

Intrauterine Insemination:  
Prognosefaktoren für eine Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Rebecca Beatrice Ayele Tetteh  
aus Bonn

2009

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Christoph A. Dorn
2. Gutachter: Prof. Dr. Haidl

Tag der Mündlichen Prüfung: 17. Juli 2009

Aus dem Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der  
Universität Bonn, Direktor: Prof. Dr. Kuhn

Aus der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin

Direktor: Professor Dr. H. van der Ven

*Für Mama und Papa*



<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	9
<b>1. Einleitung</b>	11
<b>2. Physiologische und anatomische Grundlagen</b>	11
<b>2.1. Physiologie der Befruchtung</b>	11
2.1.1. Regulation der Ovarialfunktion	12
2.1.1.1. Parakrine und autokrine Regulation	12
2.1.1.2. Ovarieller Zyklus	12
2.1.1.3. Ovulation	13
2.1.1.4. Corpus luteum	13
2.1.1.5. Corpus luteum graviditatis	13
2.1.1.6. Sekretionsleistung des Corpus luteum/ Luteolyse	13
2.1.1.7. Endometrium	14
2.1.2. Physiologie des männlichen Reproduktionssystems	14
2.1.2.1. Spermatogenese, Spermiogenese	14
2.1.2.2. Spermatozoon	15
2.1.3. Fertilisation und Implantation	16
2.1.3.1. Kapazitation	16
2.1.3.2. Fertilisation	17
2.1.3.3. Zeitpunkt der Nidation	17
2.1.3.4. Embryo-maternaler Dialog	18
<b>2.2. Diagnostik der weiblichen Infertilität</b>	18
2.2.1. Anamneseerhebung	18
2.2.2. Körperliche Untersuchung der Patientin	20
2.2.3. Gynäkologische Untersuchung	21
2.2.4. Sonographie	21
2.2.5. Hormonanalyse	23
2.2.5.1. Basaltemperaturkurven (BTK)	23
2.2.5.2. Hormonelle Diagnostik	24
2.2.6. Die Überprüfung der Tubenfunktion	24
2.2.6.1. Tubenzintigraphie	25
2.2.6.2. Hystero-Salpingographie	25
2.2.6.3. Hystero-Kontrast-Sonographie	26
2.2.6.3.1. Durchführung und Beurteilung	27
2.2.6.3.2. Vergleich mit anderen Methoden	27

2.2.6.3.3. Vor- bzw. Nachteile im Vergleich zu den etablierten Methoden	28
2.2.6.4. Diagnostische Pelviskopie mit Chromopertubation der Tuben	29
2.2.6.4.1. Durchführung	29
2.2.6.5. Falloskopie/Tuboskopie	30
2.2.7. Hysteroskopie	30
<b>2.3. Diagnostik der männlichen Infertilität</b>	31
2.3.1. Einleitung	31
2.3.2. Anamnese	31
2.3.2.1. Paaranamnese	32
2.3.2.2. Familien- bzw. Eigenanamnese	32
2.3.3. Körperliche Untersuchung	34
2.3.3.1. Allgemeine Untersuchung	34
2.3.3.2. Genitale Untersuchung	35
2.3.4. Hormonanalyse	37
2.3.4.1. Basaler Hormonstatus	37
2.3.4.2. Funktionelle Diagnostik	39
2.3.5. Ejakulatanalyse	40
2.3.5.1. Untersuchungsbedingungen	41
2.3.5.2. Makroskopie	41
2.3.5.3. Mikroskopie	42
2.3.5.4. Aspermie/Azoospermie	43
2.3.5.5. Klinefelter-Syndrom	45
2.3.5.6. Azelluläre Ejakulatbestandteile	46
2.3.5.7. Immunologisch bedingte Infertilität	47
2.3.5.8. Spermienfunktionstests	47
<b>3. Spermienaufbereitung</b>	48
<b>4. Reproduktionsmedizinische Technik</b>	49
<b>4.1. Ovarielle Stimulation</b>	49
4.1.1. Clomifen	49
4.1.1.1. Möglichkeiten der reproduktionsmedizinischen Therapie mit Clomifen	50
4.1.2. Unterstützung der Follikelreifung	51
4.1.2.1. Monofollikuläre versus polyfollikuläre Reaktion	51
4.1.3. Kontrollierte Überstimulation der Ovarialfunktion	52
4.1.3.1. Ablauf der FSH-Stimulation	54

4.1.4. GnRH-Agonisten-versus-GnRH-Antagonisten-Protokolle	54
4.1.5. Lutealphasenunterstützung	55
4.1.6. Problemgruppen für die ovarielle Stimulationstherapie	56
4.1.6.1. Low responder	56
4.1.6.2. High responder	57
<b>4.2. Ovulationsinduktion</b>	57
4.2.1. hCG	58
4.2.2. GnRH	58
4.2.3. LH	58
<b>4.3. Intrauterin Insemination (IUI)</b>	59
4.3.1. Indikation	59
4.3.2. Durchführung	60
4.3.3. Risiken	61
4.3.4. Ergebnisse	61
<b>4.4. In-vitro-Fertilisation (IVF)</b>	61
4.4.1. Durchführung	61
4.4.2. Embryotransfer	63
4.4.3. Risiken	63
4.4.4. Ergebnisse	64
<b>4.5. Mikroinjektionstechniken</b>	64
4.5.1. Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	65
4.5.1.1. Genetische Beratung	65
4.5.1.2. Indikation	65
4.5.1.3. Durchführung	65
<b>5. Hypothesen und Zielsetzungen</b>	66
<b>6. Material und Methode</b>	67
<b>6.1. Material</b>	67
6.1.1. Probanden	67
6.1.2. Dokumentation	69
<b>6.2. Methoden</b>	69
6.2.1. Auswertung und Statistik	69
<b>7. Ergebnisse</b>	70
<b>7.1. Intrauterine Inseminationen</b>	70
<b>7.2. Parameter</b>	72

7.2.1. Alter und Schwangerschaftsraten	73
7.2.1.1. Frauen	73
7.2.1.2. Männer	74
7.2.2. Ejakulatqualität	75
7.2.2.1. Spermienkonzentration	75
7.2.2.2. WHO-Klasse A	76
7.2.3. Prognosefaktoren	77
<b>8. Diskussion</b>	77
<b>9. Zusammenfassung</b>	86
<b>10. Anhang</b>	87
<b>11. Literaturverzeichnis</b>	89
<b>12. Danksagung</b>	96



**Abkürzungsverzeichnis**

AMH	Anti-Müller-Hormon
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BTK	Basaltemperaturkurven
CBAVD	congenital bilateral absence of the vas deference
CCT	Clomifen citrate test
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator Protein
CIN	Zervikale Intraepitheliale Neoplasien
CLS	Chromolaparoskopie
DIR-Register	
EFORT	FSH Stimulation test
EGF	Epidermal Growth Factor
FSH, rFSH	Follikelstimulierendes Hormon, rekombinantes Follikelstimulierendes Hormon
GAST	Gonadotropin releasing hormone agonist test
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
HKSG	Hystero-Kontrast-Sonographie
HSG	Hystero-Salpingographie
HyCoSy	Hysterosalpingo-Kontrastsonographie
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IE	Internationale Einheit
IGF-1	Insulin like Growth Factor
IMC	inseminating motile sperm count
IU	International Unit
IVF	In-vitro-Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon
LIF	Leukemia inhibitory factor
MOH	milde ovarielle Hyperstimulation
NICE	National Institute for Clinical Excellence
OAT-Syndrom	
OHSS	Ovarielles Hyperstimulations-Syndrom
OI	Ovulationsinduktion
PCOS	Polyzystisches Ovar-Syndrom
SUZI	Subzonale Injektion

TESE	testikuläre Spermienextraktion
TGF- $\alpha$	Transforming Growth Factor- $\alpha$
UFC	Ultrasound follicle count
VZO	Verkehr zum Optimum

## **1. Einleitung**

Künstliche Befruchtung mit dem Sperma des Ehemannes wird in der medizinischen Behandlung unfruchtbarer Paare bereits seit 200 Jahren angewandt. Die erste die dokumentiert wurde, fand in den 70er Jahren des 18. Jahrhunderts in London statt und wurde von John Hunter vorgenommen. (Siegler, 1944; Ombelet et al., 2003) Heute ist unerfüllter Kinderwunsch ein immer mehr Paare betreffendes Problem. Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Methoden entwickelt und verfeinert, um diesem Problem zu begegnen. Die öffentlich bekannteste ist wohl die In-vitro-Fertilisation (IVF). Die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) beruht auf einer Weiterentwicklung der konventionellen IVF. Sie sind meist aber nicht die Methoden der ersten Wahl, um idiopathische Subfertilität zu behandeln. Am Anfang steht die intrauterine Insemination (IUI). Hierbei werden die aufbereiteten Spermien Stunden nach der stimulierten Ovulation in den Uterus eingebracht. Dieses Verfahren ist minimal-invasiv, materieller und finanzieller Aufwand sind vergleichsweise gering (Ombelet et al., 2003). Dennoch stellt sich die Frage, wie erfolgversprechend diese Methode ist und ob es nicht sinnvoller wäre, direkt die invasivere, teurere IVF-Behandlung zu wählen (Collins, 2003).

In dieser Arbeit soll nun retrospektiv ausgewertet werden, in wie vielen Fällen im Zeitraum Januar 2003 bis Juli 2005 in der reproduktionsmedizinischen Abteilung der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätskliniken in Bonn eine Insemination zu einer Lebendgeburt geführt hat.

Anhand der Ergebnisse soll abgelesen werden, welche Parameterkonstellation sich günstig auf das Zustandekommen einer erfolgreichen Schwangerschaft auswirkt, um zukünftig ratsuchende Paare in der Wahl der Fertilisationsmethode noch besser beraten zu können.

## **2. Physiologische und anatomische Grundlagen**

### **2.1. Physiologie der Befruchtung**

Die Grundlage der Fertilisation bilden eine reife, befruchtungsfähige Eizelle und haploide, normal differenzierte Spermien. Für eine erfolgreiche Schwangerschaft bedarf es eines rezeptiven Endometriums. Im Folgenden werden die physiologischen Zusammenhänge dargestellt.

### **2.1.1. Regulation der Ovarialfunktion**

Die Ovarien sind paarig angelegte, neben dem Uterus gelegene, mandelförmige Organe. Zu Beginn der Pubertät lassen sich im Ovar etwa 400.000 Primordialfollikel und einzelne Follikel aller Reifegrade nachweisen. Die in den Primordialfollikeln enthaltenen Oozyten sind als Oogonien in die Gonade eingewandert und teilen sich zunächst mitotisch weiter. Die Entwicklung eines Primordialfollikels zu einem Primärfollikel ist durch die Ausbildung einer Basalmembran gekennzeichnet. Die Keimzellen in den Primärfollikeln verharren im Diplotaen-Stadium mit einem noch diploiden Chromosomensatz bis zur Ovulation. Das bedeutet, daß die zweite Reifeteilung der weiblichen Keimzelle erst kurz vor der Vereinigung von Ei und Samenzelle abgeschlossen ist.

#### **2.1.1.1. Parakrine und autokrine Regulation**

Die zyklische Ovarialfunktion, mit Follikelreifung, Ovulation, Corpus luteum-Bildung und Luteolyse wird sowohl durch das Hypothalamus-Hypophysen-System, als auch durch intraovarielle Mechanismen gesteuert. In den Kernarealen des Hypothalamus wird GnRH gebildet, das über das hypophysäre Pfortadersystem zur Adenohypophyse gelangt. GnRH bindet dort an spezifische Rezeptoren und induziert die Expression von LH und FSH. Die Ausschüttung der Gonadotropine ist somit GnRH-abhängig und erfolgt pulsartig alle 90 Minuten (Lanzone et al., 1996).

#### **2.1.1.2. Ovarieller Zyklus**

Zu Beginn des ovariellen Zyklus reifen unter dem Einfluß von FSH eine große Zahl von Follikeln heran. Normalerweise erreicht nur ein einziger das Stadium der Dominanz. Etwa 6 Tage vor der Ovulation, wenn die Selektion des dominanten Follikels erfolgt ist, gehen die anderen Follikel der Kohorte zugrunde. Der dominante Follikel entwickelt sich weiter zum Graafschcn Follikel. Morphologisch ist er durch seine cystische Struktur und durch eine mehrreihige avaskuläre Granulosazellschicht charakterisiert, die den Cumulus oophorus bildet, der die Eizelle umgibt. Für das Überleben eines Follikels sind neben FSH, Wachstumsfaktoren wie Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), Basic fibroblast Growth Factor (bFGF), Insulin like Growth Factor (IGF-1) und Estrogene bedeutsam.

### **2.1.1.3. Ovulation**

Präovulatorisch beginnt der dominante Follikel auf den Granulosazellen L-Rezeptoren zu exprimieren. Dieser Vorgang ist FSH-abhängig. Gleichzeitig kommt es zu einer zunehmenden Östradiolsekretion, die in der Hypophyse eine Zunahme der LH-Synthese und –Speicherung bewirkt. Durch einen positiven Feed back-Mechanismus kommt es zum LH-Peak. Das mittlere Intervall zwischen der maximalen Estrogenproduktion des Graafschen Follikels und der maximalen LH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen beträgt etwa 24 Stunden. Die Ovulation erfolgt durchschnittlich 8-10 Stunden später. Zur Zyklusmitte beträgt die physiologische Östradiol-Serumkonzentration 250 pg/ml.

Bereits vor dem eigentlichen LH-Peak kommt es in der späten Follikelphase zu einem Anstieg der LH-Serumkonzentration in den Thekazellen.

Durch die ansteigenden LH- und FSH-Spiegel beginnt bereits vor der Ovulation die Luteinisierung der Granulosazellen – erkennbar an der beginnenden Progesteron-Synthese. Durch einen weiteren Anstieg der Progesteronsekretion wird der LH-Peak beendet.

### **2.1.1.4. Corpus luteum**

Unmittelbar nach der Ovulation entwickelt sich aus dem rupturierten Follikel das Corpus luteum. Wichtigstes morphologisches Kennzeichen des Corpus luteum ist die ausgeprägte Vaskularisation der zuvor avaskulären Granulosazellen. Mit dem Anschluss an das Gefäßsystem und der Expression von LDL-Rezeptoren sind nunmehr die Granulosazellen in der Lage, das aus der Peripherie angebotene Cholesterin aufzunehmen und für die Progesteron-Biosynthese zu verwerten. Die Progesteron-Serumwerte erreichen 6-8 Tage nach der Ovulation ein Maximum und betragen dann ca. 15 ng/ml.

### **2.1.1.5. Corpus luteum graviditatis**

Im Falle einer Schwangerschaft kommt es unter dem Einfluss von hCG zur Bildung des Corpus luteum graviditatis. Das hCG-Molekül ist dem LH verwandt.

Das endokrine Hauptprodukt des Corpus luteum ist das Progesteron. Darüber hinaus ist das Corpus luteum auch in der Lage, in gewissem Umfang Estradiol zu sezernieren.

### **2.1.1.6. Sekretionsleistung des Corpus luteum/ Luteolyse**

Bleibt die Konzeption aus, so geht das Corpus luteum nach etwa 4 Tagen durch Luteolyse zugrunde. Als Hauptquelle für die an der Luteolyse beteiligten Mediatoren werden Makrophagen angesehen, die in das Corpus luteum einwandern. Morphologisch geht die

Luteolyse mit einem Zerfall des Kapillarnetzes einher. Die Regression des Corpus luteum endet mit der Ausbildung einer bindegewebigen Narbe, dem Corpus albicans.

### **2.1.1.7. Endometrium**

Das Endometrium stellt eines der wichtigsten Erfolgsorgane für Sexualsteroid dar. Es gehört zu den am schnellsten wachsenden Geweben des menschlichen Körpers. Ausgehend von ca. 1 mm zu Zyklusbeginn erreicht das Gewebe zur Zyklusmitte eine maximale Dicke von 10-15 mm.

Unter dem Einfluss von Estradiol kommt es zu einer massiven Proliferation, die zu einer entsprechenden Zunahme der mitotischen Aktivität der endometrialen Zellen führt. Die für die Lutealphase charakteristische sekretorische Umwandlung wird durch Progesteron stimuliert. Es kommt bereits in der ersten Woche der Lutealphase zu einer Umwandlung des Drüsenepithels mit Vakuolenbildung und einer Zunahme der Glykogenspeicherung und Drüsensekretion. Damit werden die Voraussetzungen für die Implantation der Blastozyste geschaffen. Bleibt die Befruchtung aus, wird das sekretorisch umgewandelte Endometrium mit der Menstruation abgestoßen.

(Nach: Keck, 2002)

## **2.1.2. Physiologie des männlichen Reproduktionssystems**

### **2.1.2.1. Spermatogenese, Spermio-genese**

Die Tubuli seminiferi der Hoden enthalten die verschiedenen Stadien der Keimzellentwicklung und die Sertolizellen, denen als Stützzellen eine besondere Bedeutung bei der Ausbildung der Blut-Hoden-Schranke zukommt.

Als Spermatogenese bezeichnet man den Vorgang der männlichen Keimzellentwicklung von den Spermatogonien bis zu den Spermatozoen. Als Spermio-genese wird nur der letzte Abschnitt der Spermatogenese -die Entwicklung von der Spermatide bis zum Spermatozoon-bezeichnet. Die Spermatogenese vollzieht sich in den Tubuli seminiferi ausgehend von den Spematogonien. Es lassen sich Spermatogonien des Typs A pale, A dark und B unterscheiden. Der Bestand an Stammzellen wird durch mitotische Teilung aufrechterhalten. Nach der mitotischen Teilung der Spermatogonien B entstehen die größten Zellen des Keimepithels, die Spermatozyten I.

Die Spermatozyten treten in die Meiose ein und reduzieren damit den diploiden Chromosomensatz auf einen haploiden. Durch diese erste Reifeteilung entstehen aus einer Spermatozyte I zwei Spermatozyten II, die jeweils nur noch einen haploiden

Chromosomensatz mit 22 Autosomen und 1 Geschlechtschromosom enthalten. Die Spermatozyten II durchlaufen eine sehr rasche 2. Reifeteilung und aus jeder Spermatozyte II gehen 2 Spermatiden hervor, die nur noch eine Chromatide der 22 Autosomen und des Geschlechtschromosoms enthalten. Die Spermatiden liegen am weitesten lumenwärts. Als letzter Schritt der Spermatogenese durchlaufen die Spermatiden die Spermiogenese und entwickeln sich zu Spermatozoen. Die drei wesentlichen Schritte der Spermiogenese sind die Kernkondensation, Akrosombildung, Spermienschwanzbildung.

Die Dauer eines Spermatogenesezyklus wird mit etwa 16 Tagen angegeben. Beim erwachsenen Mann werden von der Spermatogonie bis zur Entwicklung reifer Spermatiden mindestens 4 Zyklen und dementsprechend 64 Tage benötigt. Die Spermatozoen stellen die letzte Differenzierungsstufe der Spermatogenese dar und finden sich im Lumen der Samenkanälchen. Von hier aus gelangen die Spermatozoen über das Rete testis zum Nebenhoden, um während der Nebenhodenpassage, die zwischen 2 und 11 Tagen dauert, weitere Reifungsprozesse zu vollziehen.

### **2.1.2.2. Spermatozoon**

Der Kopf des Spermiums enthält den Zellkern und wird zu etwa 2/3 vom Akrosom bedeckt, das verschiedene Enzyme enthält, denen beim Befruchtungsvorgang besondere Bedeutung zukommt. Das Mittelstück des Spermiums enthält u.a. spiralig angeordnete Mitochondrien, die für die Spermienmotilität von Bedeutung sind. Das Hauptstück des Spermienschwanzes zeigt im Querschnitt eine charakteristische Anordnung der Tubuli des Axonems, die auch als „9+2-Muster“ bezeichnet wird. Nur durch diese radiäre Anordnung der Tubuli ist eine Progressivbewegung des Spermiums möglich. Neben den Hoden haben auch die sogenannten akzessorischen Geschlechtsdrüsen, Nebenhoden, Samenbläschen, Prostata, große Bedeutung für die männliche Fortpflanzungsfunktion.

Das Nebenhodenepithel zeigt u.a. eine ausgeprägte androgenabhängige sekretorische Aktivität, wodurch die Spermien die Fertilisationsfähigkeit erlangen und reife Spermien vor der Ejakulation aktiviert werden. Die Sekretionsprodukte können zum Teil als Markersubstanzen im Ejakulat bestimmt werden, hier vor allem die  $\alpha$ -Glucosidase. Sie wird aktiv im Nebenhodenepithel synthetisiert und in hohen Konzentrationen in die Nebenhodenflüssigkeit sezerniert, so dass sie für die Diagnose der beidseitigen, obstruktiven Azoospermie benutzt werden kann.

Das gelbliche Sekret der Samenblasen macht zwischen 50 und 80 % des Ejakulatvolumens aus. Hauptbestandteil des Sekretes ist die Fruktose.

Das Sekret der Prostata macht etwa 15-30 % des Ejakulatvolumens aus.

### **2.1.3. Fertilisation und Implantation**

Spermien erlangen erst während der Passage durch den Nebenhoden ihre Eigenmotilität. Nach der Ejakulation erfolgt der Spermientransport durch eine Kombination aus aktiver und passiver Beweglichkeit. Das saure Scheidenmilieu (pH 3,5-5,5) wird durch das Seminalplasma alkalisiert. Die Spermien gelangen wenige Minuten nach der Ejakulation in die Zervix und durchdringen mit einer Geschwindigkeit von 2-3 mm pro Minute den Zervixschleim. Zusätzlich kommt es allerdings durch uterine Kontraktionen und durch Druck- und Sogwirkung zu einem passiven Spermientransport. Dies erklärt, weshalb bereits wenige Minuten nach dem Geschlechtsverkehr motile Spermien in den Tuben nachweisbar sind. Die Zervix hat eine Speicherfunktion für Spermien. So werden motile Spermien bis zu 3 Tagen in den Zervixkrypten zurückgehalten und nach und nach freigesetzt, während avitale Spermien bereits phagozytiert werden. Unter optimalen Bedingungen können die Spermien in den Zervixkrypten bis zu 5 Tagen überleben.

Die Penetrationsfähigkeit des Zervikalmukus ist zyklus- und damit hormonabhängig. Vor dem 9. Zyklustag und bereits wieder 2-3 Tage nach der Ovulation ist eine Penetration des Mukus durch die Spermien nicht möglich.

Die Passage durch das Cavum uteri erfolgt verhältnismäßig rasch. Der uterotubare Übergang stellt allerdings für die Spermien eine weitere Barriere dar. Der Spermientransport in der Tube erfolgt gegenläufig zum Eizelltransport und wird zum Teil durch aktive Beweglichkeit, aber auch durch die Tubenkontraktionen gesteuert. So gelangen im Regelfall auch immer Spermien durch die Tube in die freie Bauchhöhle. Bereits wenige Stunden nach dem Geschlechtsverkehr lassen sich üblicherweise Spermien im Douglas-Sekret nachweisen.

#### **2.1.3.1. Kapazitation**

Während ihrer Wanderung durch den weiblichen Genitaltrakt kapazitieren die Spermien. Unter Kapazitation verstehen wir die Destabilisierung der Plasmazellmembran des Spermienkopfes. Dies geschieht vor allem durch Cholesterinentzug. Darüber hinaus kommt es durch die Progesteronwirkung auf die Spermien zu einem massiven Calciumeinstrom, der zu einer Veränderung des Spermienbewegungsmusters führt. Die Spermien werden in einen hyperaktiven Bewegungszustand versetzt. Dies erleichtert das Durchdringen der Zona pellucida und bereitet die sogenannte Akrosomreaktion vor.



Die Akrosomreaktion wird physiologischerweise beim Kontakt des Spermiums mit der Zona pellucida ausgelöst. Es kommt zur Fusion der äußeren Akrosommembran und der Plasmamembran mit konsekutiver Freisetzung von Hyaluronidase und Acrosin. Hyaluronidase und Acrosin besitzen lytische Wirkung und erleichtern damit wiederum die Penetration der Zona pellucida.

### **2.1.3.2. Fertilisation**

Nach der Ovulation wird die Eizelle vom Fimbrientrichter der Tube „aufgefangen“ und durch uteruswärts gerichtete Kontraktionen durch die Tube transportiert. Auf ihrem Weg durch die Tube werden die die Eizelle umgebenden Granulosazellen des Cumulus oophorus weitgehend abgelöst. Es verbleibt die Zona pellucida -eine Glykoproteinschicht von 3-15µm Dicke. Sobald das Spermium durch Kontakt mit der Zona die Akrosomreaktion durchlaufen hat, gelangt es in den perivitellinen Raum, bindet und fusioniert mit der Eizellmembran und wird anschließend inkorporiert. Bei diesem Vorgang setzt die Eizelle subkortikal gelegene Granula frei, deren Inhalt nachfolgende Spermien inaktiviert und die Zona pellucida für neu ankommende Spermien impermeabel macht. Auf diese Weise wird eine Mehrfachbefruchtung der Eizelle verhindert.

Anatomisch betrachtet erfolgt die Fertilisation meist am isthmoampullären Übergang der Tube. Es kommt hier bereits zu den ersten Furchungsteilungen. Die Differenzierung der Blastomeren tritt nach der dritten Furchungsteilung -also im Achtzellstadium ein. Der Transport des Embryos in den Uterus erfolgt meist im späten Morula- oder frühen Blastozystenstadium. Der Embryo erreicht frühestens am 4. Tag post conceptionem das Cavum uteri. Die Blastozyste lässt einen Embryoblasten erkennen, der von einem trophoblastären Zellkranz umgeben ist. Der Embryoblast „schlüpft“ schließlich aus der Zona pellucida, um sich im Endometrium zu implantieren.

### **2.1.3.3. Zeitpunkt der Nidation**

Die Implantation erfolgt typischerweise am 6. Tag post conceptionem. Nun können der Synzytiotrophoblast und der Zytotrophoblast differenziert werden. Der Synzytiotrophoblast wächst invasiv in das endometriale Stroma -die Dezidua- ein. Dies führt zur Arrosion von Gefäßen. Am 12. postkonzeptionellen Tag schließt sich das Endometrium über der Implantationsstelle, damit ist die Einnistung in die Uteruswand abgeschlossen.

### **2.1.3.4. Embryo-maternaler Dialog**

Der menschliche Embryo ist ab dem Achtzellstadium in der Lage, eigene Stoffwechsellleistungen zu vollbringen. Er produziert dann selbstständig Wachstumsfaktoren, Interleukine und andere Cytokine, die den Nidationsvorgang im Sinne para- und autokriner Regulationsmechanismen steuern. Die mütterliche Immunabwehr muss insofern moduliert werden, dass der partielle Allograft „Embryo“ nicht als fremd erkannt und daraufhin abgestoßen wird. Für die Regulation dieser komplexen immunologischen Vorgänge, kommt dem Komplementsystem und dem Leukemia inhibitory factor (LIF) besondere Bedeutung zu. Der Implantationsvorgang und die oben genannten Prozesse sind genetisch determiniert. Hierzu bedarf es einer exakten Abstimmung von paternalen und maternalen Genaktivierungen. Darüber hinaus spielt die im Embryo vorhandene Chromosomenzahl eine entscheidende Rolle. Aneuploide Embryonen können sich meist bis zum frühen Morulastadium entwickeln, sterben dann allerdings ab. Die Aneuploidierate steigt mit dem mütterlichen Alter an. Dies ist einer der Gründe für die altersabhängig abnehmende Fertilität der Frau.

## **2.2. Diagnostik der weiblichen Infertilität**

### **2.2.1. Anamneseerhebung**

Zunächst müssen differenzialdiagnostisch Ursachen für die Infertilität ausgeschlossen werden, die kausal behandelt werden können.

In der Anamneseerhebung sollte gezielt nach der Dauer des Kinderwunsches, bzw. der konzeptionsfreien Zeit gefragt werden. Es kann auch bei normalen reproduktiven Funktionen ein Jahr bis zum Eintritt einer Schwangerschaft dauern. Weitere Fragen betreffen die Koitusfrequenz und möglicherweise beim Geschlechtsverkehr auftretende Probleme, die z.B. mit Erektionsstörungen oder Dyspareunie beantwortet werden können.

Im Falle der sekundären Sterilität muß nach dem Verlauf früherer Schwangerschaften gefragt werden. Bei mindestens drei aufeinanderfolgenden Frühaborten spricht man vom habituellen Abort. Der genaue Pathomechanismus ist bisher nicht bekannt.

Im Falle von Extrauterin graviditäten in der Vorgeschichte, muß nach deren Behandlung gefragt werden:

- Bei tubenerhaltender Operation muß das Wiederholungsrisiko auf 10-20% geschätzt werden.
- Wurde bei der Operation die betroffene Tube entfernt, so lässt sich bereits daraus möglicherweise eine IVF-Indikation ableiten.

- Die Wahrscheinlichkeit für eine spontane intrauterine Schwangerschaft nach 2 Extrauteringraviditäten liegt bei ca. 10%. Daraus lassen sich therapeutische Konsequenzen ableiten.

Wird von der Patientin über Totgeburten oder einen intrauterinen Fruchttod berichtet, so sollte versucht werden, die Ursachen für diese Ereignisse zu klären. Beim Verdacht auf genetische Ursachen, sollte vor Einleitung einer Sterilitätstherapie eine genetische Beratung des Paares erfolgen.

Desweiteren kann eine erhebliche Noxenexposition am Arbeitsplatz einen ungünstigen Einfluß auf die Reproduktionsfunktion haben. Auch kann z.B. Schichtdienst zu Zyklusunregelmäßigkeiten und gar zu anovulatorischen Zyklen führen oder die Koitusfrequenz durch die Abwesenheit des Partners vermindert sein.

Ebenso können Stoffwechselerkrankungen wie ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen, aber auch langfristige Medikamenteneinnahme wichtig sein. Die Frage nach Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus ist in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung.

Bei operativen Eingriffen im kleinen Becken müssen präzise Angaben zur Art des Eingriffs, zur Indikation und zu möglichen Komplikationen erfragt werden.

- Unabhängig vom operativen Zugangsweg führen eine einseitige Salpingektomie bzw. Adnexexstirpation bei 30-45% der Frauen zu einer definitiven Sterilität (Steck, 2001).
- Bei einer operativen Myombehandlung ist die Anzahl, die Lokalisation, die Größe, die Technik (mit oder ohne Eröffnung des Cavum uteri; ausschließlich laparoskopisch, oder kombiniert laparoskopisch/hysteroskopisch etc.) und die Anzahl der verbliebenen Myome ausschlaggebend für eine prognostische Beurteilung.
- Wird der Eingriff aufgrund einer Endometriose vorgenommen, so können dem OP-Bericht Angaben über die Ausprägung der Erkrankung und die funktionelle Integrität des inneren Genitals entnommen werden. Ebenso ist die Empfehlung einer zusätzlichen endokrinen Therapie für das weitere Vorgehen wichtig.

Von erheblicher Relevanz für die Therapieplanung sind Angaben über die Art und den Umfang bereits auswärts durchgeführter Behandlungsmaßnahmen. Das Paar sollte daher gebeten werden, sämtliche Unterlagen, die zu diesen Behandlungsmaßnahmen vorliegen, mitzubringen.

Die Kosten für fortpflanzungsmedizinische Maßnahmen werden von den Krankenkassen nur in begrenztem Umfang erstattet, daher muß in bestimmten Fällen –wenn bereits mehrere

Behandlungen erfolgt sind- die Frage nach Erstattung der weiteren Behandlungskosten frühzeitig angesprochen werden.

Im Gespräch mit dem Paar, bzw. aus den vorliegenden Unterlagen, sollten möglichst detaillierte Angaben zu folgenden Fragen entnommen werden:

- welche Behandlung wurde durchgeführt (IUI; IVF; ICSI etc.) und wie oft
- welche Art der Stimulationsbehandlung wurde gewählt
  - 1) urinaire/rekombinante Gonadotropine (welche Dosis)
  - 2) welches Protokoll (Long/Short/Ultrashort/Step-up/Step-down etc.)
  - 3) Kombination mit GnRH-Agonisten oder –Antagonisten
  - 4) welche Lutealphasenunterstützung
- wie war das Ergebnis der Behandlung (Anzahl der gewonnenen Eizellen/befruchteten Eizellen etc.)
- wurden Eizellen kryokonserviert
- trat eine Schwangerschaft ein und wenn ja, wie verlief die Schwangerschaft

### **2.2.2. Körperliche Untersuchung**

Der Schwerpunkt der Untersuchung der Patientin liegt auf spezifisch gynäkologischen Gesichtspunkten, dennoch sollte eine orientierende gesamtkörperliche Untersuchung erfolgen, da sich auch hieraus mitunter wichtige Hinweise ergeben können:

- auffälliger Habitus (Hypogonadismus/genetische Erkrankung?)
- Striae (M. Cushing?)
- Haarausfall/Hirsutismus (Hyperandrogenämie?)
- Struma (Schilddrüsenfunktionsstörung?)

Es ist bekannt, dass erhebliche Abweichungen vom Normal-Körpergewicht Einfluß auf das Zyklusgeschehen bzw. auf die Ovarialfunktion haben. Mehr als 50% der Frauen mit Anorexie und Bulimie weisen Zyklusstörungen auf, die nach Normalisierung des Körpergewichtes reversibel sind. Vor Einleitung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen muß in diesen Fällen eine spezifische Behandlung der Grunderkrankung erfolgen. Bei längerem Krankheitsverlauf muß allerdings darauf geachtet werden, dass eine Hormonsubstitution erfolgt, da bei anovulatorischem Zyklus ansonsten die Folgen des Hypoöstrogenismus drohen.

Auch eine erhebliche Adipositas der Patientin stellt den Fortpflanzungsmediziner vor

Probleme: die Assoziation zwischen Adipositas, Hyperandrogenämie und

Ovarialfunktionsstörung weist auf das Vorliegen des Polyzystischen Ovar-Syndroms (PCOS) hin und kann z.B. für eine Stimulationsbehandlung Risiken mit sich bringen. Darüber hinaus

muß bei erheblicher Adipositas mit ihren metabolischen Begleiterscheinungen mit komplizierten Schwangerschaftsverläufen gerechnet werden, ebenso wie mit geburtshilflichen Problemen. Aus den genannten Gründen sollte vor Einleitung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.

### **2.2.3. Gynäkologische Untersuchung**

Bei der gynäkologischen Untersuchung erfolgt die Beurteilung der Anatomie von Vulva, Vagina und Portio. Es ist bei der Inspektion auf Doppelanlagen, Septen etc. zu achten. Durch die Palpation können Normabweichungen im Bereich des Uterus und der Adnexe bzw. pathologische Raumforderungen im kleinen Becken, die auch von anderen Organen ausgehen können, erfasst werden. Vor Einleitung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung sollten pathologische Veränderungen im Bereich der Cervix ausgeschlossen werden. Hierzu muß ein zytologischer Abstrich entnommen werden, falls dies nicht bereits vom zuweisenden Facharzt vorgenommen wurde. Bei ca. 5% der Frauen, die sich zur „Kinderwunschbehandlung“ vorstellen, können Zervikale Intraepitheliale Neoplasien (CIN) unterschiedlichen Schweregrades festgestellt werden. In diesen Fällen muß zunächst die Sanierung dieses Befundes erfolgen, bevor weitergehende reproduktionsmedizinische Maßnahmen durchgeführt werden.

### **2.2.4. Sonographie**

Im Anschluß an die gynäkologische Untersuchung erfolgt meist die Ultraschalluntersuchung die heute überwiegend mit der transvaginalen Technik durchgeführt wird.

Es wird zunächst der Uterus beurteilt und vermessen. Falls es bereits bei der gynäkologischen Tastuntersuchung Hinweise auf Myome etc. gab, kann die Anzahl, Größe und die Lokalisation der Myome sonographisch objektiviert werden. Eine erhebliche Verdickung der Uteruswand –auch ohne Darstellung isolierter Myome- kann ein Hinweis für das Vorliegen einer Adenomyosis uteri sein. Die Beurteilung des Endometriums erfolgt in Abhängigkeit von der Zyklusphase. Zum Zyklusbeginn stellt sich das Endometrium mit einer Dicke von 1-2 mm als flacher, hypoechogener Streifen dar. Zur Zyklusmitte findet sich eine Gesamtdicke von 10-14 mm bei deutlich höherer Echogenität im Vergleich zur frühen Zyklusphase.

Zu diesem Zeitpunkt findet sich eine Dreiteilung des Endometriums mit charakteristischem „Mittlecho“. In der Lutealphase kommt es wiederum zur Abflachung des Endometriums, das von seiner Struktur her noch dichter wird. Irregularitäten im Endometrium können Polypen oder intrakavitär gelegene (gestielte) Myome sein. Diese Strukturen sind am besten in der

Zyklusmitte darstellbar. Falls Unsicherheit bezüglich der Einordnung eines solchen Befundes besteht, kann ergänzend die Hydro-Sonographie bzw. Hysterokontrastsonographie erfolgen. Die Tuben lassen sich normalerweise nativ-sonographisch nicht darstellen, sondern fallen allenfalls durch pathologische Veränderungen auf. So kann eine Hydrosalpinx als eindrucksvoller zystischer Unterbauchtumor imponieren wobei z.T. die Organzuordnung Schwierigkeiten breiten kann. Eine Beurteilung der Tuben gelingt sonographisch am besten durch kontrastmittelgestützte Untersuchungstechniken.

Eine wichtige Funktion kommt der Sonographie zur Beurteilung der Ovarien zu.

Normalerweise stellen sich die Ovarien mit einer Größe von 2,5-3 cm dar. Ein häufiger Befund im Ovar sind Zysten. Die Zysten können aufgrund ihrer Größe, Anzahl und Struktur zugeordnet werden:

Zu Beginn der Proliferationsphase lassen sich in beiden Ovarien Follikel mit einer Größe von etwa 10-12 mm nachweisen. Die Follikel erscheinen als kleine Zysten. Ab dem 8.-9. Zyklustag kommt es zur Follikelselektion und der Leitfollikel wächst mit einer Größenzunahme von 1,5-2 mm pro Tag bis zu einem maximalen Durchmesser von 20-25 mm kurz vor der Ovulation heran. Zu diesem Zeitpunkt imponiert der Follikel als einkammerige, glatt begrenzte Zyste ohne solide Anteile.

Nach der Ovulation kollabiert der Follikel zunächst, füllt sich aber anschließend mit Blut und es bildet sich das Corpus luteum aus, das ebenfalls zystisch erscheinen kann, gelegentlich sogar über mehrere Zyklen nachweisbar ist und mit einem variablen Durchmesser als Corpus-luteum-Zyste vorliegen kann.

Die häufigen, sogenannten „funktionellen Zysten“ gehen von persistierenden Follikeln aus. Sie stellen sich als einkammerige, „wasserklare“ Zysten dar, die gonadotropinabhängig bis zu einer Größe von mehreren Zentimetern wachsen und meist spontan kollabieren. Die Indikation zum operativen Vorgehen sollte aufgrund dieses Verlaufes und des primär harmlosen Charakters der Veränderung sehr zurückhaltend gestellt werden. Üblicherweise wird empfohlen zunächst für 3 Monate exspektativ vorzugehen, bevor weitergehende Maßnahmen eingeleitet werden. Je nach Größe der Zyste müssen die Patientinnen allerdings darauf hingewiesen werden, dass es –vor allem bei abrupten Bewegungen- auch zur Torsion der Zyste bzw. des betroffenen Ovars kommen kann. In diesem Fall ist ein akutes chirurgisches Eingreifen erforderlich.

Während die funktionellen Zysten und die Corpus-luteum-Zysten meist einkammerig erscheinen, stellen sich Endometriosezysten und Kystome auch mehrkammerig dar.

Die ausschließlich sonographische Differentialdiagnose ist mitunter schwierig, denn auch Dermoiden und reife Teratome können einen mehrkammerigen zystischen Anteil haben. Bei diesen Zysten ist die Indikation zum chirurgischen Vorgehen großzügiger zu stellen, ebenso, wie bei allen Zysten, die einen strukturierten bzw. soliden Inhalt aufweisen. Welches exakte operative Vorgehen im Einzelfall einzuschlagen ist, kann an dieser Stelle nicht ausführlich diskutiert werden. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass eine Hydrosalpinx durch ihren gewundenen, „geschlängelten“ Verlauf, ebenfalls als mehrkammerige zystische Struktur auffallen kann und damit differentialdiagnostisch von ovariellen Zysten abgegrenzt werden muß.

Läßt sich bei der Ultraschalluntersuchung ein solider Tumor im Ovar nachweisen, so ist eine operative Intervention mit histologischer Sicherung obligat. Es muß bei jungen Frauen z.B. an maligne Keimzelltumoren gedacht werden, die sich zum Teil primär durch Zyklusstörungen oder Infertilität bemerkbar machen.

### **2.2.5. Hormonanalyse**

Die endokrinologische Diagnostik ist essentiell zur Abklärung möglicher Sterilitätsursachen. Zyklusstörungen können allerdings zum Teil auch durch Messung der Basaltemperaturkurven (BTK) näher klassifiziert werden.

#### **2.2.5.1. Basaltemperaturkurven (BTK)**

Progesteron besitzt einen thermogenetischen Effekt und führt zur Erhöhung der Körpertemperatur um ca. 0,5-0,8° C. Der maximale Temperatureffekt ist bei einer peripheren Progesteronkonzentration von ca. 8 ng/ml zu erwarten.

Zur Messung der BTK stehen standardisierte Zykluskalender zur Verfügung. Die Patientin wird angewiesen, über mindestens drei Monate die Körpertemperatur einmal täglich zu messen. Die Messung erfolgt morgens unmittelbar nach dem Aufwachen und sollte immer an der gleichen Körperstelle vorgenommen werden.

In der ersten Zyklushälfte beträgt die morgendliche Temperatur durchschnittlich 36,0-36,5° C axillär. Nach erfolgter Ovulation steigt die Temperatur auf ca. 37° C an und bleibt für etwa 12 Tage auf diesem Niveau. Am Ende der Lutealphase fällt die Temperatur erneut ab. Dieses Temperaturmuster wird als „biphasische Basaltemperaturkurve“ bezeichnet.

Bleibt der Temperaturanstieg aus, so muß von einem anovulatorischen Zyklus ausgegangen werden. Ein zögerlicher Anstieg der Temperatur über 4-5 Tage („Klettertyp“) spricht für eine

insuffiziente Luteinisierung, ebenso wie ein frühzeitiger Abfall der Temperaturkurve (nach weniger als 11 Tagen) auf eine Corpus luteum- Insuffizienz hindeutet.

Die dreimonatige Messung der Basaltemperaturkurve kann als Einstieg in die Sterilitätsdiagnostik gewählt werden. Bei auffälligen Befunden sollten allerdings frühzeitig weitergehende diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden.

### **2.2.5.2. Hormonelle Diagnostik**

Die hormonelle Diagnostik sollte immer symptomorientiert durchgeführt werden. Für Sterilitätspatientinnen sollten die Analysen darauf abzielen wichtige hormonelle Ursachen der Sterilität zu erkennen, um anschließend eine entsprechende Therapie einleiten zu können. Bei der Interpretation endokrinologischer Befunde sind generell episodische, diurnale und zyklische Schwankungen der endogenen Hormonkonzentrationen zu berücksichtigen. So sind Blutentnahmen zur Bestimmung von Testosteron, Prolaktin, LH und Cortisol möglichst morgens zwischen 8 und 10 Uhr vorzunehmen. Die endokrine Basisuntersuchung sollte möglichst in der frühen Follikelphase zwischen dem 3. und 6. Zyklustag erfolgen.

Endokrine Ursachen der Sterilität gehen in aller Regel mit Zyklusstörungen einher. Darüber hinaus können Androgenisierungserscheinungen oder signifikante Veränderungen des Körpergewichtes als Leitsymptome eine differenzierte Analytik erforderlich machen.

### **2.2.6. Die Überprüfung der Tubenfunktion**

Die Tube erfüllt gleich mehrere Aufgaben im Fortpflanzungsgeschehen: Sie ist für das Auffangen der Eizelle nach der Ovulation, den Eizell- und zum Teil auch den Spermientransport verantwortlich und stellt das Milieu, in dem physiologischerweise die Befruchtung und die ersten Furchungsteilungen stattfinden.

Diesem Aufgabenspektrum wird die Tube durch einen komplexen anatomischen Aufbau gerecht, der durch ein subtiles Zusammenspiel muskulärer Kompartimente und des Flimmerepithels gekennzeichnet ist. Die Tube gehört zu den hormonabhängigen Organen. So sind z.B. die Frequenz und die Richtung des Flimmerepithelschlages hormonell gesteuert und wird somit den jeweiligen Erfordernissen exakt angepasst. Trotz dieser zentralen Stellung, die die Tube für den Reproduktionsprozeß einnimmt, entzieht sie sich weitgehend einer umfassenden diagnostischen Beurteilung.

Die Tubendiagnostik sollte im Idealfall Aussagen zu zwei Aspekten liefern:

- Tubenfunktion
- Tubendurchgängigkeit



### **2.2.6.1. Tubenzintigraphie**

Mit Hilfe der Tubenzintigraphie wird versucht, Störungen des Eizelltransportes zu identifizieren. Hierzu werden Tc-markierte Albuminpartikel in das hintere Scheidengewölbe eingebracht. Die Albuminpartikel steigen nach kurzer Latenz über die Zervix und das Cavum uteri in die Tube auf der Seite der zu erwartenden Ovulation auf. Über eine spezielle Scan-Kamera kann das Verteilungsmuster detektiert und analysiert werden. Auf diese Weise können möglicherweise Tubenfunktionsstörungen erfasst werden. Die Strahlenbelastung für die Patientin ist bei dieser Untersuchung deutlich geringer, als bei der herkömmlichen Hystero-Salpingographie.

Die Tubenzintigraphie hat bisher keine weite Verbreitung gefunden. Dies ist u.a. darauf zurückzuführen, dass trotz des erheblichen untersuchungstechnischen Aufwandes die Aussagekraft und die aus der Untersuchung erwachsenden therapeutischen Konsequenzen limitiert sind.

Während die Tubenzintigraphie das Ziel hat, Tubenfunktionsstörungen nachzuweisen, dienen die folgenden Untersuchungstechniken im wesentlichen dazu, die Durchgängigkeit der Tuben zu prüfen bzw. anatomische und strukturelle Auffälligkeiten nachzuweisen oder auszuschließen.

### **2.2.6.2. Hystero-Salpingographie**

Die Hystero-Salpingographie (HSG) galt lange Zeit als das Standardverfahren zur nicht-invasiven Tubendiagnostik. Bei dieser Methode wird über einen transzervikal eingelegten Adapter röntgendichtes Kontrastmittel (Iopamidol) in das Cavum uteri eingebracht und der Abfluß des Kontrastmittels über die Tube dargestellt. Es wird ein Summationsbild erstellt, das, neben dem Nachweis bzw. dem Ausschluß der Tubendurchgängigkeit, ebenso Aussagen über das Schleimhautrelief der Endosalpinx zulässt. Darüber hinaus kann die Konfiguration des Cavum uteri bzw. Normabweichungen von der typischen Struktur dargestellt werden. Intrauterine Polypen oder Myome stellen sich als umschriebene Aussparungen des Kontrastmittels dar. Ebenso können Septen und Uterusanomalien wie Uterus bicornis/subseptus etc. nachgewiesen werden.

Die Hystero-Salpingographie wird heute nur noch selten durchgeführt. Hierfür gibt es mehrere Gründe:

- Durch die Hystero-Salpingographie kommt es zu einer Strahlenbelastung für die Frau.

- Die Untersuchung wird statisch durchgeführt, es gibt keine Möglichkeit, im Sinne eines dynamischen Untersuchungsganges, den Fluß des Kontrastmittels über das Cavum uteri durch die Tuben zu verfolgen.
- Viele Patientinnen empfinden die Untersuchung als sehr schmerzhaft.

Aufgrund der o.g. Aspekte wurde die Hystero-Salpingographie weitgehend durch die im folgenden genannte Methode abgelöst.

### **2.2.6.3. Hystero-Kontrast-Sonographie**

Seit etwa 15 Jahren wird die Hysterosalpingo-Kontrastsonographie (HyCoSy) zur Abklärung der Tubendurchgängigkeit eingesetzt.

Das zur Untersuchung gebräuchliche Kontrastmittel ist das SU H 454 („Echovist®“). Es handelt sich hierbei um eine bläschenhaltige Mikropartikel-Suspension, aus dem wasserlöslichen Monosaccharid Galaktose. Die zur Zubereitung erforderlichen Substanzen werden erst kurz vor der Untersuchung gemischt und ergeben eine weißliche, echogene Substanz, die ca. 5-10 min. in einem stabilen Mischungszustand verbleibt. Durch Aufschütteln von 3 g Mikropartikelgranulat mit 13,5 ml 20% Galaktoselösung entsteht eine Suspension mit einer Partikeldichte von ca. 200 mg Mikropartikel pro ml Flüssigkeit.

Die Hysterosalpingo-Kontrastsonographie sollte zwischen dem 8. und 13. Zyklustag aufgrund der zu diesem Zeitpunkt physiologischen präovulatorischen Muttermundöffnung durchgeführt werden. (Degenhart et al., 1995)

Zum Ausschluß einer akuten genitalen Infektion wird vor Beginn der eigentlichen Untersuchung ein Vaginalabstrich mikroskopisch untersucht.

Ausschlusskriterien der HyCoSy sind eine bestehende Schwangerschaft, sowie eine bekannte Allergie gegen Milchzucker bzw. eine Galaktosämie. Dies liegt in der bereits beschriebenen Zusammensetzung des Kontrastmittels begründet.

#### **2.2.6.3.1. Durchführung und Beurteilung**

Nach Desinfektion der Vagina, wird ein Ballonkatheter transzervikal unter „sterilen“ Bedingungen in das Uteruskavum eingeführt.

Zur Beurteilung des Cavum uteri, bzw. der Wandverhältnisse, besteht die Möglichkeit, durch Applikation einer kleinen Menge echoarmer bzw. echofreier Flüssigkeit (z.B. physiologischer Kochsalzlösung) die Uterushöhle zu entfalten und zu kontrastieren.

Anschließend – nachdem der Zervikalkanal durch den Ballon geblockt wurde- erfolgt die eigentliche Überprüfung der Tubendurchgängigkeit durch die portionsweise Pertubation beider Tuben mit echogenem Kontrastmittel. Ausgehend von einem Transversalschnitt in Höhe der Tubenabgänge werden unter Beobachtung des Kontrastmittelflusses die einzelnen Tubenabschnitte bis hin zum Fimbrientrichter und Ovar im transvaginalen Ultraschall dargestellt.

Als sicheres Kriterium für die Tubendurchgängigkeit gelten der Austritt von Kontrastmittel aus dem Fimbrientrichter und/oder nachweisbare Flussphänomene in allen Teilen des Eileiters (Pars intramuralis, Isthmus und Ampulla tubae). Der Nachweis eines Kontrastmittelflusses nur im intramuralen Tubenabschnitt über mindestens 10 Sekunden ist nur dann ausreichend, wenn vorher zusätzlich eine Saktosalpinx ausgeschlossen wurde. In diesem Fall können –bei distalem Tubenverschluß- die gleichen Flusssignale wie bei freier Tubenpassage nachweisbar sein, sie dienen jedoch nur dem Auffüllen der Saktosalpinx. (Roy et al., 1997)

Die eigentliche Untersuchung dauert im Durchschnitt ca. 10 min., wobei eine eventuell zusätzlich erforderliche Doppler-Untersuchung bei unklarem Befund weitere 4-6 min. in Anspruch nimmt. (Degenhart et al., 1997)

#### **2.2.6.3.2. Vergleich mit anderen Methoden**

Vergleicht man die Ergebnisse der HyCoSy mit der HSG und Chromolaparoskopie (CLS) so kann man davon ausgehen, dass die sonographische Tubendarstellung eine ausreichende diagnostische Sicherheit in der Abklärung der Tubendurchgängigkeit liefert. Betrachtet man die Übereinstimmungen zwischen der HyCoSy und den einzelnen Referenzmethoden (HSG bzw. CLS), so liegen diese höher als der direkte Vergleich dieser beiden Methoden untereinander.

Bei unklaren Befunden kann durch den zusätzlichen Einsatz der Dopplersonographie die diagnostische Zuverlässigkeit der HyCoSy noch weiter gesteigert werden. (Hüneke et al., 1989)

So berichten z.B. Kleinkauf-Houcken et al., dass der distale Tubenabschnitt nur in 72% der Fälle sonographisch exakt beurteilbar war, was möglicherweise durch die häufig craniale Position bzw. die variable Lokalisation des Fimbrientrichters bedingt ist. ( Kleinkauf-Houcken et al.; 1997) Durch den zusätzlichen Einsatz der Dopplermessung konnte hierbei die Visualisierung des Kontrastmittelflusses, speziell im distalen Tubenanteil verbessert werden. Ganz allgemein lag in dieser Studie die Konkordanz zwischen der HyCoSy und der CLS

durch den Einsatz des Dopplers bei 92%, während sie im einfachen Ultraschall (B-Bild Modus) nur bei 83% lag.

#### **2.2.6.3.3. Vor- bzw. Nachteile im Vergleich zu den etablierten Methoden**

Die Vorteile der HyCoSy gegenüber der HSG bestehen in der fehlenden Strahlenbelastung und in der zusätzlich zur „Echt-Zeit“-Darstellung der Tubendurchgängigkeit durch Kontrastmittelfluß möglichen Beurteilung der Adnexregion bzw. des kleinen Beckens in verschiedenen Schnittebenen. Unverträglichkeiten sind bei der Verwendung von „Echovist“ als Kontrastmittel nur bei der seltenen Galaktosämie zu erwarten, die in der Regel anamnestisch ausgeschlossen werden kann. (Deichert et al., 1990)

Die HyCoSy im Vergleich zur CLS ist weniger invasiv bzw. bedarf deswegen auch in den meisten Fällen keiner Narkose. (Reis et al., 1998)

Die Vorteile der CLS hingegen liegen nicht nur in der möglichen Beurteilung des tuboovariellen Kontaktes und der übrigen Beckenorgane, sondern es besteht gegenüber der HyCoSy auch die Option einer operativ-therapeutischen Intervention. (Korell et al., 1997) Bei der HyCoSy muß berücksichtigt werden, dass nicht in allen Fällen eine exakte Beurteilung der Tuben möglich ist. Die Gründe hierfür liegen zum einen in der nicht-Durchführbarkeit der Untersuchung, z.B. aufgrund eines stenosierten Zervikalkanals im Zustand nach Konisation. Zum anderen können sowohl eine ausgeprägte Adipositas, als auch durch Adhäsionen hoch im kleinen Becken fixierte Eileiter eine Beurteilung unmöglich machen. Der Anteil dieser Fälle beträgt ca. 2%, und ist somit mit der Versagerquote der CLS vergleichbar. (Degenhart, 1995)

Die Anzahl der Untersuchungen, die durchgeführt werden müssen, um sich die Kompetenz anzueignen, die HyCoSy sicher durchzuführen und die erhobenen Befunde richtig zu interpretieren wird zwischen 10-50 angegeben –in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers mit der transvaginalen Sonographie. (Campbell et al., 1994; Killick, 1999)

#### **2.2.6.4. Diagnostische Pelviskopie mit Chromopertubation der Tuben**

Die diagnostische Pelviskopie gilt nach wie vor als der Goldstandard zur Beurteilung der Tuben. Die Pelviskopie hat gegenüber den oben genannten Verfahren einige Vorteile:

- Die inneren Genitalorgane können direkt beurteilt werden. Es kann eine klare Aussage zur anatomischen Situation gemacht werden:
  - 1) tubo-ovarieller Kontakt

- 2) Beschaffenheit des Fimbrientrichters
- 3) Kaliberunregelmäßigkeiten der Tube
- Zusätzlich können die peritonealen Verhältnisse (Adhäsionen/Endometrioseherde etc.) beurteilt werden.
- Bei Nachweis von Adhäsionen/Endometriose etc. können diese Veränderungen in der gleichen Sitzung behandelt werden. Auf diese Weise kann ein diagnostischer Eingriff gleichermaßen zur Therapie genutzt werden.
- Trotz der oben genannten Vorteile dieser Methode muß heute die Indikation zur Pelviskopie differenziert gestellt werden, denn angesichts der Entwicklung zunehmend aussagekräftigerer nicht-invasiver Methoden müssen die potenziellen Risiken und Probleme der Pelviskopie beachtet werden:
  - 1) Obwohl die Tube bei der Blauprobe direkt visualisiert werden kann, gibt es falsch-negative Befunde, z.B. durch Tubenspasmus
  - 2) Mit ernsten Zwischenfällen (intraabdominelle Blutung; Verletzung von Hohlorganen etc. ist in 0,1-0,3% zu rechnen (Steck, 2001)
  - 3) Es muß mit 1-5 Todesfällen/100000 Laparoskopien gerechnet werden (insbesondere durch Narkosezwischenfälle)

#### **2.2.6.4.1. Durchführung**

Bei der diagnostischen Laparoskopie wird üblicherweise nach Aufbau des Pneumoperitoneums (Insufflation von CO<sub>2</sub>-Gas) mit dem Optiktroikar über den Nabel eingegangen. Um die zu beurteilenden Organe anheben, oder fassen zu können, werden meist 1 oder 2 weitere Einstiche zum Einführen von Instrumenten vorgenommen. Die Platzierung dieser zusätzlichen Troikare erfolgt –sowohl unter praktischen, aber auch kosmetischen Gesichtspunkten- beidseits lateral im Schamhaarbereich.

Die Beurteilung des laparoskopischen Befundes sollte möglichst standardisiert erfolgen. Lassen sich pathologische Befunde erheben, so muß kritisch diskutiert werden, ob diese Befunde mit den vorhandenen eigenen operativen Möglichkeiten –apparativ wie personell- adäquat behandelt werden können, oder ob die Patientin hierzu in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden sollte.

#### **2.2.6.5. Falloskopie/Tuboskopie**

Die Tuboskopie erfolgt im Rahmen der Laparoskopie. Hierzu wird über den Zweiteinstich eine starre Optik in die Tube eingeführt. Nach Abklemmen der Tube proximal kann die Tube

mit Ringerlösung gefüllt und das Innere der Tube betrachtet werden. Es wurden Scoring-Systeme entwickelt, mit deren Hilfe die Beschaffenheit der Tube tuboskopisch systematisch klassifiziert werden kann. Bisher konnte allerdings noch nicht gezeigt werden, dass diese Methode als Prognosekriterium der laparoskopischen, „äußeren“ Beurteilung der Tubenwand und der Mukosaverhältnisse überlegen ist (Strowitzki, 1996).

Im Gegensatz zur Tuboskopie wird bei der Falloskopie die Tube transzervikal mit flexiblen Optiken sondiert. Hierzu können entweder vorgebogene intrauterine Führungshülsen verwandt werden, oder man führt dieses Verfahren unter sonographischer oder hysteroskopischer Kontrolle durch. Die Bildqualität ist bei Verwendung flexibler Optiken im Vergleich zu starren Optiken deutlich schlechter, dennoch lassen sich Veränderungen im isthmischen und ampullären Tubenbereich hinreichend sicher identifizieren. Wie schon für die Tuboskopie ausgeführt, fehlt bisher der Nachweis, dass mit der Falloskopie Befunde zu erheben sind, die einen entscheidenden Beitrag zur Therapieplanung liefern. Daher müssen beide Verfahren noch im Hinblick auf ihren diagnostischen und vor allem therapeutischen Nutzen hin geprüft werden.

### **2.2.7. Hysteroskopie**

Die Hysteroskopie ist fester Bestandteil der Sterilitätsdiagnostik und eignet sich hervorragend zur Abklärung intrauteriner Veränderungen. Die Indikation zur Hysteroskopie besteht insbesondere, wenn sich aus der Sonographie der Verdacht auf solche Veränderungen ergibt. Die Indikation zu diesem Eingriff sollte aber auch dann geprüft werden, wenn ohnehin eine diagnostische Laparoskopie bei „Kinderwunsch“ durchgeführt wird, denn beide Verfahren lassen sich problemlos kombinieren und somit kann ggf. der Erkenntnisgewinn bei einzeitigem Vorgehen optimiert werden.

Die Hysteroskopie kann – wie auch die Laparoskopie- bei entsprechender Qualifikation des Operateurs gleichermaßen diagnostisch wie therapeutisch genutzt werden. So kann z.B. zunächst die Anzahl, Größe und Lokalisation submuköser Myome dokumentiert werden und anschließend eine Resektion der Myome vorgenommen werden.

Neben der Diagnostik und Therapie submuköser Myome stellt der Nachweis und ggf. die Behandlung einer uterinen Fehlbildung eine Domäne der Hysteroskopie dar. Uterus-Fehlanlagen (Uterus bicornis/subseptus; rudimentäres Uterushorn etc.) lassen sich hysteroskopisch differenzieren und bei Nachweis eines Uterusseptums kann dies in gleicher Sitzung reseziert werden.

## **2.3. Diagnostik der männlichen Infertilität**

### **2.3.1. Einleitung**

In ca. der Hälfte der Fälle ungewollter Kinderlosigkeit in Deutschland ist davon auszugehen, dass auch eine andrologische Subfertilität eine Rolle spielt. Daher gehören sowohl die Diagnostik, als auch die Therapie männlicher Fertilitätsstörungen mit zu den Aufgaben des reproduktionsmedizinisch tätigen Arztes. Durch die Einführung und Weiterentwicklung der verschiedenen Techniken der assistierten Reproduktion, wie IVF und ICSI, ist die andrologische Diagnostik und Therapie immer weiter in den Hintergrund gerückt. Im Rahmen der individuellen Betreuung eines Paares sollte jedoch eine umfassende Diagnostik auch auf männlicher Seite und gegebenenfalls die Einleitung fertilitätsfördernder therapeutischer Maßnahmen eine wichtige Rolle spielen.

Zur andrologischen Diagnostik gehören sowohl eine exakte Anamneseerhebung, als auch eine gründliche körperliche und genitale Untersuchung. Darüber hinaus kommt der Ejakulatanalyse und der Erhebung des Hormonstatus eine zentrale Rolle zu.

Trotz dieser umfassenden andrologischen Diagnostik bleibt jedoch bei ca. 1/3 der Patienten die Ursache für die Fertilitätsminderung ungeklärt. In diesen Fällen spricht man von einer sogenannten „idiopathischen Infertilität“.

### **2.3.2. Anamnese**

Bevor mit der Anamneseerhebung begonnen wird, sollte eine genaue Sichtung der bereits außerhalb erhobenen Befunde (z.B. durch andere reproduktionsmedizinische Zentren, Urologie, Dermatologie/Venerologie, etc.) und der daraus abgeleiteten Therapien erfolgen, um unnötige Mehrfachdiagnostik zu vermeiden.

Bei der Anamnese wird zwischen der Paar-, der Familien- und der Eigenanamnese unterschieden. Durch die exakte Erhebung dieser Daten lassen sich bereits in einigen Fällen Hinweise für das Vorliegen einer Fertilitätsstörung finden.

#### **2.3.2.1. Paaranamnese**

Es empfiehlt sich, Befunde, die das Paar betreffen, wie z. B. die Dauer der Partnerschaft bzw. des aktiven Kinderwunsches in einem gemeinsamen Gespräch zu erheben.

Die Wahl der kontrazeptiven Maßnahmen kann einen Einfluß auf die Fertilität des Paares haben. So besteht bei der Anwendung von intrauterinen Pessaren zur Empfängnisverhütung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung entzündlicher Adnexprozesse, in deren Folge eine Einschränkung der tubaren Funktion, sei es durch einen Verschuß oder aber durch

Verwachsungen, resultieren kann (Grimes, 2000). Hat einer der Partner in der Vergangenheit eine Sterilisation vornehmen lassen, so muß erfragt werden, nach welcher Technik diese Maßnahme durchgeführt wurde, bzw. gegebenenfalls ob, und wenn ja auf welche Weise eine Refertilisierung bereits versucht worden ist. So hängt der Erfolg einer operativen Korrektur (die Chance auf eine spontan eintretende Schwangerschaft) nach einer Sterilisation maßgeblich von der primär zur Sterilisation verwendeten Technik ab (Posaci et al., 1999).

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Paaranamnese ist die Frage nach der Koitusfrequenz bzw. dem gemeinsamen Erleben der *vita sexualis*. So kann eine eher niedrigere Koitusfrequenz ein den Bedürfnissen des Paares angepasstes Verhalten widerspiegeln, welches jedoch keinesfalls vorschnell als alleinige Ursache des unerfüllten Kinderwunsches angesehen werden sollte.

Bei einer geringen Koitusfrequenz kann es sich allerdings auch um ein sekundäres Phänomen handeln, das z.B. durch berufliche oder familiäre Belastungssituationen bedingt sein kann.

Da auch Probleme des „sexuellen“ Erlebens beiderseits zu einer reduzierten Koitusfrequenz führen können, gilt es in der Paaranamnese auch auf Missempfindungen beim Geschlechtsverkehr bis hin zur Dyspareunie, oder aber auf Störungen wie z.B. Anorgasmie einzugehen und gegebenenfalls weitere Schritte einzuleiten.

Schließlich sollte in diesem Zusammenhang auch erfragt werden, ob beim Geschlechtsverkehr eine funktionelle Störung vorliegt, wie z.B. eine erektile Dysfunktion oder eine retrograde Ejakulation bis hin zur Ejakulations-Insuffizienz.

Zur Paaranamnese gehört auch die Frage nach bisherigen „gemeinsamen“ Schwangerschaften bzw. nach Kindern beider Partner, die aus anderen Beziehungen hervorgegangen sind.

Speziell die Frage nach früheren Schwangerschaften kann weitere relevante Informationen liefern, so z.B. Angaben zu Schwangerschaftskomplikationen oder habituellen Aborten.

### **2.3.2.2. Familien- bzw. Eigenanamnese**

Zur Familienanamnese gehört die Befragung nach dem Fertilitätsstatus sowohl der Eltern, als auch der Geschwister. Hieraus lassen sich evtl. Hinweise auf genetisch bedingte Störungen der Fertilität ableiten. In diesen Fällen sollte vor Einleitung einer Therapie eine humangenetische Beratung erfolgen.

Bei der Eigenanamnese steht die Frage nach Kinderkrankheiten an erster Stelle. So ist z.B. bekannt, dass es im Rahmen einer relativ spät auftretenden (ca. Schulalter) Mumpserkrankung zu einer Virus-induzierten entzündlichen Mitbeteiligung des Hodenparenchyms kommen kann, die durch eine Schädigung des Keimepithels zu einer Einschränkung der Fertilität führen kann (Manson, 1990).



Aber auch andere Erkrankungen im Kindesalter können differentialdiagnostisch wichtig sein. So könnte hinter einfachen bronchopulmonalen Affektionen bzw. rezidivierenden Entzündungen der Nasennebenhöhlen, eine Systemerkrankung „verborgen“ sein, die mit einer Sub-/Infertilität einhergeht, wie dies z.B. für das Syndrom der immotilen Zilien (Kartagener-Syndrom) oder aber die Cystische Fibrose zutrifft.

Erfragt werden auch Informationen über den Eintritt und den Ablauf der Pubertät, sowie über die zeitliche Abfolge des Eintritts der verschiedenen Pubertätsmerkmale.

Es ist bekannt, dass Deszensus-Störungen zu einer irreversiblen Schädigung des testikulären Keimepithels führen können (Docimo et al., 2000). Der Deszensus beider Hoden sollte spätestens nach Abschluß des zweiten Lebensjahres erfolgt sein, ansonsten müssen therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Anamnese ist die Befragung nach Allgemeinerkrankungen und Stoffwechselstörungen. So können z.B. Erkrankungen der Leber oder Niere über einen gestörten Hormonmetabolismus zu einer Einschränkung der Fertilität beim Mann führen (Denschlag et al., 2001).

Gibt der Mann eine Malignomerkrankung in der Vorgeschichte an, so muß beachtet werden, dass sowohl die Chemo- als auch die Strahlentherapie zu einer Störung der Hodenfunktion führen können (Denschlag et al., 2001).

Da es durch bestimmte operative Eingriffe, auch außerhalb des Genitalbereiches, wie z.B. der Korrektur einer Leistenhernie, zu einer Schädigung von Strukturen des Genitaltraktes kommen kann, gehören auch Fragen nach solchen Operationen zur sorgfältigen Erhebung der Anamnese. Ebenso muß bei Eingriffen im Bereich der Hypophyse z.B. aufgrund eines Tumors, eine postoperative partielle bzw. totale Hypophyseninsuffizienz ausgeschlossen werden, um eine hormonelle Störung der Hypophysen-Gonaden-Achse als Ursache für eine Fertilitätsminderung nicht zu übersehen.

Schließlich sollte man es ebenfalls nicht versäumen, gezielt nach Sehstörungen zu fragen, die aufgrund der direkten Nachbarschaft der Hypophyse zum Chiasma opticum das erste Symptom eines Tumors in diesem Bereich sein können. Das gleiche gilt für Riechstörungen (die dem Patienten primär jedoch als Geschmacksstörungen imponieren), die -bedingt durch eine Aplasie des Tractus olfactorius- beim Kallmann-Syndrom mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus vergesellschaftet sein können (Denschlag et al., 2002).

Als nächstes wird der Patient nach Infektionen, Traumata und Operationen im Genitalbereich gefragt (Comhaire et al., 1999). So kann z.B. eine Hodentorsion zu einer Schädigung des Organs führen.

Im Rahmen der Sozialanamnese sollte auch nach der beruflichen Tätigkeit des Patienten gefragt werden, um z.B. physikalische oder chemische fertilitätsmindernde Noxen am Arbeitsplatz auszuschließen. Ebenfalls zu fragen ist nach dem Konsum der sogenannten „legalen Drogen“ wie Nikotin und Alkohol, obwohl die Daten bezüglich eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Konsum von Nikotin und/oder Alkohol und einer Verminderung der Fertilität sehr widersprüchlich sind (Denschlag et al., 2001).

Abschließend sollte im Sinne einer vegetativen Anamnese das allgemeine Befinden des Patienten evaluiert werden, um so Hinweise auf einen bestehenden Androgenmangel als eine besondere Form der Fertilitätsstörung zu erhalten. Abgesehen von verschiedenen äußeren Merkmalen (wie Habitus, verminderter Bartwuchs, etc.), die genauer bei der körperlichen Untersuchung erfasst werden sollen, treten bei hypogonadalen Patienten allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Antriebsschwäche oder Libidoverlust oftmals als erste Symptome zu Tage.

### **2.3.3. Körperliche Untersuchung**

#### **2.3.3.1. Allgemeine Untersuchung**

Nach der Anamnese folgt die körperliche Untersuchung des Patienten. Dadurch ergeben sich z.T. neue Aspekte bezüglich einer bestehenden Sub-/Infertilität, oder aber es können bereits anamnestisch erfasste Angaben objektiviert werden.

Bereits prima vista lassen sich anhand des Habitus, der Behaarung bzw. auch anhand der Stimmlage erste Hinweise auf einen Hypogonadismus feststellen.

Hierbei kann das Erscheinungsbild des Androgenmangels, je nachdem ob dieser bereits präpubertär bestand (sog. Primärer Hypogonadismus), oder sich erst postpubertär entwickelt hat (Sekundärer Hypogonadismus), sehr unterschiedlich sein:

-Tritt der Androgenmangel bereits vor Abschluß der Pubertät auf, so unterbleibt die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale weitgehend. Diese Patienten imponieren im klassischen Fall durch einen sog. eunuchoiden Hochwuchs mit einer Verschiebung der Körperproportionen zugunsten der langen Extremitätenknochen – bedingt durch das Ausbleiben des Verschlusses der Wachstumsfuge.

Weiterhin zeigen hypogonadale Männer in den meisten Fällen eine horizontale Stirn- bzw. Schamhaargrenze, sowie einen deutlich verminderten Bartwuchs. Darüber hinaus führt die fehlende Ausreifung des Kehlkopfes in der Pubertät zur Persistenz der höheren präpubertären Stimmlage, der sogenannten „Kastraten-Stimme“.

-Kommt es erst nach Abschluß der Pubertät zu einem Androgenmangel, so sind die Merkmale in der Regel wesentlich geringer ausgeprägt. So kann z.B. die sekundäre Behaarung bzw. der Bartwuchs nachlassen und Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und nachlassende Libido bilden sich erst allmählich aus.

Bei beiden Formen des Hypogonadismus gilt es -abgesehen vom bestehenden Kinderwunschen Androgenmangel adäquat auszugleichen, da es ansonsten zu den sekundären Folgen der Hypoandrogenämie, v.a. zur Osteoporose kommt (Jackson et al., 1992).

### **2.3.3.2. Genitale Untersuchung**

Zusätzlich zur allgemeinen körperlichen Untersuchung ist die genitale Untersuchung beim männlichen Patienten mit fraglicher Sub-/Infertilität unabdingbar.

Hierbei wird zunächst auf Abweichungen in Größe und Form von Penis und Skrotum, und auf die Ausprägung der Schambehaarung geachtet.

So erscheint beim primären Hypogonadismus der Penis vergleichsweise infantil bzw. die Fältelung der Skrotalhaut verglichen mit dem Skrotum eines fertilen erwachsenen Mannes deutlich vermindert.

Bei Penisdeviationen bereits im nicht-erigierten Zustand ist nach Schwierigkeiten bei der Kohabitation zu fragen.

Zusätzlich sollte die Urethralmündung lokalisiert werden um eine Hypo- oder Epispadie auszuschließen. Zum einen kann eine solche Fehlmündung in ausgeprägten Fällen zu einer Samendepositionsstörung führen, zum anderen ist diese Art der äußerlich sichtbaren Fehlbildung gehäuft mit weiteren Anomalien im Bereich des Urogenitaltraktes assoziiert, die einer weitergehenden Abklärung bedürfen.

Die Palpation des Skrotalinhaltes umfasst sowohl die Beurteilung des Hodenvolumens bzw. der Konsistenz, als auch die Lage der Hoden um einen Hochstand auszuschließen. Weiterhin sind der Nebenhoden, die Anlage des Samenstranges und die Beschaffenheit des Plexus Pampiniformis zu beurteilen.

Die Hoden des erwachsenen Mannes sind von ovaler Form, prallelastischer Konsistenz, und haben beim Mitteleuropäer ein durchschnittliches Volumen von ca. 16 ml (Normbereich 12-20 ml). Die Größe der Hoden lässt sich mit Hilfe des Orchidometers (nach Prader) palpatorisch vergleichend bestimmen. Die objektive Volumenbestimmung gelingt durch Hodensonographie (Behre et al., 1989).

Befinden sich ein oder beide Hoden nicht in eutoper Lage im Skrotum, so muß näher eruiert werden, ob es sich lediglich um einen der Palpation schwer zugänglichen a-/hypotrophen Hoden handelt, oder ob es sich um eine bislang unerkannte Lageanomalie handelt.

Neben der Größe der Hoden kann auch die Konsistenz Hinweise auf ein der Infertilität zugrundeliegendes Krankheitsbild geben. So sind z.B. die Hoden bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom (47/XXY) neben ihrer geringen Größe von auffallend derber Konsistenz, wohingegen eine verminderte bzw. weiche Konsistenz auf eine insuffiziente Gonadotropinstimulation der Hoden hinweisen kann. In diesen Fällen müssen Störungen der hypothalamisch-hypophysären Achse ausgeschlossen werden.

Dem Hoden direkt kraniodorsal anliegend lässt sich der Nebenhoden typischerweise als weicher Strang tasten. Hierbei sollte man auf Schwellungen bzw. auf Druckschmerzhaftigkeit achten, die einen Hinweis auf einen akut-entzündlichen Prozeß (akute Epididymitis) darstellen. Eine nicht-druckschmerzhaft teigige Schwellung im Bereich des Nebenhodens lässt sich typischerweise bei einem distalen Verschuß des abführenden Nebenhodenganges palpieren.

Bei einer Spermatozele handelt es sich um eine gutartige Aussackung des Nebenhodens ohne pathologische Bedeutung, die ebenfalls als nicht-druckschmerzhaftige Schwellung im Bereich des Nebenhodenkopfes imponiert.

Abschließend sollten bei der genitalen Palpation die Strukturen des Samenstranges beurteilt werden. Eine für die natürliche Fertilität des Mannes unabdingbare Voraussetzung ist die regelrechte Anlage der abführenden Samenleiter, die sich als dünner fester Gang im Samenstrang tasten lassen. Die beidseitige Ductus deferens-Aplasie (congenital bilateral absence of the vas deference/CBAVD) findet sich in ca. 1-2% bei infertilen Männern (Holsclaw et al., 1971), und beruht in der Mehrzahl der Fälle auf einer genetischen Mutation des sog. CFTR-Gens, welches das Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein kodiert (Casals et al., 1995). Eine Mutation dieses Gens kann durch die dadurch bedingte Dysfunktion des kodierten Proteins zur autosomal-rezessiv vererbten Cystischen Fibrose führen. Diese Möglichkeit der Vererbung einer letalen Erkrankung sollte im Fall einer durch eine Ductus deferens-Aplasie bedingten obstruktiven Azoospermie mit berücksichtigt werden. In jedem Fall sollte vor der Einleitung erweiterter reproduktionsmedizinischer Maßnahmen (z.B. testikuläre Spermienextraktion mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion) eine ausführliche genetische Beratung der betroffenen Patienten erfolgen. Der Plexus Pampiniformis lässt sich als Venengeflecht im Bereich des Samenstranges tasten. Eine Varikozele lässt sich in ihrer Ausprägung am besten am stehenden Patienten beurteilen.

Sie tritt in ca. 95% der Fälle linksseitig auf, aufgrund des für den venösen Abfluß ungünstigen Winkels zwischen der V. spermatica sinistra und der V. renalis sinistra. So unterscheidet man klinisch die

- -Varikozele Grad I, die sich erst durch einen venösen Blut-Rückfluß im Rahmen des Valsalva-Preßversuchs palpatorisch feststellen lässt, von einer
- -Varikozele Grad II, bis hin zu einer
- -Varikozele Grad III, die bereits äußerlich an der lividen Schwellung zu erkennen ist.

Zur weiteren Abklärung kann die Doppler-Sonographie herangezogen werden, die zusätzlich zur Erweiterung der Gefäße eine Messung des venösen Reverse-Flow während des Pressversuchs ermöglicht.

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Varikozele und einer Einschränkung der männlichen Fertilität wird bis heute kontrovers diskutiert und ist letztlich ungeklärt.

#### **2.3.4. Hormonanalyse**

Die endokrinologische Labordiagnostik dient der Differenzierung von Befunden, die im Rahmen der Anamneseerhebung oder bei der körperlichen Untersuchung auffällig waren. Sie liefert – meist in Kombination mit der Ejakulatuntersuchung (s.u.)- wichtige Hinweise auf die Ursache der vorliegenden Fertilitätsstörung. Bei unauffälligem körperlichen Untersuchungsbefund und normaler Samenqualität ist die Wahrscheinlichkeit pathologische Hormonwerte zu finden, eher gering.

Zunächst erfolgt die Bestimmung der basalen Hormonkonzentrationen im Serum. Erst bei pathologischen Ergebnissen sollten z.B. Hormon-Stimulationstests ergänzend durchgeführt werden.

##### **2.3.4.1. Basaler Hormonstatus**

Um eine irrationale und unökonomische Labordiagnostik zu vermeiden, sollte man sich anfangs auf die für die Fragestellung „Fertilitätsstörung“ relevanten Hormonbestimmungen beschränken. Hierzu reicht es meist aus, die Serumkonzentrationen der hypophysären Gonadotropine FSH bzw. LH und des peripheren Testosterons zu bestimmen. Erst wenn hierbei Abweichungen von den Normwerten auftreten, ist es sinnvoll, im Rahmen einer Stufen-Diagnostik weitere ergänzende Hormonbestimmungen oder Hormon-Stimulationstests durchzuführen.

Der Bestimmung des Testosterons als dem wichtigsten Androgen, kommt eine besondere Bedeutung im Rahmen der Abklärung der männlichen Infertilität zu, da es den wichtigsten

exokrinen Marker der testikulären Funktion darstellt. So lässt sich z.B. der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines Hypogonadismus durch eine unter dem Normwert (12-30 nmol/l) liegende Testosteron-Serumkonzentration bestätigen. Bei der Interpretation der Befunde ist zu berücksichtigen, dass ein solcher Wert durch verschiedene Einflußfaktoren verfälscht werden kann. Abgesehen davon, dass die Testosteron-Serumkonzentration tageszeitlichen Schwankungen unterliegt (zirkadiane Sekretion -morgens um ca. 15% höhere Konzentrationen als am Abend), kann z.B. eine Veränderung der Konzentration des von der Leber synthetisierten Sexual-Hormon-bindenden-Globulins (SHBG), das ca. 98% des gesamten Testosterons im Blut bindet bzw. transportiert (biologisch inaktive Form), eine Veränderung der Konzentration des freien bzw. biologisch-aktiven Testosterons bewirken. So kann es bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Hyperthyreose) oder durch die Einnahme von Medikamenten (z.B. Antiepileptika) zu einer Erhöhung der SHBG-Konzentration im Serum kommen, woraus eine Verminderung des freien, biologisch-aktiven Testosterons resultiert, obwohl sich die Konzentration des gemessenen Gesamt-Testosterons nicht ändert.

Die Bestimmung der Gonadotropin-Konzentrationen von FSH und LH im Serum erlaubt schließlich eine genauere Interpretation und Differenzierung beim Vorliegen eines Hypogonadismus, primär erkennbar an einer pathologisch-erniedrigten Testosteron-Serumkonzentration. So weisen deutlich erhöhte Gonadotropin-Serumkonzentrationen auf einen Schaden des Hodengewebes hin, der keiner Kausaltherapie zugänglich ist. Auf der anderen Seite zeigen erniedrigte Gonadotropin-Konzentrationen einen hypothalamisch-hypophysär bedingten Hypogonadismus an, der hormonell behandelbar ist. Bei der Interpretation der Befunde ist jedoch speziell für das LH zu berücksichtigen, dass aufgrund seiner pulsatilen Sekretionsdynamik und seiner kurzen Halbwertszeit, die Aussagekraft eines Einzelwertes deutlich eingeschränkt ist.

Die Bestimmung der FSH-Konzentration lässt eine grobe Einschätzung der Integrität des Hodenparenchyms zu. So weisen deutlich erhöhte Gonadotropin-Konzentrationen bei peripher normalem Testosteron auf eine Schädigung der Keimzellen hin, da bei einer ausgeprägten Einschränkung der Spermatogenese die Feedback-Hemmung der FSH-Sekretion beeinträchtigt ist. So konnte gezeigt werden, dass die mittlere FSH-Serumkonzentration mit dem Ausmaß der tubulären Schädigung proportional ansteigt (Bergmann et al., 1994).

Die Bestimmung der basalen Konzentrationen für Prolaktin, Östradiol, Cortison oder die Schilddrüsenhormone, sollte nur bei spezifischer Indikation durchgeführt werden, d.h. nur wenn sich aus der Untersuchung oder der Anamnese der Verdacht auf eine entsprechende Störung ergibt.

### 2.3.4.2. Funktionelle Diagnostik

Unter funktioneller Diagnostik versteht man die Durchführung hormoneller Stimulationstests zur Erfassung der funktionellen Reservekapazität endokriner Organe. Für die andrologische Diagnostik sind vor allem der hCG- und der GnRH-Stimulationstest von Bedeutung.

So wird mit dem hCG-Stimulationstest die endokrine Reservekapazität der Leydigischen Zwischenzellen im Hoden getestet. Die Durchführung dieses Tests ist aber nur dann sinnvoll, wenn bei dem Patienten ein unter dem Normwert liegender Testosteronspiegel bei erniedrigten oder normalen Gonadotropinspiegeln festgestellt wurde, da bei initial deutlich erhöhten Gonadotropinspiegeln von einem testikulären Gewebeschaden auszugehen ist, der einer weiteren Stimulation nicht zugänglich ist. Beim hCG-Stimulationstest wird dem Patienten nach einer initialen Blutentnahme zur Bestimmung der basalen Testosteronkonzentration 5000 IE hCG i.m. injiziert und 48 und/oder 72h später eine erneute Testosteronbestimmung durchgeführt. Kommt es zu einem Anstieg des Testosterons um das 1,5-2,5fache des Ausgangswertes, so ist von einer regelrechten Funktion der Leydig-Zellen auszugehen, und der Test wird als positiv bewertet. Fällt der Anstieg geringer aus, so ist von einem Hypogonadismus aufgrund einer Leydig-Zell-Insuffizienz auszugehen. Bei einem überschießenden Anstieg des Testosterons hingegen besteht vermutlich ein hypothalamisch/hypophysär-bedingter Hypogonadismus.

Der hCG-Stimulationstest kann auch dazu dienen, bei fehlendem Nachweis testikulären Gewebes im Skrotum zwischen einer dystopen Lage der Hoden (Kryptorchismus) oder einer Anorchie zu differenzieren.

Der GnRH-Stimulationstest erfasst die endokrine Reservekapazität der Hypophyse. Die Indikation für diesen Test besteht bei Vorliegen eines zentral-bedingten Hypogonadismus (niedrige Testosteron- und Gonadotropin-Spiegel) zur Differenzierung zwischen einer hypothalamischen und einer hypophysären Störung. Hierbei wird dem Patienten nach einer initialen Blutentnahme zur Bestimmung der basalen LH- und FSH-Konzentrationen 100µg GnRH i.v. appliziert. Anschließend wird nach 30 und nach 45 Minuten eine Kontrolle der Gonadotropin-Konzentrationen durchgeführt. Hierbei wird ein Anstieg der LH-Konzentration um mindestens das 3-fache, beim FSH um das 1,5-fache als physiologisch gewertet.

Bei einem überschießenden Anstieg der Gonadotropinkonzentrationen ist von einer Störung im Bereich des Hypothalamus auszugehen. Bleibt hingegen der Anstieg aus, so liegt eine hypophysäre Störung der LH- bzw. FSH-Sekretion vor.

Das Ausbleiben eines adäquaten Anstiegs kann auch durch einen seit längerer Zeit bestehenden hypothalamisch-bedingten Hypogonadismus bedingt sein. In diesen Fällen sind

die hypophysären Zellen aufgrund der lang bestehenden Funktionsruhe für die GnRH-Stimulation refraktär. Um letztlich Klarheit zu bekommen, empfiehlt es sich, die hypophysären Zellen durch eine pulsatile GnRH-Behandlung zu sensibilisieren. Dies sollte für ca. 2-7 Tage durchgeführt werden (5-10 µg GnRH alle 90 Min), um anschließend bei „erhöhter“ Ansprechbarkeit den GnRH-Stimulationstest zu wiederholen.

Mit Hilfe der genannten basalen Hormon-Konzentrationsbestimmung bzw. der Stimulationstests lassen sich die häufigsten endokrinen Ursachen der männlichen Infertilität auf hypothalamisch/hypophysärer bzw. gonadaler Ebene diagnostizieren.

Lediglich bei einem begründeten Verdacht auf eine spezielle Störung (z.B. Enzymdefekt der Testosteron-Biosynthese, Androgen-Rezeptordefekt, etc.) sollte die andrologisch-endokrinologische Diagnostik entsprechend ausgeweitet werden.

### **2.3.5. Ejakulatanalyse**

Die Analyse des Ejakulates spielt eine zentrale Rolle bei der Diagnostik des unerfüllten Kinderwunsches. Durch sie kann sowohl eine Abschätzung des natürlichen Fertilitätspotentials des Mannes erfolgen, als auch eine Einschätzung der Chance, mit Hilfe verschiedener reproduktionsmedizinischer Techniken eine Schwangerschaft zu erzielen. Die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit einer Spermioanalyse wird durch verschiedene Faktoren eingeschränkt:

- durch die physiologische intraindividuelle Variabilität der Proben
- durch subjektive (Untersucher-bedingte) Unterschiede in der Beurteilung der Ejakulatqualität

Um diese Einschränkungen zu minimieren, sollte eine standardisierte Vorbereitung und Analyse der Proben gewährleistet sein, wie sie z.B. durch die Empfehlungen der WHO (1999) vorgegeben ist. Neben den WHO-Kriterien gibt es weitere Klassifikations-Systeme, so z.B.

- die Düsseldorfer Klassifikation
- die Mainzer Klassifikation
- die Tygerberg-Kriterien

Die Unterschiede in den einzelnen o.g. Verfahren führen dazu, dass Analysen, die in verschiedenen Labors erstellt wurden, mitunter nicht vergleichbar sind.

Aufgrund der intraindividuellen Variabilität der Proben sollten von jedem Patienten mindestens 2 Spermioanalysen ausgewertet werden, um gewisse Tendenzen bezüglich des Fertilitätsstatus zu erkennen, und um eine klare Empfehlung im Hinblick auf weiterführende therapeutische Maßnahmen geben zu können.



### **2.3.5.1. Untersuchungsbedingungen**

Vor Abgabe der Ejakulat-Probe sollte der Patient nach den Empfehlungen der WHO eine Karenzzeit von 2-7 Tagen einhalten. So kann sowohl eine zu kurze, als auch eine zu lange Karenzzeit die Ejakulatqualität beeinträchtigen (Matilsky et al., 1993; Cooper et al., 1993). Das Ejakulat wird durch Masturbation gewonnen, in einem sterilen Einmalgefäß aufgefangen und anschließend analysiert. Die Gewinnung der Probe sollte in unmittelbarer Nähe zum Untersuchungsort stattfinden, um z.B. Temperaturschwankungen, die durch einen Transport von daheim entstehen könnten, zu vermeiden.

Die Gewinnung des Ejakulates sollte nicht durch Coitus interruptus oder unter Verwendung eines Kondoms erfolgen, weil sowohl die Verunreinigung der Probe durch Scheidensekret, als auch die –bei den meisten Kondomen vorhandene- spermizide Beschichtung die Analyse erschweren bzw. sogar unmöglich machen.

### **2.3.5.2. Makroskopie**

Nach Abgabe der Probe sollte diese bei 37°C aufbewahrt werden, um eine ideale Liquefaktion (Verflüssigung) zu gewährleisten, die in der Regel nicht länger als 60 Minuten dauert. Anschließend sollte das Ejakulat mit einem Glasstab vorsichtig durchmischt werden, um eine homogene Verteilung der Bestandteile zu erreichen. Beim Herausziehen des Stabes lässt sich zusätzlich eine semiquantitative Beurteilung der Konsistenz vornehmen, wobei die Länge des sich beim Herausziehen bildenden Fadens 2 cm nicht überschreiten sollte.

Andernfalls besteht der Verdacht auf eine pathologisch erhöhte Viskosität des Ejakulates, wie sie z.B. bei einer unphysiologischen Zusammensetzung des Seminalplasmas auftritt.

Das Volumen des Ejakulates, das entweder bei Verwendung von kalibrierten Ejakulatgefäßen direkt abgelesen wird, oder aber durch Pipettieren ermittelt werden kann, sollte mindestens 2ml betragen. Liegt das Volumen unter diesem Grenzwert, so sollte im Gespräch mit dem Patienten überprüft werden, ob die vorgeschriebene Karenzzeit korrekt eingehalten wurde, und ob bei der Abgabe das gesamte Ejakulat im Gefäß aufgefangen werden konnte, bevor voreilig die Diagnose einer Parvisemie gestellt wird.

Auch die Beurteilung der Farbe (normal: grau-opal) des Ejakulates erlaubt bereits Rückschlüsse auf bestimmte Störungen. So spricht sowohl eine rötlich-bräunliche Beimengung im Sinne einer Hämatospermie, als auch eine trüb-putride Verfärbung für das Vorliegen einer floriden Infektion der Samenwege. Erscheint das Ejakulat „wasserklar“, so liegt in den meisten Fällen eine deutliche Verminderung der Spermienkonzentration in der betreffenden Probe vor.

Mit einem standardisierten pH-Streifen wird der pH-Wert des Ejakulates bestimmt, der physiologischerweise leicht alkalisch ist (7,2-8,0). Diese Alkalisierung beruht auf der Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und dient der Neutralisierung des physiologischerweise sauren Scheidensekretes.

### **2.3.5.3. Mikroskopie**

Die mikroskopische Analyse des Ejakulates umfasst sowohl die Bestimmung der Spermienkonzentration, die Beurteilung der Spermien-Motilität und der Spermien-Morphologie, als auch die Erfassung anderer zellulärer Bestandteile des Ejakulates.

Die Ermittlung der Spermienkonzentration erfolgt durch Auszählung der Spermien in einem Neubauer-Hämozytometer bzw. einer Makler-Kammer bei 400-600facher Vergrößerung.

Anschließend werden zur Motilitätsbestimmung insgesamt ca. 200 Spermien ausgezählt und in die folgenden vier Kategorien eingeteilt:

- A schnelle progressive Beweglichkeit
- B langsame oder träge progressive Beweglichkeit
- C lokale, nicht-progressive Beweglichkeit
- D Immotilität

Die Bestimmung der Spermienmotilität sollte unter konstanten Temperaturbedingungen (37°C) erfolgen, da sich Temperaturschwankungen auf die Spermienmotilität auswirken können.

Der dritte Eckpfeiler zur Beurteilung der Spermienqualität besteht in der Analyse der Morphologie (Guzick et al., 2001). Diese erfolgt am fixierten und gefärbten Ausstrichpräparat (z.B. Papanicolaou-, Giemsa-, Bryan-Leishman-, Shorr- Färbung) oder aber direkt am Feuchtpräparat. Neben der Bestimmung der Prozentzahl „normal-geformter“ Spermien, werden die „morphologisch-defekten“ Spermien im Rahmen eines multiparametrischen Systems auf Kopf-, Mittelstück-, bzw. Schwanzdefekte untersucht. Jeder dieser Defekte wird gleichberechtigt bewertet. Zur Ermittlung des sogenannten Teratozoospermie-Index wird die Gesamtzahl der gefundenen Defekte durch die Anzahl der defekten Spermien geteilt. Valide prospektiv erhobene Daten über die diskriminatorische Aussagekraft dieses Indexes liegen jedoch nicht vor.

Es bleibt anzumerken, dass trotz des von der WHO definierten Standards zur Ejakulat-Analyse sowohl die Einschätzung der Motilität, als noch vielmehr die Beurteilung der

Morphologie, aufgrund subjektiver, interindividuell unterschiedlicher Bewertungsmaßstäbe, großen, untersuchungsabhängigen Schwankungen unterliegt..

Neben den Spermien enthält das Ejakulat eine heterogene Population weiterer zellulärer Bestandteile, die zusammenfassend als sogenannte Rundzellen bezeichnet werden. Hierzu gehören Vorläuferzellen der Spermatogenese, abgeschilferte Epithelzellen des Urogenital-Traktes, sowie Leukozyten. Da speziell die Leukozytospermie einen Hinweis auf eine Infektion darstellt, ist es sinnvoll, diese mit Hilfe immunzytologischer Methoden (z.B. Peroxidase-Färbung) von den übrigen Zellen zu differenzieren, um ihre Konzentration im Ejakulat zu bestimmen. Ab einer Konzentration von  $>1$  Mio. Leukozyten/ml Ejakulat sollte eine mikrobiologische Analyse erfolgen, um bei Nachweis pathogener Keime in relevanter Konzentration gezielt behandeln zu können. Es konnte gezeigt werden, dass es bei Leukozytospermie zu einer verstärkten Freisetzung von Sauerstoffradikalen kommt. In vitro-Untersuchungen belegen, dass eine erhöhte Konzentration dieser Sauerstoffradikale zu einer Beeinträchtigung der Spermienfunktion führen kann. Es wird dennoch kontrovers diskutiert, ob eine Indikation zur (antibiotischen) Behandlung einer asymptomatischen Leukozytospermie besteht oder nicht (Keck et al., 1998).

Neben der lichtmikroskopischen Beurteilung der Spermien kann auch die Elektronenmikroskopie zur morphologischen Analyse herangezogen werden – insbesondere bei Verdacht auf Defekte im subzellulären Bereich (z.B. Akrosom-Defekte). Diese zusätzliche Art der Untersuchung ist jedoch aufgrund des hohen Zeit-, Arbeits- und Kostenaufwandes speziellen Fragestellungen vorbehalten und spielt im Rahmen der Routinediagnostik keine Rolle.

#### **2.3.5.4. Aspermie/Azoospermie**

Die Begriffe „Aspermie“ und „Azoospermie“ werden in der Praxis häufig falsch angewandt:

- Bei der Aspermie bleibt die antegrade Ejakulation aus, d.h. nach dem Orgasmus kommt es nicht zum Austritt von Samenflüssigkeit aus der Harnröhrenöffnung
- Bei der Azoospermie kommt es zwar zur Ejakulation, es lassen sich aber keine Spermien im Ejakulat nachweisen.

Bei Patienten mit Aspermie muß differentialdiagnostisch eine retrograde Ejakulation ausgeschlossen werden. Der retrograden Ejakulation liegt pathophysiologisch eine Störung des Zusammenspiels der glatt-muskulären Sphinkteren im Bereich der Harn-Samenwege zugrunde. Hierdurch gelangt der Samen während der Ejakulation retrograd in die Blase.

Als Ursache kommen z.B. operative Eingriffe im kleinen Becken oder neurogene Störungen in Frage. Bei Männern mit retrograder Ejakulation besteht die Möglichkeit, Spermien aus dem post-masturbatorischen Urin zu extrahieren, um sie anschließend für assistierte reproduktionsmedizinische Techniken zu verwenden. Die Funktion der Spermien kann allerdings durch den Kontakt mit saurem Urin deutlich beeinträchtigt sein.

Bei der Azoospermie lassen sich differentialdiagnostisch zwei verschiedene Formen unterscheiden:

- Verschußazoospermie
- Azoospermie bei testikulärer Insuffizienz

Die Verschußazoospermie kommt durch angeborene (Ductus deferens-Aplasie) oder erworbene Obstruktionen (z.B. durch Infektionen oder iatrogen – nach Sterilisation) zustande.

Typischerweise lassen sich folgende Befunde erheben:

- Vermindert es Ejakulatvolumen
- Normale Serumkonzentration für Testosteron, FSH, LH
- der Nebenhoden kann als prall-elastischer Strang imponieren
- Konzentrationen der Markersubstanzen der akzessorischen Geschlechtsdrüsen sind im Ejakulat erniedrigt

Als Sonderform der Verschußazoospermie gilt die beidseitige Aplasie des Ductus deferens (Samenleiter nicht angelegt –congenital bilateral absence of the vas deference/CBAVD). Die Diagnosestellung gelingt meist durch die einfache genitale Untersuchung. Aufgrund potentieller genetischer Veränderungen ( $\Delta$ -F 508-Mutation) sollten die betroffenen Männer genetisch beraten werden.

Die Azoospermie aufgrund testikulärer Insuffizienz kann verschiedene Ursachen haben. So kann eine primäre oder sekundäre Schädigung des Hodengewebes zu einer Störung der Spermatogenese führen. Darüber hinaus kann es sich um eine Störung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse mit fehlender endokriner Stimulation der Spermatogenese handeln.

Beim primären Hodenschaden lassen sich oftmals bereits in der Anamnese Hinweise auf die Ätiologie der Schädigung finden, wie z.B. ein nicht-korrigierter Malescensus testis (ein- oder beidseitig) oder aber eine Radio-Chemo-Therapie in der Vorgeschichte des Patienten. Die genaue Ursachenabklärung einer Azoospermie ist für den therapeutischen Ansatz bzw. die Prognose bezüglich des Kinderwunsches entscheidend.

So sollte bei Männern mit Verschußazoospermie zunächst immer abgeklärt werden, ob eine operative Intervention erfolversprechend erscheint. Läßt sich die Obstruktion operativ nicht

beheben, so kann z.B. eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) vorgenommen werden und im Anschluß daran eine ICSI-Therapie durchgeführt werden.

Im Gegensatz dazu kommt bei Männern mit testikulärer Insuffizienz eine kausale operative Intervention nicht in Frage, sondern es sollte – je nach Ausmaß der Schädigung bzw. der damit korrespondierenden Erhöhung der Gonadotropin-Konzentrationen – die Indikation zur TESE kritisch mit dem Patienten diskutiert werden.

Im Falle eines hypogonadotropen Hypogonadismus kann durch eine medikamentöse Behandlung eine Reinitiierung der Spermatogenese erzielt werden. Je nachdem, ob eine hypothalamische oder hypophysäre Ursache vorliegt, erfolgt die Behandlung entweder mit GnRH oder durch Gabe von Gonadotropinen.

### **2.3.5.5. Klinefelter-Syndrom**

Das Klinefelter-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 0,2 in der männlichen Bevölkerung die häufigste Ursache des männlichen Hypogonadismus. Dieses Syndrom beruht auf einer numerischen Chromosomenanomalie. In ca. 90% der Fälle findet sich der Karyotyp 47, XXY.

Im klassischen Fall zeigen diese Patienten das klinische Bild des Hypogonadismus mit

- Hypergonadotroper Azoospermie (FSH↑)
- Eunuchoidem Hochwuchs (ausbleibender Verschuß der epiphysären Wachstumsfuge langer Extremitätenknochen)
- Gynäkomastie
- Auffallend kleinen, festen Hoden (<2ml Hodenvolumen)

Die zugrundeliegende Chromosomenanomalie geht mit einem primären Hodenschaden (Histologie: hyaline Degeneration und Fibrosierung mit fehlendem Keimepithel) einher, die sich in einer exzessiven Erhöhung der Gonadotropin-Konzentrationen widerspiegelt.

Eine medikamentöse Reinitiierung der Spermatogenese ist nicht möglich. Männer mit Klinefelter-Syndrom sind infertil. Es konnten allerdings in einigen wenigen Fällen bei

Patienten mit Klinefelter-Syndrom durch testikuläre Spermienextraktion

Spermatogenesevorläuferzellen gewonnen werden, mit denen inzwischen auch

Schwangerschaften herbeigeführt werden konnten. Es handelt sich aber hierbei bisher um ein experimentelles Vorgehen, zumal die möglichen genetischen Implikationen hierbei zu einer sehr strengen Indikationsstellung zwingen.

Vereinzelte Berichte über Männer mit Klinefelter-Syndrom, die ohne assistierte

reproduktionsmedizinische Verfahren Kinder gezeugt haben, gehen ausnahmslos auf

Patienten zurück, bei denen eine Mosaikform des Klinefelter-Syndroms bestand. Bei Mosaikformen ist eine spermatogenetische Restfunktion denkbar.

In jedem Fall sollte jedoch vor Einleitung assistierter reproduktionsmedizinischer Maßnahmen eine ausführliche genetische Beratung des Paares erfolgen.

#### **2.3.5.6. Azelluläre Ejakulatbestandteile**

Die Samenflüssigkeit besteht zum größten Teil aus den Sekretionsprodukten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen:

- Prostata
- Nebenhoden
- Samenbläschen

Die zellulären Bestandteile machen tatsächlich den geringsten Volumenanteil aus. Die Analyse der Zusammensetzung des Seminalplasmas lässt Rückschlüsse auf die Funktion der akzessorischen Drüsen zu und dient vor allem dem Nachweis oder Ausschluß eines Verschlusses der ableitenden Samenwege, sowie dessen Lokalisation.

Je nachdem in welchem Teil der Samenwege ein Verschuß lokalisiert ist, kommt es zur Erniedrigung der Konzentration des Markers, der proximal des Verschlusses sezerniert wird. Von der WHO wird die Bestimmung der Konzentration folgender Substanzen im Seminalplasma zur differentialdiagnostischen Abklärung empfohlen:

- $\alpha$ -Glukosidase (Nebenhodenmarker)
- L-Carnitin (Nebenhodenmarker)
- Glycerolphosphocholin (Nebenhodenmarker)
- Fruktose (Samenbläschenmarker)
- Saure Phosphatase (Prostatamarker)
- Citronensäure (Prostatamarker)
- Zink (Prostatamarker)

Auf weitere Details bezüglich der Bestimmung soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Diese können der aktuellen Ausgabe des WHO-Handbuches entnommen werden.

#### **2.3.5.7. Immunologisch bedingte Infertilität**

Schon bei der ersten mikroskopischen Betrachtung des Ejakulates können in einigen Fällen Agglutinationen der Spermien auffallen, die durch membranständige Antikörper (IgG und IgA) verursacht werden können.

Ihr Nachweis gelingt mit Hilfe des Mixed-antiglobulin-reaction-Test (MAR-Test), bei dem Latexpartikel, die mit Antikörpern gegen humanes IgG und IgA beschichtet sind, dem Ejakulat zugegeben werden: Bei Vorliegen von membranständigen Spermien-Antikörpern agglutinieren die Spermien an den Latexpartikeln (Test wird als positiv bewertet, wenn >10% der Spermien anhaften).

Neben dem Nachweis spermienständiger Antikörper können auch quantitative Bestimmungen von Spermienantikörpern im Serum des Mannes bzw. im Serum und Zervikalschleim seiner Partnerin vorgenommen werden. Man hat früher die quantitative Bestimmung dieser Spermienantikörper zur Indikationsstellung für die Durchführung einer Glucocorticoidtherapie herangezogen. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass durch die Glucocorticoidgabe keine Verbesserung der Fertilität zu erzielen ist. Somit ist der Nachweis von Spermienantikörpern im Serum als obsolet anzusehen und hat keinerlei therapeutische Konsequenz (Bals-Pratsch et al., 1992).

### **2.3.5.8. Spermienfunktionstests**

Neben der makroskopischen und mikroskopischen Beurteilung des Ejakulates und den Markerbestimmungen im Seminalplasma, wurden Tests zur Erfassung der Integrität der Spermien und ihrer Funktionalität im Rahmen der Fertilisierung entwickelt.

Ebenso wie bereits für die Spermienantikörperdiagnostik dargestellt, haben diese Funktionstests im Zeitalter der IVF- und ICSI-Therapie deutlich an Bedeutung verloren, da keine sichere Korrelation zwischen den Testergebnissen und dem Fertilisierungspotential einzelner Spermien besteht. Aus diesem Grund soll an dieser Stelle der Vollständigkeit halber nur kurz auf einige der wichtigsten Spermienfunktionstests eingegangen werden:

1) Tests zur Erfassung der Membranintegrität der Spermien:

- Tyranblau-Test
- Eosinfärbung (nur nekrotische Spermien bzw. Spermien mit defekter Membran lassen sich anfärben)
- Hypoosmotischer Schwelltest (HOS-Test: Spermien mit intakter Membran schwellen in einer hypoosmolaren Lösung an)

2) Beurteilung des Akrosoms:

- Färbetechniken (triple stain)
- Monoklonale Antikörper gegen Oberflächen-Antigene des Akrosoms
- Elektronenmikroskopische Untersuchung

3) Interaktion zwischen Eizelle und Spermium:

- Hamster-Ovum-Penetrationstest (HOP-Test)
- Hemi-Zona-Penetrations-Assay

Den Verhältnissen *in-vivo* bezüglich der Frage nach erfolgreicher Fertilisation kommt jedoch letztlich die Spermium-Eizell-Interaktion im Rahmen einer IVF-Behandlung am nächsten.

### 3. Spermiaufbereitung

Bevor die Spermien für assistierte reproduktionsmedizinische Techniken genutzt werden, müssen sie durch verschiedene Trennverfahren von den übrigen Bestandteilen des Ejakulates getrennt werden. Hierdurch kommt es zur Anreicherung einer möglichst hoch-konzentrierten Fraktion progressiv-motiler, morphologisch intakter Spermien.

Zu den am häufigsten angewandten Verfahren gehört die Swim-up-Präparation, bei der die Ejakulatprobe mit Kulturmedium überschichtet wird und die Eigenbeweglichkeit vitaler Spermien ausgenutzt wird. Die progressiv motilen Spermien schwimmen in das Kulturmedium auf („swim-up“) und können dadurch von den immotilen Zellen getrennt werden.

Neben der Swim-up-Technik werden Gradiententrennverfahren zur Spermiaufbereitung eingesetzt, wie z.B. die Percoll-Dichtegradienten-Zentrifugation. Hierbei werden unter die Ejakulat-Probe Percoll-Schichten aufsteigender Dichte platziert, um nach Zentrifugation aus der untersten Schicht mit der höchsten Dichte die funktionell hochwertigen Spermien zu extrahieren.

Die Effizienz der einzelnen Präparationsverfahren wird nach der „Recovery“ beurteilt, d.h. nach dem Anteil motiler Zellen, der aus dem Ejakulat isoliert werden kann. Ganz allgemein kann man sagen, dass unter Verwendung der Swim-up-Präparation meist eine geringere Ausbeute an Spermien, allerdings mit meist höherer Motilität im Vergleich zur Percoll-Dichtegradienten-Zentrifugation, zu erzielen ist. Die Zellausbeute ist üblicherweise bei den Gradientenverfahren höher, allerdings meist mit einem etwas niedrigeren Anteil hoch-motiler Zellen.

Für die Praxis gilt, dass jeweils das Verfahren angewandt werden sollte, mit dem unter den gegebenen Bedingungen die maximale Anzahl motiler Zellen zu gewinnen ist, dies hängt neben den o.g. Faktoren durchaus auch von der Erfahrung in dem jeweiligen Labor ab.



## **4. Reproduktionsmedizinische Techniken**

### **4.1. Ovarielle Stimulation**

Während die erste IVF im sogenannten „natürliche Zyklus“ durchgeführt wurde, d.h. durch Befruchtung der Eizelle, die physiologischerweise herangereift war, stellt heute die ovarielle Stimulationsbehandlung eine Grundvoraussetzung für nahezu alle Verfahren der Reproduktionsmedizin dar. Prinzipiell können zwar nach wie vor IUI und IVF bzw. andere Techniken im natürlichen Zyklus durchgeführt werden, allerdings ist in diesem Fall die Schwangerschaftsrate so gering, dass allgemein eine Stimulation empfohlen wird. Eine sorgfältige Überwachung des Stimulationszyklus ist obligat, denn es handelt sich um eine Behandlung, die potentiell zu bedrohlichen Nebenwirkungen, wie z.B. dem Ovariellen Hyperstimulations-Syndrom (OHSS) führen kann. Die Überwachung des Zyklus erfolgt durch Vaginalsonographie und ergänzende Hormonbestimmungen (Serumkonzentration für Östradiol, LH und Progesteron). Eine vaginalsonographische Untersuchung sollte möglichst aber schon zu Beginn des Stimulationszyklus durchgeführt werden, um z.B. Ovarialzysten auszuschließen, die ansonsten unter der Stimulation zu Problemen führen könnten. Zur ovariellen Stimulation stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, die im folgenden besprochen werden.

#### **4.1.1. Clomifen**

Clomifen (Clomifendihydrogencitrat) wird vor allem zur Ovulationsinduktion bei normogonadotroper, normoprolaktinämischer Amenorrhoe angewandt. Es handelt sich um eine Substanz mit partiell östrogenen sowie antiöstrogenen Eigenschaften. Der Wirkmechanismus besteht in der Induktion der hypophysären Gonadotropinsekretion. Die Dosierung beträgt 50 mg vom 5. bis zum 9. Zyklustag oder auch vom 3. bis zum 7. Zyklustag, jeweils eine Tablette pro Tag. Sollte es unter dieser Dosierung nicht zu dem gewünschten Follikelwachstum kommen, so kann die Dosis auf 100 mg pro Tag gesteigert werden. Das Follikelwachstum wird durch Vaginalsonographie am 8. bis 10. Zyklustag kontrolliert. Üblicherweise wachsen im clomifenstimulierten Zyklus ein bis zwei Leitfollikel heran. In ca. 85% der Stimulationen kommt es zu einer monofollikulären Reaktion. Ovulationen werden in 80% der Behandlungszyklen beobachtet.

Es muß beachtet werden, dass es durch die antiöstrogenen Eigenschaften des Clomifens zu Veränderungen der Viskosität des Zervixschleims kommt, sowie zu einer Proliferationshemmung des Endometriums. Die erhöhte Viskosität des Zervixschleims vermindert die Penetrationsfähigkeit für Spermien, dies ist insbesondere wichtig, wenn eine

Einschränkung der Samenqualität vorliegt. In solchen Fällen sollte entweder eine Gonadotropinstimulation erfolgen oder die Clomifenstimulation sollte mit einer Intrauterinen Insemination kombiniert werden. Durch die niedrigdosierte zusätzliche Gabe von natürlichen Östrogenen kann der antiöstrogene Effekt auf das Endometrium zum Teil ausgeglichen werden.

#### **4.1.1.1. Möglichkeiten der reproduktionsmedizinischen Therapie mit Clomifen**

Clomifentherapie und VZO (Verkehr zu Optimum)

mit Ovulationsinduktion

ohne Ovulationsinduktion

Clomifentherapie und Insemination

mit Ovulationsinduktion

ohne Ovulationsinduktion

Die Clomifentherapie kann zur Unterstützung der Follikelreifung und zur Verbesserung der Chancen auf den Eintritt einer Schwangerschaft beim „Verkehr zum Optimum“ eingesetzt werden. Dies sollte nur bei normaler Samenqualität und ungestörter Tubenfunktion empfohlen werden. Die Einnahme erfolgt vom 5.-9. Zyklustag. Das durch die Vaginalsonographie kontrollierte Follikelwachstum lässt meistens um den 8. bis 10. Zyklustag die Ausbildung eines oder zweier Leitfollikel erkennen. Ein reifer Follikel produziert zwischen 200 und 300 pg Estradiol und hat etwa eine Größe von 20 mm. Mit der Estradiolbestimmung im Serum kann so eine zusätzliche Information über die Reife des Follikels gewonnen werden. Sobald der Follikel die Reifekriterien erfüllt hat, sollte möglichst häufig Geschlechtsverkehr erfolgen. Es muß beachtet werden, dass diese „Anleitung“ zum gezielten Geschlechtsverkehr nicht unproblematisch ist und bei einigen Paaren zu Problemen in der sexuellen Interaktion führt.

Sobald der Follikel nach Clomifenstimulation die Kriterien der Reife erfüllt hat, kann die Ovulation auch gezielt ausgelöst werden. Damit kann der Zeitpunkt der maximalen Konzeptionswahrscheinlichkeit bzw. der optimale Zeitpunkt zur Intrauterinen Insemination noch besser festgelegt werden. Hierzu wird meist hCG in einer Dosierung von 5000 bis 10000 IE gegeben und es kommt durchschnittlich 34-36 Stunden später zur Ovulation.

### **4.1.2. Unterstützung der Follikelreifung**

Nachdem Clomifen über viele Jahre der „Goldstandard“ zur Ovulationsinduktion war, hat sich mit der Entwicklung der modernen Gonadotropinpräparate mehr und mehr die niedrigdosierte Gonadotropinstimulation zur Unterstützung der Follikelreifung durchgesetzt.

Der Vorteil dieser Behandlung gegenüber der Clomifenstimulation besteht darin, dass

- die antiöstrogenen Wirkungen des Clomifens auf den Zervixschleim und das Endometrium entfallen
- bei fehlendem Ansprechen der Therapie auch noch während des Behandlungszyklus eine Dosissteigerung und damit ggf. „Rettung“ dieses Zyklus möglich ist.

Für Frauen mit normaler Ovarialfunktion wird eine FSH-Monotherapie durchgeführt. Die endogenen LH-Konzentrationen reichen aus, um in Kombination mit der FSH-Gabe die Follikelreifung sicherzustellen. Die früher übliche kombinierte Gabe von FSH und LH bringt für die Behandlung keinen Vorteil. Die kombinierte Gabe von FSH und LH ist allerdings bei Frauen mit hypothalamisch-hypophysärer Ovarialinsuffizienz erforderlich. In diesen Fällen kann heute eine Kombinationstherapie aus rekombinantem FSH und LH angeboten werden. Um eine monofollikuläre Reifung zu erzielen werden ab dem 3. Zyklustag zwischen 37,5 und 75 IE FSH pro Tag injiziert. Die erste Ultraschallkontrolle sollte am 9. bis 10. Zyklustag erfolgen. Hierbei erfolgt die Messung des (der) Leitfollikel(s) und der Schleimhauthöhe. In Abhängigkeit vom Ergebnis dieser Messung kann die weitere Dosierung bzw. der optimale Zeitpunkt für den Geschlechtsverkehr bzw. für die Insemination festgelegt werden. Bei normaler Reaktion auf die Gonadotropingabe ist mit einer Größenzunahme der Follikel von 1,5 bis 2 mm pro Tag zu rechnen. Als zusätzliches „Monitoring“ kann eine Hormonanalyse vorgenommen werden. Ein reifer Follikel produziert ca. 200 bis 300 pg Estradiol. Durch LH- und ggf. Progesteron-Bestimmung kann ein vorzeitiger Eisprung ausgeschlossen werden. Auch für die Gonadotropinstimulation gilt, dass die Ovulation durch Gabe von 5000-10000 IE hCG ausgelöst werden kann, um den optimalen Zeitpunkt für den Verkehr/ die Insemination festzulegen.

#### **4.1.2.1. Monofollikuläre versus polyfollikuläre Reaktion**

Das Behandlungsziel der Clomifenstimulation bzw. der Unterstützung der Follikelreifung durch Gonadotropine besteht darin, eine monofollikuläre Reaktion herbeizuführen.

Normalerweise gelangen daher unter dieser Behandlung 1-2 Follikel zur Reife. Falls - wider Erwarten - dennoch eine polyfollikuläre Reaktion eintritt und > 3 Follikel nachweisbar sind, so sollte keine Insemination erfolgen bzw. sollte das Paar darüber aufgeklärt werden, dass es

bei ungeschütztem Verkehr zu einer höhergradigen Mehrlingsschwangerschaft kommen kann. Eine weitere Möglichkeit, bei polyfollikulärer Reaktion dennoch die Behandlung durch VZO oder IUI weiterzuführen, besteht in einer Follikelreduktion durch Punktion der überzähligen Follikel.

#### **4.1.3. Kontrollierte Überstimulation der Ovarialfunktion**

Im Gegensatz zum VZO- oder IUI-Zyklus ist die polyfollikuläre Reaktion nach kontrollierter ovarieller Überstimulation bei den weiterführenden Verfahren der assistierten Reproduktion (z.B. IVF/ICSI) nicht nur erwünscht, sondern erforderlich, denn es konnte gezeigt werden, dass die besten Chancen auf den Eintritt einer Schwangerschaft durch IVF oder ICSI dann gegeben sind, wenn es gelingt, durch Stimulation und In-vitro-Fertilisation mindestens 4 befruchtete Eizellen zu gewinnen (Templeton, 1996). Da sich bei diesen Verfahren nicht immer alle gewonnenen Eizellen befruchten lassen, sondern die Fertilisationsrate zwischen 60-80% liegt, folgt daraus, dass nach Gonadotropinstimulation zwischen 6-10 Eizellen gewonnen werden sollten, um gute Chancen auf den Eintritt einer Schwangerschaft zu haben. Es konnte inzwischen gezeigt werden, dass die Schwangerschaftsraten, die nach Anwendung von rekombinantem FSH erzielt werden, höher sind im Vergleich zu urinären Präparaten, daher gilt heute die ovarielle Stimulationsbehandlung mit rekombinantem FSH als Therapie der Wahl (Daya & Gunby, 1999; Daya, 2002).

Rekombinante FSH-Präparate haben folgende Vorteile gegenüber früheren urinären Produkten:

- unbegrenzte Verfügbarkeit
- maximale Reinheit/fehlendes Infektionsrisiko
- gleichbleibende Qualität/Zusammensetzung/Bioaktivität
- FSH-Isoformenprofil entspricht den physiologischen Bedingungen
- Höhere Effizienz und Effektivität

Neben FSH stehen inzwischen auch LH und hCG als rekombinant hergestellte Präparate zur Verfügung. Zur kontrollierten ovariellen Überstimulation wird bei normaler Ovarialfunktion eine FSH-Monotherapie angewandt. Die zusätzliche Gabe von LH ist besonderen Situationen vorbehalten und für die „normale“ Stimulation vor IVF- oder ICSI-Behandlung nicht erforderlich. Die zukünftigen Entwicklungen werden allerdings zeigen müssen, in welchen Fällen bei gestörter Ovarialfunktion (Low-responder/PCO-Patientinnen) die zusätzliche Gabe von LH Vorteile bringt. Auch die Frage, ob die Gabe von rekombinantem hCG oder LH zur

Ovulationsinduktion Vorteile gegenüber der bisher üblichen Behandlung bringt, ist bisher ungeklärt.

Führt man eine ovarielle Stimulation allein mit Gonadotropinen durch, so kommt es in ca. 20% der Fälle zu einem vorzeitigen Eisprung und der Zyklus muß abgebrochen werden. Durch Gabe von GnRH-Agonisten oder –Antagonisten kann der vorzeitige Eisprung verhindert werden. Damit nimmt die Rate der Gonadotropin-Stimulationszyklen die abgebrochen werden müssen, deutlich ab. Es hat sich daher durchgesetzt, die ovarielle Stimulation vor assistierten reproduktionsmedizinischen Verfahren mit einer Kombination aus rekombinantem FSH und GnRH- Agonisten oder GnRH-Antagonisten durchzuführen. Aus diesen Kombinationsmöglichkeiten haben sich eine Reihe verschiedener Stimulationsprotokolle entwickelt:

- Das Long Protokoll

- Beim Long Protokoll wird bereits im Vorzyklus -meist am 21.-24. Zyklustag – mit der Gabe eines GnRH-Agonisten begonnen. Es dauert ca. 14 Tage, bis die endogene Gonadotropinsekretion durch die GnRH-Agonisten-Gabe supprimiert ist. Danach sollte dann die Gonadotropintherapie beginnen.

- Die Vorteile des Long-Protokolls bestehen darin, dass

- der Anteil von Zyklen mit vorzeitigem LH-Anstieg gering ist (ca. 2-3%)
- die Schwangerschaftsrate hoch ist
- die Zyklen gut planbar sind

- Der Nachteil des Long-Protokolls besteht darin, dass es sehr häufig zu einer so ausgeprägten Suppression der endogenen Gonadotropinspiegel kommt, dass daraus ein relativ hoher Bedarf an rFSH für die nachfolgende Stimulation resultiert. Einige Patientinnen reagieren auf die Suppression mit ausgeprägten „Postmenopausen-Symptomen“. Darüber hinaus kann es durch den initialen „flare-up-Effekt“ bei der Agonistengabe zur Entwicklung von Ovarialzysten kommen.

- Short/Ultrashort Protokoll

- Das Prinzip des Short bzw. Ultrashort Protokolls besteht darin, gleichzeitig mit der GnRH- und Gonadotropingabe zu beginnen, um den initialen flare-up-Effekt der GnRH-Agonisten auszunutzen. Dieser Effekt wird von manchen Kollegen

insbesondere zur Behandlung von Low-respondern eingesetzt. Die

Schwangerschaftsraten sind allerdings bei beiden Protokollen niedriger im Vergleich zum Long-Protokoll.

- Step-up/Step-down Protokoll

- Neben den o.g. Stimulationsprotokollen werden vereinzelt noch das sog. Step-down bzw. Step-up Protokoll angewandt. Das Prinzip besteht darin, beim Step-down Protokoll mit einer relativ hohen initialen FSH-Dosierung zu beginnen, und die Dosis schrittweise zu verringern. Umgekehrt erhöht man beim Step-up Protokoll die FSH-Dosis schrittweise, um eine optimale Follikelausbeute zu erzielen.

#### **4.1.3.1. Ablauf der FSH-Stimulation**

Die eigentliche Gonadotropinstimulation beginnt üblicherweise am 2. bis 3. Zyklustag mit der Injektion von 150 bis 225 IE rFSH. Die Kontrolle der Follikelreifung erfolgt, wie bereits oben beschrieben, erstmals am 9.-10. Zyklustag, danach in Abhängigkeit vom weiteren Zyklusverlauf.

#### **4.1.4. GnRH-Agonisten-versus GnRH-Antagonisten-Protokolle**

Es wurde bereits ausgeführt, dass die Suppression des vorzeitigen LH-Peaks essentiell für die erfolgreiche Durchführung der Stimulationsbehandlung ist. Dies gelingt durch die Gabe von GnRH-Agonisten sehr erfolgreich und führte zu einer Reduktion der Abbruchrate von ca. 20% auf 2-3%. Es zeigte sich jedoch, dass die GnRH-Behandlung mit Nebenwirkungen verbunden war:

- erhöhte Inzidenz ovarieller Zysten vor Beginn der Gonadotropinstimulation
- relativ lange Behandlungsdauer (durch den Vorzyklus)
- klimakterische Symptome durch ausgeprägte ovarielle Suppression
- erhöhter Gonadotropinbedarf durch ausgeprägte ovarielle Suppression
- verzögertes Wiedereinsetzen der ovariellen Funktion durch Depot-Effekt der Analoga

Man hat sich aus diesen Gründen schon vor einigen Jahren bemüht, GnRH-Antagonisten zu entwickeln, die ohne die o.g. Nebenwirkungen eine zuverlässige Kontrolle des vorzeitigen LH-Peaks zulassen. Die ersten Präparate, die verfügbar waren, zeigten ausgeprägte lokale Nebenwirkungen durch Rötungen und Schwellungen, die durch eine massive Histaminfreisetzung zustande kamen. Diese Präparate der sog. 1. Generation konnten sich daher nicht durchsetzen. Durch eine Veränderung der Galenik konnte bei den Präparaten der 3. Generation die lokale Verträglichkeit optimiert werden, so dass nun seit 1996 zwei Präparate verfügbar sind, die eine zuverlässige Kontrolle des LH-Peaks ermöglichen und ausgezeichnet verträglich sind:

- Cetrotide®
- Orgalutran®

Für die Anwendung von Cetrotide® wurden 2 Protokolle entwickelt, das sog. Multiple-Dose und Single-Dose Protokoll.

Das Prinzip beruht darauf, dass der GnRH-Antagonist durch kompetitive Hemmung des GnRH-Rezeptors eine sofortige Hemmung der Gonadotropinsekretion bewirkt, d.h. bereits wenige Stunden nach Gabe des GnRH-Antagonisten lassen sich erniedrigte FSH- und LH-Spiegel nachweisen. Dieser Wirkmechanismus bietet für die ovarielle Stimulation mehrere Vorteile im Vergleich zu den Agonisten-Protokollen:

- der Vorzyklus entfällt, damit ist die Behandlung wesentlich kürzer
- die Behandlung ist physiologischer
- der Bedarf an exogenen Gonadotropinen zur Stimulation ist deutlich geringer
- die Inzidenz für Ovarialzysten ist unter GnRH-Antagonisten geringer als unter GnRH-Analoga
- keine klimakterischen Symptome

Die Zyklusüberwachung ist prinzipiell bei allen Formen der Stimulationstherapie identisch. Auch im Antagonisten-Protokoll erfolgt die erste Kontrolle am 9.-10. Zyklustag. Weitere Kontrollen werden in Abhängigkeit vom Zyklusverlauf vorgenommen.

#### **4.1.5. Lutealphasenunterstützung**

Bei der ‚klassischen‘ Form der Stimulationsbehandlung – mit Anwendung von GnRH-Agonisten – kommt es zu einem Lutealphasendefizit, da die ovarielle Progesteronsynthese aufgrund der Suppression durch GnRH-Analoga nicht ausreicht, um die regelrechte Implantation und Frühschwangerschaft zuzulassen. Aus diesem Grunde muß man in diesen Behandlungszyklen eine hormonelle Unterstützung der Lutealphase vornehmen. Hierzu können verschiedene Methoden angewandt werden:

- wiederholte hCG-Gabe (z.B. 5000 IE am 1., 3. und 6. Tag nach dem Embryotransfer)
- orale Progesterongabe
- parenterale Progesterongabe (i.m.)
- vaginale Progesterongabe

Die hCG-Gabe erlaubt eine zuverlässige Lutealphasenunterstützung, allerdings ist diese Behandlung im Vergleich zur Progesterongabe mit einem höheren Risiko zur Entwicklung des OHSS verbunden, daher wird heute fast ausschließlich Progesteron zum Lutealphasensupport gegeben.

Es hat sich gezeigt, dass von den verschiedenen Applikationsformen die intravaginale Anwendung die besten Ergebnisse bringt, da es durch den sogenannten „First uterine pass effect“ zu einer günstigen Beeinflussung der Implantationsbedingungen kommt.

Zur vaginalen Lutealphasenunterstützung stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, z.B. Utrogest Kapseln 3 mal 2 pro Tag oder Crinone-Vaginalgel 8%. Die Progesteronbehandlung sollte jeweils solange durchgeführt werden, bis das Ergebnis des Schwangerschaftstests (14 Tage nach dem Embryotransfer) vorliegt. Bei einem positiven Schwangerschaftstest hat die Fortführung der Progesterontherapie in aller Regel keinen Einfluß auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf.

#### **4.1.6. Problemgruppen für die ovarielle Stimulationstherapie**

##### **4.1.6.1. Low responder**

Mit steigendem Alter der Frau nimmt die Reaktionsbereitschaft der Ovarien gegenüber Gonadotropinen ab, d.h. es sind immer höhere FSH-Gaben notwendig, um eine adäquate Follikelreifung zu erzielen. Gelegentlich kann diese verminderte Reaktionsbereitschaft jedoch auch bei jüngeren Frauen beobachtet werden. Einige Autoren empfehlen für diese Gruppe von Patientinnen die Anwendung des Short- oder Ultrashort Protokolls, weil man hierbei den flare-up-Effekt der GnRH-Agonisten als zusätzlichen Stimulationseffekt ausnutzen kann. In der Regel wird zunächst versucht, durch entsprechende Steigerung der Gonadotropindosis einen adäquaten Effekt zu erzielen. Es konnte gezeigt werden, dass die Maximaldosis bei ca. 450 IE FSH liegt. Eine darüber hinausgehende Steigerung ist nicht sinnvoll, da hierdurch kein zusätzlicher Effekt zu erzielen ist. Kommt es auch hierunter nicht zu einer entsprechenden ovariellen Reaktion, so muß man bei der Patientin von einem Resistant Ovary-Syndrom ausgehen. Einen rationalen Therapieansatz gibt es in dieser Situation nicht.

Die Abschätzung der ovariellen Reserve ist für die Beratung der Patientin und letztlich für die Therapieplanung von entscheidender Bedeutung. Hierzu wurden verschiedene Tests entwickelt (Broekmans et al., 1998):

- |   |       |
|---|-------|
| - - Clomifen citrate test                       | CCT   |
| - - Gonadotropin releasing hormone agonist test | GAST  |
| - - FSH stimulation test                        | EFORT |
| - - Ultrasound follicle count                   | UFC   |

Die zuverlässigste Aussage über die ovarielle Reserve läßt sich immer noch aus der Bestimmung des FSH-Serumwertes in der frühen Follikelphase (1.-4. Zyklustag) ableiten. Liegen zu diesem Zeitpunkt erhöhte FSH-Werte vor, so deutet dies auf eine verminderte



ovarielle Reserve hin. Loumaye et al. (1990) konnten zeigen, daß der Eintritt einer Schwangerschaft nahezu ausgeschlossen ist, wenn die Addition der FSH-Serumkonzentration am 3. und 10. Zyklustag eine Summe von 26 mU/ml überschreitet (Loumaye et al., 1990). Ein weiterer neuer Parameter zur Bestimmung der ovariellen Reserve, ist das Anti-Müller-Hormon (AMH). Disseldorp et al. (2008) geben an, dass es der beste quantitative Marker für die nachlassende reproduktive Kapazität einer Frau mit zunehmendem Alter ist, da eine direkte Korrelation zwischen der Ausschüttungshöhe von AMH und dem Eintritt in die Menopause besteht.

#### **4.1.6.2. High responder**

Je jünger die Frau ist, umso intensiver reagiert sie auf die Gonadotropintherapie. Darüber hinaus gibt es Gruppen von Patientinnen, die aufgrund ovarieller Störungen zu einer Überstimulation neigen, dies sind insbesondere die Frauen mit Hyperandrogenämie/PCOS. Bei diesen Frauen kann es unter der sonst üblichen FSH-Dosierung zu einer massiven ovariellen Reaktion kommen, die – je nach Ausprägung – zur stationären Behandlung der Patientin Anlaß gibt. Das Risiko zur Entwicklung eines Ovariellen Hyperstimulations-Syndroms (OHSS) ist bei manchen Frauen bereits am Tag der ersten Ultraschallkontrolle erkennbar, dann zeigen sich zahlreiche Follikel mit einer Größe von 10 bis 12 mm, die in den darauffolgenden Zyklustagen parallel weiterwachsen. Gleichzeitig kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Östradiol-Serumkonzentration.

Ist bei einer Patientin bekannt, dass sie zum OHSS neigt, so muß im Falle einer erneuten Stimulationsbehandlung beachtet werden, dass die Anfangsdosis der Gonadotropine entsprechend adaptiert, d.h. erniedrigt wird.

#### **4.2. Ovulationsinduktion**

Die Ovulationsinduktion dient dazu, den Zeitpunkt der Ovulation vorherzubestimmen, um den VZO, die IUI oder die Eizellentnahme vor IVF oder ICSI planen zu können. Wird die Follikelpunktion durchgeführt, ohne dass zuvor die Ovulation induziert wurde, so lassen sich im Allgemeinen keine Eizellen gewinnen. Zur Ovulationsinduktion können folgende Substanzen eingesetzt werden:

- hCG
- GnRH
- LH

#### **4.2.1. hCG**

Zur Ovulationsinduktion mit hCG werden üblicherweise 5000-10000 IU hCG verabreicht. Die Ovulation tritt 34-36 Stunden später ein. Die hCG-Gabe ist erforderlich, damit sich die Eizelle aus dem Cumulus oophorus lösen kann. Inzwischen steht auch hCG als rekombinantes Präparat zur Verfügung.

Zur Festlegung des Zeitpunktes der Ovulationsinduktion bedient man sich verschiedener Kriterien, die bei der Zyklusüberwachung durch Ultraschalluntersuchung und ggf. Hormonanalysen geprüft werden. Als wichtigstes Reifezeichen wird der Durchmesser des Follikels angesehen. So kann man im natürlichen bzw. clomifenstimulierten Zyklus bei einem Follikeldurchmesser von 20-25 mm von einer reifen Eizelle ausgehen. Bei gonadotropinstimulierten Zyklen gelangen die Eizellen schon bei einem Follikeldurchmesser von ca. 17-20 mm zur Reife.

#### **4.2.2. GnRH**

Wurde vor Beginn der Stimulation die Hypophyse nicht desensitiviert, so kann durch die Gabe von GnRH ein endogener LH-Anstieg ausgelöst werden. Bei reifem Follikel werden einmalig 500 µg Triptorelin oder 1 mg Leuprorelinacetat subkutan injiziert. Dadurch wird eine maximale LH-Ausschüttung – wie mittzyklisch – erreicht. Ca. 35 bis 40 Stunden nach der Injektion wird die Ovulation erwartet.

Cave: Problematisch ist jedoch die fast immer auftretende Corpus Luteum-Insuffizienz mit deutlich verkürzter Lutealphase und inkompletter Transformation des Endometriums. Aus diesem Grund sollte in Zyklen nach Ovulationsinduktion mit GnRH-Analoga eine Unterstützung der Lutealphase erfolgen.

#### **4.2.3. LH**

Inzwischen steht neben FSH und hCG auch LH als rekombinant hergestelltes Präparat zur Verfügung. Das versetzt uns in die Lage, LH zur Ovulationsinduktion zu verwenden. Erste Untersuchungen hierzu zeigen, dass bei Anwendung von rLH die Inzidenz des OHSS im Vergleich zur Ovulationsinduktion mit hCG abnimmt. Es wird derzeit noch über die ideale rLH-Dosis zur Ovulationsinduktion diskutiert.

### 4.3. Intrauterine Insemination (IUI)

Die intrauterine Insemination (IUI) gehört zu den vergleichsweise „einfachen“ bzw. wenig-invasiven Verfahren der assistierten Reproduktion. Dies ist der Grund dafür, daß diese Technik nicht nur in spezialisierten Zentren zum Einsatz kommt, sondern auch von niedergelassenen Gynäkologen angewandt wird. Dazu muß man sagen, dass bei unsachgemäßer Anwendung bzw. falscher Indikationsstellung die Erfolgsraten extrem gering sind.

#### 4.3.1. Indikation

Die Indikation zur IUI sollte streng gestellt werden. Das Indikationsspektrum verhält sich wie folgt:

Bei der Frau:

- Gestörte Zervixsekret-Spermien-Interaktion: Im Postkoitaltest finden sich nur immotile oder keine Spermien. Grund dafür: Dismukorrhoe (hormoninsensitive Zervixdrüsenaktivität)
- Spermienantikörper im Zervixschleim

Beim Mann:

- Parvisemie
- OAT-Syndrom, milde Form
- Unfähigkeit zur intravaginalen Ejakulation
- Idiopathische Infertilität
- Folgende Aspekte müssen beachtet werden:

1. vor Einleitung einer IUI-Therapie sollte die Tubenfunktion geprüft werden. Bei Tubenfunktionsstörungen besteht primär eher eine IVF-Indikation.
2. es darf allenfalls eine leichte Verminderung der Ejakulatqualität vorliegen. Bei schwerwiegenden Störungen ist die IUI nicht indiziert.
3. eine IUI-Therapie ohne ovarielle Stimulationsbehandlung hat nur geringe Erfolgsaussichten.
4. die Erfolgsrate der IUI-Therapie ist altersabhängig (Alter der Frau) und nach dem 35. Lebensjahr sehr gering.

5. es sollten nicht mehr als 4-5 Behandlungszyklen durchgeführt werden. Falls dann keine Schwangerschaft eingetreten ist, sollte eine andere Behandlungsform gewählt werden, weil für weitere IUI-Zyklen nur geringe Erfolgsaussichten bestehen.

#### 4.3.2. Durchführung

Zunächst wird eine ovarielle Stimulation durchgeführt. Sobald die Kriterien zur Ovulationsinduktion gegeben sind, werden 5000 IE hCG verabreicht. Die hCG-Gabe wird so terminiert, dass die IUI 34-36 Stunden später erfolgt. Die Stimulation wird überwacht.

Zeigen sich zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion 2-3 Follikel, so muß mit der Patientin ausführlich das erhöhte Risiko für die Entstehung einer Mehrlingsschwangerschaft und die damit verbundenen Risiken besprochen werden. Gegebenenfalls muß der Behandlungszyklus abgebrochen werden. Lassen sich mehr als 3 reife Follikel nachweisen, so unterbleibt die Insemination und die Patientin wird dahingehend beraten, beim Geschlechtsverkehr kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen.

Im Folgenden wird **eine** Möglichkeit der praktischen Durchführung der IUI beschrieben:

- Lagerung der Patientin in „Steinschnittlage“ auf dem gynäkologischen Untersuchungsstuhl
- Einstellen der Portio mit Hilfe des Spekulum
- Entfernen von Schleimresten von der Portio mit Hilfe eines Wattetupfers
- Einführen des Inseminationskatheters in den Zervikalkanal; der Katheter sollte nur soweit eingeführt werden, dass das Endometrium im Fundusbereich nicht „touchiert“ wird
- Falls sich der Katheter nicht leicht einführen lässt, kann das „Anhaken“ der Portio mit einer Kugelzange erforderlich sein
- Aufsetzen der Spritze auf den Katheter und langsames Einspritzen der Inseminationsprobe

Das Inseminationsvolumen sollte 100-200 µl nicht überschreiten, da ansonsten die Gefahr besteht, dass sowohl die Spermien, als auch die Eizelle, aus der Tube herausgespült werden. Zur Insemination werden ausschließlich Proben verwandt, die einer sorgfältigen Spermienpräparation unterzogen wurden. Durch die Spermienpräparation kommt es zur Reduktion von Keimen, Entzündungszellen, Zelldetritus und anderen zellulären Bestandteilen des Ejakulates. Ferner kommt es zu einer Anreicherung der motilen, morphologisch intakten Spermien. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft im Vergleich zur

Insemination mit Suspensionen, die direkt aus dem Ejakulat, ohne spezielle Präparation, vorgenommen wurden.

#### **4.3.3. Risiken**

- Mehrlingsschwangerschaften
- Infektionen

Das Risiko zur Entwicklung einer Mehrlingsgravidität nach IUI ist von der Anzahl der Follikel, die unter der Stimulation heranreifen abhängig. Auf diesen Aspekt wurde bereits eingegangen.

Die intrauterine Insemination ist prinzipiell mit einem gewissen Infektionsrisiko verbunden, denn es kann durch den periovulatorischen und dann iatrogen geöffneten Zervikalkanal mit einführen des Inseminationskatheters zur Keimaszension kommen. Ernsthafte Infektionen mit einer Endomyometritis und Peritonitis als Komplikation kommen jedoch sehr selten vor. Häufiger ist das Auftreten von leichten Unterbauchschmerzen nach der Insemination, die aber nur selten mit Entzündungszeichen wie Fieber, Leukozytose oder CRP-Erhöhung einhergehen.

#### **4.3.4. Ergebnisse**

Die Schwangerschaftsraten bei der IUI-Behandlung sind altersabhängig. Bei günstigen Voraussetzungen können Schwangerschaftsraten von ca. 15% pro Behandlungszyklus erreicht werden. Aufgrund der geringen Erfolgsaussichten sollte die Indikation zur IUI bei Patientinnen, die älter als 35 Jahre sind, zurückhaltend gestellt werden.

### **4.4. In vitro-Fertilisation (IVF)**

Heute werden bei der IVF-Behandlung unter den für Deutschland geltenden Bestimmungen Schwangerschaftsraten in der Größenordnung von 24-25% pro Embryo-Transfer erzielt. Die Erfolgsrate ist u.a. abhängig vom Alter der Frau. Die Indikation zur IVF besteht primär bei tubarer Sterilität, gegebenenfalls auch bei leichten Formen der männlichen Infertilität (geringgradige Reduktion der Ejakulatqualität) bzw. bei idiopathischer Infertilität.

#### **4.4.1. Durchführung**

Zunächst erfolgt eine ovarielle Stimulationstherapie. Sobald die Kriterien zur Ovulationsinduktion erreicht sind, erfolgt die Gabe von 10000 IE hCG, ca. 36 Stunden vor

der geplanten Eizellentnahme. Die Eizellentnahme erfolgt unter OP-Bedingungen. Es stehen verschiedene Maßnahmen zur Analgesie zur Verfügung:

- -Analgesiedierung
- -Lokalanästhesie
- -Vollnarkose

Die Wahl des Anästhesieverfahrens hängt von verschiedenen Bedingungen ab:

- den örtlichen Gegebenheiten/der Infrastruktur
- der Präferenz der Patientin
- den individuellen Bedingungen, wie z.B. nachgewiesener Allergie auf bestimmte Narkosemittel etc.

Die meisten Follikelpunktionen werden heute in Analgesiedierung bzw. mit Regionalanästhesieverfahren vorgenommen. Die Indikation zur Vollnarkose besteht eher selten. Während früher die Eizellentnahme laparoskopisch erfolgte, werden heute mehr als 98% der Punktionen transvaginal und ultraschallgesteuert durchgeführt. Nur in Einzelfällen – z.B. im Zustand nach Bauchoperationen mit atypisch gelegenen Ovarien, die von transvaginal nicht erreichbar sind, o.ä. – werden die Eizellen laparoskopisch entnommen.

Zur Follikelpunktion wird auf den transvaginal eingeführten Ultraschallkopf eine Führungshülse montiert, durch die die Aspirationsnadel sonographisch kontrolliert bis in die Ovarien vorgeschoben werden kann. Die Follikel eines Ovars werden möglichst mit einem Durchstich durch die Vaginalwand nacheinander punktiert und abgesaugt. Die Follikelflüssigkeit wird in einem Reagenzglas aufgefangen und bis zur Weiterverarbeitung im Labor bei 37°C gelagert und transportiert. Im Labor wird die Follikelflüssigkeit anschließend mikroskopisch untersucht und die gefundenen Eizellen werden mit einer Glaspipette in ein Nährmedium überführt. Pro Eizelle werden ca. 100000 motile Spermien in das Medium gegeben. Nach 24 Stunden erfolgt die erste Kontrolle zur Beurteilung, ob eine Befruchtung eingetreten ist. Zuerst werden die Eizellen von den sie umgebenden Granulosazellen gereinigt; wenn die Eizelle befruchtet ist, sind im Zytoplasma die Vorkerne zu erkennen. Normalerweise gelingt es bei der Follikelpunktion, 6-10 Eizellen zu gewinnen. Unter günstigen Bedingungen lassen sich ca. 80-90% der gewonnenen Eizellen befruchten. Am Tag nach der Eizellentnahme muß entschieden werden, welche Zellen weiter kultiviert und schließlich transferiert werden und welche verworfen bzw. der Kryokonservierung zugeführt werden. Nach dem Embryonenschutzgesetz, das seit 1991 gültig ist, dürfen nicht mehr als 3 befruchtete Eizellen pro Patientin und pro Behandlungszyklus weiterkultiviert und transferiert werden. Der Transfer erfolgt meist am Tag 2 oder 3 nach der Eizellentnahme. Bis zu diesem

Zeitpunkt haben sich die Embryonen meist mehrfach geteilt und erreichen das 4-8-Zell-Stadium.

#### **4.4.2. Embryotransfer**

Der Embryotransfer erfolgt üblicherweise 2-3 Tage nach der Eizellentnahme und wird in „Steinschnittlage“ auf dem Untersuchungsstuhl vorgenommen. Ähnlich wie bei der Insemination wird die Portio mit dem Spekulum eingestellt und Schleim, der sich auf der Oberfläche der Portio befindet, wird mit einem sterilen Tupfer entfernt. Für den eigentlichen Transfer des Embryos/der Embryonen stehen nun wiederum verschiedene Techniken zur Verfügung:

- einzeitiger versus zweizeitiger Transfer
- mit oder ohne Ultraschallkontrolle

Es ist zur Zeit nahezu unmöglich, eine Beschreibung des „idealen Embryotransfers“ vorzunehmen, da keine gesicherten Daten zur Technik des Transfers verfügbar sind. Konsens herrscht darüber, dass der Transfer so wenig traumatisch wie möglich erfolgen sollte und dass sich die Embryonen dabei möglichst nur für kurze Zeit außerhalb des Inkubators und außerhalb der Gebärmutter befinden sollten. Von den meisten Zentren wird der zweizeitige Transfer ohne Ultraschallkontrolle bevorzugt. Hierzu wird nach Einstellung der Portio die äußere Führungshülse des Transferkatheters über den inneren Muttermund in das Cavum uteri vorgeschoben. Es wird darauf geachtet, dass der Katheter nicht das Endometrium im Fundusbereich touchiert. Bei korrekter Lage der Führungshülse wird anschließend der innere Teil des Katheters mit den Embryonen durch die Führungshülse eingeführt und die Embryonen werden durch geringen Druck auf die Spritze in das Cavum uteri eingebracht. Anschließend wird der Katheter vorsichtig zurückgezogen.

#### **4.4.3. Risiken**

Bei der Follikelpunktion kann die Punktionsnadel Bauchorgane (z.B. Blase und Darm), aber auch Gefäße und Nerven verletzen. Ein glatter Durchstich der Blase oder auch des Darmes ist ungefährlich und heilt meist ohne weitere Maßnahmen. Problematischer sind Verletzungen der Beckenwandgefäße, es handelt sich allerdings hierbei um eine extrem seltene Komplikation. Bei mehr als 60000 Follikelpunktionen, die im Jahr 2000 in Deutschland durchgeführt wurden, kam es laut DIR-Register zu 16 intraabdominalen Blutungen, allerdings war nur in 5 Fällen eine operative Intervention erforderlich. Nichtsdestotrotz zeigt dies, dass eine sorgfältige Überwachung der Patientin nach der Punktion sichergestellt werden muß.

Ein weiteres Risiko bei der Follikelpunktion ist das Infektionsrisiko durch Verschleppung von pathogenen Keimen in den Bauchraum mit nachfolgender Adnexitis/Peritonitis. Die Patientin muß vor der Punktion über diese Risiken aufgeklärt werden. Ernsthafte Infektionen mit einer Endomyometritis/Adnexitis oder Peritonitis als Komplikation kommen jedoch sehr selten vor. Häufiger ist das Auftreten von leichten Unterbauchschmerzen nach der Eizellentnahme mit Entzündungszeichen wie Fieber, Leukozytose, CRP-Erhöhung, aber ohne morphologisches Korrelat. Bei solchen Symptomen muß eine entsprechende Diagnostik und ggf. Therapie eingeleitet werden.

Zur Vermeidung einer Infektion sollte vor der Follikelpunktion ein Nativpräparat angefertigt werden, um eine stärkere Keimbesiedelung der Vagina auszuschließen. Bei Verdacht auf Kolpitis/Zervizitis sollte ein Abstrich zur mikrobiologischen Analyse entnommen werden, um gegebenenfalls eine gezielte Antibiotikaphylaxe durchzuführen. Die Maßnahmen zur Vermeidung infektiöser Komplikationen im Rahmen assistierter reproduktionsmedizinischer Methoden wurden vor kurzem in einer Stellungnahme der DGGEF dargestellt (Weigel et al., 2002).

#### **4.4.4. Ergebnisse**

Mit der konventionellen IVF-Methode können heute Schwangerschaftsraten in der Größenordnung von 24-25% pro Embryotransfer erzielt werden. Damit lässt sich für Paare, die sich einer solchen Behandlung mehrfach unterziehen, eine Wahrscheinlichkeit von insgesamt 50-60% errechnen, durch die IVF-Therapie eine Schwangerschaft zu erzielen. Die Erfolgsraten sind wiederum von verschiedenen Faktoren abhängig, von denen der wichtigste das Alter der Frau zum Zeitpunkt der Behandlung ist.

#### **4.5. Mikroinjektionstechniken**

Es wurde bereits dargestellt, dass die konventionelle IVF-Methode bei ausgeprägter männlicher Subfertilität nur mit geringem Erfolg angewandt werden kann. Es wurden in den letzten Jahren verschiedene Mikromanipulationstechniken entwickelt, um die Erfolgsaussichten zu verbessern. Die Technik der Subzonalen Injektion (SUZI) beinhaltet, dass das Spermium den letzten Schritt, nämlich die Verschmelzung mit der Ooplasmamembran, selbst vollziehen muß – wodurch bei schlechter Samenqualität oftmals die Befruchtung ausbleibt.



### **4.5.1. Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)**

Palermo et al. berichteten 1992 erstmals über eine Schwangerschaft und die Geburt eines Kindes nach Intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI). Damit gelang ein Durchbruch in der Sterilitätstherapie, denn erstmals konnte auch Männern mit hochgradiger Verminderung der Samenqualität, bis hin zur Azoospermie, realistisch Hoffnung auf eine Vaterschaft gemacht werden.

#### **4.5.1.1. Genetische Beratung**

Hochgradig andrologische Fertilitätseinschränkungen sind in einem erhöhten Maße mit chromosomalen Aberrationen verbunden. Daher wird vor Einleitung einer ICSI-Behandlung die genetische Beratung des Paares empfohlen.

#### **4.5.1.2. Indikation**

Die Indikation zur ICSI-Behandlung besteht vor allem bei männlicher Subfertilität mit deutlich reduzierter Samenqualität. Es ist schwierig, Grenzwerte für die Ejakulatparameter zu definieren, die eine sichere Entscheidung darüber zulassen, ob eine konventionelle IVF-Behandlung noch erfolgversprechend durchgeführt werden kann, oder ob primär eine ICSI-Indikation besteht. Die ICSI-Therapie wird allgemein bei folgenden Ejakulatparametern empfohlen:

- Spermienkonzentration: <5Mio/ml
- Spermienmotilität: <30-35% (a+b)
- Spermienmorphologie: <20% Normalformen

Diese Grenzen sind allerdings „fließend“.

Neben der hochgradigen männlichen Subfertilität besteht auch bei ausbleibender Fertilisation bzw. schlechter Fertilisationsrate im konventionellen IVF-Programm die Indikation zur ICSI-Therapie. Im Allgemeinen kann man davon ausgehen, dass sich durch IVF ca. 70% der Eizellen befruchten lassen. Liegt die Fertilisationsrate z.B. unter 30%, so ist bei ausbleibender Schwangerschaft für den nächsten Behandlungszyklus die ICSI-Therapie indiziert.

#### **4.5.1.3. Durchführung**

Zur intrazytoplasmatischen Injektion müssen die Eizellen zunächst von den sie umgebenden Granulosazellen befreit werden. Dies geschieht mechanisch, mit Hilfe feiner Pipetten. Um genügend motile Spermien zur Injektion zur Verfügung zu haben, wird eine

Spermienaufbereitung, z.B. mit Gradientenverfahren oder mit swim-up/Mini-swim-up durchgeführt.

Zur Injektion wird die Eizelle an einer Haltepipette arretiert, so dass das Polkörperchen bei 12 Uhr oder bei 6 Uhr deutlich sichtbar ist. - Intrazellulär in unmittelbarer Nähe zum Polkörperchen befindet sich der Spindelapparat. Dieser darf bei der Injektion auf keinen Fall verletzt werden. - Mit der Spermieninjektionspipette wird nun ein kurzer Schlag auf den Halsteil des Spermiums ausgeführt, um das Spermium zu immobilisieren und es dann in die Pipette aufzuziehen. Die Injektionspipette wird exakt gegenüber der Haltepipette durch die Zona pellucida in die Eizelle eingestochen. Das Spermium sollte mit geringem zusätzlichem Volumen in die Eizelle injiziert werden. Der Stichkanal nach Retraktion der Pipette verschwindet innerhalb weniger Minuten. 14 bis 18 Stunden nach Injektion können meist die Pronuklei erkannt werden. Normalerweise lassen sich ca. 60% aller mit ICSI behandelten Eizellen befruchten. Die Implantationschancen sind vergleichbar mit einer konventionellen In-vitro-Fertilisation.

## **5. Hypothesen und Zielsetzungen**

Vier Arbeitshypothesen werden im Rahmen dieser Arbeit aufgestellt und bearbeitet.

### **Lebendgeburten nach Intrauteriner Insemination (IUI)**

Wie groß ist der Prozentsatz der Lebendgeburten nach einer Behandlung durch intrauterine Insemination?

### **Zahl der Versuche**

Wieviele Inseminationsversuche sind sinnvoll? Ab wann wäre es ratsam, die Methode zu wechseln?

### **Parameter**

Wie sollten Probandenparameter, z. B. das Alter des Paares, oder Konzentration, Motilität und WHO-Klasse des Spermias beschaffen sein, um eine erfolgreiche IUI zu begünstigen?

### **Andere Behandlungsmethoden**

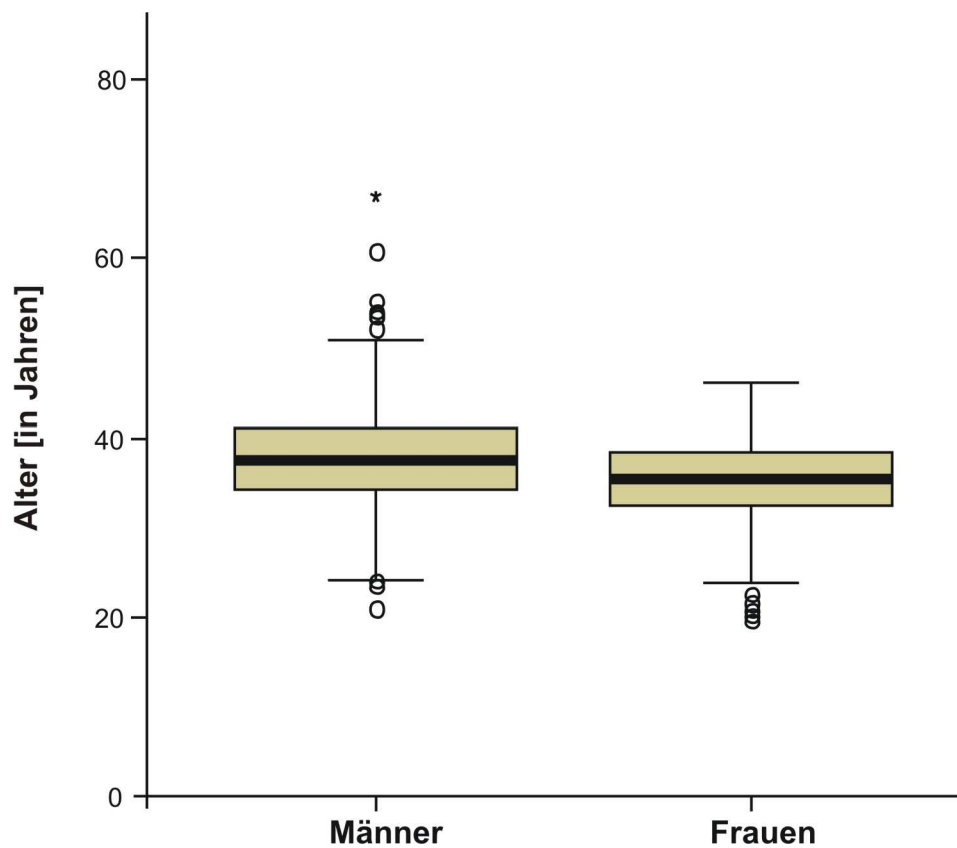
Welche Voraussetzungen seitens der Patienten sprechen für eine Behandlung durch In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)?

## 6. Material und Methode

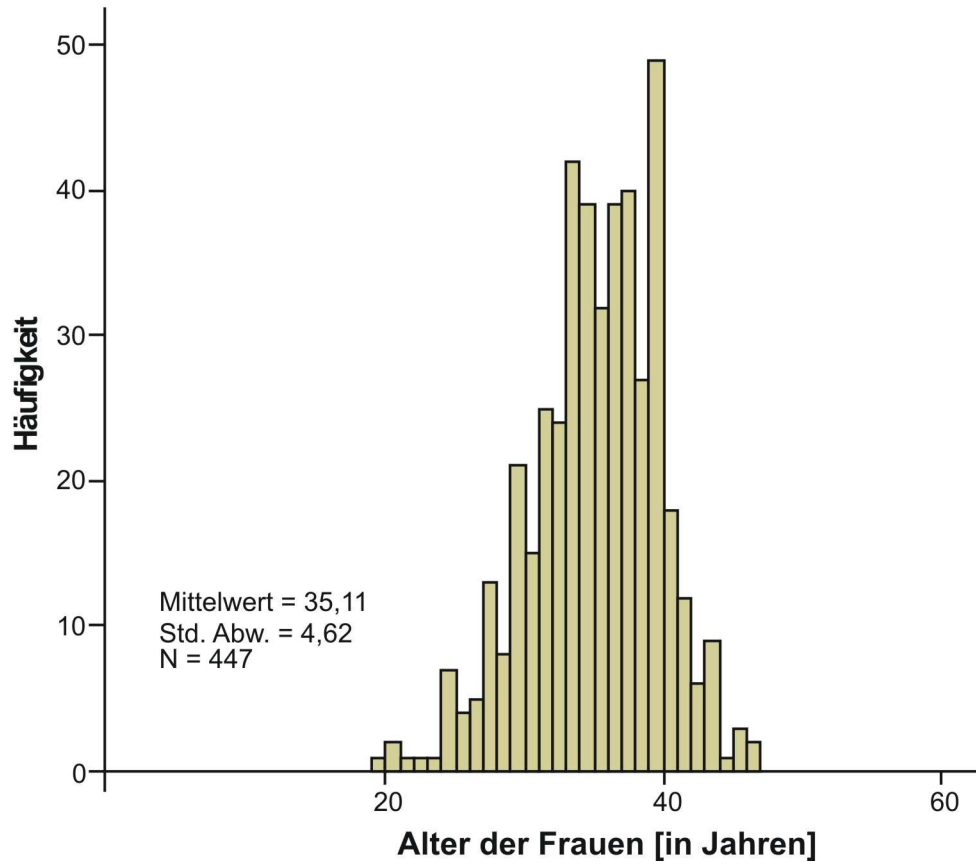
### 6.1. Material

#### 6.1.1. Probanden

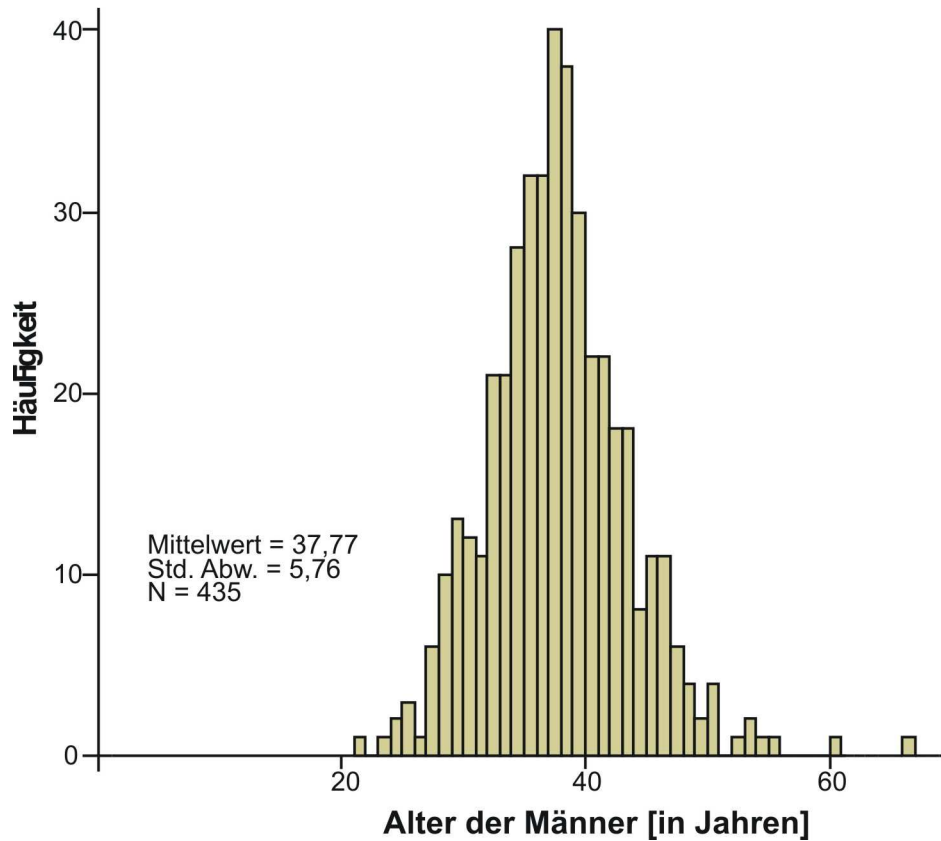
Retrospektiv wurden die Daten aller 392 Paare die sich im Zeitraum Januar 2003 bis Juni 2005 an der Universitäts-Frauenklinik Bonn einer oder mehrerer intrauteriner Inseminationen unterzogen haben, eingeschlossen. Die Altersspanne der Frauen erstreckt sich von 19 bis 46 Jahren, die der Männer von 21 bis 66 Jahren. Es handelt sich hierbei um eine heterogene Gruppe, die keine besonderen Anforderungen erfüllen musste. Gemeinsam ist ihnen lediglich, dass sie sich für eine reproduktionsmedizinische Behandlung entschieden haben, da es ihnen nicht möglich war innerhalb eines gewissen Zeitraumes ein gemeinsames Kind zur Welt zu bringen.



**Abb.1:** Altersverteilung der untersuchten Frauen und Männer



**Abb. 2:** Alterspyramide der beteiligten Frauen



**Abb. 3:** Alterspyramide der beteiligten Männer

### 6.1.2. Dokumentation

Es wurden zwei verschiedene Vordrucke ausgewertet: Der Bogen „IVF-Labor“, der vor der Insemination die Beschaffenheit des Spermias dokumentiert und der Stimulationsbogen der vor der Insemination die Zahl der reifen Follikel und den hormonellen Status aufnimmt und im Verlauf nach erfolgter Insemination das erfolgreiche Zustandekommen einer Schwangerschaft bzw. das Scheitern des Versuchs dokumentiert anhand des hCG-Wertes. Kopien der betreffenden Bögen befinden sich im Anhang.

## 6.2. Methode

### 6.2.1. Auswertung und Statistik

Mit Hilfe des Chi-quadrat-Tests wurde die Signifikanz der untersuchten Parameter Spermamotilität, Spermakonzentration, Geburtsdatum der Frau, Alter des Mannes, ermittelt. Dies geschah mit Hilfe von Statistics Package for Social Science (SPSS) für Windows©.

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Intrauterine Inseminationen

392 Paare durchliefen in dem Beobachtungszeitraum insgesamt 879 intrauterine Inseminationen. Bei Abschluß der Datenerhebung lag das Ergebnis von 145 Inseminationen noch nicht vor.

Von den 392 Frauen, die einen ersten Versuch machten, wurden 59 schwanger, also 15,1%, bei 333 Paaren kam es nicht zu einer Schwangerschaft, 84,9%. Von diesen 333 Paaren machten 203 einen zweiten Versuch. Hierbei kam es zu 15 Schwangerschaften, 7,4%. Bei 188 Probandinnen, 92,6%, führte die Insemination zu keinem Erfolg. 95 Paare entschieden sich für einen dritten Versuch. Dies führte zu 3 Schwangerschaften, 3,2 % . Die übrigen 96,8% hatten keinen Erfolg. Einen vierten Versuch unternahmen 31 Paare. Eine Patientin wurde schwanger, also 3,2% und 96,8%, 30 Patientinnen, wurden nicht schwanger. Bei 13 weiteren Versuchen wurde noch eine Schwangerschaft erreicht.

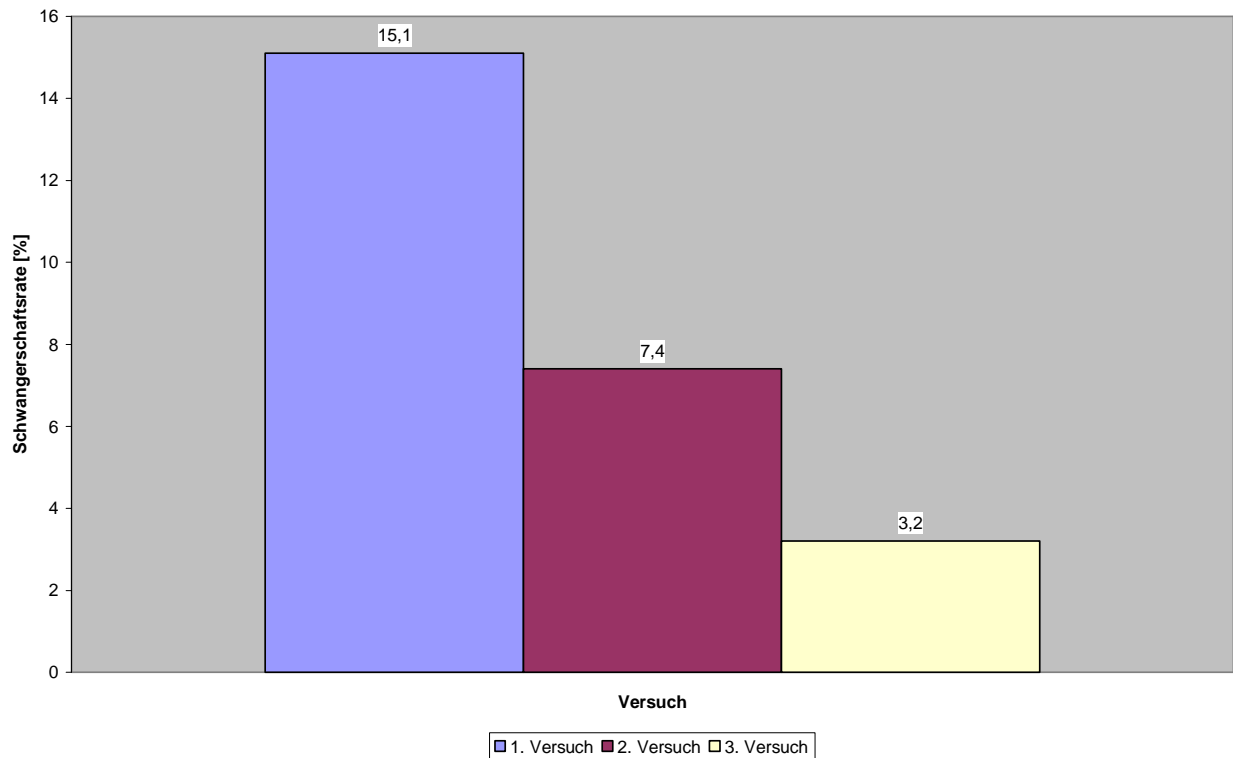
Von 392 Paaren wurden also 79 schwanger. 313 wurden es nicht.

	Versuche					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Insemination	734	83.5%	145	16.5%	879	100.0%

**Tab. 1:** Zahl der Inseminationen

		Gravidität		Gesamt
		ja	Nein	
Versuch 1	Anzahl	59	333	392
	Prozentsatz Versuch 1	15.1%	84.9%	100.0%
2	Prozentsatz aller Schwangerschaften	74.7%	50.8%	53.4%
	Anzahl	15	188	203
3	Prozentsatz Versuch 2	7.4%	92.6%	100.0%
	Prozentsatz aller Schwangerschaften	19.0%	28.7%	27.7%
4	Anzahl	3	92	95
	Prozentsatz Versuch 3	3.2%	96.8%	100.0%
5	Prozentsatz aller Schwangerschaften	3.8%	14.0%	12.9%
	Anzahl	1	30	31
6	Prozentsatz Versuch 4	3.2%	96.8%	100.0%
	Prozentsatz aller Schwangerschaften	1.3%	4.6%	4.2%
7	Anzahl	1	7	8
	Prozentsatz Versuch 5	12.5%	87.5%	100.0%
Gesamt	Prozentsatz aller Schwangerschaften	1.3%	1.1%	1.1%
	Anzahl	0	4	4
Gesamt	Prozentsatz Versuch 6	.0%	100.0%	100.0%
	Prozentsatz aller Schwangerschaften	.0%	.6%	.5%
Gesamt	Anzahl	0	1	1
	Prozentsatz Versuch 7	.0%	100.0%	100.0%
Gesamt	Prozentsatz aller Schwangerschaften	.0%	.2%	.1%
	Anzahl	79	655	734
Gesamt	Prozentsatz aller Versuche	10.8%	89.2%	100.0%
	Prozentsatz aller Schwangerschaften	100.0%	100.0%	100.0%

**Tab.2:** Ergebnisse der einzelnen Inseminationsversuche



**Abb. 4:** Schwangerschaftsraten der ersten drei Inseminationsversuche

## 7.2. Parameter

Ein Parameter erlangt dann statistische Signifikanz wenn sein Zahlenwert  $<0,1$  liegt.

Die statistischen Tests für die untersuchten Parameter zeigen signifikante Unterschiede im Vergleich der Gruppen ‚Schwanger‘ / ‚Nicht schwanger‘ für die Konzentration des Spermias vor und nach Aufbereitung, für den prozentualen Anteil von Spermien der WHO-Klassifikation A vor und nach Aufbereitung, für das Alter der Frauen und das des Mannes. Alle anderen Parameter, wie Spermavolumen, Motilität der Spermien, Sperma der WHO-Klassen B, C und D und dieselben Parameter nach Spermiaufbereitung, weisen im Vergleich der beiden Gruppen ‚Schwanger‘ / ‚Nicht schwanger‘ keine signifikanten Unterschiede auf.



Nicht aufbereitet							
	Sperma- volumen	Spermien- konzentration	Spermien- motilität	WHO- Klasse A	WHO- Klasse B	WHO- Klasse C	WHO- Klasse D
Chi-Quadrat	0,294	5,096	0,952	4,695	0,054	1,414	0,346
Freiheitsgrad	1	1	1	1	1	1	1
Asymptotische Signifikanz	0,588	0,024	0,329	0,03	0,817	0,234	0,556

Aufbereitet							
	Sperma- volumen	Spermien- konzentration	Spermien- motilität	WHO- Klasse A	WHO- Klasse B	WHO- Klasse C	WHO- Klasse D
Chi-Quadrat	1,662	6,8	1,821	7,674	0,199	1,651	0,644
Freiheitsgrad	1	1	1	1	1	1	1
Asymptotische Signifikanz	0,197	0,009	0,177	0,006	0,655	0,199	0,422

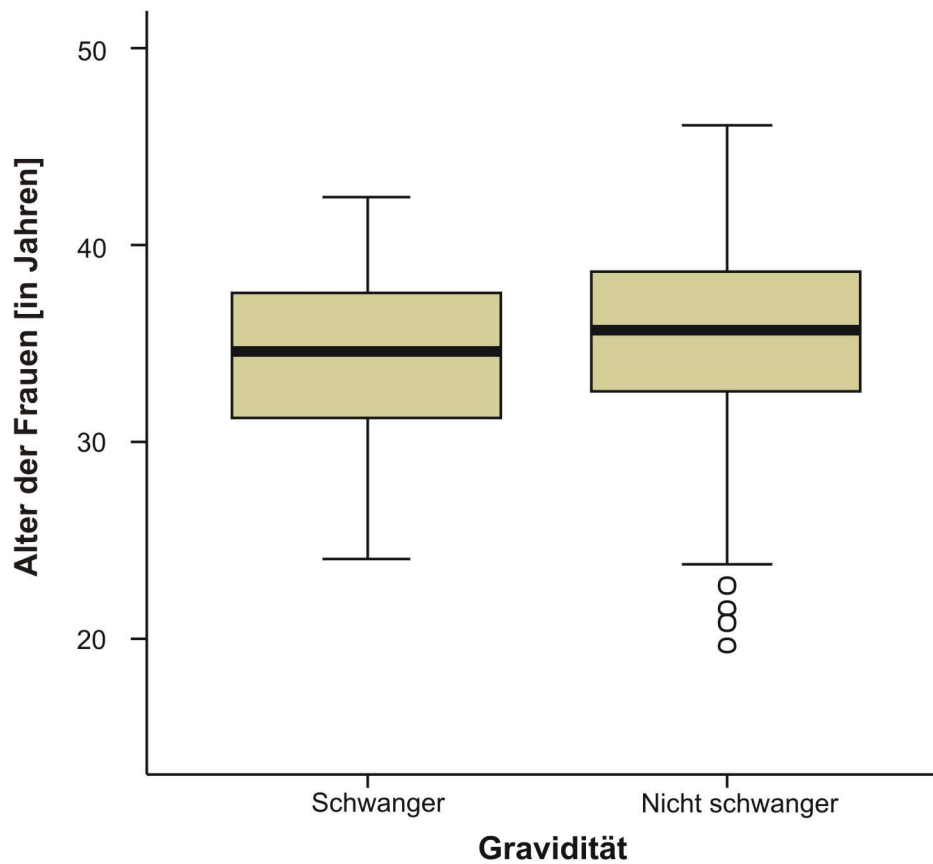
	Alter der Frauen	Alter der Männer
Chi-Quadrat	6,253	5,953
d	1	1
Asymptotische Signifikanz	0,12	0,15

**Tab. 3:** Ergebnisse der statistischen Tests für die verschiedenen Parameter

## 7.2.1 Alter und Schwangerschaftsraten

### 7.2.1.1. Frauen

Die Frauen die schwanger wurden sind zwischen 25 bis 43 Jahre alt, während die nicht-schwangeren Frauen auch die erheblich jüngeren und älteren einschließen. Die gesamte Gruppe bewegt sich zwischen 19 und 46 Jahren.



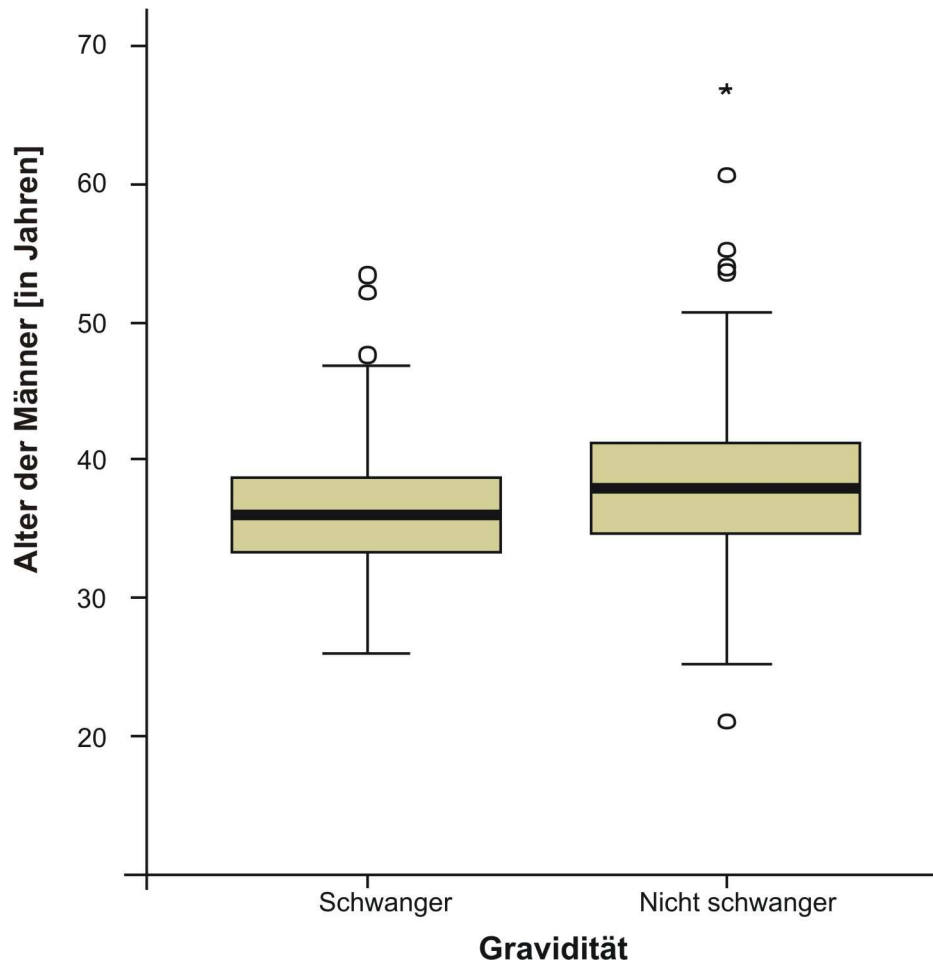
**Abb.5:** Altersverteilung der schwangeren und ‚nicht schwangeren‘ Probandinnen

50% der Schwangeren sind zwischen 31 und 37 Jahre alt. Der Median dieser Gruppe liegt bei 34 Jahren. 50% der ‚nicht schwangeren‘ Frauen sind zwischen 33 und 39 Jahre alt, der Median liegt bei 36 Jahren.

#### 7.2.1.2. Männer

Das Alter der Männer, deren Frauen schwanger geworden sind, liegt zwischen 26 und 48 Jahren mit einigen Ausreißern über das Alter von 50 Jahren hinaus.

Bei den Männern deren Frauen nicht schwanger wurden, bewegt sich das Alter zwischen 25 und 51 Jahren mit Ausreißern bis Ende 60 und einem 21jährigen.



**Abb. 6:** Altersverteilung der Männer deren Partnerinnen schwanger wurden und derer deren Partnerinnen nicht schwanger wurden

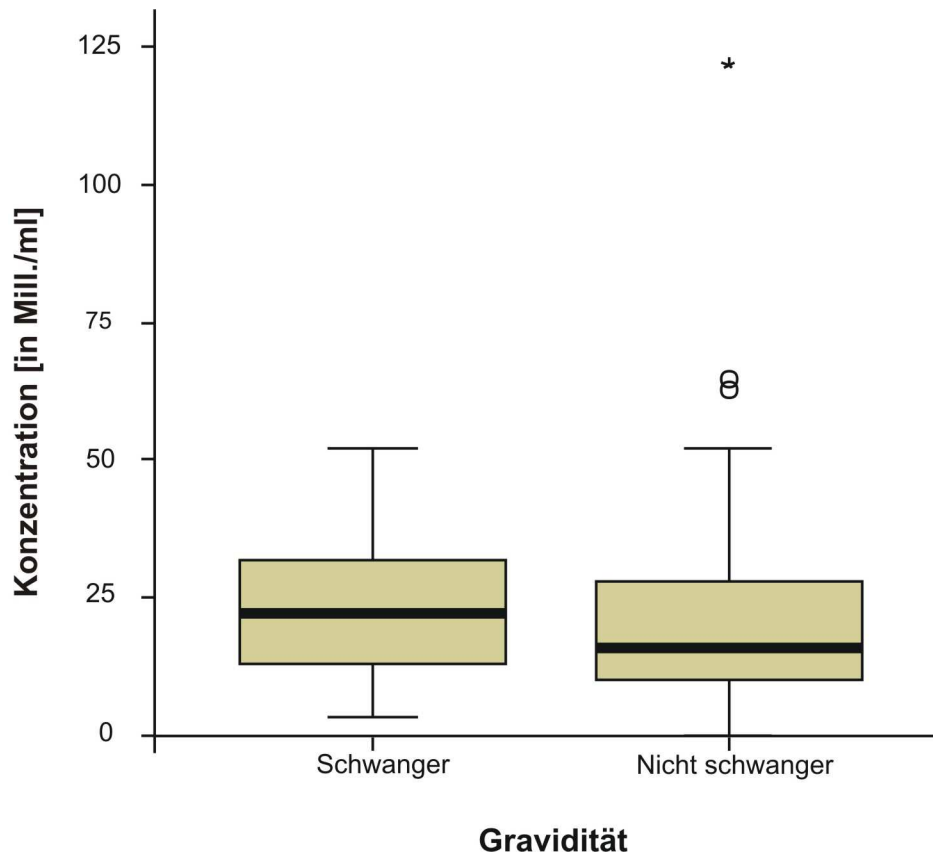
50% der Männer, deren Partnerinnen schwanger wurden, sind zwischen 34 und 38 Jahre alt. Der Median liegt bei 36 Jahren. Bei der Gruppe der Männer, deren Partnerinnen nicht schwanger wurden, sind 50% von ihnen zwischen 35 und 41 Jahren alt. Der Median liegt bei 38 Jahren.

## 7.2.2. Ejakulatqualität

### 7.2.2.1. Spermienkonzentration

Die untersuchte Spermienkonzentration lag zwischen 0 und 50 Millionen /Milliliter Sperma. Bei 50% der Männer deren Partnerinnen schwanger wurden, bewegte sich die Spermienkonzentration zwischen 12 und 32 Mill/ml. Der Median lag bei 18 Mill/ml.

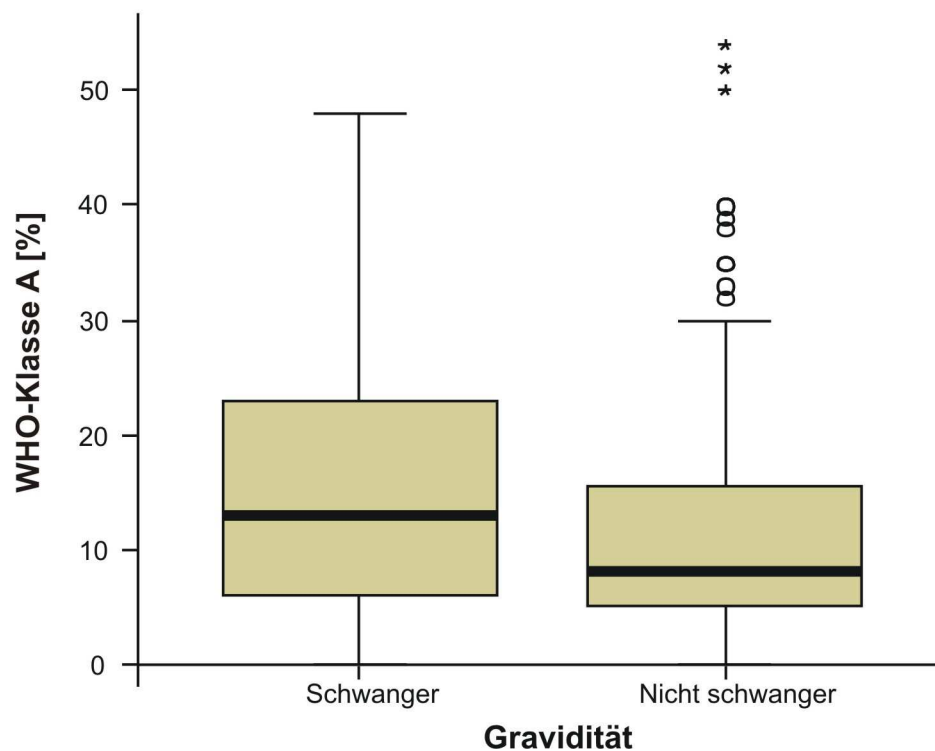
Die Konzentration des Spermas bei 50% der Männer deren Frauen nicht schwanger wurden, lag mit 10 bis 28 Mill/ml deutlich darunter. Der Median lag bei 13 Millionen Spermien pro Milliliter Sperma.



**Abb. 7:** Spermienkonzentration in Mill/ml bezogen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft und keine Schwangerschaft

#### 7.2.2.2. WHO-Klasse A

Der Prozentsatz an Spermien der WHO-Klasse A lag bei der Gruppe der erfolgreichen Paare bei 50% der Untersuchten zwischen 6 und 24%, Median 13%. Bei den Paaren, bei denen keine Schwangerschaft erzielt werden konnte, lag der Anteil an Spermien der WHO-Klasse A bei 50% der Männer zwischen 8 und 15% mit einem Median von 8%.



**Abb. 8:** Prozentsatz der Spermien der WHO-Klasse A bei erfolgreicher Schwangerschaft und bei Misserfolg

### 7.2.3. Prognosefaktoren

Vergleicht man die Patientinnen die schwanger geworden sind, mit denen, die nicht schwanger geworden sind, so sind diese jünger, haben jüngere Partner, die wiederum eine höhere Spermienkonzentration und eine größere Zahl von Spermien, die der WHO-Klasse A angehören, besitzen.

## 8. Diskussion

Insgesamt konnten 734 Zyklen bei 392 Frauen analysiert werden. Es konnten verschiedene wesentliche Punkte der Anamnese sowie klinische Befunde für die Vorhersagbarkeit des Erfolgs einer Insemination herausgearbeitet werden.

Die Schwangerschaftsrate betrug beim ersten Versuch 15,1%, halbierte sich beim zweiten Versuch auf 7,4% und sank danach weiter ab (Tab.2) (Abb. 4).

Die sinkende Schwangerschaftschance im Verlauf der Therapie wurde auch von anderen Autoren beschrieben. Es gibt jedoch keine allgemeinen Daten zu der Frage, wie viele IUI-Zyklen sinnvoll sind. In einer retrospektiven Studie von Sahakyan et al., 1999, die 613 IUI-Zyklen nach Gonadotropinstimulation einschloss, konzipierten 87% der Patientinnen, die schwanger wurden, innerhalb der ersten drei IUI-Zyklen. Um die optimale Anzahl von Inseminationen herauszufinden, analysierten im Jahre 2001 Aboulghar et al. 594 Frauen mit idiopathischer Sterilität, die sich 1-3 IUI-Zyklen unterzogen (1112 Zyklen). Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus lag bei 16,4%.

In einer retrospektiven Analyse von 811 IUI-Zyklen nahm die Schwangerschaftsrate mit der Anzahl der Inseminationen ab (18%, 11,4%, 9,4%, 9,6% und 4,5% nach der 1., 2., 3., 4., und  $\geq 5$ . IUI). Da die meisten Schwangerschaften innerhalb der ersten vier Zyklen auftraten, empfehlen die Autoren, die Inseminationstherapie auf maximal 4 Zyklen zu beschränken. (Nuojua-Huttunen et al., 1999). Die in der Literatur angegebenen Empfehlungen zur IUI bei idiopathischer Sterilität liegen zwischen 3 Zyklen (Aboulghar et al., 2001; Chaffkin et al., 1991), 4 Zyklen (Sahakyan et al., 1999; Peterson et al., 1994; Khalil et al., 2001; Martinez et al., 1993; Schröder et al., 2004; Peuker et al., 2007) oder gar 12 Zyklen (Campana et al., 1996). Anhand der Ergebnisse sind 2 maximal 3 IUI-Zyklen durchaus empfehlenswert, danach sind die Erfolgchancen einer IUI jedoch weitgehend ausgeschöpft. Im Wesentlichen lassen sich die unterschiedlichen Erfahrungen in der Praxis sowie die unterschiedlichen Ergebnisse der o. g. Studien wohl durch die unterschiedlichen Patientenkollektive erklären.

Mit steigendem Alter der Frau nahm die Schwangerschaftsrate ab (Abb.5).

Auch andere Studien geben bereits ab einem Alter von 35 Jahren eine deutliche Verminderung der Schwangerschaftschancen an. Sahakyan et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 613 IUI-Zyklen nach Gonadotropinstimulation bei 274 Paaren und ermittelten eine Schwangerschaftsrate von 11% pro Zyklus. Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus korrelierte mit dem Alter der Frau (17% bei einem Alter <35 Jahren, 9% bei 35-40 Jahren und 7% bei >40 Jahren).

Schröder et al. hingegen stellten anhand einer retrospektiven Analyse der Prognosefaktoren für den Therapieerfolg von maximal 3 Inseminationsbehandlungen aufgrund von Anovulationen, zervikalem Faktor oder idiopathischer Sterilität fest, dass das Alter der Frau den Therapieerfolg erst ab einem Alter von >40 Jahren beeinflusst.

Auch andere Autoren zogen diese Altersgrenze (Sahakyan et al., 1999; Nuojua-Huttunen et al., 1999; Campana et al., 1996; Frederick et al., 1994; Stone et al., 1999).

In dieser Studie nahm die Schwangerschaftsrate auch bei einem Alter des Mannes von  $\geq 38$  Jahren ab. Das kann allerdings auch daran liegen, dass auch die Frauen der älteren Männer im Vergleich zum Gesamtkollektiv ein höheres Alter haben.

Schröder et al. berichten von einer Abnahme der Schwangerschaftsrate bei einem Alter des Mannes von  $\geq 40$  Jahren. Auch sie erklären dieses Phänomen durch das steigende Alter der Frauen, da das Alter der Frauen von  $\geq 40$ -jährigen Männern durchschnittlich bei 36 Jahren lag, während das Alter der Partnerinnen von 35- bis 40-jährigen Männern bei noch unter 35 Jahren (33,9 Jahre) lag. Daher kann das Abfallen der Schwangerschaftsrate auch durch das steigende Alter der Frau erklärt werden. Beim Vergleich der Charakteristika der schwanger gewordenen Frauen mit denen, die nicht schwanger geworden sind, sind die Frauen, die schwanger wurden, zwar jünger, jedoch nicht signifikant (31,3 vs. 32,2 Jahre). Die Männer der Frauen die schwanger wurden, sind jedoch signifikant jünger als die Männer der Frauen, die nicht schwanger wurden (33,5 vs. 34,8 Jahre).

Auch Brzechffa et al. berichten 1998 einen Einfluß des Alters sowohl der Frau als auch des Mannes auf die Schwangerschaftsrate nach IUI. Diese retrospektive Analyse von 416 IUI-Zyklen bei 208 Frauen zeigte einen deutlichen Trend hinsichtlich einer Reduktion der Schwangerschaftsrate mit steigendem Alter des Mannes nach Adjustierung für das Alter der Frau, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Bei Frauen  $\geq 35$  Jahren wurde hingegen eine signifikant niedrigere Schwangerschaftsrate verzeichnet als bei Frauen  $< 35$  Jahren. In ähnlicher Weise konnten Dunson et al. 2002 belegen, dass bei spontaner Konzeption das Alter des Mannes als eigenständiger Faktor eine wesentliche Rolle spielt. Diese Bedeutung nahm mit höherem Alter der Frau zu.

Die Spermienparameter sind wichtige Prognosefaktoren für den Erfolg einer IUI. Eine Spermienkonzentration von  $> 18$  Millionen/ml war mit einer höheren Schwangerschaftschance verbunden. Ein Anteil von Spermien der WHO-Klasse A von  $> 10\%$  erhöhte die Schwangerschaftsrate. Der Vergleich der Charakteristika schwanger gewordener Patientinnen mit den nicht schwanger gewordenen Patientinnen zeigt einen signifikanten Unterschied in der Spermienkonzentration.

Hinsichtlich der Spermienkonzentration geben Horvath et al. eine Konzentration von 1 Million/ml als Grenzwert an, unterhalb derer der Eintritt einer Schwangerschaft zwar möglich, aber sehr unwahrscheinlich ist (Horvath et al., 1989). In der o.g. retrospektiven Analyse von 811 IUI-Zyklen (Nuojua-Huttunen et al., 1999), in der Paare mit einer Spermienkonzentration von  $<1$  Million/ml ausgeschlossen wurden, traten bei einer Spermienkonzentration  $<5$  Millionen/ml weniger Schwangerschaften ein als bei einer Konzentration von 5-10 Millionen/ml oder  $\geq 10$  Millionen/ml, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erlangen. Die Motilität hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluß auf den Erfolg einer IUI. Die Schwangerschaftsrate lag hier mit 9,5% bei  $<40\%$  in demselben Bereich wie bei  $\geq 40\%$  progressiver Motilität (12,8%).

Eine weitere retrospektive Analyse von 4056 IUI-Zyklen bei 1841 Paaren zeigte, dass die IUI sich als effektive Therapie einer männlichen Subfertilität eignet, solange der initiale Anteil der motilen Spermien  $\geq 30\%$  beträgt. Unterhalb dieses Grenzwertes hatte die IUI nur wenig Erfolg (Dickey et al., 1999).

Welches ist also der beste Weg Infertilität zu behandeln? Das ist die Frage die beantwortet werden soll. Bei der Klärung dieser Frage gibt es viele notwendige Ansatzpunkte. Es muß geklärt werden, welcher Art die Infertilität ist. Handelt es sich um eine sogenannte ungeklärte Infertilität, eine funktionelle-, wie z.B. eine Endometriose –assoziierte Störung der Empfängnis oder ist der unerfüllte Kinderwunsch abhängig von der Beschaffenheit des Spermas (male factor subfertility)? Sind die Spermien der ursächliche Faktor gilt es herauszufinden, ob ihre Morphologie beeinträchtigt ist, eine gewisse Anzahl unterschritten wird, die Motilität eingeschränkt ist oder Antikörper eine Rolle spielen.

Dann gilt es sich für eine der vorhandenen Behandlungsmethoden zu entscheiden. Welche Kriterien geben also den Ausschlag zugunsten einer Behandlung mittels intrauteriner Insemination und gegen IVF? Sind die Grenzen die die beiden Methoden voneinander trennen wirklich so deutlich definiert? Bis heute wird die Behandlung meist mit der weniger aufwendigen IUI begonnen, um bei ausbleibendem Erfolg die aufwendigeren Methoden IVF oder gar ICSI anzuwenden. Gibt es für diese Vorgehensweise eine Legitimation, die sich anhand von Studien beweisen lässt oder sollte jede Kinderwunschbehandlung nachdem nicht-invasive Methoden, wie z. B. Verkehr zum Optimum (VZO), nicht erfolgreich waren direkt zur IVF übergehen? Und welche Rolle spielen bei diesen Entscheidungen die Kosten? Auch



wenn die IVF schneller zu einer Lebendgeburt führt als die IUI, ist die Intrauterine Insemination preiswerter. Macht man eine Kosten-Nutzen-Rechnung, ist die IUI das günstigere beider Verfahren.

Die intrauterine Insemination kann mit oder ohne Hilfe ovarieller Simulation angewandt werden. Dabei gibt es zwei verschiedene Stimulantien: Clomifen oder Gonadotropine. Auch sie unterscheiden sich in ihrer Erfolgsquote. Ferner bergen sie beide das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften und OHSS (ovarian hyperstimulation syndrome), das streng kontrolliert werden muß.

Deutlich wird anhand dieser Überlegungen eines: Es gibt nicht genügend Studien, bzw. die Zahl der untersuchten Probanden ist zu gering und die Fragestellungen sind zu vielfältig und heterogen, um anhand der Studienergebnisse das dringend benötigte verbindliche Protokoll zu erstellen, das als allgemeingültige Richtlinie für die fundierte Behandlung der verschiedenen Formen der Unfruchtbarkeit mit individuell auf die spezielle Ursache und die Voraussetzungen des jeweiligen Paares abgestimmter Therapieform, dienen soll.

Die internationale reproduktionsmedizinische Forschungsgemeinschaft ringt damit dieses standardisierte Protokoll für die Vorgehensweise bei der intrauterinen Insemination (IUI) zu erstellen. Dazu wäre es nötig in groß angelegten Studien die entscheidenden Parameter für das Zustandekommen einer Lebendgeburt, dem einzig maßgeblichen Ergebnis einer Behandlung, zu identifizieren und anhand der Ergebnisse zu standardisieren. Die gängige Literatur lässt erkennen, dass es sich bei den am häufigsten diskutierten Punkten vor allem um das Timing und die Anzahl der Inseminationen handelt. Ragni et al. stellten 2004 fest, daß das korrekte Timing der Insemination ein kontroverser Aspekt von IUI-Zyklen mit ovarieller Hyperstimulation bleibt. Auch wenn man glaubt, dass eine Insemination 32-38 Stunden nach hCG-Gabe die besten Resultate bringt, sind klinische Beweise die diese Schlussfolgerung stützen, rar. Doppelte Insemination könnte eine alternative und effektive Strategie sein, aber Studien zu diesem Thema gibt es wenige, sie fallen sehr unterschiedlich aus und werden kontrovers betrachtet.

Guzick gab im selben Jahr anhand von Resultaten einer Analyse der Zahl von IUI (eine oder zwei) und einer randomisierten Studie von IUI Timing (33 oder 39 Stunden nach hCG Einnahme) zu bedenken, dass eine zeitlich gut geplante Insemination innerhalb einiger Stunden nach der Ovulation eine vernünftige Balance zwischen Kosten und Nutzen darstellt.

Ob diese beiden allerdings die am vordringlichsten zu beachtenden Aspekte sind und nicht auch noch ganz andere Bestandteile der Insemination einer genaueren Betrachtung bedürfen, steht ebenfalls nicht fest. „Many factors in IUI might be critical to outcome. What realistically should be tested is another matter.” (Cooke; 2004)

Abgesehen davon stellt sich die Frage, ob die intrauterine Insemination in der heutigen Zeit noch immer Mittel der ersten Wahl sein sollte wenn es darum geht, unerfüllten Kinderwunsch zu behandeln. Die Indikation für die IUI unterscheidet sich nicht besonders von der für eine IVF oder gar für eine ICSI. Anhand welcher Faktoren wird also entschieden, die eine oder die andere Behandlungsmethode zu wählen? In Großbritannien riet das National Institute for Clinical Excellence (NICE): „Intrauterine insemination should be offered to couples with unexplained infertility because it is as effective as in vitro fertilisation, it is less invasive and requires fewer resources...” und “couples with male factor infertility should be offered intrauterine insemination with ovulation induction (sic) because it increases the chance of pregnancy”. (NICE, 2004)

Cohlen meinte dazu im Jahre 2005, dass die IUI sich in unstimulierten Zyklen bei Patienten mit moderater männlicher Subfertilität als effektiv erwiesen habe. IUI kombiniert mit milder ovarieller Hyperstimulation solle Mittel der Wahl sein im Falle einer milden Form männlicher Subfertilität (d. h. durchschnittlich >10 Millionen beweglicher Spermien) und im Falle ungeklärter Subfertilität. Die IUI kann auch bei Frauen deren Ovulation nur selten stattfindet, genutzt werden, wenn andere Therapieoptionen gescheitert sind.

An anderer Stelle stellt man fest, dass drei IVF-Versuche all denen zugänglich sein sollten, die unter ungeklärter Infertilität leiden, wenn die betroffene Frau zusätzlich 39 Jahre oder älter ist. Richtlinien wann welches Verfahren zu bevorzugen ist, gibt es nicht, weder auf internationaler, noch auf nationaler Ebene. Das heißt, daß jede Klinik basierend auf den Erfahrungen und Perspektiven sowohl des Klinikpersonals als auch der Patienten die vorhandenen wissenschaftlich belegten Beweise auslegt und im Laufe der Zeit ihre eigenen Entscheidungskriterien, aber auch Behandlungsvarianten entwickelt hat. (Hughes; 2003)

Abgesehen von den oben genannten offenen Fragen, die die IUI betreffen, hängt die Entscheidung sich für eine IUI oder eine IVF zu entscheiden auch von finanziellen Gesichtspunkten ab. Dies ist ein nicht zu unterschätzender und zukünftig immer entscheidenderer Faktor. Hier zeichnet sich die Tendenz ab, dass die intrauterine Insemination billiger als die IVF ist, aber möglicherweise erst nach längerer Zeit zum Erfolg führt. Aber auch wenn die IVF schneller zu Resultaten führen sollte, ist sie so viel teurer als die IUI, dass zumeist nicht zuletzt aus diesem Grund die Therapie mit der IUI begonnen wird.

Auch was die Wahl zwischen ovarieller Hyperstimulation mit Clomifen oder mit Gonadotropinen angeht, besteht die Notwendigkeit weiterer vergleichender Studien, auch wenn sich Gonadotropine bislang als wirkungsvoller erwiesen haben. (Cohlen; 2005)

IUI kombiniert mit Clomifen erhöht die Fruchtbarkeit während eines Zyklusses auf das zwei- bis dreifache, IUI mit Gonadotropinen hebt die grundsätzliche Chance dieser Patienten auf eine Schwangerschaft sogar auf das drei- bis fünffache an. (Hughes; 2003)

Beiden Möglichkeiten gemeinsam ist die Gefahr der Mehrlingsschwangerschaft. Cohlen schlägt daher ein niedrig dosiertes Protokoll mit strikten Abbruchkriterien vor. Wenn die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Mehrlingsschwangerschaft gering gehalten werde, sei MOH (milde ovarielle Hyperstimulation)/IUI kostengünstiger im Vergleich zu IVF und Embryotransfer. Zukünftig solle sich die Forschung auf Modelle konzentrieren, die die Ergebnisse von MOH/IUI Behandlungen für jedes einzelne Paar vorhersagen können, bevor mit einer Therapie begonnen werde.

Im Jahr 2003 sagte Collins zum Thema Infertilitätstherapie, dass wenn die konventionelle Behandlung ungeklärter Infertilität nicht erfolgreich war, es als nächstes gelte zwischen der Behandlung mit intrauteriner Insemination in Kombination mit Gonadotropinen (FSH/IUI) oder IVF zu wählen. Kohortenstudien hätten gezeigt, dass FSH/IUI weniger effektiv sei während die Kosten pro Geburt bei IVF höher seien. Die nötigen Beweise sollten von randomisierten kontrollierten Studien kommen, aber die Resultate müssten neu berechnet werden, entsprechend dem Ergebnis, dass das größte Interesse genießt, eine einzige Lebendgeburt. Daran gemessen, ist FSH/IUI statistisch gesehen gar keiner Behandlung überlegen, aber der Effekt bei Paaren mit ungeklärter Infertilität ist gering. Gemessen an demselben Standard, ist IVF effektiver als FSH/IUI, aber das Ergebnis wird nur mit erheblichen Kosten erreicht. Die Beweise dafür sind sehr schwach, da es nur wenige Studien, die nur eine winzige Fraktion der existierenden Patienten mit ungeklärter Infertilität beinhalten, gibt. Zur Zeit weisen die Ergebnisse darauf hin, dass eine Entwicklung von wenig-intensiven hin zu intensiveren Behandlungsmethoden angebracht ist, aber sie sind nicht überzeugend genug um eine strikte Handhabung zu unterstützen. Eine große multizentrische Studie tut Not um den relativen Wert der existierenden empirischen Behandlungsmethoden für ungeklärte Infertilität zu evaluieren.

Auch Hughes stellte 2003 fest, dass Paaren dabei zu helfen die angemessene Therapie für ihre ungeklärte Subfertilität auszuwählen, eine kritische Durchsicht der Behandlungsvor- und

-nachteile, basierend auf den Erfahrungen sowohl der Ärzte als auch der Patienten, erfordert. Die Ovulationsinduktion (OI) mit Clomifen oder Gonadotropin kombiniert mit intrauteriner Insemination wird oft gewählt bevor man auf IVF ausweicht. Während beides sowohl IUI mit Ovulationsinduktion als auch IVF Nebenwirkungen hat, die strenger Überwachung bedürfen, besonders Mehrlingsschwangerschaften und Ovarielles Hyperstimulations-Syndrom, wird im Hinblick auf die Balance zwischen Kosten und Nutzen oft OI/IUI favorisiert. Die Kosten pro Lebendgeburt und die Möglichkeit eines OHSS erscheinen mit OI/IUI niedriger und die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften proportional ähnlich derer mit IVF. Aus diesen wie aus körperlichen und seelischen Gründen ist OI/IUI oft ein natürlicher Ausgangspunkt für Paare, besonders wenn das Alter der Frau und die Dauer der Subfertilität günstig sind.

Betrachtet man nun in der Forschung die Rolle der Spermienqualität, so kamen Ombelet et al. 2003 zu dem Schluß, dass es in der Literatur harte Fakten gibt, dass intrauterine Insemination die beste erste Behandlungsmethode und kostengünstigste Maßnahme für moderate männliche Subfertilität ist. Was das Sperma anbelangt, scheint es schwierig zu sein Samenparameter zu identifizieren, die die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach IUI voraussagen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass eine Standardisierung von Samenanalysen fehlt. Aber auch viele andere methodologische Variablen könnten den Erfolg der IUI Erfolgsquoten ebenso beeinflussen, wie die Wahl der Patienten, die Art der ovariellen Stimulation und die Zahl der Inseminationen pro Zyklus. Ein Blick in die Literatur bestätigte, dass die Spermamorphologie, wenn man strenge Kriterien anwendet, und das Zählen der beweglichen Spermien (IMC) nach der Spermaaufbereitung, die beiden wichtigsten Spermparameter sind, um die tatsächliche Wirkung von Samenqualität auf den Ausgang einer IUI abzuschätzen. (Ein universeller THRESHOLD Bereich bei dessen Überschreiten eine Insemination erfolgen kann mit annehmbaren Schwangerschaftsraten, ist bisher noch nicht bestimmt worden, auch wenn der Erfolg der IUI mit  $< 5\%$  normaler Spermatozoen und einem IMC von  $< 1 \times 10^6$  ist.)

Bisher hat sich keine Methode der Spermaaufbereitung als die beste im Hinblick auf die Schwangerschaftsraten nach einer IUI-Behandlung herausgestellt. Ob die Zugabe von Kulturmedien mit Substanzen wie Antioxidantien und Plättchen-Aktivator-Faktor die Resultate verbessert, bleibt Gegenstand weiterer Forschung.

Die Auswertung der 734 IUI-Zyklen dieser Studie sowie die Literaturübersicht zeigen, dass die IUI insbesondere aufgrund der geringen Invasivität und der geringeren Kosten eine wichtige Rolle in der Sterilitätstherapie spielt. Um die IUI jedoch nicht zu einem Zeit und

Kosten konsumierenden Vorspiel einer IVF- oder ICSI-Therapie werden zu lassen, sollte der Indikationsbereich dennoch eng gestellt werden und Prognosefaktoren für den Erfolg der Therapie beachtet werden.

Insgesamt scheinen insbesondere Frauen im Alter von unter 35 Jahren mit Partnern im Alter unter 40 Jahren von einer IUI zu profitieren.

Die Spermienkonzentration sollte  $>18$  Million/ml liegen. Der Anteil Spermien der WHO-Klasse A  $>10\%$ .

Da die Schwangerschaftsrate mit zunehmender Zyklenzahl abnimmt, sollte eine maximale Inseminationsanzahl festgelegt werden, ab derer zu einer IVF-Therapie übergegangen werden sollte. Auch wenn die Angaben hierzu in der Literatur deutlich differieren, so kann man doch annehmen, dass nach 2-3 IUI-Zyklen die Behandlung hinsichtlich ihrer Erfolgswahrscheinlichkeit -also einer Lebendgeburt- ausgeschöpft ist.

## 9. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Evaluierung der intrauterinen Insemination (IUI). Es wurden retrospektiv 734 IUI-Zyklen von 392 Patientinnen der reproduktionsmedizinischen Abteilung der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätskliniken Bonn ausgewertet, um den Prozentsatz an Lebendgeburten nach intrauteriner Insemination zu bestimmen und Prognosefaktoren festzulegen, die bereits im Vorfeld der Behandlung Rückschlüsse auf eine erfolgreiche Therapie zulassen. Ferner ging es auch darum eine Beratungsgrundlage für betroffene Paare zu schaffen und es zu ermöglichen anhand statistisch evaluierter Daten möglicherweise früher als bisher zu einer invasiveren Methode zu raten. Ergebnis der Studie ist, dass der erste Versuch einer Insemination bei weitem der erfolgreichste ist. Paare mit günstigen Voraussetzungen können auch einen zweiten und dritten Versuch unternehmen, bevor eine weiterführende Methode gewählt wird, sollten aber darüber aufgeklärt werden, dass die Chancen auf eine Lebendgeburt statistisch gesehen nach einem gescheiterten ersten Versuch rapide abnehmen.

Was die Prognosefaktoren angeht, sind das Alter der Patientin, das Alter des Partners, die Konzentration der Spermien und die WHO-Klasse, der die Spermien zugeordnet werden, von entscheidender Bedeutung. Die Verbindung von Frauen im Alter  $\leq 35$  Jahren, Männern  $\leq 40$  Jahren, einer Spermienkonzentration von  $>18$  Millionen/ml und einem Anteil von Spermien der WHO-Klasse A, der über 10% liegt, hat statistisch gesehen die besten Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft. Treffen diese Voraussetzungen nicht zu, kann nichtsdestotrotz eine intrauterine Insemination vorgenommen werden, da sie eine minimal-invasive, erste Behandlungsmethode des unerfüllten Kinderwunsches darstellt und von den betroffenen Patientinnen als am wenigsten belastend eingestuft wird.

## 10. Anhang

<p style="text-align: center;">Universitätsklinikum Bonn</p> <p style="text-align: center;"><b>Abtlg. für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin</b></p> <p style="text-align: center;">Direktor: Prof. Dr. H. van der Ven Sigmund-Freud-Straße 25 53105 Bonn</p> <p style="text-align: center;">☎ 02 28 / 2 87 - 50 60</p> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;"><b>IVF-Labor</b></p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; text-align: center;">Station</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; text-align: center;">Telefon/Fax</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; text-align: center;">Datum</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; text-align: center;">Uhrzeit</td> </tr> <tr> <td style="height: 100px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Station	Telefon/Fax	Datum	Uhrzeit				
Station	Telefon/Fax	Datum	Uhrzeit						
<p> <input type="checkbox"/> Spermogramm            <input type="checkbox"/> mit Aufbereitung            <input type="checkbox"/> Insemination            <input type="checkbox"/> FSP            <input type="checkbox"/> Kryo       </p>									
<p>Befund an: ..... Datum: .....</p> <p>Ehemann: ..... Vorname: ..... geb.: .....</p>									
<p><b>Spermogramm:</b> Abgabezeit: ..... <input type="checkbox"/> Mitgebracht / Uhrzeit Gewinnung: .....</p> <p>Volumen: ..... ml (2-5 ml)</p> <p>Sperma-Konz.: ..... Mill./ml (&gt; 20 Mill./ml)</p> <p>Motilität: Gesamt: ..... % (&gt; 40 %)</p> <p>Progression: WHO A: ..... % WHO B: ..... % WHO C: ..... % WHO D: ..... %</p> <p>Morphologie: ..... % Normalformen (&gt; 40 %)</p> <p>Rundzellen: ..... /HPF (2-8)      Debris: .....      Agglutinationen: .....</p> <p>Besonderes: .....</p> <p><b>Mikrobiologischer Befund:</b> .....</p> <p>Empfehlung: .....</p>									
<p><b>Motilität nach Waschen und Inkubation (24h-Test):</b></p> <p>Inkubationszeit: ..... h    Motilität ges. .... %    WHO A: ..... %    WHO B: ..... %    WHO C: ..... %</p> <p>Diagnose / Bemerkungen: .....</p>									
<p><b>Aufbereitung zur Insemination:</b>      Uhrzeit: .....      eingesetzte Ejakulatmenge ..... ml</p> <p><b>Aufbereitungsart:</b>      <input type="checkbox"/> Glaswollfiltration      <input type="checkbox"/> gewaschen      <input type="checkbox"/> swim up</p> <p>Spermasuspension zur Insemination / FSP</p> <p>Volumen: ..... ml      Konzentration: ..... Mill./ml</p> <p>Motilität ges. .... %    WHO A: ..... %    WHO B: ..... %    WHO C: ..... %</p> <p>Besonderheiten: .....</p>									



# Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität

Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
 Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
 Direktor: Prof. Dr. H. van der Ven

Name  Zyklus Nr. \_\_\_\_\_  
 Vorname  Telefon \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ( )  
 Geb.dat.  Telefon \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ( )  
 Therapie INS FSP IVF ICSI MESA TESE FPN \_\_\_\_\_  
 Stimulat. Deca s.c. Puregon 50 Puregon 100 Gonal F 75 Gonal F 150 \_\_\_\_\_

Besonderes (Selbstzahler, Kryomaterial etc.)

Datum	Nr.	E-2 pg/ml	LH mIU/ml	P ng/ml	HCG mIU/ml	Follikel		End. mm	FSH Amp.	Süm.- tag
						rechts	links			

Tube rechts	Tube links	geprüft durch	<input type="checkbox"/> LSK	Schw.-Nr.:
Disposition		Datum	<input type="checkbox"/> HSG	ICSI follow-up organisiert ja/nein
durch Arzt	<input type="text"/>			



## 11. Literaturverzeichnis

1. Aboulghar MA, Mansour R, Serour GI, Abdrazei A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril.* 2001; 75: 88-91
2. Bals-Pratsch M, Dören M, Karbowski B, Schneider HPG, Nieschlag E. Cyclic corticosteroid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility. A controlled study. *Hum Reprod.* 1992; 7: 99-104
3. Behre HM, Nashan D, Nieschlag E. Objective measurement of testicular volume by ultrasonography: evaluation of the technique and comparison with orchidometer estimates. *Int J Androl.* 1989; 12: 395-403
4. Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol.* 1994; 40: 133-136
5. Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LFJMM et al. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas* 1998; 30: 205-214
6. Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos PR. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod.* 1998; 13: 2110-2114
7. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T. Intrauterine Insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod.* 1996; 11: 732-736
8. Campbell S, Bourne TH, Tan SL, Collins WP. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) and its future role within the investigation of infertility in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994; 4: 245-253
9. Casals T, Bassas L, Ruiz-Romero J, Chillon M, Gimenez J, Ramos MD, Tapia G, Narvaez H, Nunes V, Estivill X. Extensive analysis of 40 infertile patients with congenital absence of

the vas deferens : in 50% of cases only one CFTR allele could be detected. *Hum Genet.* 1995; 95: 205-211

10. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination IUI versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril.* 1991; 55: 252-257

11. Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol Obstet Invest.* 2005; 59: 3-13

12. Collins J. Current best evidence for the advanced treatment of unexplained subfertility. *Hum Reprod.* 2003; 5: 907-912

13. Comhaire FH, Mahmoud AM, Depuydt CE, Zalata AA, Christophe AB. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 393-398

14. Cooke ID. Randomized studies in intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2004; 82: 27-29

15. Cooper TG, Keck C, Oberdieck U, Nieschlag E. Effects of multiple ejaculations after extended periods of sexual abstinence on total, motile and normal sperm numbers, as well as accessory gland secretions, from healthy normal and oligozoospermic men. *Hum Reprod.* 1993; 8: 1251-1258

16. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulation hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2002; 77: 711-714

17. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod.* 1999; 14: 2207-2215

18. Degenhart F. Vaginosonographische Tubendiagnostik. *Gynäkologe* 1995; 28: 247-253

19. Degenhart F, Jibril S, Gohde M, Eisenhauer B, Schlösser HW. Die ambulante Hystero-Kontrast-Sonographie (HKSG) als Möglichkeit zur Kontrolle der Tubendurchgängigkeit. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1995; 55: 143-149
20. Degenhart F, Jibril S, Breitbach E, Lelle RJ, Schlösser HW. Hytero-Salpingo-Contrast sonography (HyCoSy) and Pulsed Wave doppler Ultrasound as an Office Procedure for Evaluation of Fallopian Tube Patency. *Gynecol Tech.* 1997; 3: 3-8
21. Deichert U, Schlieff R, van den Sandt M, Göbel R, Daume E. Transvaginale Hysterosalpingo-Kontrastsonographie (HKSG) im B-Bild-Verfahren und in der farbcodierten Duplexsonographie zur Abklärung der Tubenpassage. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1990; 50: 717-721
22. Denschlag D, Keck C. Beeinträchtigung der männlichen Fertilität durch Allgemeinerkrankungen; Medikamente und Noxen. *Reproduktionsmedizin* 17. 2001; 69: 377-383
23. Denschlag D, Keck C. Das Kallmann-Syndrom. *Reproduktionsmedizin* (in press) (2002)
24. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril.* 1999; 71: 684-689
25. van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen APN, de Jong FH, Peeters PHM, van der SCHouw YT, Broekmans FJM. Relationship of Serum Anti-Mullerian Hormone concentration to Age of Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008
26. Docimo SG, Silver RI, Cromie W. the undescended testicle: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2000; 62: 2037-2044/ 2047-2048
27. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2002; 17: 1399-1403

28. Frederick JL, Denker MS, Rojas A. Is there a role for ovarian stimulation and intra-uterine insemination after age 40? *Hum Reprod.* 1994; 9: 2284-2286
29. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet.* 2000; 356: 1013-1019
30. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima S, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl Med.* 2001; 345: 1388-1393
31. Guzick DS. For now, one well-timed intrauterine insemination is the way to go. *Fertil Steril.* 2004; 82: 30-31
32. Holsclaw DS, Perlmutter AD, Jockin H, Schwachman H. Genital abnormalities in male patients with cystic fibrosis. *J Urol.* 1971; 106: 568-574
33. Horvath PM, Bohrer M, Shelden RM, Kemmann E. The relationship of sperm parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1989; 52: 288-294
34. Hüneke B, Lindner Ch, Brändle W. Untersuchung der tubenpassage mit der vaginalen gepulsten Kontrastmittel-Doppler-Sonographie. *Ultraschall Klein Prax.* 1989; 4: 192-198
35. Hughes EG. 'Effective treatment' or 'not a natural choice'? *Hum Reprod.* 2003; 18: 912-914
36. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fracture in men: a case control study. *Amer J Med Sci.* 1992; 304: 4-8
37. Keck C, Grützmacher E, Neulen J, Breckwoldt M. Antibiotische Behandlung der asymptomatischen Leukozytospemie vor In vitro-Fertilisation: Ergebnisse einer prospektiven kontrollierten Studie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1998; 58: 310-314

38. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard HB. Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80: 342-348
39. Killick SR. Hysterosalpingo contrast sonography as a screening test for tubal patency in infertile women. *J R Soc Med.* 1999; 92: 628-631
40. Kleinkauf-Houcken A, Hüneke B, Lindner Ch., Braendle W. Combining B-mode ultrasound with pulsed wave Doppler for the assessment of tubal patency. *Hum Reprod.* 1997; 12: 2457-2460
41. Korell M, Seehaus D, Strowitzki T, Hepp, H. Radiologische versus sonographische Tubendarstellung. *Ultraschall in Med.* 1997; 18: 3-7
42. Lanzone A. et al. Evidence of a distinct derangement of opioid tone in hyperinsulinemic patients with PCOS. *J Clin Endocrinol.* 1996; 80: 3501-3506
43. Loumaye E, Billion JM, Mine JM. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomifen citrate challenge test. *Fertil Steril.* 1990 ; 53: 295-301
44. Manson AL. Mumps orchitis. *Urology.* 1990 ; 36: 355-358
45. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden PM, Schoemaker J. Basic questions on intra-uterine insemination: an update. *Obstet Gynecol Surv.* 1993; 48: 811-828
46. Matilsky M, Battino S, Ben-Ami M, Geslevich Y, Eyali V, Shalev E. The effect of ejaculatory frequency on semen characteristics of normozoospermic and oligozoospermic men from an infertile population. *Hum Reprod.* 1993; 8: 71-73
47. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Boigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod.* 1999; 14: 698-703

48. Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, Cox A, Jacobs P, Janssen M, Nijs M. Semen quality and intrauterine insemination. *Reproductive BioMedicine Online*. 2003; 7: 485-492
49. Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM, Carrell DT, Urry RL. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, randomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril*. 1994; 62: 535-544
50. Peuker A, Hitzl W, Jäger T, Maier B, Staudach A. Homologe intrauterine Insemination: Förderung oder Hindernis auf dem Weg zum erfüllten Kinderwunsch. *Gynäkol Endokrinol*. 2007; 5: 97-101
51. Posaci C, Camus M, Osmanagaoglu K, Devroey P. Tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: clinical options. *Hum Reprod*. 1999; 14: 120-136
52. Ragni G, Somigliana E, Vegetti W. Timing of the intrauterine insemination: where are we? *Fertil Steril*. 2004; 82: 25-26
53. Reis MM, Soares SR, Cancado ML, Camargos AF. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) with SH U 454 (Echovist®) for the assessment of tubal patency. *Hum Reprod*. 1998; 13: 3049-3052
54. Roy C, Robert Y, Favre R, Tuchmann C, Le Bras Y. Hysterosalpingo-contrast sonography: assessment of gynaecologic disorders. *Abdom Imaging*. 1997; 22: 243-247
55. Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein MD. Influence of age, diagnosis and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 1999; 72: 500-504
56. Schröder AK, Pelikan S, Tauchert S, Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. Prognostische faktoren für den Erfolg einer intrauterinen insemination: Eine evaluation von 1005 Zyklen bei 349 Frauen. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2004; 64: 1052-1060
57. Sieglar SL. *Fertility in Women*. Philadelphia: JB Lippincott, 1944

58. Steck T. Praxis der Fortpflanzungsmedizin. Stuttgart: Schattauer, Stuttgart, 2001
59. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs PA. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcome of 9963 consecutive cycles. Am J Obstet Gynecol. 1999; 180: 1522-1534
60. Strowitzki T. Ungewollte Kinderlosigkeit: Diagnostik und Therapie von Fertilitätsstörungen. Stuttgart: G. Fischer Verlag, 1996
61. Weigel M, Neumann G, Keck C, Geithövel F, Rabe T. Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion. Reproduktionsmedizin. 2002; 18: 7-14
62. World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 3<sup>rd</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999

## **11. Danksagung**

Hiermit möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Christof A. Dorn danken. Er hat mir immer schnell und bereitwillig seine Unterstützung zukommen lassen, ohne mich dabei jemals unter Zeitdruck zu setzen.

Außerdem danke ich Dr. Rahim Hajji, für seine unschätzbare Hilfe im Kampf mit Statistik und Graphik.

Vielen Dank den Mitarbeitern der Universitäts Frauenklinik Bonn, die mir Einblick in ihre Unterlagen gewährt haben.