grundlage anbieten zu können.

6. Material und Methoden

Das Studiendesign ist eine retrospektive Datenanalyse der Akten von Patientinnen mit Zustand nach minimal-invasiver Ovarteilresektion zur Kryoasservierung vor gonadotoxischer Therapie in der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderorthopädie, Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg, mit einem daran anschließenden Follow-up.

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patientinnen mit Zustand nach minimal-invasiver Ovarteilresektion zur Kryoasservierung vor gonadotoxischer Therapie in der besagten Klinik, die zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2018 stattfand.

In das Follow-up, welches im Zeitraum von Januar bis August 2019 stattfand, und dessen anschließende Auswertung wurden alle teilnehmenden Patientinnen eingeschlossen, die eine Einverständniserklärung gegeben haben (siehe Anhang).

Für das Follow-up war das Ausschlusskriterium eine fehlende Einverständniserklärung oder die Ablehnung der Teilnahme.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">– Ovarteilresektion an der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderorthopädie, Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg– Kryoasservierung von ovariellem Gewebe vor geplanter gonadotoxischer Therapie– Zeitraum: 01.01.2011 bis 31.12.2018– Follow-up: Einverständniserklärung	<ul style="list-style-type: none">– Follow-up: Ablehnung der Teilnahme

Abbildung 5: Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der Studie und des Follow-ups

In dem ersten Schritt der Analyse wurden zunächst die Krankenakten der Patientinnen in der Klinik St. Hedwig und an der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation des Universitätsklinikum Regensburg, in welchem die meisten Patientinnen ihre onkologische oder hämatologische Therapie erhielten, analysiert. In einem zweiten Schritt (Follow-up)

wurden nun die Patientinnen kontaktiert, um sie anhand eines Fragebogens bezüglich des Eingriffes zu befragen (siehe Anhang).

Die Befragung der Patientinnen erfolgte entweder persönlich in der Klinik St. Hedwig, falls persönlich nicht möglich oder nicht gewünscht telefonisch oder durch eine postalische Zusendung des Fragebogens. Letzteres erfolgte, falls die Patientinnen oder ihre Erziehungsberechtigten telefonisch nicht zu erreichen waren oder dies wünschten. Die Patientinnen wurden bei der Befragung zum Teil durch ihre Erziehungsberechtigten unterstützt.

Die gewonnenen Daten wurden mittels IBM SPSS Statistics Version 25 für Microsoft Windows und Microsoft Excel 2013 analysiert. Dargestellt wurden die Daten mittels absoluter und relativer Häufigkeit, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Quartilen und Minimal- und Maximalwerten.

Für die Studie liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Regensburg vom 24.10.2018 vor (Zeichen: 18-1174-101), welches keine berufsethischen oder rechtlichen Bedenken äußert.

7. Ergebnisse

7.1. Patientenkollektiv

Das Kollektiv der Patientinnen, die sich zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2018 einer Ovarteilresektion in der Abteilung für Kinderchirurgie, Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg unterzogen haben, bestand aus 42.

Bei der Analyse der Krankenakten stellte sich bei fünf Patientinnen heraus, dass sie an primären oder sekundären Folgen ihrer Grunderkrankung verstorben waren.

Drei Patientinnen waren unter den in der Klinik St. Hedwig und dem Universitätsklinikum Regensburg gespeicherten Kontaktdaten nicht zu erreichen. Bei vier Patientinnen wurde die Teilnahme am Follow-up durch sie selbst oder durch die Erziehungsberechtigten abgelehnt. Somit nahmen 30 Patientinnen am Follow-up durch Beantwortung des Fragebogens teil. Eine Übersicht gibt die Abbildung 6.

Studienkollektiv

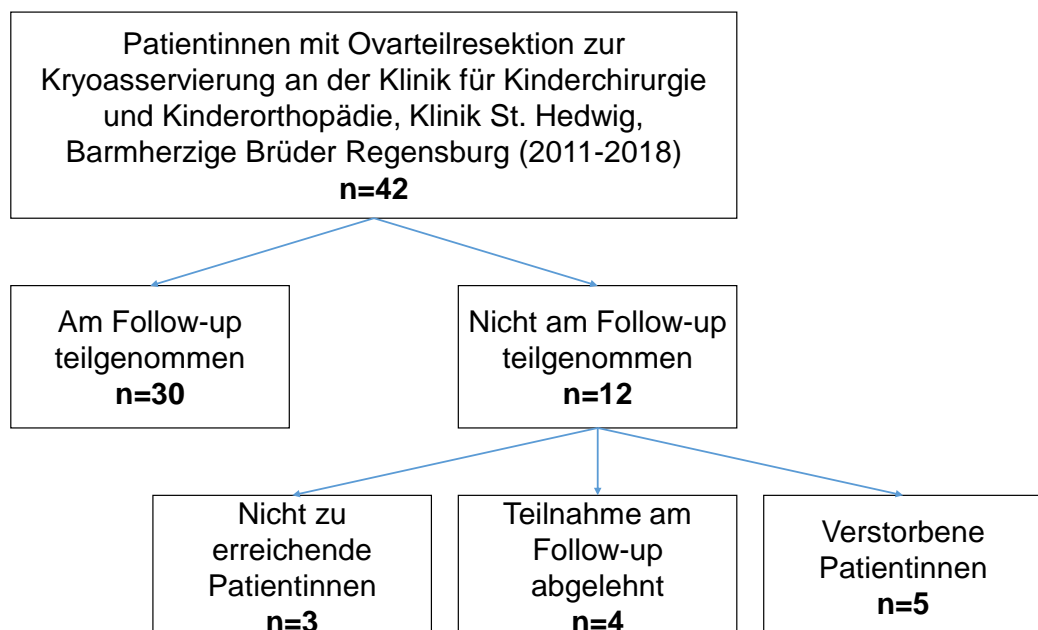


Abbildung 6: Darstellung des Studienkollektivs

Bezüglich des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt des Eingriffes ergab sich eine Altersverteilung von 3,80 bis 23,30 Jahren. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Eingriffes des Kollektivs betrug 13,31 Jahre, der Median lag bei 13,75 Jahren. Die Standardabweichung betrug 4,47 Jahre.

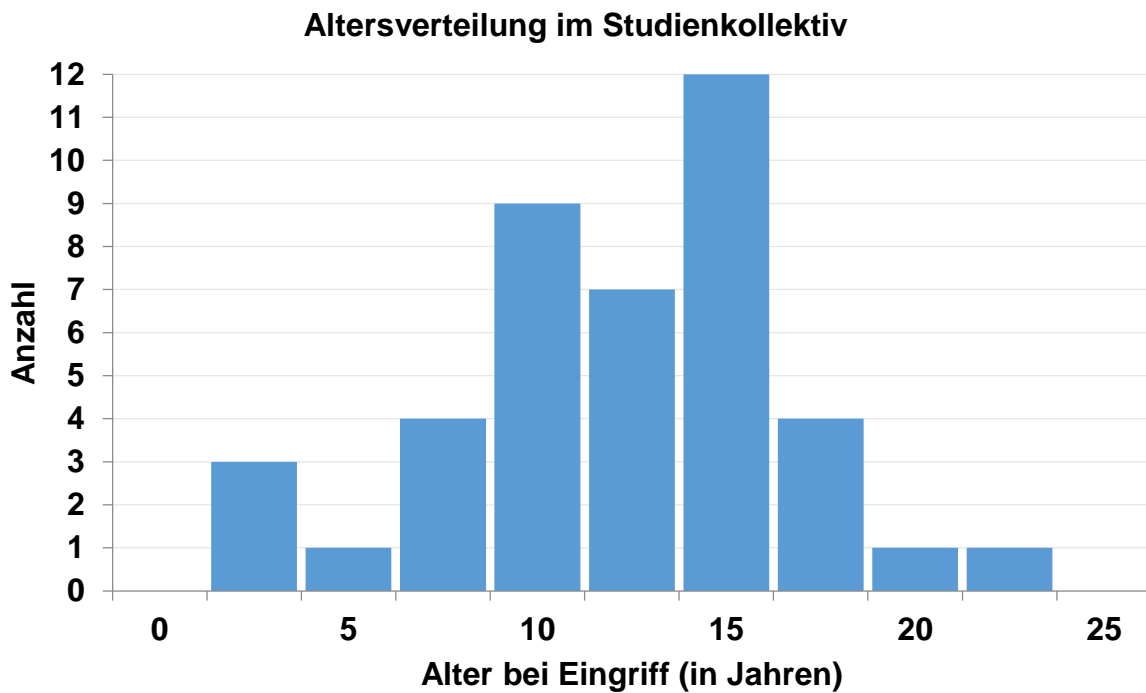


Abbildung 7: Gruppiertes Alter der Patientinnen des Kollektivs zum Zeitpunkt des Eingriffs

Innerhalb der Gruppe der zum Zeitpunkt des Eingriffs präpubertären Patientinnen ($n = 12$) ergab sich eine Altersspanne von 3,80 bis 12,80 Jahren. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Eingriffes innerhalb dieser Gruppe betrug 8,13 Jahre, der Median lag bei 8,75 Jahren. Die Standardabweichung betrug 2,90 Jahre.

Hinsichtlich der körperlichen Entwicklungen ergaben sich Unterschiede innerhalb des Kollektivs bezüglich des Pubertätsstands zum Zeitpunkt der Operation. Dabei waren 28,6 % ($n = 12$) der Patientinnen präpubertär, 19,0 % ($n = 8$) Patientinnen waren peripubertär und 52,4 % ($n = 22$) waren postpubertär. Die Zuordnung erfolgte klinisch anhand einer Menarchen-Anamnese und der Tanner-Stadien. Hierzu siehe Abbildung 8.

Pubertätsstand zum Zeitpunkt der Operation

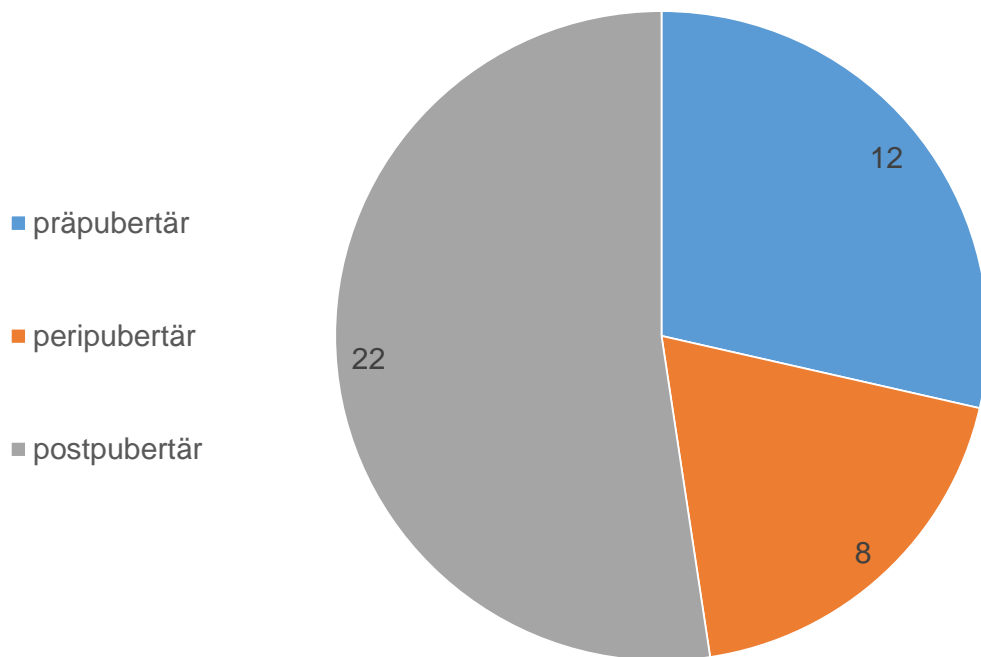


Abbildung 8: Pubertätsstand der Patientinnen des Kollektivs zum Zeitpunkt des Eingriffs

Bei den Grunderkrankungen, die eine Chemotherapie oder Stammzelltransplantation nötig gemacht haben, nahmen den größten Anteil mit 19 Erkrankten von 42 die hämatologischen Neoplasien ein. Sortiert nach ihrer Häufigkeit gab es sieben Patientinnen mit einem Hodgkin-Lymphom, fünf Patientinnen mit einer akuten lymphatischen Leukämie, zwei Patientinnen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, zwei Patientinnen mit einem Myelodysplastischem Syndrom, eine Patientin mit einem B-Zell Lymphom, eine Patientin mit einer akuten myeloischen Leukämie und eine Patientin mit einer chronisch myeloischen Leukämie.

Mit 10 von 42 Erkrankten waren die hämatologischen Erkrankungen vertreten. Sortiert nach ihrer Häufigkeit gab es sieben Patientinnen mit einer Sichelzellanämie, eine Patientin mit einer aplastischen Anämie, eine Patientin mit einer Fanconi Anämie und eine Patientin mit einer Beta-Thalassämie.

Die Gruppe der soliden Tumoren waren mit 12 von 42 Erkrankten vertreten. Sortiert nach ihrer Häufigkeit gab es drei Patientinnen mit einem Osteosarkom, zwei Patientinnen mit einem Ewing-Sarkom, jeweils eine Patientin mit einem Gliom, einem Synovialsarkom, einem Nephroblastom, einem Neuroblastom, einem Pharynxkarzinom, einem Rhabdomyosarkom und einem hepatozellulärem Karzinom.

Zuletzt gab es eine Patientin mit einem Schwachman-Bodian-Diamond-Syndrom. In Abbildung 9 sind die gruppierten Diagnosen dargestellt. Abbildung 10 listet die Diagnosen differenziert auf.

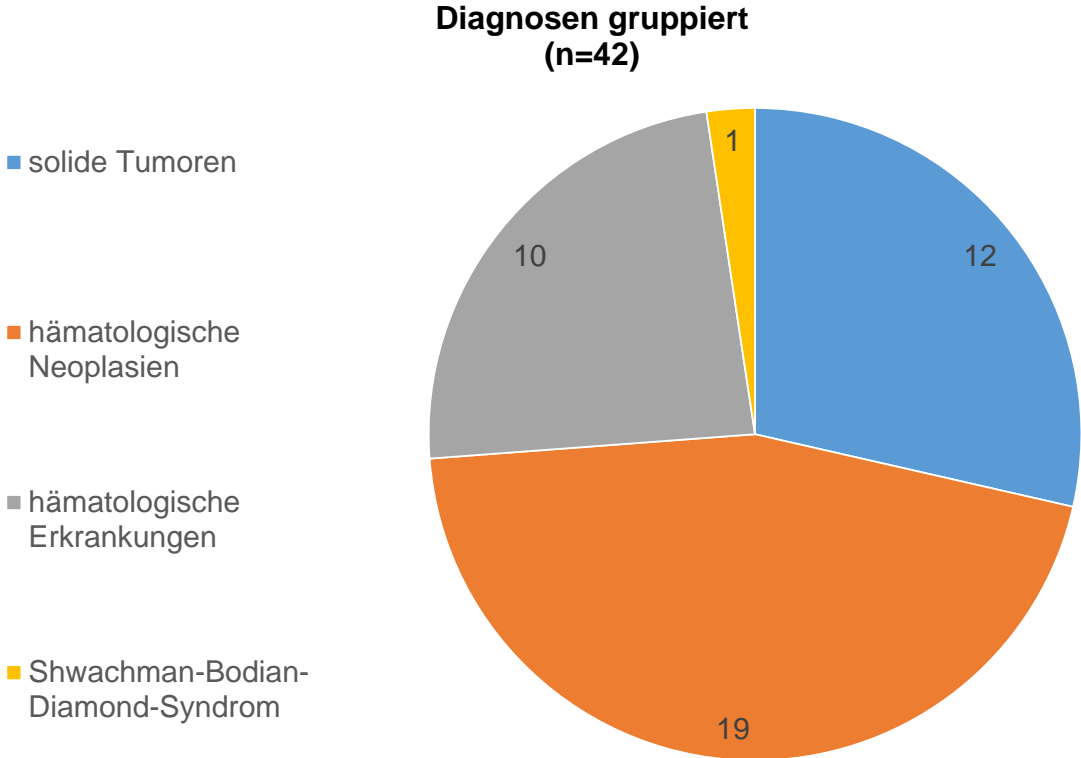


Abbildung 9: Grunderkrankungen der Patientinnen des Studienkollektivs in Krankheitsgruppen

**Diagnosen
(n=42)**

Kategorie	Erkrankung	Anzahl	prozentualer Anteil
Solide Tumoren		12	28,6 %
	Osteosarkom	3	
	Ewing Sarkom	2	
	Gliom	1	
	Synovialsarkom	1	
	Nephroblastom	1	
	Neuroblastom	1	
	Pharynxkarzinom	1	
	Rhabdomyosarkom	1	
	Hepatozelluläres Karzinom	1	
Hämatologische Neoplasien		19	45,2 %
	Hodgkin Lymphom	7	
	Akute lymphatische Leukämie	5	
	Non-Hodgkin Lymphom	2	
	Myelodysplastisches Syndrom	2	
	B-Zell Lymphom	1	
	Akute myeloische Leukämie	1	
	Chronisch myeloische Leukämie	1	
Hämatologische Erkrankungen		10	23,8 %
	Sichelzellanämie	7	
	Aplastische Anämie	1	
	Fanconi Anämie	1	
	Beta Thalassämie	1	
weitere		1	2,4 %
	Shwachman- Bodian-Diamond- Syndrom	1	

Abbildung 10: Grunderkrankungen der Patientinnen des Studienkollektivs

Neununddreißig der zur Therapie der Grunderkrankung nach Ovariektomie genutzten Chemotherapieprotokolle ließen sich anhand der angeführten Literatur grob in verschiedene Risikogruppen hinsichtlich einer ovariellen Schädigung zuteilen. Dabei machten die Therapien mit einem hohen Risiko mit 19 Patientinnen den größten Anteil aus, wobei alle 19 dieser Chemotherapien Konditionierungen für eine Stammzelltransplantation waren. Fünf Patientinnen erhielten eine Therapie mit intermediärem Risiko. Therapien mit niedrigem Risiko erhielten 15 Patientinnen. (69–74)

Die Verteilung ist in Abbildung 11 dargestellt.

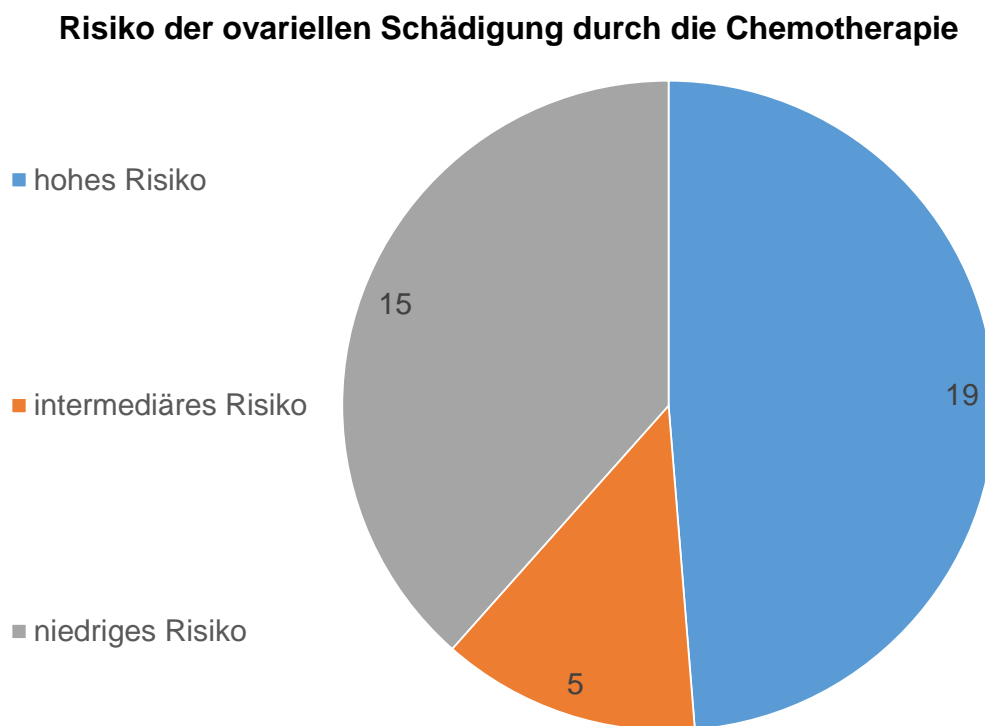


Abbildung 11: Einschätzung des gonadotoxischen Risikos von nach der Ovariektomie erhaltenen Chemotherapien (69–74)

In Abbildung 12 sind die verschiedenen Chemotherapieprotokolle samt der gonadotoxischen Risiko-Zuordnung dargestellt.

Chemotherapieprotokolle nach Ovariektomie und deren Risiko für eine ovarielle Schädigung

Chemotherapieprotokoll	Risiko der ovariellen Schädigung	Anzahl im Studienkollektiv
Konditionierung zur Stammzelltransplantation	Hohes Risiko	19
EWING 2008	Intermediäres Risiko	2
EuroNet-PHL-C1 mit OEPA und COPP	Intermediäres Risiko	1
I2VA gemäß CWS-Guidance	Intermediäres Risiko	1
I2VAd gemäß CWS-Guidance (RMS-like)	Intermediäres Risiko	1
AIEOP-BFAM-ALL 2009	Niedriges Risiko	3
EuroNet-PHL-C1 mit OEPA und COPDAC	Niedriges Risiko	3
EuroNet-PHL-C2 mit OEPA und COPDAC	Niedriges Risiko	3
COSS EURAMOS MAP	Niedriges Risiko	2
COSS EURAMOS MAPifn	Niedriges Risiko	1
DA-EPOCH-R gemäß NHL-BFM Registry 2012	Niedriges Risiko	1
NPC-2003-GPOH	Niedriges Risiko	1
PLADO	Niedriges Risiko	1

Abbildung 12: Darstellung von nach der Ovariektomie erhaltenen Chemotherapien und Einschätzung des gonadotoxischen Risikos (69–74)

Zusätzlich erhielten sieben Patientinnen eine Radiotherapie, wobei nur bei zwei von diesen Patientinnen die Ovarien innerhalb des Bestrahlungsgebiets waren. Eine dieser Patientinnen wurde aufgrund eines Hodgkin-Lymphoms und die andere Patientin aufgrund einer Sichelzellanämie behandelt.

7.2. Operation

Die Ovarteilresektionen wurden mit verschiedenen kleineren Eingriffen kombiniert; die Mehrheit hierbei mit 32 von 42 Eingriffen war die Anlage eines zentralen Dauerkatheters (Hickman-Katheter oder Portkatheter) samt zum Teil weiteren kleinen Eingriffen. Dies waren fünf Knochenmarkbiopsien zusätzlich zur Anlage eines Hickman-Katheters, wovon ein Eingriff mittels Laparotomie erfolgte. Des Weiteren jeweils einmal die Anlage eines Hickman-Katheters und eines Portkatheters in Kombination mit einer Lymphknotenexstirpation. Und die Anlage eines Hickman-Katheters in Kombination mit einer Wundrevision an der Hohlhand.

Die Implantation eines Hickman-Katheters war frustran.

Des Weiteren wurden jeweils eine Knochenmarkbiopsie, eine perkutane Leberbiopsie, eine prophylaktische Appendektomie mittels Laparotomie und eine Splenektomie mittels Laparotomie mit dem Eingriff kombiniert. In sechs Fällen wurden die Ovarteilresektionen solitär durchgeführt. Einen Überblick hierzu gibt die Abbildung 13.

Varianten der Ovarteilresektion und kombinierte Eingriffe

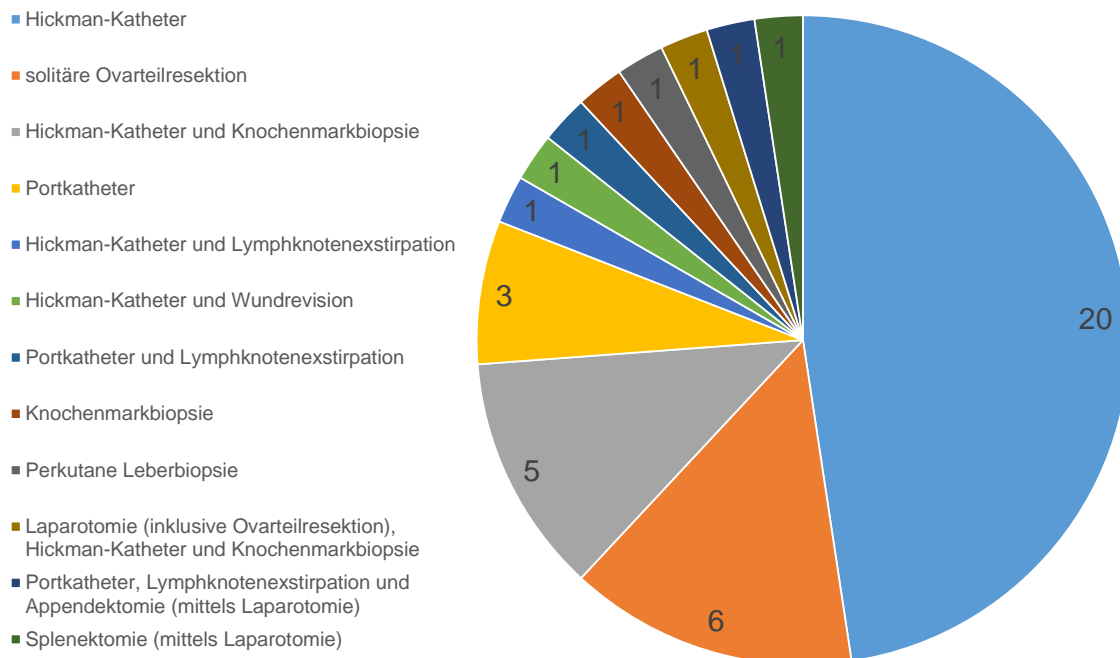


Abbildung 13: Varianten der Ovarteilresektion und kombinierte Eingriffe

Bei einer Patientin mit Implantation eines Hickman-Katheters und Knochenmarkbiopsie erfolgte zudem eine Adhesiolyse.

Die Eingriffe wurden mit 39 von 42 vornehmlich mittels Laparoskopie durchgeführt. Davon waren 12 Eingriffe mittels SILS-Technik und 27 mittels konventioneller Laparoskopie in 3-Trokar-Technik. Die SILS-Technik wurde in den Jahren 2011 bis 2015 durchgeführt und hiernach vollständig von der konventionellen Laparoskopie abgelöst, weil sie kostspieliger, technisch anspruchsvoller, nur mit speziellen SILS-Instrumenten durchführbar und mit einem größeren Umbilikalschnitt verbunden war.

Bei 36 Operationen wurde vom rechten Ovar reseziert und bei sechs Operationen wurde vom linken Ovar reseziert.

Bei den 39 komplett laparoskopisch durchgeführten Eingriffen wurde der Hautverschluss auf verschiedene Weise durchgeführt. Bei 23 Patientinnen erfolgte ein Hautverschluss durch Klebung, bei 12 durch Hautnaht mit resorbierbarem Nahtmaterial, bei 3 Patientinnen durch Steristrips und bei einer weiteren Patientin durch Klebung der Haut am Nabel und Hautnaht der inguinalen Wunden mit resorbierbarem Nahtmaterial.

Differenziert man den Hautverschluss weiter zwischen der SILS und der konventionellen Laparoskopie, ergibt sich folgendes:

Bei 12 Operationen mittels SILS erfolgte der Hautverschluss durch 6 Klebungen, in 3 Fällen durch resorbierbare Hautnaht und in 3 Fällen durch das Anbringen von Steristrips.

Bei den 27 Operationen mittels konventioneller Laparoskopie erfolgten 17 Klebungen, 9 Hautverschlüsse mittels resorbierbarem Nahtmaterial und bei einer Operation die zuvor angeführte Kombination von Klebung und resorbierbarem Nahtmaterial.

Insgesamt wurden drei Operationen zu einer Laparotomie konvertiert:

Ein Eingriff wurde mittels Laparotomie aufgrund von intraabdominellen Adhäsionen bei einer Patientin mit akuter lymphatischer Leukämie durchgeführt. Zusätzlich zur Ovarresection wurde hierbei ein Hickman-Katheter implantiert und eine Knochenmarkbiopsie vorgenommen. Bei einem anderen Eingriff fand bei einer Patientin mit Hodgkin Lymphom eine Konversion nach erfolgreicher Portkatheterimplantation und Ovarresection mittels SILS zu einer Laparotomie

statt. Dies erfolgte zur intraabdominellen Lymphknotenresektion und prophylaktischer Appendektomie. Die dritte Konversion zu einer Laparotomie erfolgte zur Splenektomie nach erfolgreicher laparoskopischer Ovarteilresektion bei einer Patientin mit Sichelzellanämie.

Bei den zwei der drei zuletzt genannten Eingriffe, welche zum Teil mittels Laparotomie stattfanden, wurden intraoperativ Drainagen eingelegt.

Bei den laparoskopisch durchgeführten Eingriffen wurden intraoperativ hingegen keine Drainagen eingelegt.

Hinsichtlich der Dauer des Eingriffs in verschiedener Form und in Kombination mit verschiedenen anderen Eingriffen, gibt die Abbildung 14 eine Übersicht.

Dauer des Eingriffs in verschiedenen Ausführungen

Verfahren	Ovarteilresektion in Kombination mit anderen Eingriffen	Laparoskopische Ovarteilresektion in Kombination mit anderen Eingriffen	Laparoskopische Ovarteilresektion in Kombination mit der Anlage eines zentralen Dauerkatheters	Laparoskopische Ovarteilresektion in Kombination mit Hickman-Katheter Implantation, sowie Knochenmarkbiopsie	Laparoskopische Ovarteilresektion in Kombination mit der Anlage eines zentralen Dauerkatheters, sowie Lymphknotenexstirpation	Solitäre laparoskopische Ovarteilresektion bzw. separate Zeiterfassung laparoskopische Ovarteilresektion in Kombination mit einem anderen Eingriff
Anzahl	36	33	23	5	2	8
Mittelwert (min)	86,86	81,70	76,13	118,40	92,50	34,13
Median (min)	84,00	80,00	78,00	119,00	92,50	33,00
Standardabweichung (min)	35,35	31,90	30,70	16,86	10,61	7,85
Minimum (min)	33,00	33,00	34,00	95,00	85,00	22,00
Maximum (min)	164,00	159,00	159,00	138,00	100,00	50,00
25. Perzentile (min)	56,00	55,00	50,00	102,50	85,00	31,25
50. Perzentile (min)	84,00	80,00	78,00	119,00	92,50	33,00
75. Perzentile (min)	114,25	105,00	94,00	134,00		37,00

Abbildung 14: Dauer der Ovarteilresektion in verschiedenen Kombinationen und Ausführungen

Bei zwei Ovarteilresektionen in Kombination mit einem anderen Eingriff wurde eine separate Zeitmessung durchgeführt. Deswegen stehen acht Zeitmessungen zur Ovarteilresektion ohne einen kombinierten Eingriff zur Verfügung.

Um die SILS mit der konventionellen Laparoskopie bezüglich der Operationszeiten zu vergleichen, bietet es sich aufgrund der Anzahl an, die Eingriffe in Kombination mit der Anlage eines zentralvenösen Katheters (Portkatheter und Hickman-Katheter) zu betrachten. Die sechs SILS dauerten im Mittel 102,33 min, mit einem Median von 103 min. Bei einem Minimum von 87 min und einem Maximum von 116 min. Die

Standardabweichung lag bei 13,40 min.

Im Vergleich hierzu dauerten die 17 Eingriffe mittels konventioneller Laparoskopie im Mittel 66,90 min, mit einem Median von 59 min. Bei einem Minimum von 34 min und einem Maximum von 159 min. Die Standardabweichung lag bei 29,90 min.

7.3. Stationärer Verlauf

Die stationäre Aufenthaltsdauer auf der kinderchirurgischen Station insgesamt betrug im Mittelwert 2,34 Tage und im Median 2 Tage mit einer Standardabweichung von 1,04 Tagen.

Die maximale Aufenthaltsdauer in dem Kollektiv von 5 Tagen bei drei Patientinnen ist bei zwei Patientinnen mit der jeweiligen Kombination des Eingriffs mit einer Splenektomie und einer Appendektomie jeweils als Laparotomie begründet. Bei der dritten Patientin erfolgte aufgrund einer umbilikalen Nachblutung am dritten postoperativen Tag eine Wundrevision.

Zu der Dauer der stationären Aufenthalte siehe Abbildung 15.

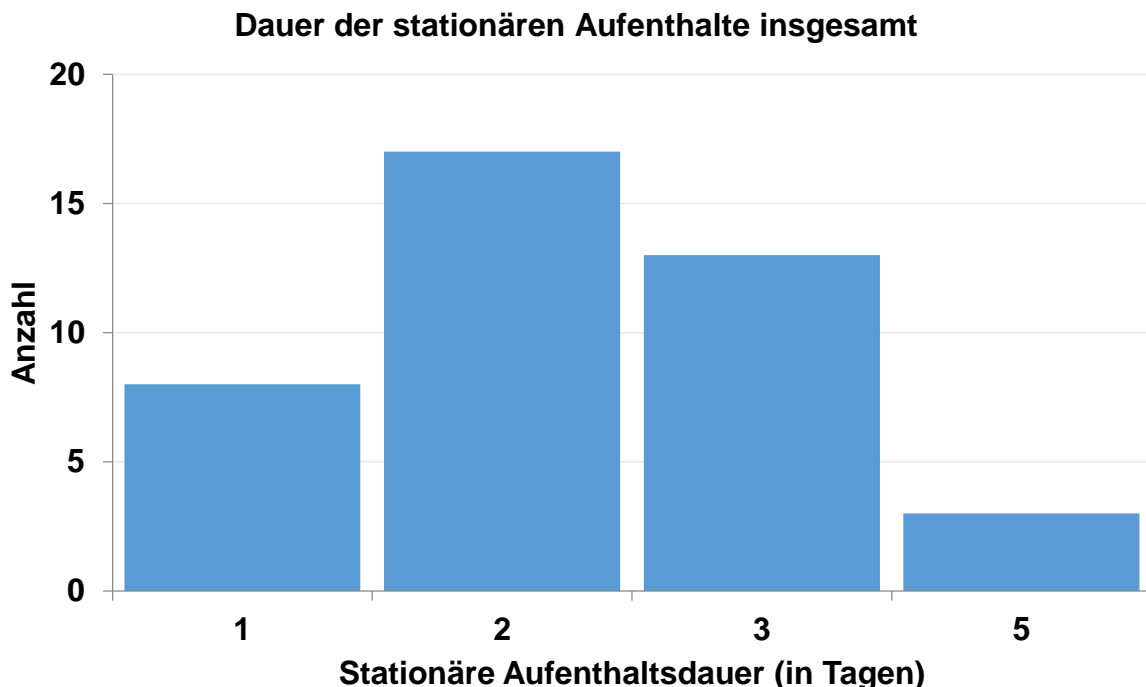


Abbildung 15: Dauer des stationären Aufenthalts auf der kinderchirurgischen Station der Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg

Für die 38 Patientinnen, die laparoskopisch operiert wurden, betrug der stationäre Aufenthalt im Mittelwert 2,18 Tage und im Median 2 Tage, bei einer Standardabweichung von 0,85 Tagen. Das Minimum lag bei einem Tag und das Maximum bei 5 Tagen. Hiervon ausgenommen ist eine weitere Patientin, welche nur für den Eingriff an die Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg transportiert wurde (s.u.).

Nach dem Aufenthalt auf der kinderchirurgischen Station wurden 20 Patientinnen zur Therapie der Grunderkrankung direkt an das Universitätsklinikum Regensburg verlegt. Dies erfolgte im Mittelwert 1,7 Tage nach der Operation, mit einem Median von 1,5 Tagen, die Standardabweichung lag bei 0,84 Tagen. Das Minimum lag bei einem Tag und das Maximum bei vier Tagen.

21 Patientinnen wurden entlassen. Die Entlassung erfolgte im Mittelwert 2,0 Tage nach der Operation, mit einem Median von 2,0 Tagen, die Standardabweichung lag bei 0,82 Tagen. Das Minimum lag bei einem Tag und das Maximum bei vier Tagen.

Eine Patientin befand sich am Universitätsklinikum Regensburg in Behandlung, wurde für die Operation an die Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg verbracht und am selben Tag postoperativ direkt wieder zurücktransportiert.

Der postoperative Kostenaufbau zeigte sich bei allen Patientinnen als unproblematisch, was bedeutet, dass innerhalb des stationären Aufenthalts die Patientinnen mindestens leichte Kost zu sich nehmen konnten.

Im Follow-up wurden die Patientinnen zu ihrem Schmerzempfinden in den ersten 7 postoperativen Tagen befragt. Hierfür wurde die Numerische Rating-Skala (NRS) von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) verwendet. Dabei ergab sich bei 26 Befragten, dass fünf von ihnen angaben postoperativ gar keine Schmerzen empfunden zu haben. Bei den übrigen 21 zeigten sich ein Minimum von 1,5 und ein Maximum von 8,5.

Die Zahl von 26 Befragten ergab sich, da es bei zwei Patientinnen parallele Baucheingriffe (Appendektomie und Splenektomie) durchgeführt wurden, die einen Rückschluss auf die Schmerzquelle nicht zuließen.

Eine detaillierte Darstellung der postoperativen Schmerzen der laparoskopisch operierten Patientinnen gibt die folgende Darstellung.

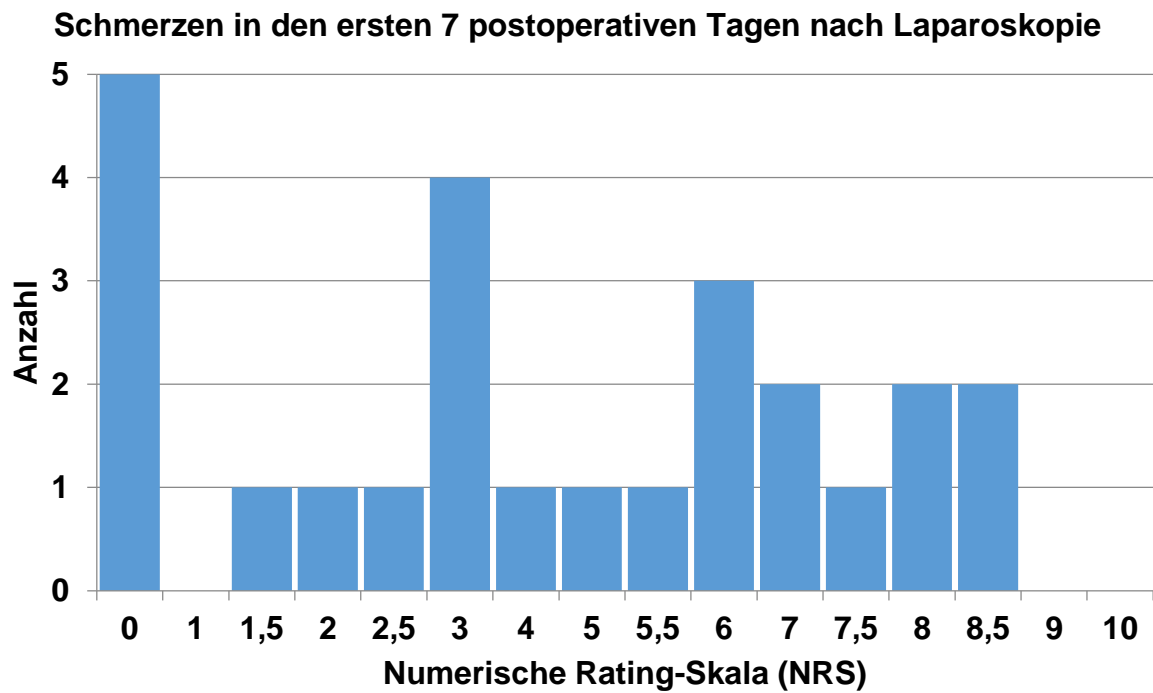


Abbildung 16: Schmerzen in den ersten 7 postoperativen Tagen nach Laparoskopie anhand der Numerischen Rating-Skala

Abbildungen 17 und 18 stellen die postoperativen Schmerzen nach Laparoskopie noch einmal separat für die SILS und die konventionelle Laparoskopie dar:

Schmerzen in den ersten 7 postoperativen Tagen nach SILS

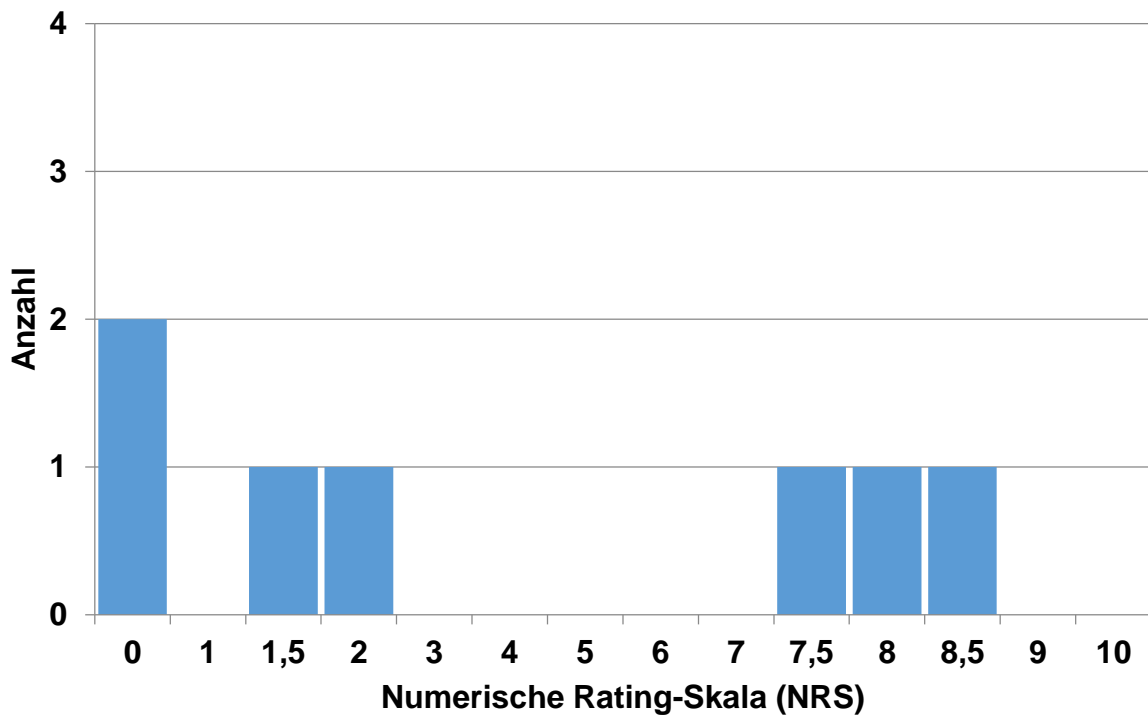


Abbildung 17: Schmerzen in den ersten 7 postoperativen Tagen nach SILS anhand der Numerischen Rating-Skala

Schmerzen in den ersten 7 postoperativen Tagen nach konventioneller Laparoskopie

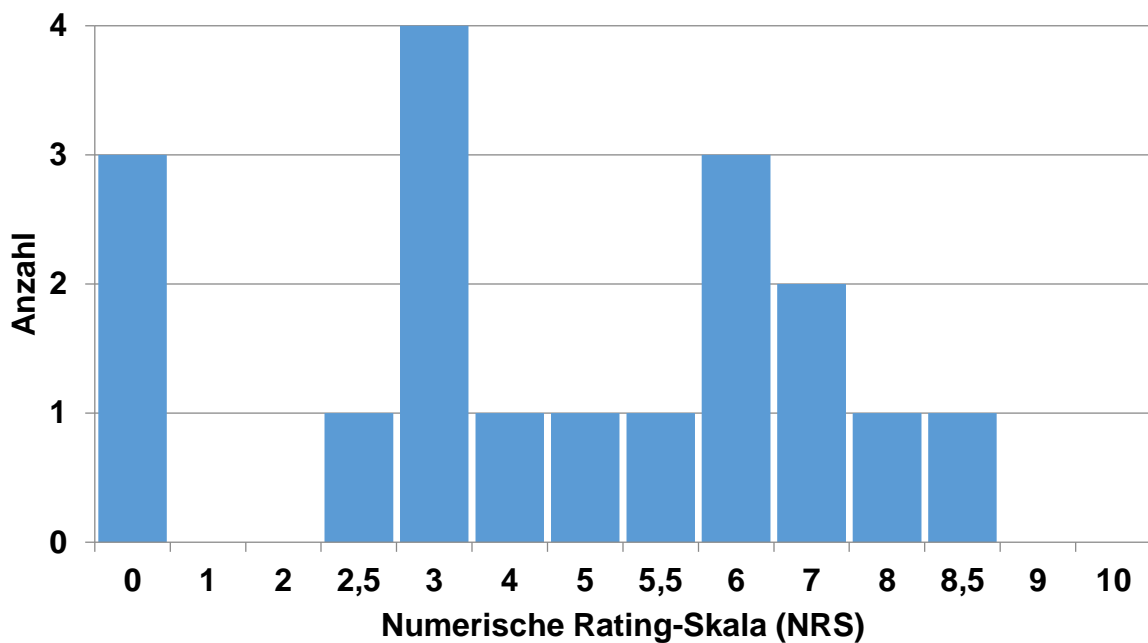


Abbildung 18: Schmerzen in den ersten 7 postoperativen Tagen nach konventioneller Laparoskopie anhand der Numerischen Rating-Skala

Die Art der Schmerzen bezeichneten elf der Befragten als Schmerzen in Ruhe und zehn der Befragten als Schmerzen in Bewegung.

Bezogen auf die zuvor erfragten Schmerzen wurde auch deren Dauer erfragt. Wie schon zuvor erwähnt, gaben fünf Patientinnen an, gar keine Schmerzen empfunden zu haben, weswegen sie auch in der folgenden Statistik nicht berücksichtigt werden. Eine weitere Patientin findet ebenfalls keine Berücksichtigung, da sie sich an die Dauer der Schmerzen nicht mehr erinnern konnte. Bei 19 Befragten, welche eine Laparoskopie erhielten, ergab sich ein Mittelwert von 2,87 Tagen, ein Median von 3 Tagen und eine Standardabweichung von 1,53 Tagen. Das Minimum lag bei einem Tag und das Maximum bei den vollen 7 Tagen des erfragten Zeitraums.

Vier der 19 Befragten wurden mittels SILS operiert. Es zeigte sich ein Mittelwert von 2,63 Tagen, ein Median von 2,5 Tagen und eine Standardabweichung von 0,75 Tagen. Das Minimum lag bei 2 Tagen und das Maximum bei 3,5 Tagen.

Die 15 übrigen Patientinnen wurden mittels konventioneller Laparoskopie operiert. Es zeigte sich ein Mittelwert von 2,93 Tagen, ein Median von 3 Tagen und eine Standardabweichung von 1,69 Tagen. Das Minimum lag bei einem Tag und das Maximum bei 7 Tagen.

Vier der Befragten gaben abdominelle Schmerzen an, die über eine Woche dauerten. Deren Intensität wurde auch mittels der NRS erfragt. Angegeben wurden Schmerzen der Intensität 2,5 für 14 Tage, Intensität 7 für 14 Tage, Intensität 4 für 17,5 Tage und Intensität 3 für 21 Tage. Im Mittel waren dies 16,63 Tage mit einem Median von 15,75 Tagen.

Bei fünf Patientinnen kam es am Operationstag zu Erbrechen, bei einer weiteren Patientin kam es am Operationstag und am ersten postoperativen Tag zu Erbrechen.

Auf die Frage nach anderen postoperativen Beschwerden gaben drei der Befragten Obstipationen, zwei der Befragten Beschwerden durch das Capnoperitoneum (unangenehmes, aufgeblähtes Gefühl), eine Befragte Kopfschmerzen und eine weitere Befragte Nausea an.

7.4. Komplikationen

Dokumentiert sind zwei Komplikationen, die zu einer Wundrevision führten.

Bei einer Patientin erfolgte eine Wundrevision am dritten postoperativen Tag nach Ovarteilresektion mittels konventioneller Laparoskopie aufgrund einer Nachblutung der umbilikalen Wunde, welche initial mittels resorbierbarer Hautnaht verschlossen worden war. Als Grunderkrankung bestand ein Myelodysplastisches Syndrom. Intraoperativ zeigte sich eine diffuse Blutung der Wundränder, welche mit bipolarer Diathermie gestillt wurde. Nach der Subkutannaht erfolgte zusätzlich eine Instillation von Suprarenin in die Wundhöhle. Die Haut wurde per Einzelknopfnahntechnik verschlossen. Zuvor erfolgten die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates am ersten postoperativen Tag sowie die Transfusion zweier Thrombozytenkonzentrate am zweiten postoperativen Tag. Dies führte zu einer Transfusionsreaktion am zweiten postoperativen Tag. Die Patientin konnte am vierten postoperativen Tag an das Universitätsklinikum Regensburg verlegt werden.

Bei einer anderen Patientin erfolgte eine Revision der umbilikalen Wunde 47 Tage nach Ovarteilresektion mittels konventioneller Laparoskopie aufgrund eines umbilikalen Abszesses. Der Hautverschluss war bei der Ovarteilresektion mittels resorbierbarem Nahtmaterial erfolgt. Es präsentierte sich eine Rötung und Schwellung des Bauchnabels, mit infiziertem Flüssigkeitsverhalt, ebenfalls bei bestehendem Myelodysplastischem Syndrom. Aus der mikrobiologischen Diagnostik ergaben sich *Staphylokokkus epidermidis* und *Prevotella* spp. als die Erreger.

7.5. Bewertungen des Verfahrens durch die Patientinnen

Um die Zufriedenheit mit den Operationsnarben und der Konfiguration des Bauchnabels nach Operation zu quantifizieren, wurde hierzu eine Skala von 0 (sehr schön, sehr gut) bis 10 (sehr hässlich, sehr schlecht) verwendet.

Bezüglich der Zufriedenheit mit den Narben bei laparoskopisch operierten Patientinnen betrug bei 28 Befragten das Minimum 0 und das Maximum 7,0.

Teilt man die laparoskopischen Eingriffe hinsichtlich der Zufriedenheit noch einmal zwischen SILS und konventioneller Laparoskopie auf, ergeben sich folgende Ergebnisse:

Die Frage nach der Zufriedenheit mit den Operationsnarben bei der konventionellen Laparoskopie mit 20 Befragten ergab ein Minimum von 0 und ein Maximum von 7. Eine detaillierte Darstellung liefert die Abbildung 19.

Zufriedenheit mit den Operationsnarben nach konventioneller Laparoskopie

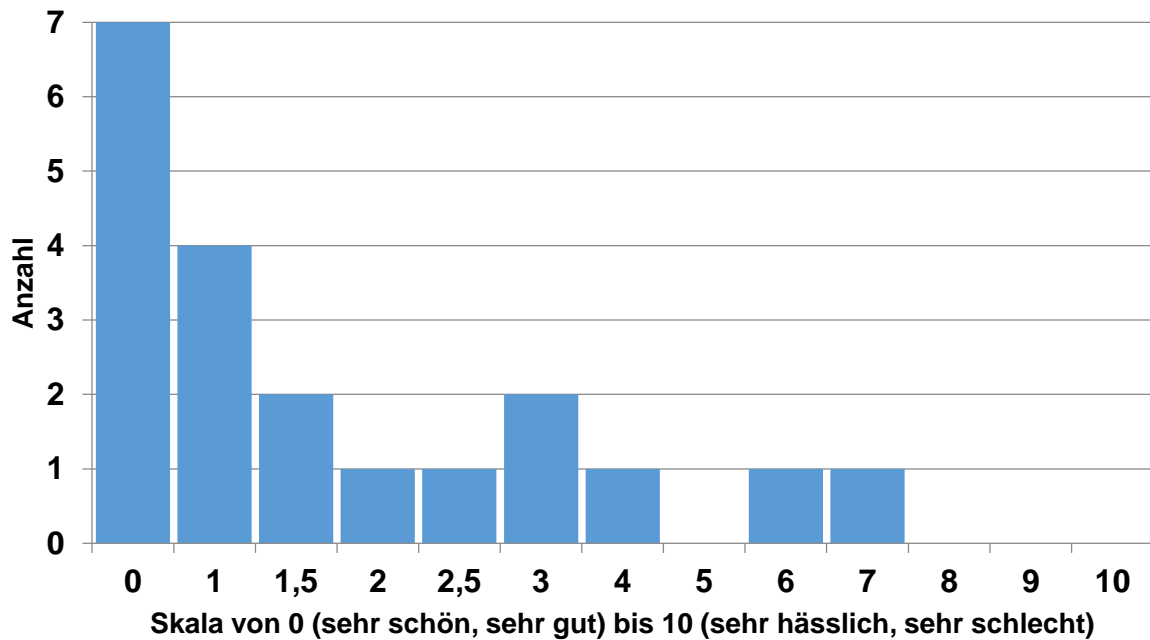


Abbildung 19: Zufriedenheit der befragten Patientinnen mit den Operationsnarben nach konventioneller Laparoskopie

Bei den mit konventioneller Laparoskopie operierten Patientinnen wurde zusätzlich die Zufriedenheit mit der postoperativen Konfiguration des Bauchnabels erfragt. Bei 18 Antworten ergaben sich ein Minimum von 0 und ein Maximum von 6,0. Eine detaillierte Darstellung liefert die Abbildung 20.

Zufriedenheit mit der Konfiguration des Bauchnabels nach konventioneller Laparoskopie

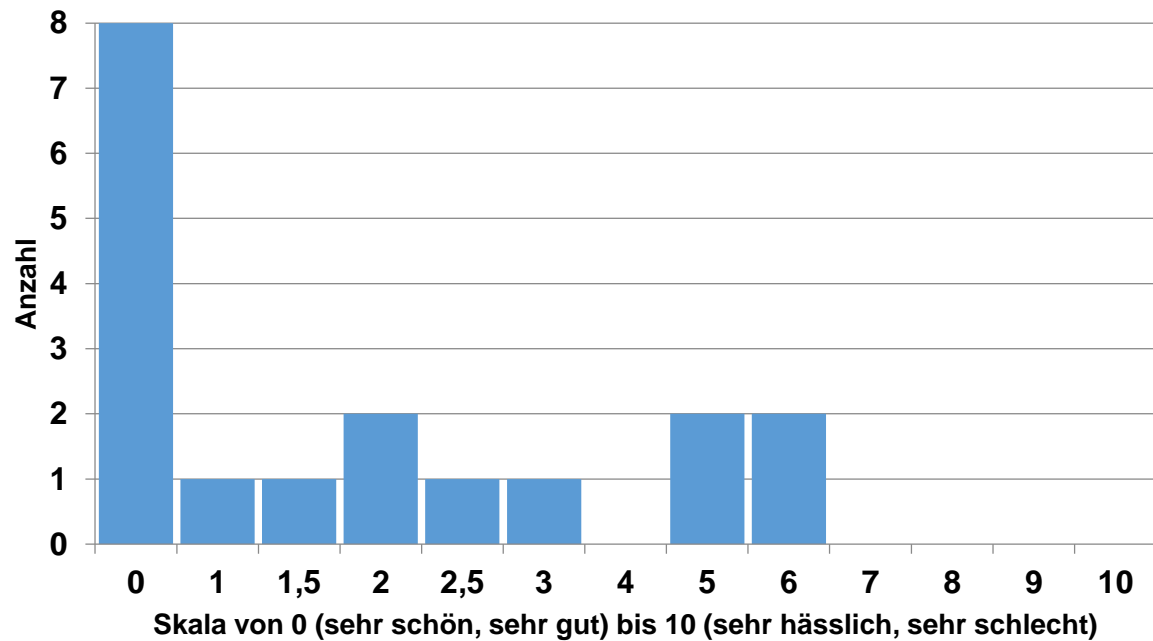


Abbildung 20: Zufriedenheit der befragten Patientinnen mit der Konfiguration des Bauchnabels nach konventioneller Laparoskopie

Die Zufriedenheit mit der postoperativen Konfiguration des Bauchnabels ergab bei der SILS mit sieben Befragten ein Minimum von 0 und ein Maximum von 2. Weitere Details in der Abbildung 21.

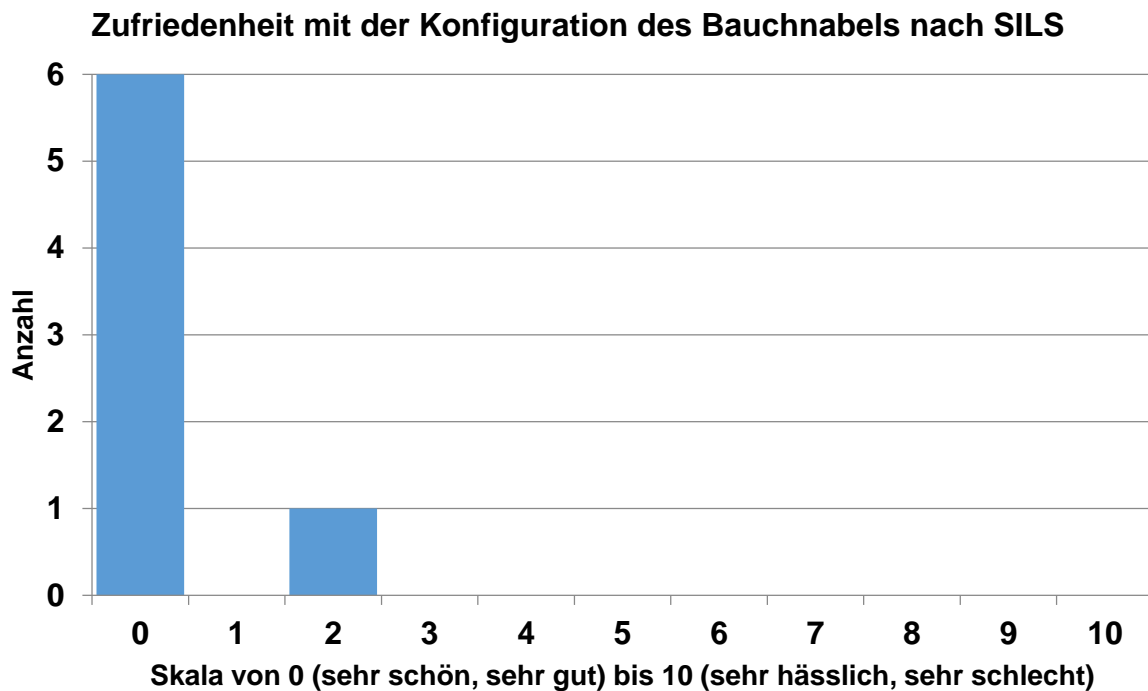


Abbildung 21: Zufriedenheit der befragten Patientinnen mit der Konfiguration des Bauchnabels nach SILS

Auf die Frage, ob sie schon über eine Retransplantation des Ovarialgewebes nachgedacht hätten, gaben die 30 Befragten folgendes an: 27 (90 %) antworten mit Nein, da bei ihnen aktuell noch kein Kinderwunsch bestünde. Zwei antworten auch mit Nein aus den zuvor genannten Gründen, mit dem Zusatz, dass ihre Eierstockfunktion klinisch in Ordnung sei. Eine Patientin gab an, über eine Retransplantation nachzudenken, auch aus finanziellen Gründen wegen der Aufbewahrungskosten des Gewebes.

Auf die Frage, ob sie sich erneut für eine Kryokonservierung von Ovarialgewebe entscheiden würden, antworteten alle 30 Befragten mit Ja.

Ob sie eine weitere Aufbewahrung des Gewebes wünschen würden, beantworteten 27 (90 %) der 30 Befragten mit Ja, zwei mit Nein und eine Patientin machte hierzu keine Angabe.

7.6. Endokrinologische und reproduktionsmedizinische Parameter

Im Fragebogen wurden zusätzlich Fragen hinsichtlich der Themen Fertilität, hormoneller Status und Kinderwunsch gestellt.

Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung wurden von allen befragten Patientinnen verneint. Ob nach der hämato-onkologischen Behandlung ihre Regelblutung ausblieb, beantworteten 17 Patientinnen mit Ja, bei zwölf von ihnen mit dem Hinweis auf eine zeitlich nahe Gabe eines GnRH-Agonisten. Eine Patientin gab an, aufgrund einer Anorexia nervosa an amenorrhöischen Beschwerden gelitten zu haben. Zwei Patientinnen beantworteten die Frage mit Nein.

Die Frage nach aktuell regelmäßigen Regelblutungen beantworteten 18 Patientinnen mit Ja, wovon acht ein kontrazeptives Hormonpräparat nahmen, vier Patientinnen verneinten die Frage. Zwischenblutungen innerhalb der Periode wurden von vier der 23 Befragten bestätigt.

Wechseljahresbeschwerden nach der Therapie wurden von neun Patientinnen bestätigt, wobei zwei Patientinnen dies in Zusammenhang mit der Gabe eines GnRH-Agonisten brachten. 20 Patientinnen verneinten solche Symptomaten.

Es wurde zudem erfragt, ob je ein Test auf Eierstockfunktion durchgeführt worden sei. 22 Patientinnen verneinten dies. Acht Patientinnen bestätigten einen solchen Test, wobei bei vier das Ergebnis unauffällig sei, bei zwei sei das Ergebnis pathologisch gewesen und zwei Patientinnen kannten das Ergebnis nicht.

Fragen nach aktuellem Kinderwunsch, Versuche schwanger zu werden und bereits stattgefundenen Schwangerschaften wurden von allen Patientinnen im gebärfähigen Alter verneint.

8. Diskussion

8.1. Methoden

Im Folgenden sollen die vorliegenden Ergebnisse kritisch betrachtet und diskutiert werden. Zunächst anhand der Methoden.

Positiv hinsichtlich der Methoden ist die Einbeziehung der persönlichen Ansichten der Patientinnen und/oder ihrer Erziehungsberechtigten zu werten. Dies erfolgte anhand der Fragen nach der Zufriedenheit mit den Narben, der Konfiguration des Bauchnabels und der generellen Zufriedenheit mit dem Verfahren. Hinzu kommt das Erfragen nach dem postoperativen Schmerzempfinden und postoperativen Beschwerden inklusive der Betrachtung des postoperativen Erbrechens in den Patientenakten. Diese positiven Aspekte sind auf das Follow-up als Teil der Studie zurückzuführen. Letztlich könnte argumentiert werden, dass die zuvor genannten Punkte sich mit Evidenzen bei anderen laparoskopischen Unterbaucheingriffen decken und deswegen methodisch nicht zwangsläufig notwendig seien. Gleichwohl konnte argumentativ die angenommene gute Verträglichkeit von kleinen laparoskopischen Unterbaucheingriffen bestätigt werden.

Des Weiteren positiv zu nennen ist die Untersuchung der Operationszeiten. Gerade hinsichtlich der Praktikabilität des Verfahrens sind diese nicht unerheblich. Für zusätzlichen Informationsgewinn sorgt die Betrachtung der Zeiten bei kombinierten Eingriffen, denn wie zuvor gezeigt wurden die meisten Eingriffe in Kombination durchgeführt. Hiervon wurden in der Mehrheit die Ovarteilresektionen zusammen mit der Anlage eines zentralen venösen Katheters vorgenommen, welche in der zeitlichen Betrachtung gesondert betrachtet wurden. Die gewonnenen Informationen ermöglichen im klinischen Alltag eine präzisere und effizientere Planung. Hiervon könnten letztlich auch Patientinnen profitieren, welche sich in einer Situation befinden, in der eine Therapie und eine Fertilitätsprotektion zeitnah erfolgen müssen.

Schwächen der Methoden ergeben sich zunächst aus der Größe des Studienkollektivs. Die Zahl von 42 Probandinnen insgesamt und 30 im Follow-up ist im Vergleich zu anderen Studien zu laparoskopischen Ovarteilresektionen relativ klein. Im kinderchirurgischen Kontext sind diese Zahlen durchaus anders zu bewerten, jedoch gibt es auch hier beispielsweise Studien mit 80 präpubertären Patientinnen und 157 Patientinnen unter 18 Jahren bei Jadoul et al. (75) oder 418

Patientinnen im Alter von 3 Jahren bis 15 Jahren bei Poirot et al. (76) Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass mit einer zukünftig weiteren Etablierung des Verfahrens die Anzahl an kinderchirurgischen Patientinnen, die in Studien abgebildet werden können, weiter ansteigen wird.

Der Zeitraum, aus welchem die Daten für diese Studie erhoben wurden, stellt einen weiteren Kritikpunkt dar. Bei manchen Probandinnen bestand ein Abstand von bis zu 8 Jahren zwischen dem Eingriff und dem Follow-up bei einem betrachteten Zeitraum von 01.01.2011 bis 31.12.2018 und dem Follow-up von Januar bis August 2019. Dies kann gerade bei dem zuvor positiv herausgehobenen persönlichen Empfinden, aber auch bei anderen erhobenen Informationen, eine gewisse Unschärfe zur Folge haben. Diese Schwächen sind auch dem Studiendesign einer retrospektiven Datenanalyse geschuldet. Eine Möglichkeit, diese Unschärfe in zukünftigen Studien zu umgehen, wäre eine prospektive Kohortenstudie, bei welcher die Datenerhebung in zeitlicher Nähe zum Eingriff steht. Andererseits kann der zum Teil große Abstand zwischen Operation und Follow-up einen Hinweis darauf geben, wie die Patienten die Operation langfristig einschätzen.

Hinsichtlich des Kollektivs wäre als Kritikpunkt zudem die Verteilung des Pubertätsstands zu nennen. Hierbei nehmen die postpubertären Patientinnen mit 52,4 % die größte Gruppe ein, dem gegenüber stehen 19 % peripubertäre Patientinnen und 28,6 % präpubertäre Patientinnen. Auch wenn sicherlich die sich der Entnahme anschließenden Prozesse wie die Gewebeaufbereitung und die Erfolgsaussichten auf eine Schwangerschaft nach Retransplantation von größtem Interesse bezüglich präpubertären Patientinnen sind, sind auch die chirurgischen Aspekte angesichts geringer Evidenz hierzu nicht unerheblich.

Letztlich bildet die Studie auch nur den chirurgischen Teil einer größeren Problematik ab, welche den Eingriff erst nötig macht. Es liegt also eine Betrachtung und Bewertung der medizinischen und persönlichen Parameter einer Ovarteilresektion vor, nicht jedoch der fertilitätsprotektiven Maßnahme der Ovarteilresektion im Ganzen. Diese müsste letztlich an erfolgreichen Schwangerschaften nach Retransplantation von zuvor kryoasserviertem Gewebe gemessen werden. Man könnte hierbei auch noch weitergehen und bei der Bewertung auch die Gesundheit der mit dieser Methode geborenen Kinder miteinbeziehen. Hierbei wäre das zuvor

erwähnte Studienformat einer prospektiven Kohortenstudie geeignet. Problematisch bei diesem Vorhaben wären letztlich der hohe Aufwand, der lange Zeitraum und die kleine Probandenzahl, denn nur ein kleiner Teil der Patientinnen, welche sich einer Ovariektomie unterzogen haben, werden sich auch einer Replantation unterziehen. (77)

Die chirurgischen Aspekte können letztlich nur eine Aussage über die Unbedenklichkeit treffen, nicht jedoch über die Effektivität und Sinnhaftigkeit des kompletten Verfahrens.

8.2. Ergebnisse

8.2.1. Indikation

Wie zuvor erwähnt, wurden mit 36 von 42 die meisten Eingriffe in Kombination mit einem weiteren Eingriff durchgeführt. Hierbei nahm die Anlage eines zentralvenösen Katheters, im Speziellen eines Hickman-Katheters oder eines Portkatheters, mit 25 von 42 Eingriffen die größte Gruppe ein. Dies war zum einen der Problematik der Kostenübernahme geschuldet, vor allem aber der Notwendigkeit der weiteren Eingriffe, die in derselben Narkose durchgeführt wurden. Dies könnte in Situationen bei schwieriger Indikationsstellung Einfluss auf diese haben, da einige der kombinierten Eingriffe ohnehin in Narkose durchgeführt werden müssten.

Die zuvor angeführte Kombinierbarkeit ist ein weiterer vorteilhafter Aspekt einer Ovariektomie. Sie kann mit weiteren fertilitätsprotektiven Techniken wie einer Transposition der Ovarien bei Beckenbestrahlung oder einer Follikelgewinnung bei postpubertären Patientinnen kombiniert werden. (9)

8.2.2. Gonadotoxisches Risiko

Die nach der Ovariektomie von den Patientinnen des Kollektivs erhaltenen Chemo- und Radiotherapien wurden auch hinsichtlich ihrer potenziellen Gonadotoxizität untersucht. Dabei konnten diese, basierend auf der aktuellen Literatur, grob verschiedenen Risikogruppen zugeordnet werden. Hierbei war die Konditionierung für eine Stammzelltransplantation mit 19 Patientinnen im Kollektiv

am häufigsten vertreten, welcher ein hohes gonadotoxisches Risiko zugesprochen wird. (30) Es bleibt im Einzelfall, gerade auch bei Therapieregimen mit mutmaßlich niedrigerer Gonadotoxizität jedoch schwierig, präzise Vorhersage hierüber zu treffen. Zumal im Vorfeld nicht sicher ist, wie viele Therapien und welche gegebenenfalls zusätzliche Behandlungen notwendig sein werden. Diese Tatsache spiegelt gut den Charakter des Verfahrens wider: Es kann so als eine Form der Prävention einer möglichen ovariellen Funktionseinschränkung verstanden werden, da diese nicht mit Sicherheit eintritt. So gesehen könnte es auch bei einer Erkrankung gerechtfertigt sein, bei welcher die initiale Therapie als niedrig gonadotoxisch gilt.

8.2.3. Patientenalter

In diesem Kollektiv war die jüngste Patientin zum Zeitpunkt des Eingriffs 3,80 Jahre alt. Auch daran sieht man einen positiven Aspekt des Verfahrens, denn es kann für eine breite Altersspanne innerhalb der Gruppe der präpubertären Mädchen zum Einsatz kommen. Dass eine Ovarteilresektion auch in einem noch jüngeren Alter als bei der zuvor genannten Patientin möglich ist, zeigen Studien, bei welchen die jüngsten Patientinnen bei Entnahme ein Alter von 10 Monaten (45) und 7,2 Monaten (46) hatten. Eine festgelegte untere Altersgrenze ist für die Ovarteilresektion nicht beschrieben. Michaeli et al. fordern jedoch bei einem Alter von unter einem Jahr eine individuelle Entscheidung, welche eine interdisziplinäre Diskussion beinhaltet. (78) Auch bei der Frage nach möglichen Problematiken der Ovarteilresektion bei sehr jungen Mädchen müssen weitere Studien zusätzliche Evidenz liefern.

8.2.4. Eingriffsdauer

Die Relevanz der Operationszeiten wurde bereits in der Diskussion der Methoden ausgeführt. An dieser Stelle sollen nun die Ergebnisse diskutiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die solitäre Ovarteilresektion mit 34,13 min durchschnittlicher Dauer bei sechs Eingriffen, zuzüglich zwei Eingriffe mit separater Zeitmessung, ein schnell durchzuführender Eingriff ist. Auch in der häufigsten Kombination der Ovarteilresektion mit der Anlage eines Hickman-Katheters oder Portkatheters zeigt sich mit 76,13 min durchschnittlicher Dauer bei 23 Eingriffen eine relativ kurze Eingriffsdauer. Diese geringe Eingriffszeit erlaubt letztlich eine Flexibilität bei

kurzfristiger Planung des Eingriffs. Dies kann in Situationen bei einem schnell nötigen Therapiebeginn vorteilhaft sein, in welchen eine Verzögerung durch Fertilitätsprotektion den Patientinnen schaden könnte.

8.2.5. Komplikationen

In den 42 betrachteten Eingriffen kam es insgesamt bei 2 Patientinnen zu Komplikationen im Sinne einer transfusionspflichtigen umbilikalen Nachblutung, welche mit einer Wundrevision saniert wurde, und eines umbilikalen Abszesses, welcher ebenfalls revidiert wurde. An dieser Stelle sei auf die Grunderkrankung des Myelodysplastischen Syndroms der beiden Patientinnen mit Komplikationen in dieser Studie verwiesen, welches als typische Symptome Blutungen und Infektanfälligkeit mit sich bringen kann. (79)

Publizierte Daten für kinderchirurgische Eingriffe sind gering; eine Möglichkeit des Informationsgewinns ist die zusätzliche Betrachtung der Komplikationen des Eingriffes bei erwachsenen Frauen, da hierfür mehr Daten zur Verfügung stehen. Laut eines Berichts des Fertiprotect-Netzwerks aus dem Jahr 2018, in welchen 1302 Patientinnen eingeschlossen waren, liegt bei der Gewebeentnahme eine Komplikationsrate von 0,2 % vor. In Zahlen entspricht dies drei Komplikationen mit einem Harnwegsinfekt und einem Hämatom in der abdominalen Wand als postoperative Komplikationen. Die dritte Komplikation wird in der Studie nicht beschrieben. (80) Dolmans et al. berichten bei 476 Eingriffen von keinen schwerwiegenden postoperativen Komplikationen. (81)

Eine schwere Komplikation und fünf leichte Komplikationen bei 140 Eingriffen wurden von Jadoul et al. beschrieben. Die schwere Komplikation war eine intraabdominelle Blutung, welche eine erneute Laparoskopie erforderte. Als leichte Komplikationen wurden erhöhte Temperatur, labiale Hämatome, ein Harnwegsinfekt, Darmreizung und psychischer Stress angeführt. (75)

Es existiert auch ein Bericht über einen Todesfall nach laparoskopischer Ovarieilektomie. Hierbei kam es bei einer 26-jährigen Patientin postoperativ bei bestehendem systemischem Lupus erythematoses zu einem Acute Respiratory

Distress Syndrome (ARDS). Am siebten postoperativen Tag verstarb die Patientin an einer Sepsis. (82)

Insgesamt finden schwere Komplikationen Schätzungen zufolge bei Entnahme und Retransplantation in unter 1 % der Fälle statt. Das allgemeine Risiko, sowohl bei Entnahme als auch bei Retransplantation mittels Laparoskopie, entspricht anderen laparoskopischen Eingriffen. (8)

In kinderchirurgischen Studien wie von Abir et al. kam es bei 42 Entnahmen bei Patientinnen im Alter von zwei bis 18 Jahren zu keiner Komplikation. (83)

Lima et al. berichteten bei 54 Entnahmen von einer Komplikation im Sinne einer transfusionspflichtigen postoperativen Anämie. In dieser Studie wird das Durchschnittsalter der Patientinnen mit 160,9 Monaten angegeben, was 13,4 Jahren entspricht. (84)

Es bleibt im Falle der beiden zuletzt genannten Studien aufgrund ihrer Größe jedoch fraglich, ob diese letztlich zu klein sind, um eine valide und repräsentative Aussage über Komplikationen zu treffen. Generell spiegeln diese Daten die Tatsache wider, dass ein operativer Eingriff stets mit gewissen Risiken verbunden ist, welche bei bestimmten Grunderkrankungen noch einmal erhöht sein können.

8.2.6. Konversionen

Im untersuchten Kollektiv kam es in 3 Fällen zu einer Konversion zur Laparotomie. In den zuvor angeführten kinderchirurgischen Studien von Abir et al. und Lima et al. sind keine Konversionen zu Laparotomien beschrieben. (83,84)

Die Notwendigkeit der Konversionen ergab sich zum einen aus den kombinierten Eingriffen und zum anderen aufgrund von Verwachsungen. Diese Tatsache zeigt jedoch weniger eine Limitation des Verfahrens im Speziellen als vielmehr der Laparoskopie im Allgemeinen auf. In Situationen, in welchen eine Konversion nicht sicher auszuschließen ist, bedarf es deswegen einer transparenten und empathischen Aufklärung diesbezüglich, um neben der rechtlichen Notwendigkeit einer übermäßigen Belastung der Patientin und deren Eltern entgegenzuwirken. Zudem sollte in Situationen, in denen die Konversion nur zur Durchführung der

Ovariektomie erfolgen würde, eine individuelle Abwägung von Risiken und Nutzen erfolgen.

8.2.7. Therapieverzögerung

Des Weiteren positiv herauszuheben ist der kurze stationäre Aufenthalt. Dieser betrug im Durchschnitt 2,34 Tage. Abgesehen von 3 Patientinnen mit 2 Laparotomien und einer Komplikation, bei welchen der stationäre Aufenthalt 5 Tage betrug, war die maximale stationäre Verweildauer 3 Tage. Betrachtet man hiervon gesondert nur die Patientinnen, welche laparoskopisch operiert wurden und postoperativ nicht direkt an das Universitätsklinikum transportiert wurden, ergibt sich ein stationärer Aufenthalt von durchschnittlich 2,18 Tagen. Wie schon zuvor erwähnt, liegt hier vor allem die Relevanz in der geringen Therapieverzögerung der hämato-onkologischen Therapie, da nach Entlassung oder Verlegung in der Regel ein zeitnahe Therapiebeginn möglich ist.

Es sei hier noch einmal hervorgehoben, dass die meisten Ovariektomien in diesem Kollektiv mit weiteren, vor der Therapie nötigen Eingriffen kombiniert wurden. Die ebenfalls eine Therapieverzögerung im Sinne einer Liegezeit auf der kinderchirurgischen Station mit sich bringen. Dieser Faktor kann bei der Indikationsstellung zugunsten der Ovariektomie bei dringendem hämato-onkologischem Therapiebeginn relevant sein. Im Falle einer deutlichen Therapieverzögerung müsste das gesamte Verfahren in seiner Praktikabilität sicherlich anders bewertet werden. Der Fakt, dass dies in der Regel nicht der Fall ist, ist auch ein Vorteil des Verfahrens gegenüber der Gewinnung von Oozyten. Diese nimmt ungefähr 2 Wochen in Anspruch (85) und ist bei präpubertären Patientinnen zudem nicht möglich. (65)

8.2.8. Kinderwunsch

Im Kollektiv dieser Studie verneinten alle Probandinnen einen aktuellen Kinderwunsch, Versuche schwanger zu werden sowie stattgehabte Schwangerschaften. Berichte von Schwangerschaften oder Geburten im Kollektiv

wären sicherlich interessant, jedoch im Kontext dieser Studie nicht von höchster Relevanz, da der Fokus auf den chirurgischen Aspekten der Gewebeentnahme liegt.

Bei postpubertären Mädchen und Frauen konnte die Wirksamkeit des Verfahrens bereits belegt werden. (75,86) Dass die Herbeiführung einer Schwangerschaft auch bei Patientinnen mit Ovariektomie im prämenstruellen Alter prinzipiell möglich ist, zeigen folgende Fallberichte:

Die erste Beschreibung einer Geburt nach Ovariektomie bei einer prämenstruellen Patientin stammt aus dem Jahr 2015. Der Patientin, bei der im Alter von 5 Jahren eine Sichelzellanämie diagnostiziert wurde, wurde im Juni 2001 laparoskopisch im Alter von 13 Jahren und 11 Monaten das rechte Ovar entfernt und kryokonserviert. Die Patientin hatte bis dahin keine Menstruationsblutung. Diese wurde im Alter von 15,5 Jahren mittels Hormonsubstitution induziert, da die Patientin eine primäre prämatüre Ovarialinsuffizienz zeigte. Die Retransplantation erfolgte im Mai 2011 laparoskopisch mittels des Da-Vinci-Operationssystems in zwei Schritten. Die Hormonwerte der Patientin zeigten 4 Monate nach Retransplantation prämenopausale Werte, nach 5 Monaten folgte die Menstruationsblutung. 2 Jahre nach Retransplantation wurde die Patientin spontan schwanger. Im November 2014 gebar sie einen gesunden Jungen. (47)

Ein weiterer Bericht stammt aus dem Jahr 2018. Hierbei erfolgte die Retransplantation 14 Jahre nach Gewinnung des Gewebes aufgrund einer Beta-Thalassämie bei einer damals 9-jährigen präpubertären Patientin. Die Schwangerschaft gelang bei dieser Patientin durch IVF, wobei die hierfür gewonnenen Oozyten dem retransplantierten Gewebe entstammten. (87)

Wichtig zu erwähnen ist, dass weitere Berichte zur Herbeiführung einer Schwangerschaft bei kinderchirurgischen Patientinnen sowie Berichte zu Retransplantationen von präpubertär gewonnenem Gewebe in Deutschland in der Literatur nicht beschrieben sind (Stand Mai 2023).

Auch bezüglich der Themen Kinderwunsch, Fertilität und Schwangerschaften wäre eine prospektive Kohortenstudie im Rahmen einer Anbindung an ein Fertilitätszentrum eine geeignete Methode. Denn die Datengewinnung und Untersuchung verschiedener Aspekte könnte durchaus einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen. Durch solche Studien könnte auch die Effektivität des Verfahrens

im Hinblick auf die Herbeiführung einer Schwangerschaft bei Patientinnen bewertet werden, die bei der Gewebeentnahme prämenstruell waren. Bei diesen Patientinnen ist die Datenlage noch sehr gering.

8.2.9. Gefahr der Einbringung maligner Zellen

Ein wichtiger diagnostischer Schritt vor Retransplantation ist die histologische Untersuchung des ovariellen Gewebes auf Kontamination mit malignen Zellen, um deren Implantation zu vermeiden. Wie schon in der Einleitung dargelegt, besitzen verschiedene Erkrankungen diesbezüglich ein unterschiedliches Risiko. Mit einem hohen Risiko sind beispielsweise Leukämien, aber auch Neuroblastome behaftet. In dieser Studie waren insgesamt 7 Patientinnen mit einer Leukämie und eine Patientin mit einem Neuroblastom vertreten.

Nichtsdestotrotz sind Retransplantationen und Schwangerschaften nach Ovarteilresektionen bei Leukämien beschrieben. Hierbei befanden sich die Patientinnen zum Zeitpunkt der Entnahme jedoch in kompletter Remission und das Gewebe wurde vor der Retransplantation einer ausgedehnten Diagnostik unterzogen. (58,59) Auch gelang es Soares et al. Follikel aus mit Leukämiezellen kontaminiertem ovariellen Gewebe zu isolieren und zu waschen, sodass hiernach keine malignen Zellen mehr nachweisbar waren. (88)

In solchen Konstellationen, in welchen das Verfahren noch als experimentell anzusehen ist, kommt der präventive Charakter des Verfahrens zum Vorschein. Denn es kann gut sein, dass das Gewebe erst eine längere Zeit nach Gewinnung zur Fortpflanzung eingesetzt werden muss. Es bleibt so gesehen völlig offen, ob bis zu diesem Zeitpunkt neue Methoden zur sicheren Verwendung entwickelt werden und Anwendung finden. Angesichts eines möglichen wissenschaftlichen Fortschritts erscheint eine Ovarteilresektion auch in Situationen sinnvoll, in welchen eine Retransplantation nach aktuellem Forschungsstand als problematisch gilt. An dieser Stelle seien drei in Erforschung befindliche Techniken genannt: die Xenotransplantation, bei welcher in einer anderen Spezies Oozyten nach Transplantation heranreifen, um diese nach Entnahme mittels In-vitro-Maturation (IVM) auszureifen und reproduktionsmedizinisch zu nutzen; das In-vitro-Growth (IVG), bei welchem Oozyten im ovariellen Gewebe oder im Follikel in-vitro

heranreifen mit anschließender IVM; und das artifizielle Ovar, bei welchem Primordialfollikeln eingebettet in eine Matrix retransplantiert werden. Diese drei Methoden haben die Gemeinsamkeit, dass sie in Situationen als Therapie in Frage kommen könnten, wenn eine Retransplantation aufgrund möglicher Gewebekontamination mit malignen Zellen zu gefährlich erscheint. Aktuell finden diese Verfahren noch keine klinische Anwendung. (89)

Weitere Forschung zu diesen Techniken, sicherer Diagnostik und Waschungstechniken im Hinblick auf Gewebe von präpubertären Patientinnen wäre sicherlich sinnvoll, damit möglichst wenige Grunderkrankungen ein Ausschlusskriterium für ein fertilitätsprotektives Verfahren darstellen.

8.2.10. Pubertätsinduktion

Neben der Herbeiführung einer Schwangerschaft ist eine weitere denkbare Anwendung des kryokonservierten Gewebes die Pubertätsinduktion bei Patientinnen im entsprechenden Alter, die an einer Ovarialinsuffizienz leiden. Dass dies prinzipiell möglich ist, zeigen mehrere Fallberichte. (90,91)

Gleichwohl wird dieses Verfahren durchaus kritisch gesehen. Zum einen wird argumentiert, dass das ovarielle Gewebe der Patientinnen nur begrenzt verfügbar sei und ausschließlich dem Zwecke des Fertilitätserhalts dienen solle. Denn im Gegensatz hierzu sei eine Pubertätsinduktion auch über hormonelle Substitution möglich. Auch wird die Sinnhaftigkeit des Verfahrens in Frage gestellt, wenn das Gewebe nicht die nötige Zeit für eine Pubertätsinduktion funktionsfähig bleibe und in Folge hieraus letztlich doch hormonell substituiert werden müsste. (92) Es wird zum anderen kritisch gesehen, da durch eine hypergonadotrope Situation eine mögliche übermäßige Östrogenproduktion stattfinden könnte. Dies hätte negative Effekten wie vorzeitiger Arrest des Wachstums, übermäßiger Gewichtszunahme und hierdurch potenzieller psychischer Belastung. Demgegenüber stünde eine gezielt steuerbare, exogene hormonelle Substitution. (93)

8.2.11. Kostenübernahme

Eine der befragten Patientinnen gab an, über eine Retransplantation nachzudenken, was auch den Aufbewahrungskosten des Gewebes geschuldet sei. Änderungen dieser Kostenproblematik ergaben sich mit dem „Terminservice- und Versorgungsgesetz“ vom 10. Mai 2019. Der neue § 27a Absatz 4 spricht nun auch Versicherten den Anspruch auf fertilitätsprotektive Maßnahmen vor gonadotoxischer Therapie zu. (94)

Bis dahin waren Ovarteilresektionen und die anschließende Kryokonservierung keine Kassenleistung und mussten von den Patientinnen beziehungsweise deren Familien selbst gezahlt werden. Eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse war wie beim Kollektiv dieser Studie möglich, wenn die Operation mit einem weiteren Eingriff, beispielsweise der Implantation eines zentralen Zugangs, einer Knochenmarksbiopsie, einer Lymphknotenexstirpation etc. kombiniert wurde. Nichtsdestotrotz mussten die Kosten für das Einfrieren und die Lagerung des Gewebes von den Patientinnen bzw. deren Eltern getragen werden. Diese beliefen sich auf initial ca. 400 € bis 800 € und auf 300 € in den folgenden Jahren. (95,96) Im Rahmen der privaten Krankenversicherung wurden Einzelfallentscheidungen bezüglich der Kostenübernahme durchgeführt. (97)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) bestätigte im Dezember 2020 den Anspruch auf Fertilitätsprotektion vor gonadotoxischer Therapie bei volljährigen Patientinnen. (98) In einer Pressemitteilung vom 18. August 2022 gab der GBA darüber hinaus den Beschluss zur Kostenübernahme der Ovarteilresektion zur Kryokonservierung für alle Patientinnen mit bereits stattgehabter Regelblutung bekannt (99)

Es bleibt offen, ob es zukünftig Veränderungen hinsichtlich der Kostenübernahme gibt. Da die Kryokonservierung von Ovarialgewebe bei prämenstruellen Patientinnen vom GBA noch als experimentell angesehen wird (Stand August 2022), werden die Kosten hierfür aktuell nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. (99) Da das Verfahren bei prämenstruellen Patientinnen bei systemischer Therapie die einzige Möglichkeit der Fertilitätsprotektion darstellt (8,9), könnte dieser Zustand eine finanzielle Mehrbelastung der betroffenen Familien darstellen oder sogar dazu führen, sich aus finanziellen Gründen gegen das Verfahren zu entscheiden. Dies ist

aufgrund einer möglicherweise irreversiblen ovariellen Schädigung problematisch. Abhilfe könnte in dieser Situation weitere Evidenz schaffen, welche die Effektivität des Verfahrens bei prämenstruellen Patientinnen belegt.

8.2.12. Zufriedenheit

Die in dieser Studie gezeigte große Zufriedenheit mit dem Verfahren im Allgemeinen sowie mit den Operationsnarben und der Konfiguration des Bauchnabels sei hervorgehoben. Dies lässt sich zum einen aus der Tatsache folgern, dass sich alle Befragten erneut für das Verfahren entscheiden würden, zum anderen durch die insgesamt positive Bewertung der Operationsnarben und der postoperativen Konfiguration des Bauchnabels. Folglich kann daraus geschlossen werden, dass die Ovarteilresektionen zu keiner maßgeblichen zusätzlichen Traumatisierung oder zu Spätfolgen durch entstehend empfundene Narben führen.

8.2.13. Steigende Relevanz

Dass das Thema Fertilitätsprotektion im Kinder- und Jugendalter auch in Zukunft von Relevanz sein wird, lässt sich anhand mehrerer Aspekte festmachen.

Zum einen zeigen sich durch den medizinischen Fortschritt statistisch steigende Überlebenschancen bei onkologischen Erkrankungen im Kinder- und Jugendalter. (6) Diese Gruppe ist mit insgesamt 31 Patientinnen im Kollektiv vertreten.

Zum anderen sind im Kollektiv dieser Studie insgesamt 8 Patientinnen mit einer Hämoglobinopathie vertreten, welche eine gonadotoxische Stammzelltransplantation erhalten haben. Durch Flucht- und Migrationsbewegungen aus Gegenden mit höherer Prävalenz von Hämoglobinopathien ist ein Anstieg in Deutschland zu erwarten. (13) Aufgrund dieser Faktoren dürfte zukünftig ein steigender Bedarf an Fertilitätsprotektion bestehen.

9. Schlussfolgerung

Aus den zuvor dargelegten und diskutierten Informationen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen.

Die Gewebeentnahme bei Ovarteilresektion zur Kryoasservierung ist ein komplikationsarmer, meistens unproblematischer und wenig zeitintensiver Eingriff, welcher retrospektiv von allen eingeschlossenen Patientinnen positiv bewertet wurde.

In Bezug auf präpubertäre Patientinnen stellt sich dieses Verfahren, wenngleich hier noch als experimentell angesehen, bei systemischer Therapie als alternativlos dar. Es gilt zu bedenken, dass im Vergleich zu erwachsenen Frauen die Studienlage zu präpubertären Patientinnen bezüglich des fertilitätsprotektiven Erfolgs noch sehr klein ist, an welchem das Verfahren letztlich gemessen werden muss. Die hier dargelegten Daten geben nur eine Aussage über die Unbedenklichkeit des Teilaspekts der Gewebeentnahme.

Aufgrund des mutmaßlichen, zukünftig steigenden Bedarfs an Fertilitätsprotektion ist von einem wachsenden Stellenwert von Ovarteilresektionen zur Kryoasservierung auszugehen.

Die durch die Daten dieser Studie gestützte Unbedenklichkeit des Verfahrens lässt den Schluss zu, dass eine Ovarteilresektion zur Kryoasservierung in einer Situation vor gonaotoxischer Therapie chirurgisch sicher und sinnvoll ist.

10. Anhang

10.1. Fragebogen

Fragebogen

Frauenklinik

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Telefon: 09131 85-36186
Fax: 09131 85-33545
E-Mail: fk-endo@uk-erlangen.de
Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen

Klinik für Kinderchirurgie und Kinderorthopädie

Chefarzt: PD Dr. Christian Knorr
Steinmetzstraße 1-3, 93049 Regensburg
Telefon: 0941 369-5301
Telefax: 0941 369-5305
kinderchirurgie@barmherzige-regensburg.de
www.barmherzige-regensburg.de

Allgemeine Daten

Familienstand: alleinstehend in Partnerschaft verheiratet

Schulabschluss/ Beruf: _____

Sind Sie derzeit berufstätig? ja, Vollzeit Teilzeit mit _____ Stunden nein

Liegt eine Erwerbsminderung vor? ja, um _____ Prozent nein

Nehmen Sie aktuell regelmäßig Medikamente ein? Nein Ja (Bitte Namen und Dosis angeben)

Haben Sie Allergien? Nein Ja

Diagnosen

Diagnose: _____

Diagnosejahr: _____

Therapiestudie: _____

Operation: Nein Ja

(Wann und was wurde operiert; Wo fand die Operation statt (Name der Klinik))

Chemotherapie: Nein Ja

(Wann und was haben Sie erhalten; Wo wurde die Chemotherapie durchgeführt (Name der Klinik))

Universitätsklinikum Erlangen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Aufsichtsrat (Vorsitzender):
Staatsminister Dr. L. Spaenle
Telefon: +49 9131 85-0
www.uk-erlangen.de Ver.1/15

Information: 09131 85-33553
Kreißaal: 09131 85-34900
Koordination: 09131 85-33500
(bis 16.00 Uhr)
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

CCC Comprehensive
Cancer
Center 
Erlangen-EMN
Europäische Metropolregion Nürnberg

FAU
FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG
MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Bestrahlung: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
(Wann und wo wurden Sie bestrahlt (Name der Klinik) _____)	
Wurde bei Ihnen eine weitere Krebserkrankung oder ein Rückfall diagnostiziert? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	
Diagnosejahr/Diagnose: _____	
Welche Behandlung ist erfolgt? _____	
Zum Eingriff Ovarientnahme zur Kryoasservierung	
Operationstechnik: <input type="checkbox"/> Laparoskopisch („Bauchspiegelung“); <input type="checkbox"/> Laparotomie („offen“)	
Auftreten von Beschwerden nach der Operation	
Direkt postoperativ (Tag 1 - 7)	
Schmerzen:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intensität (Skala 0 - 10: 0 - kein Schmerz; 10 - sehr starker Schmerz): _____ ▪ Dauer (Tage): _____ ▪ Lokalisation (z.B. Unterbauch, Schulter): _____ ▪ Ruhe- oder Bewegungsschmerz: _____
Miktionsbeschwerden (z.B. Harnverhalt, Brennen oder Schmerzen beim Wasserlassen usw.):	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <ul style="list-style-type: none"> ▪ Was? _____ ▪ Dauer (Tage): _____
Wundkomplikationen:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja (bitte Lokalisation und Dauer der Beschwerden) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachblutung? _____ ▪ Infektion (Entzündung)? _____ ▪ Wundheilungsstörung? _____ ▪ Sonstiges? _____
Hat der Kostenaufbau gut geklappt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein; bitte Beschwerden nennen: _____ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trat bei Ihnen Erbrechen auf (wie oft/ wie lang)? _____ Ab wann Vollkost: _____ Tag nach Operation
Sonstige Beschwerden?	Bitte beschreiben: _____

Spät- / Langzeitkomplikationen oder Beschwerden	
Schmerzen:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intensität (Skala 0 - 10: 0 - kein Schmerz; 10 - sehr starker Schmerz): _____ ▪ Dauer (Tage): _____ ▪ Lokalisation (z.B. Unterbauch, Schulter): _____ ▪ Ruhe- oder Bewegungsschmerz: _____ ▪ Bei Belastung/ beim Sport? _____
Wundkomplikationen:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja (bitte Lokalisation und Dauer der Beschwerden): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektion (Entzündung)? _____ ▪ Wundheilungsstörung? _____ ▪ Auffällige Narbenbildung (z.B. Keloid)? Wenn ja, bitte Beschreibung und Lokalisation: _____ ▪ Hernien (Brüche im Bereich der Narben)? _____ ▪ Sonstiges? _____
Weitere / sonstige neu aufgetretene Beschwerden nach der Operation:	Häufigkeit/ Zeitpunkt; <i>wenn möglich nicht im direkten Zusammenhang mit der hämato/onkologischen Therapie:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erbrechen: _____ ▪ Beschwerden mit dem Stuhlgang (Stuhlverhalt/ Obstipation/ Durchfall): _____ ▪ Miktionsbeschwerden: _____ ▪ Sonstige Beschwerden: _____
Narbenakzeptanz/ kosmetisches Empfinden	
Wie sind Sie insgesamt mit den Narben zufrieden?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skala 0 – 10 (0 – sehr schön, sehr gut; 10: sehr hässlich, sehr schlecht): _____ ▪ Anmerkung: _____
Wie sind Sie mit der postoperativen Konfiguration Ihres <u>Nabels</u> zufrieden?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Skala 0 – 10 (0 – sehr schön, sehr gut; 10: sehr hässlich, sehr schlecht): _____ ▪ Anmerkung: _____
Re-Operationen	
Sind bei Ihnen aufgrund von Komplikationen nach der Ovariektomie Re-Operationen durchgeführt worden?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <ul style="list-style-type: none"> ▪ Welche? _____ ▪ Grund: _____

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Operationstechnik (z.B. Laparoskopie – „Bauchspiegelung“ – oder Laparotomie): _____ ▪ Befund: _____ ▪ Wo (Name der Klinik) und wann? _____ ▪ Wären Sie damit einverstanden, wenn wir die Befunde aus o.g. Klinik anfordern würden? _____
Pubertät, Fruchtbarkeit und Kinderwunsch	
Gab es bei Ihnen Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Wenn ja, welche Auffälligkeiten traten auf? _____
Wurden zur Pubertätsentwicklung Hormone eingesetzt?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Wenn ja, welche(s) Hormonpräparat(e)? _____
Hatten Sie vor der onkologischen Behandlung Ihrer Erkrankung eine Regelblutung?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
Wenn ja, wann war Ihre erste Regelblutung (Menarche)?	_____ Alter _____ (Monat/Jahr)
Blieb Ihre Regelblutung nach der onkologischen Behandlung aus?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, sie bleibt seit __.____ aus <input type="checkbox"/> Ja, sie blieb vorübergehend aus: Von __.____ bis __.____
Kommen Ihre Regelblutungen aktuell in regelmäßigen Abständen?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Spontan <input type="checkbox"/> unter „Pille“ <input type="checkbox"/> unter „Hormonpräparat“ _____ / _____ (Abstand der Blutungen/Dauer der Blutungen)
Blutungsstärke?	<input type="checkbox"/> schwach <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark

<p>Treten bei Ihnen Zwischenblutungen auf?</p>	<p><input type="checkbox"/> Nein</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p>
<p>Sind bei Ihnen <u>vor</u> der onkologischen Behandlung Hormonwerte bestimmt worden?</p>	<p><input type="checkbox"/> Nein</p> <p><input type="checkbox"/> Ja _____ (Wer hat die Werte bestimmt. Bitte Name/Adresse eintragen)</p> <p>Wenn zur Hand bitte Werte eintragen:</p> <p>AMH: _____; Östrogen: _____;</p> <p>Progesteron: _____ FSH: _____; LH: _____</p> <p>Sonstiges: _____</p>
<p>Sind bei Ihnen <u>nach</u> der onkologischen Behandlung Hormonwerte bestimmt worden?</p>	<p><input type="checkbox"/> Nein</p> <p><input type="checkbox"/> Ja _____ (Wer hat die Werte bestimmt. Bitte Name/Adresse eintragen)</p> <p>Wenn zur Hand bitte Werte eintragen:</p> <p>AMH: _____; Östrogen: _____;</p> <p>Progesteron: _____ FSH: _____; LH: _____</p> <p>Sonstiges: _____</p>
<p>Nehmen Sie aktuell die „Pille“ bzw. Hormonpräparate?</p>	<p><input type="checkbox"/> Nein</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p><input type="checkbox"/> zur Verhütung</p> <p><input type="checkbox"/> wegen Ausbleiben der Regelblutung</p> <p><input type="checkbox"/> wegen Blutungsstörungen</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>(Bitte geben Sie den/die Namen des Präparates an)</p>
<p>Haben oder hatten Sie seit der onkologischen Behandlung Wechseljahrsbeschwerden (z.B. Hitzewallungen oder nächtliche Schweißausbrüche)?</p>	<p><input type="checkbox"/> Nein</p> <p><input type="checkbox"/> Ja, seit _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ja, von _____ bis _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

	_____ (Bitte geben Sie die Beschwerden an)			
Waren Sie bereits einmal schwanger?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, vor der onkologischen Therapie _____(Anzahl) <input type="checkbox"/> Ja, nach der onkologischen Therapie _____(Anzahl)			
Wie ist die Schwangerschaft bzw. Schwangerschaften entstanden?	<input type="checkbox"/> Spontan <input type="checkbox"/> nach Hormonbehandlung <input type="checkbox"/> nach künstlicher Befruchtung			
Ausgang der Schwangerschaft(en)				
Jahr	Geschlecht	Geburtsmodus (Spontan/Kaiserschnitt)	Schwangerschaftswoche	Komplikationen
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
Hatten Sie jemals eine Fehlgeburt?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja _____ (Anzahl) _____ (Jahr/ Schwangerschaftswoche/Besonderheiten)			
Hatten Sie jemals einen Schwangerschaftsabbruch?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja _____(Anzahl/Jahr)			
Besteht bei Ihnen aktuell Kinderwunsch?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, aktuell <input type="checkbox"/> Ja, später einmal			
Haben Sie bisher versucht schwanger zu werden?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Falls ja, in welchem Zeitraum haben Sie versucht schwanger zu werden? _____ bis _____ Wie häufig hatten Sie in dieser Zeit pro Monat sexuellen Verkehr? <input type="checkbox"/> Weniger als 1 mal /Monat _____ mal / Monat			

<p>Warum wurde Ihr Kinderwunsch nach der onkologischen Therapie bisher nicht realisiert? (Mehrfachauswahl möglich)</p>	<p><input type="checkbox"/> Ich fühle mich noch zu jung</p> <p><input type="checkbox"/> Bisher hat es noch nicht geklappt</p> <p><input type="checkbox"/> Partner</p> <p><input type="checkbox"/> Berufliche Gründe</p> <p><input type="checkbox"/> Finanzielle Gründe</p> <p><input type="checkbox"/> Angst, die onkologische Erkrankung könnte wieder ausbrechen</p> <p><input type="checkbox"/> Angst, das Kind, könnte die Erkrankung auch bekommen</p> <p><input type="checkbox"/> genetische Veranlagungen bzw. Veränderungen bekannt _____ (bitte benennen)</p> <p><input type="checkbox"/> Nachgewiesene Unfruchtbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> _____ (sonstiges)</p>
<p>Haben Sie je einen Test auf Eierstockfunktion (Fruchtbarkeitsuntersuchung) durchführen lassen?</p>	<p><input type="checkbox"/> Nein</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p>_____ (Was wurde abgeklärt?)</p>
<p>Falls ja, welches Ergebnis wurde festgestellt (Mehrfachauswahl möglich)</p>	<p><input type="checkbox"/> Unauffällig</p> <p><input type="checkbox"/> Hormonelle Störungen Welche? _____</p> <p><input type="checkbox"/> Eileiter sind nicht durchgängig</p> <p><input type="checkbox"/> Anderes Ergebnis Welches? _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ich kenne das Ergebnis nicht</p>
<p>Haben Sie Methoden der künstlichen Befruchtung in Anspruch genommen?</p>	<p><input type="checkbox"/> Nein</p> <p><input type="checkbox"/> Ja, Hormonbehandlung: im Jahr _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ja, in-vitro-Fertilisation: im Jahr _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ja, intrazytoplasmatische Spermieninjektion: im Jahr _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ja, andere Methode: _____ im Jahr _____</p> <p>Bitte geben Sie den Grund für die Inanspruchnahme der künstlichen Befruchtung an:</p>

Haben oder hatten Sie eine Erkrankung, die mit Unfruchtbarkeit einhergehen kann?	<input type="checkbox"/> Zuckerkrankheit <input type="checkbox"/> Hormonstörung (z.B. PCO-Syndrom) falls ja, welche? _____ <input type="checkbox"/> Langjähriger, starker Alkoholkonsum <input type="checkbox"/> Langjähriger, starker Nikotinkonsum <input type="checkbox"/> Andere Erkrankungen: _____
Ovarialgewebe	
Haben Sie schon über eine Retransplantation des Ovarialgewebes nachgedacht?	<input type="checkbox"/> Ja _____ (Grund) <input type="checkbox"/> Nein _____ (Grund)
Würden Sie sich aktuell erneut für ein Kryokonservierung von Ovarialgewebe entscheiden?	<input type="checkbox"/> Ja _____ (Grund) <input type="checkbox"/> Nein _____ (Grund)
Wünschen Sie die weitere Aufbewahrung des Gewebes?	<input type="checkbox"/> Ja _____ (Grund) <input type="checkbox"/> Nein _____ (Grund)

Vielen herzlichen Dank für das Beantworten der Fragen. Wir bitten Sie den Fragebogen im beiliegenden, vorfrankierten Rückumschlag an uns zurückzusenden!

Ihr Team der Studie

Laura Lotz; Louisa Hofbeck; Prof. Dr. Ralf Dittrich; Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
 Patricia Reis Barbosa; Laurits Hardenberg; PD Dr. Christian Knorr

Kontaktdaten

Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken
 Frauenklinik
 des Universitätsklinikums Erlangen
 Universitätsstraße 21/23
 D-91054 Erlangen
 Telefon: 09131 85-33524
 E-Mail: fk-uff@uk-erlangen.de

10.2. Einwilligungserklärung



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



Klinik für Kinderchirurgie und Kinderorthopädie

Chefarzt: PD Dr. Christian Knorr
Steinmetzstraße 1-3, 93049 Regensburg
Telefon: 0941 369-5301
Telefax: 0941 369-5305
kinderchirurgie@barmherzige-regensburg.de
www.barmherzige-regensburg.de

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an wissenschaftlicher Studie

Sehr geehrte Frau / sehr geehrte Eltern _____

hiermit bitten wir Sie um Ihr Einverständnis zur wissenschaftlichen Verwendung Ihrer personenbezogenen Daten, wie sie Ihnen in der Probandeninformation näher erläutert worden ist (bitte ankreuzen):

- Das Ausfüllen/ das Beantworten eines Fragebogens
- Die Analyse Ihrer Krankenakte

Laparoskopische Ovariektomie zur Fertilitätsprotektion bei Mädchen unter gonadotoxischer Therapie

Ansprechpartner:
Patricia Reis Barbosa
Laurits Hardenberg
PD Dr. Christian Knorr
Steinmetzstraße 1-3
93049 Regensburg
Telefon: 0941/369-5301
patricia.reisbarbosa@barmherzige-regensburg.de

Allgemeines

Ich bin durch den Studienarzt über den Zweck, den Ablauf, die Bedeutung der klinischen Studie sowie die Vorteile und Risiken, die damit verbunden sein können, mündlich aufgeklärt worden.

Die schriftliche Probandeninformation habe ich gelesen. Alle meine Fragen sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt bekommen. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen.

Meine folgenden Erklärungen reichen nur so weit, wie mir dies im Rahmen der schriftlichen Probandeninformation bzw. in der mündlichen Erläuterung näher dargelegt wurde.

11. Literaturverzeichnis

1. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. Annual Report 2018 (1980-2017).
2. Leiss U, Di Gallo A. Psychosoziale Versorgung. In: Niemeyer C, Eggert A, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. p. 225–30.
3. Timmermann B, Dieckmann K. Strahlentherapie. In: Niemeyer C, Eggert A, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 199–209.
4. Rössig C, Langebrake C, Burdach S. Medikamentöse Therapie. In: Niemeyer C, Eggert A, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. p. 175–85.
5. Freissmuth M. Nebenwirkungen einer zytotoxischen Therapie. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. Pharmakologie und Toxikologie, Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie; 2020. p. 912–5.
6. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editor. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin. 154 p.
7. Dittrich R, Lotz L. Methoden der Fertilitätsprotektion bei Mädchen und Frauen. In: Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No.015/082); 2017. p. 66–108.
8. Lotz L, Dittrich R, Hoffmann I, Beckmann MW. Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy. Clin Med Insights Reprod Health. 2019;131179558119867357. doi:10.1177/1179558119867357 Cited in: PubMed; PMID 31431803.
9. von Wolff M, Seitz S. Fertilitätserhalt bei gonadotoxischen Therapien. Forum. 2017;32(2):126–33. doi:10.1007/s12312-017-0218-x
10. Gramer G, Hauck F, Lobitz S, Sommerburg O, Speckmann C, Hoffmann GF. Neugeborenencreening 2020. Monatsschr Kinderheilkd. 2017;165(3):216–25. doi:10.1007/s00112-016-0233-5

11. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010;376(9757):2018–31. doi:10.1016/S0140-6736(10)61029-X
12. Kohne E, Kleihauer E. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(5):65–71. doi:10.3238/arztebl.2010.0065 Cited in: PubMed; PMID 20186311.
13. Zur B. Zunahme genetisch determinierter Anämien durch Migration in Deutschland [Increase in genetically determined anemia as a result of migration in Germany]. *Internist (Berl)*. 2016;57(5):444–51. doi:10.1007/s00108-016-0030-1 Cited in: PubMed; PMID 26899228.
14. Yoshimi A, Strahm B. Aplastische Anämie [Internet]: www.kinderkrebsinfo.de. 2017 [updated 2017 Feb 28]; [22 p.]. Available from: https://www.kinderblutkrankheiten.de/sites/kinderkrebsinfo/kinderblutkrankheiten/content/e97222/e179061/e184212/e186800/Aplastische_Anmien.pdf
15. Rageul J, Kim H. Fanconi anemia and the underlying causes of genomic instability. *Environ Mol Mutagen*. 2020. doi:10.1002/em.22358 Cited in: PubMed; PMID 31983075.
16. von Wolff M. Ursachen der Gonadotoxizität bei Frauen. In: Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No.015/082); 2017. p. 45–8.
17. Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction*. 2012;144(2):153–63. doi:10.1530/REP-12-0121 Cited in: PubMed; PMID 22653316.
18. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):525–35. doi:10.1093/humupd/dms022 Cited in: PubMed; PMID 22647504.
19. Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol*. 2016;12(20):2333–44. doi:10.2217/fo-2016-0176 Cited in: PubMed; PMID 27402553.
20. Meiorow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, Raanani H, Levron J, Fridman E. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum*

- Reprod. 2007;22(6):1626–33. doi:10.1093/humrep/dem027 Cited in: PubMed; PMID 17324957.
21. Seegenschmiedt M. Nebenwirkungen. In: Wannemacher M, Wenz F, Debus J, editors. Strahlentherapie. Berlin: Springer; 2013. p. 287–350.
 22. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1991;21(1):109–22. doi:10.1016/0360-3016(91)90171-Y
 23. Stöver I. Praxismanual Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. 428 p.
 24. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18(1):117–21. doi:10.1093/humrep/deg016 Cited in: PubMed; PMID 12525451.
 25. Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):738–44. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.11.038 Cited in: PubMed; PMID 15936554.
 26. Dittrich R, Micke O, Riesenbeck D. Gonadotoxizität durch Strahlentherapie. In: Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No.015/082); 2017. p. 49–52.
 27. World Health Organization. Infertility definitions and terminology [Internet] [cited 2019 May 3]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>
 28. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2677–85. doi:10.1200/JCO.2008.20.1541 Cited in: PubMed; PMID 19364965.
 29. Rendtorff R, Hohmann C, Reinmuth S, Müller A, Dittrich R, Beyer M, Wickmann L, Keil T, Henze G, Borgmann-Staudt A. Hormone and Sperm Analyses after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence. *Klin Padiatr*.

- 2010;222(3):145–9. doi:10.1055/s-0030-1249658 Cited in: PubMed; PMID 20514617.
30. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, Holter W, Ehlert K, Keslova P, Lawitschka A, Jarisch A, Strauss G. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):271–6. doi:10.1038/bmt.2011.78 Cited in: PubMed; PMID 21478918.
 31. Chachamovich JR, Chachamovich E, Ezer H, Fleck MP, Knauth D, Passos EP. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2010;31(2):101–10. doi:10.3109/0167482X.2010.481337 Cited in: PubMed; PMID 20443659.
 32. Luk BH-K, Loke AY. The Impact of Infertility on the Psychological Well-Being, Marital Relationships, Sexual Relationships, and Quality of Life of Couples: A Systematic Review. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(6):610–25. doi:10.1080/0092623X.2014.958789 Cited in: PubMed; PMID 25211377.
 33. Balcerek M, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Borgmann-Staudt A. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(7):126–31. doi:10.3238/arztebl.2012.0126 Cited in: PubMed; PMID 22427790.
 34. Li A, Pasternak M, Duke C, Johnson J v., Leung K, Cohen MG, Pal L. The Effect of Practitioner Education on Fertility Preservation Awareness, Perception, and Clinical Practice [27]. *Obstetrics & Gynecology.* 2015;1258S-9S. doi:10.1097/01.AOG.0000463551.09212.e2
 35. Breckwoldt M. Geschlechtsspezifische Funktionen und ihre Störungen. In: Breckwoldt M, editor. *Gynäkologie und Geburtshilfe, 117 Tabellen.* Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2008. p. 51–83.
 36. Leidenberger F, editor. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte: Mit 107 Tabellen.* 4th ed. Heidelberg: Springer; 2009. XII, 778 Seiten.
 37. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EMA, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, Gaarenstroom KN, Mourits MJE, Verheijen RHM, van Dorst EBL, van der Putten H, van der Velden K, Boonstra H, Aaronson NK. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk

- women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3576–82. doi:10.1200/JCO.2005.05.1896 Cited in: PubMed; PMID 16877724.
38. Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace WHB. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(7):556–67. doi:10.1016/S2213-8587(15)00039-X
 39. Balduzzi A, Dalle J-H, Jahnukainen K, Wolff M v., Lucchini G, Ifversen M, Macklon KT, Poirot C, Diesch T, Jarisch A, Bresters D, Yaniv I, Gibson B, Willasch AM, Fadini R, Ferrari L, Lawitschka A, Ahler A, Sanger N, Corbacioglu S, Ansari M, Moffat R, Dalissier A, Beohou E, Sedlacek P, Lankester A, Heredia Rubio CD de, Vettenranta K, Wachowiak J, Yesilipek A, Trigo E, Klingebiel T, Peters C, Bader P. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(10):1406–15. doi:10.1038/bmt.2017.147 Cited in: PubMed; PMID 28737775.
 40. von Wolff M. Transplantation von Ovargewebe. In: von Wolff M, Nawroth F, editors. *Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen*. Kiel; 2020. p. 261–73.
 41. Dittrich R, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Ovartransposition vor Radiatio und Ovartransplantation nach Kryokonservierung. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2017;15(4):281–6. doi:10.1007/s10304-017-0140-4
 42. von Wolff M, Liebenthron J. Entnahme von Ovargewebe. In: von Wolff M, Nawroth F, editors. *Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen*. Kiel; 2020. p. 239–51.
 43. Woodruff TK. The Oncofertility Consortium--addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(8):466–75. doi:10.1038/nrclinonc.2010.81 Cited in: PubMed; PMID 20498666.
 44. Sänger N, Jarisch A, Ochsendorf F, Klingebiel T, Liebenthron J, Kliesch S, Wolff M v. Fertilitätserhalt bei präpubertären und pubertären Kindern und

- Jugendlichen [Fertility Preservation in Prepubertal und Pubertal Children and Adolescents]. *Klin Padiatr.* 2018. doi:10.1055/s-0044-100396 Cited in: PubMed; PMID 29421840.
45. Poirot CJ, Martelli H, Genestie C, Golmard J-L, Valteau-Couanet D, Helardot P, Pacquement H, Sauvat F, Tabone M-D, Philippe-Chomette P, Esperou H, Baruchel A, Brugieres L. Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(1):74–8. doi:10.1002/pbc.21027 Cited in: PubMed; PMID 16977608.
 46. Jensen AK, Rechnitzer C, Macklon KT, Ifversen MRS, Birkebæk N, Clausen N, Sørensen K, Fedder J, Ernst E, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development. *Hum Reprod.* 2017;32(1):154–64. doi:10.1093/humrep/dew273 Cited in: PubMed; PMID 27816923.
 47. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, Delbaere A, Devreker F, Ferster A. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod.* 2015;30(9):2107–9. doi:10.1093/humrep/dev128 Cited in: PubMed; PMID 26062556.
 48. 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(9443):1405–10. doi:10.1016/S0140-6736(04)17222-X Cited in: PubMed; PMID 15488215.
 49. Müller A, Keller K, Wacker J, Dittrich R, Keck G, Montag M, van der Ven H, Wachter D, Beckmann MW, Distler W. Retransplantation of cryopreserved ovarian tissue: the first live birth in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(1-2):8–13. doi:10.3238/arztebl.2012.0008 Cited in: PubMed; PMID 22282711.
 50. Beckmann MW, Lotz L, Toth B, Baston-Büst DM, Fehm T, Frambach T, Germeyer A, Goeckenjan M, Häberlin F, Henes M, Hirchenhain J, Hübner S, Korell M, Krüssel J-S, Müller A, Reinsberg J, Schwab R, Seitz S, Sütterlin M, van der Ven H, van der Ven K, Winkler-Crepaz K, Wimberger P, Wolff M v., Liebenthron J, Dittrich R. Concept Paper on the Technique of Cryopreservation, Removal and Transplantation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation. *Geburtsh Frauenheilk.* 2019;79(1):53–62. doi:10.1055/a-0664-8619 Cited in: PubMed; PMID 30686834.

51. Liebenthron J. Transport, Kryokonservierung und Lagerung von Ovargewebe. In: von Wolff M, Nawroth F, editors. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. Kiel; 2020. p. 252–60.
52. Isachenko E, Isachenko V, Nawroth F, Rahimi G, Weiss JM. Effect of long-term exposure at suprazero temperatures on activity and viability of human ovarian cortex. *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1556–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.068 Cited in: PubMed; PMID 19022429.
53. Herraiz S, Diaz-Garcia C, Pellicer A. Ovarian Tissue Cryopreservation: Slow Freezing. In: Suzuki N, Donnez J, editors. Gonadal Tissue Cryopreservation in Fertility Preservation. Tokyo: Springer Japan; 2016. p. 53–77. (vol. 113).
54. Lee S, Ryu K-J, Kim B, Kang D, Kim YY, Kim T. Comparison between Slow Freezing and Vitrification for Human Ovarian Tissue Cryopreservation and Xenotransplantation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13). doi:10.3390/ijms20133346 Cited in: PubMed; PMID 31288388.
55. Shi Q, Xie Y, Wang Y, Li S. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):8538. doi:10.1038/s41598-017-09005-7 Cited in: PubMed; PMID 28819292.
56. Dolmans M-M, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1514–22. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.027 Cited in: PubMed; PMID 23541406.
57. Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, Massuger LFAG, Kaal SEJ, van Leeuwen FE, Braat DDM, Peek R. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):483–506. doi:10.1093/humupd/dmt020 Cited in: PubMed; PMID 23817363.
58. Shapira M, Raanani H, Barshack I, Amariglio N, Derech-Haim S, Marciano MN, Schiff E, Orvieto R, Meirow D. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination. *Fertil Steril.* 2018;109(1):48–53. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.09.001 Cited in: PubMed; PMID 29198847.

59. Rodriguez-Wallberg KA, Milenkovic M, Papaikonomou K, Keros V, Gustafsson B, Sergouniotis F, Wikander I, Perot R, Borgström B, Ljungman P, Barbany G. Successful pregnancies after transplantation of ovarian tissue retrieved and cryopreserved at time of childhood acute lymphoblastic leukemia - A case report. *Haematologica*. 2021;106(10):2783–7.
doi:10.3324/haematol.2021.278828 Cited in: PubMed; PMID 34233451.
60. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA*. 2001;286(12):1490–3.
doi:10.1001/jama.286.12.1490 Cited in: PubMed; PMID 11572742.
61. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N, Xu K, Takeuchi T, Opsahl M, Rosenwaks Z. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *The Lancet*. 2004;363(9412):837–40.
doi:10.1016/S0140-6736(04)15728-0 Cited in: PubMed; PMID 15031026.
62. Kim SS, Lee WS, Chung MK, Lee HC, Lee HH, Hill D. Long-term ovarian function and fertility after heterotopic autotransplantation of cryobanked human ovarian tissue: 8-year experience in cancer patients. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2349–54. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.04.019 Cited in: PubMed; PMID 18675964.
63. Stern CJ, Gook D, Hale LG, Agresta F, Oldham J, Rozen G, Jobling T. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Hum Reprod*. 2013;28(11):2996–9. doi:10.1093/humrep/det360 Cited in: PubMed; PMID 24014608.
64. Stern CJ, Gook D, Hale LG, Agresta F, Oldham J, Rozen G, Jobling T. Delivery of twins following heterotopic grafting of frozen-thawed ovarian tissue. *Hum Reprod*. 2014;29(8):1828. doi:10.1093/humrep/deu119 Cited in: PubMed; PMID 24871346.
65. Lotz L, Schüring A. Kryokonservierung von Ovarialgewebe. In: Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No.015/082); 2017. 100–106.

66. von Wolff M. Transplantation von Ovargewebe. In: von Wolff M, Nawroth F, editors. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. Kiel; 2020. p. 261–73.
67. Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, Ernst E, Luyckx V, Andersen CY. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1503–13. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.030 Cited in: PubMed; PMID 23635349.
68. Liebenthron J, Winkler K, Dittrich R, Toth B, Korell M, Frambach T, Seitz S, Schwab R, Krüssel J, van der Ven K, von Wolff M. Orthotopic ovarian tissue transplantation – results in relation to experience of the transplanting centers, overnight tissue transportation and transplantation into the peritoneum. In: Abstract book of the 31st ESHRE Annual Meeting, Lisbon, Portugal, 14-17 June 2015; 2015. i97-i98.
69. Körholz D, Wallace H, Judith L-P. EuroNet-PHL-C1: First international Inter-Group Study for classical Hodgkin’s Lymphoma in Children and Adolescents; 2012.
70. Körholz D, Wallace H, Landman-Parker J. EuroNet-PHL-C2: Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents; 2015.
71. Mertens R. NPC-2003-GPOH: Multizentrische Studie zur Behandlung des Nasopharynxkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen; 2003.
72. Plaschkes J, Perilongo G, Shafford E. SIOPEL - 3 Liver Tumor Studies: Hepatoblastoma and Hepatocellular Carcinoma; 1998.
73. Salama M, Anazodo A, Woodruff TK. Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: a multidisciplinary oncofertility approach. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1760–75. doi:10.1093/annonc/mdz284 Cited in: PubMed; PMID 31418765.
74. Balcerek M, von Wolff M, Borgmann-Staudt A. Kinderonkologische Erkrankungen. In: von Wolff M, Nawroth F, editors. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. Kiel; 2020. p. 117–31.

75. Jadoul P, Guilmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, Dolmans MM. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1046–54. doi:10.1093/humrep/dex040 Cited in: PubMed; PMID 28333228.
76. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, Prades-Borio M, Marzouk F, Lambert G de, Pacquement H, Bernaudin F, Neven B, Paye-Jaouen A, Pondarre C, Dhedin N, Drouineaud V, Chalas C, Martelli H, Michon J, Minard V, Lezeau H, Doz F, Sarnacki S, Philippe-Chomette P, Dufour C, Laurence V, Baruchel A, Wolf J-P, Boissel N, Valteau-Couanet D, Dalle J-H. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(5):630–7. doi:10.1111/aogs.13616 Cited in: PubMed; PMID 30919447.
77. Takae S, Suzuki N. Current state and future possibilities of ovarian tissue transplantation. *Reprod Med Biol.* 2019;18(3):217–24. doi:10.1002/rmb2.12268 Cited in: PubMed; PMID 31312099.
78. Michaeli J, Weintraub M, Gross E, Ginosar Y, Ravitsky V, Eizenman E, Mitrani E, Lebovich M, Laufer N, Kennedy S, Revel A. Fertility preservation in girls. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012139193. doi:10.1155/2012/139193 Cited in: PubMed; PMID 22496695.
79. Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(46):783–90. doi:10.3238/arztebl.2013.0783 Cited in: PubMed; PMID 24300826.
80. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, van der Ven K, van der Ven HH, Liebenthron J, Korell M, Frambach T, Sütterlin M, Schwab R, Seitz S, Müller A, Wolff M v., Häberlin F, Henes M, Winkler-Crepaz K, Krüssel JS, Germeyer A, Toth B. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(2):188–96. doi:10.1016/j.rbmo.2017.10.109 Cited in: PubMed; PMID 29198423.
81. Dolmans M-M, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J, Donnez J, van Langendonck A. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(3):305–14. doi:10.1007/s10815-013-9952-x Cited in: PubMed; PMID 23417329.

82. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, Dechene J, Ferster A, Veys I, Fastrez M, Englert Y, Demeestere I. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1931–40. doi:10.1093/humrep/deu158 Cited in: PubMed; PMID 24958067.
83. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, Yaniv I, Ash S, Stemmer SM, Ben-Haroush A, Freud E, Kravarusic D, Sapir O, Fisch B. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod.* 2016;31(4):750–62. doi:10.1093/humrep/dew007 Cited in: PubMed; PMID 26848188.
84. Lima M, Gargano T, Fabbri R, Maffi M, Destro F. Ovarian tissue collection for cryopreservation in pediatric age: laparoscopic technical tips. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(2):95–7. doi:10.1016/j.jpag.2013.11.002 Cited in: PubMed; PMID 24602303.
85. Germeyer A, von Wolff M. Ovarielle Stimulation. In: von Wolff M, Nawroth F, editors. *Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen.* Kiel; 2020. p. 215–27.
86. Jensen AK, Kristensen SG, Macklon KT, Jeppesen JV, Fedder J, Ernst E, Andersen CY. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2838–45. doi:10.1093/humrep/dev230 Cited in: PubMed; PMID 26443605.
87. Matthews SJ, Picton H, Ernst E, Andersen CY. Successful pregnancy in a woman previously suffering from β -thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty. *Minerva Ginecol.* 2018;70(4):432–5. doi:10.23736/S0026-4784.18.04240-5 Cited in: PubMed; PMID 29696941.
88. Soares M, Saussoy P, Maskens M, Reul H, Amorim CA, Donnez J, Dolmans M-M. Eliminating malignant cells from cryopreserved ovarian tissue is possible in leukaemia patients. *Br J Haematol.* 2017;178(2):231–9. doi:10.1111/bjh.14657 Cited in: PubMed; PMID 28419412.
89. Dittrich R, von Wolff M. Weitere Techniken. In: von Wolff M, Nawroth F, editors. *Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen.* Kiel; 2020. p. 307–19.

90. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *The Lancet*. 2012;379(9815):588. doi:10.1016/S0140-6736(11)61781-9
91. Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, Clausen N, Andersen CY. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer*. 2013;49(4):911–4. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.028 Cited in: PubMed; PMID 23084082.
92. Anderson RA, Hindmarsh PC, Wallace WHB. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue in a patient previously treated for Ewing sarcoma. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2960–1. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.031 Cited in: PubMed; PMID 23731831.
93. von Wolff M, Stute P, Flück C. Autologous transplantation of cryopreserved ovarian tissue to induce puberty-the endocrinologists' view. *Eur J Pediatr*. 2016;175(12):2007–10. doi:10.1007/s00431-016-2771-1 Cited in: PubMed; PMID 27631591.
94. § 27a Absatz 4: SGB.
95. Bokemeyer C, Hallek M, Lüftner D, Weißinger F, Wörmann B. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel 2011 - 2016 Analysen und Impulse.
96. Anlage A) Für Frauen. In: Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No.015/082); 2017. p. 241–3.
97. Freund M. Ja zum Fertilitätserhalt bei Krebspatienten - aber wer trägt die Kosten? *Forum*. 2018;(4):264–6.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss: Richtlinie zur Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder Keimzellgewebe sowie entsprechende medizinische Maßnahmen wegen keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL); 2020. Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4393/>
99. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kryokonservierung von Eierstockgewebe wird Kassenleistung. <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1066/>; 18.08.2022.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Knorr, M.A. von der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderorthopädie, Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg und Herrn Prof. Dr. med. Hans J. Schlitt von der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Universitätsklinikum Regensburg für die Überlassung des Themas sowie konstruktive Anregungen im Arbeitsprozess dieser Arbeit bedanken.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Patricia Reis Wolfertstetter von der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderorthopädie, Klinik St. Hedwig, Barmherzige Brüder Regensburg für ihre kompetente, freundliche und unterstützende Betreuung.

Auch möchte ich mich bei Frau Dr. med. Sonja Kramer von der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Regensburg und bei Frau Dr. med. Beatrix Pfirstinger, ehemals an der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Regensburg, für ihre Unterstützung bei der Aktenrecherche bedanken.

Zuletzt danke ich noch meiner Familie, die über mein ganzes Leben hinweg stets liebevoll und unterstützend an meiner Seite ist.