

Diedrich  
Ludwig  
Griesinger



# Reproduktions- medizin

# Reproduktionsmedizin

Klaus Diedrich  
Michael Ludwig  
Georg Griesinger (Hrsg.)

# Reproduktions- medizin

Mit 256 Abbildungen

Herausgeber

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Klaus Diedrich**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Campus Lübeck

**Prof. Dr. med. Michael Ludwig**

amedes

Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch und Pränatale Medizin im Barkhof, Hamburg

**Prof. Dr. med. Georg Griesinger**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Campus Lübeck

ISBN-13 978-3-642-30180-3

ISBN 978-3-642-30181-0 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-30181-0

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Medizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Sabine Höschele, Heidelberg

Projektmanagement: Ina Conrad, Heidelberg

Lektorat: Michaela Mallwitz, Tairnbach

Projektkoordination: Michael Barton, Heidelberg

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Fotonachweis Umschlag: © nyul – Fotolia

Zeichnungen: Wolfgang Hanns, Gundelfingen

Satz und Reproduktion der Abbildungen: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media  
[www.springer.com](http://www.springer.com)

## Vorwort

---

Nur wenige Bereiche in der Medizin haben sich in den letzten 50 Jahren so rasant entwickelt wie die Reproduktionsmedizin. Die erarbeiteten Erkenntnisse in diesem Bereich haben die Wissenschaft erheblich vorangebracht. Es sind heute Verfahren möglich, wie z. B. die Präimplantationsdiagnostik oder die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), deren Umsetzung vor 50 Jahren nicht vorstellbar war. Von diesen neuen Entwicklungen hat nicht nur die Wissenschaft profitiert, sondern auch die Paare mit ungewollter Kinderlosigkeit. Die Reproduktionsmedizin ist ein gutes Beispiel dafür, wie Wissenschaft in letzter Konsequenz dem Patientenwohl direkt dient. Über 5 Millionen Kinder nach In-vitro-Fertilisation und Embryotransfer belegen den Nutzen der modernen Reproduktionsmedizin für unsere Patienten.

Neue Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin haben immer die Gesellschaft beschäftigt und notwendigerweise ethische und rechtliche Diskussionen mit sich gebracht. Das lässt sich sehr gut am Beispiel der Präimplantationsdiagnostik erläutern: Bereits vor 20 Jahren wurde diese Technik in England und Belgien zur frühzeitigen Diagnose von schweren genetischen Erkrankungen eingesetzt. In Deutschland gab es viele kontroverse Diskussionen. Diese wurden jetzt durch das Gesetz zur Präimplantationsdiagnostik zu einem guten Ende gebracht, sodass diese wichtige Untersuchung jetzt auch in Deutschland zulässig ist.

Dies ist kein konventionelles Lehrbuch, sondern es soll eine in die Tiefe gehende kritische Bewertung des gegenwärtigen Standes der Reproduktionsmedizin geben mit allen wissenschaftlichen, sozialen, rechtlichen und ethischen Gesichtspunkten. Die drei Herausgeber, die lange Jahre an der Universitätsfrauenklinik Lübeck zusammengearbeitet haben, konnten dazu herausragende Autoren gewinnen, die die verschiedenen Bereiche der Reproduktionsmedizin bearbeiten: Die Physiologie der Reproduktion, die reproduktionsmedizinischen Techniken, Komplikationen und besondere Situationen in der Reproduktionsmedizin, integrale, nicht gynäkologische Bestandteile wie die Andrologie, Psychosomatik und Genetik, das Follow-up der Schwangerschaften und die Entwicklung der Kinder nach Kinderwunschtherapie sowie die wichtigen rechtlichen und ethischen Aspekte in der Reproduktionsmedizin.

Wir möchten an dieser Stelle den Autoren für ihre gründliche Arbeit Dank sagen.

Zwei herausragende Wissenschaftler sollen an dieser Stelle gewürdigt werden: Prof. Dr. Robert G. Edwards und Prof. Dr. Dieter Krebs. Diese beiden Wissenschaftler und Ärzte waren Wegbereiter wichtiger Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin und haben viele Ideen eingebracht, die dann in die Klinik umgesetzt werden konnten. Sie haben mit ihrem Schaffen auch die drei Herausgeber dieses Buches auf ihrem Weg in die Reproduktionsmedizin entscheidend mit beeinflusst.

Es war immer wieder ein Erlebnis, Herrn Prof. Edwards in Bonn oder auch in Lübeck oder auf großen internationalen Kongressen und Workshops zu treffen und sich durch seine Ideen inspirieren zu lassen. Dies hat uns immer wieder beeindruckt, und es haben sich auf diesen Treffen enge Freundschaften gebildet. Für seine Verdienste um die Reproduktionsmedizin wurde Prof. Edwards 2010 der Nobelpreis für Medizin verliehen.

Herr Prof. Dr. Dieter Krebs war der langjährige Lehrer von Prof. Diedrich, der bei ihm bereits 1966 seine Doktorarbeit gemacht hat und dann in Lübeck und Bonn langjährig mit ihm zusammen gearbeitet hat. Prof. Krebs war ein ewiger Motor in der Reproduktionsmedizin und hatte in Deutschland zu der starken Vorwärtsentwicklung auf dem Sektor der In-vitro-Fertilisation und des Embryotransfers beigetragen. Es gibt wohl kaum eine reproduktionsmedizinische Arbeitsgruppe, die in ihren Anfängen nicht Lübeck oder Bonn besucht hat, um sich mit neuen Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin vertraut zu machen und diese mit nationalen und internationalen Wissenschaftlern zu diskutieren. Für diese Unterstützung und Begleitung sind wir Herrn Prof. Krebs außerordentlich dankbar. Diese Arbeit wurde durch die Verleihung der Carl-Kaufmann-Medaille im Jahr 2004 anlässlich des Deutschen Kongresses für Gynäkologie und Geburtshilfe in Hamburg gewürdigt.

In diesem Sinne soll das vorliegende Buch Prof. Dr. Robert G. Edwards und Prof. Dr. Dieter Krebs gewidmet sein.

Dem Springer-Verlag, und hier insbesondere Frau Mallwitz und Frau Dr. Höschele, möchten wir sehr herzlich für die Unterstützung bei der Fertigstellung dieses Werkes danken.

**Prof. Dr. K. Diedrich**

**Prof. Dr. Michael Ludwig**

**Prof. Dr. Georg Griesinger**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Was ist »Sterilität« – eine Begriffsbestimmung</b> . . . . .	<b>1</b>
	<i>M. Ludwig, K. Diedrich und F. Nawroth</i>	
1.1	<b>Einleitung und Definitionen</b> . . . . .	2
1.2	<b>Welches Paar ist »steril«?</b> . . . . .	2
1.3	<b>Warum sind Paare ungewollt kinderlos?</b> . . . . .	3
1.4	<b>Die Relativität der Subfertilität</b> . . . . .	4
1.5	<b>Vorschlag für eine Beschreibung der exakten Diagnose des ungewollt kinderlosen Paares</b> . . . . .	5
	<b>Literatur</b> . . . . .	6
<b>2</b>	<b>Historischer Abriss zur Reproduktionsmedizin</b> . . . . .	<b>9</b>
	<i>M. Ludwig und K. Diedrich</i>	
2.1	<b>Die Reproduktionsmedizin im Alten Testament</b> . . . . .	10
2.2	<b>Entwicklung der Prävalenz des unerfüllten Kinderwunsches</b> . . . . .	10
2.3	<b>Ovarielle Stimulation</b> . . . . .	10
2.3.1	Bestrahlung zur Stimulation von Ovarien und Hypophyse . . . . .	10
2.3.2	Erforschung der endokrinologischen Physiologie . . . . .	10
2.3.3	»Pregnant mare serum gonadotrophin« (PMSG) . . . . .	12
2.3.4	»Human pituitary gonadotrophins« (HPG) . . . . .	12
2.3.5	Clomifencitrat . . . . .	12
2.3.6	Humanes Menopausengonadotropin (HMG) . . . . .	12
2.3.7	Rekombinante Gonadotropine . . . . .	13
2.3.8	GnRH-Analoga . . . . .	13
2.4	<b>Geschichte der Inseminationsbehandlung</b> . . . . .	13
2.5	<b>Der erste Bericht einer erfolgreichen In-vitro-Fertilisation (IVF)</b> . . . . .	13
2.5.1	Die frühe Geschichte der In-vitro-Fertilisation (IVF) . . . . .	14
2.5.2	Weiterentwicklung der In-vitro-Methoden beim Menschen . . . . .	14
2.6	<b>Kryokonservierung</b> . . . . .	15
2.7	<b>... und heute?</b> . . . . .	15
	<b>Literatur</b> . . . . .	17
<b>I</b>	<b>Physiologie</b>	
<b>3</b>	<b>Endokrine Kontrolle der Ovarfunktion</b> . . . . .	<b>21</b>
	<i>T. Cordes und H. Götttsching</i>	
3.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	22
3.2	<b>Anatomie und Entwicklung</b> . . . . .	22
3.2.1	Historie . . . . .	22
3.2.2	Embryologie . . . . .	22
3.3	<b>Die Hypophyse-Hypothalamus-Ovar-Achse und deren Hormone</b> . . . . .	24
3.3.1	Wirkung und Steuerung der Gonadotropine . . . . .	25
3.4	<b>Follikulogenese</b> . . . . .	28
3.4.1	Follikelreifung . . . . .	28
3.4.2	Oogenese . . . . .	28
3.4.3	Primordialfollikel . . . . .	29
3.4.4	Primärfollikel . . . . .	30
3.4.5	Sekundärfollikel . . . . .	30
3.4.6	Tertiärfollikel . . . . .	30
3.4.7	Endokrine Funktion der Follikel . . . . .	30
3.5	<b>Ovulation</b> . . . . .	32

3.5.1	Endokrine Regulation	32
3.5.2	Pathophysiologie	32
3.5.3	Kernreifung der Oozyte	32
3.6	<b>Lutealphase</b>	33
	<b>Literatur</b>	33
<b>4</b>	<b>Schilddrüsenfunktionsstörungen</b>	37
	<i>C. Bullmann</i>	
4.1	<b>Einleitung und Definition</b>	38
4.2	<b>Physiologische Veränderungen der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft</b>	38
4.3	<b>Schilddrüsenunterfunktion – Hypothyreose</b>	38
4.3.1	Symptome und Diagnose	39
4.3.2	Therapie der Hypothyreose bei Kinderwunsch und Schwangerschaft	40
4.4	<b>Schilddrüsenüberfunktion – Hyperthyreose</b>	41
4.4.1	Symptome und Diagnose	42
4.4.2	Therapie der Hyperthyreose	42
4.4.3	Besonderheiten der Therapie bei Kinderwunsch und Schwangerschaft.	43
4.5	<b>Jodsupplementierung in der Schwangerschaft</b>	44
4.6	<b>Zusammenfassung</b>	44
	<b>Literatur</b>	44
<b>5</b>	<b>Hyperprolaktinämie</b>	45
	<i>F. Nawroth</i>	
5.1	<b>Physiologie</b>	46
5.1.1	Prolaktinrezeptor	46
5.1.2	Biologische Effekte von Prolaktin	46
5.2	<b>Hyperprolaktinämie</b>	46
5.2.1	Ursachen	46
5.2.2	Klinische Symptomatik	47
5.3	<b>Makroprolaktinämie</b>	47
5.4	<b>Prolaktinome</b>	48
5.4.1	Therapeutisches Vorgehen	48
5.4.2	Gravidität und Laktation	49
5.5	<b>Fazit für die Praxis</b>	50
	<b>Literatur</b>	51
<b>6</b>	<b>Hyperandrogenämie</b>	53
	<i>C. Banz-Jansen</i>	
6.1	<b>Der normale Androgenhaushalt</b>	54
6.2	<b>Der gestörte Androgenhaushalt</b>	54
6.2.1	Cushing-Syndrom und Hyperkortisolismus	55
6.2.2	Adrenaler Enzymdefekt, adrenogenitales Syndrom	55
6.2.3	Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)	56
6.2.4	Androgenproduzierende Tumoren	59
6.3	<b>Diagnostik der Hyperandrogenämie</b>	60
6.4	<b>Therapie von Androgenisierungserscheinungen</b>	61
6.4.1	Akne und Seborrhö	61
6.4.2	Hirsutismus	61
6.4.3	Androgenetische Alopezie	62
	<b>Literatur</b>	63



<b>7</b>	<b>Beurteilung und Therapie der Lutealphase</b> . . . . .	65
	<i>B. Sonntag</i>	
7.1	<b>Bedeutung des Corpus luteum für Entstehung und Erhalt der Schwangerschaft</b> . . . . .	66
7.1.1	Physiologie der zweiten Zyklushälfte . . . . .	66
7.1.2	Luteolyse . . . . .	66
7.1.3	Definition der Lutealphaseninsuffizienz . . . . .	67
7.1.4	LUF-Syndrom . . . . .	67
7.2	<b>Beurteilung der Lutealphase</b> . . . . .	68
7.2.1	Progesteronmessung . . . . .	68
7.2.2	Endometriumbiopsie . . . . .	68
7.3	<b>Therapeutische Optionen</b> . . . . .	69
7.3.1	Lutealphasensubstitution nach kontrollierter ovarieller Stimulation . . . . .	70
7.3.2	Abortprophylaxe . . . . .	71
	<b>Literatur</b> . . . . .	71
<b>8</b>	<b>Physiologie der Befruchtung</b> . . . . .	73
	<i>B. Sonntag</i>	
8.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	74
8.2	<b>Oozytenmaturation</b> . . . . .	74
8.2.1	Nukleäre Maturation . . . . .	75
8.2.2	Zytoplasmatische Reifung und Entwicklungskompetenz der Oozyte . . . . .	76
8.3	<b>Spermienselektion und Kapazitation im weiblichen Genitaltrakt</b> . . . . .	77
8.4	<b>Interaktion zwischen Spermium und Eizelle – die Rolle der Zona pellucida</b> . . . . .	77
8.5	<b>Eizell-Spermien-Fusion und Aktivierung der Eizelle</b> . . . . .	78
8.6	<b>Klinische Relevanz</b> . . . . .	79
	<b>Literatur</b> . . . . .	79
<b>9</b>	<b>Endometrium und Embryo – Interaktion</b> . . . . .	81
	<i>T. Strowitzki und K. Diedrich</i>	
9.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	82
9.2	<b>Vorbereitung des Endometriums auf die Implantation</b> . . . . .	82
9.2.1	Apposition . . . . .	83
9.2.2	Adhäsion . . . . .	83
9.2.3	Invasion . . . . .	84
9.3	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	85
	<b>Literatur</b> . . . . .	85
<b>II</b>	<b>Reproduktionsmedizinische Techniken</b>	
<b>10</b>	<b>Natürliche Fertilität</b> . . . . .	91
	<i>G. Freundl und C. Gnoth</i>	
10.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	92
10.2	<b>Der natürliche Zyklus</b> . . . . .	92
10.3	<b>Schwangerschaftsraten in Spontanzyklen</b> . . . . .	93
10.4	<b>Die verschiedenen natürlichen Methoden zur Beobachtung des Zyklus</b> . . . . .	95
10.4.1	Kalendermethoden . . . . .	97
10.4.2	Temperaturmethoden . . . . .	97
10.4.3	Schleimmethoden . . . . .	97
10.4.4	Symptothermale Methoden . . . . .	98
10.4.5	Effektivität und Stellenwert natürlicher Methoden zur Familienplanung . . . . .	99
10.5	<b>Bedeutung der natürlichen Familienplanungsmethoden (NFP) bei Kinderwunsch und unerfülltem Kinderwunsch</b> . . . . .	99
10.5.1	Diagnostik . . . . .	100

<b>10.6</b>	<b>Optimierung der natürlichen Fertilität</b> . . . . .	100
10.6.1	Zykluscomputer zur Zyklusbeurteilung . . . . .	101
10.6.2	Effektivität von Zykluscomputern . . . . .	103
10.6.3	Ratschläge zur Anwendung von Zykluscomputern für die Praxis . . . . .	104
<b>10.7</b>	<b>Zukunftsaspekte</b> . . . . .	105
	<b>Literatur</b> . . . . .	105
<b>11</b>	<b>Ovarielle Stimulation</b> . . . . .	109
	<i>G. Griesinger</i>	
<b>11.1</b>	<b>Einleitung und Begriffsbestimmung</b> . . . . .	111
<b>11.2</b>	<b>Wirkweise: Schwellenwertprinzip</b> . . . . .	111
<b>11.3</b>	<b>Ovulationsinduktion mit Clomifen</b> . . . . .	111
11.3.1	Anwendung von Clomifen . . . . .	112
11.3.2	Ergebnisse der Ovulationsinduktion mit Clomifen . . . . .	113
11.3.3	Antiöstrogene Effekte von Clomifen . . . . .	113
11.3.4	Metformin, Kortikosteroide und Tamoxifen . . . . .	114
<b>11.4</b>	<b>Ovulationsinduktion mit Aromataseinhibitoren</b> . . . . .	114
<b>11.5</b>	<b>Ovulationsinduktion mit Gonadotropinen</b> . . . . .	114
11.5.1	Gonadotropinpräparate . . . . .	115
11.5.2	Ovulationsinduktion mit FSH: Step-up-Protokoll . . . . .	115
11.5.3	Step-up-Protokoll versus Step-down-Protokoll . . . . .	116
11.5.4	Wahl der initialen FSH-Dosis im Step-up-Protokoll . . . . .	116
11.5.5	Ergebnisse der Ovulationsinduktion mit Gonadotropinen . . . . .	117
11.5.6	Clomifenstimulation versus FSH-Stimulation zur Ovulationsinduktion bei PCOS . . . . .	118
11.5.7	»Laparoscopic ovarian drilling« vs. FSH-Stimulation bei PCOS mit Clomifenresistenz . . . . .	119
11.5.8	Ovulationsinduktion bei hypogonadotropen Patientinnen . . . . .	119
11.5.9	Ovarielle Stimulation bei normoovulatorischen Patientinnen . . . . .	120
11.5.10	Einsatz der GnRH-Analoga bei der Ovulationsinduktion . . . . .	121
11.5.11	Polyovulation mit Gonadotropinen . . . . .	122
11.5.12	»Kontrollierte« ovarielle Stimulation. . . . .	122
11.5.13	Stimulationsprotokolle . . . . .	123
11.5.14	Effektivität vs. Risiko in der ovariellen Stimulation . . . . .	125
11.5.15	Prädiktive Faktoren für die ovarielle Reaktion . . . . .	126
11.5.16	Wahl der FSH-Dosis zur ovariellen Stimulation . . . . .	126
11.5.17	Überwachung der ovariellen Stimulation . . . . .	127
11.5.18	Prädiktion der ovariellen Überreaktion . . . . .	128
11.5.19	Stimulation mit Corifollitropin $\alpha$ . . . . .	128
<b>11.6</b>	<b>Induktion der finalen Eizellreifung mit HCG</b> . . . . .	130
11.6.1	Minimal effektive Dosis von HCG . . . . .	130
11.6.2	Rekombinantes HCG . . . . .	130
<b>11.7</b>	<b>Induktion der finalen Eizellreifung mit GnRH-Agonisten</b> . . . . .	131
<b>11.8</b>	<b>Adjuvante Behandlungen und Zukunft</b> . . . . .	131
	<b>Literatur</b> . . . . .	132
<b>12</b>	<b>Pulsatile GnRH-Therapie</b> . . . . .	137
	<i>L. Wildt und G. Leyendecker</i>	
<b>12.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	138
<b>12.2</b>	<b>Physiologische Grundlagen</b> . . . . .	138
<b>12.3</b>	<b>Hypothalamische Ovarialinsuffizienz</b> . . . . .	138
<b>12.4</b>	<b>Ätiologie der hypothalamischen Amenorrhö</b> . . . . .	139
12.4.1	Anatomische Ursachen . . . . .	139
12.4.2	Genetische Ursachen . . . . .	140
12.4.3	Funktionelle Ursachen . . . . .	140

12.5	<b>Diagnostisches Vorgehen</b> . . . . .	140
12.5.1	Anamnese und Befund . . . . .	140
12.5.2	Labordiagnostik und endokrine Funktionsdiagnostik . . . . .	141
12.5.3	Bildgebende Verfahren . . . . .	142
12.6	<b>Therapeutisches Vorgehen</b> . . . . .	143
12.6.1	Pulsatile GnRH-Therapie . . . . .	143
12.6.2	Pulsatile GnRH-Therapie bei Hyperprolaktinämie . . . . .	146
12.6.3	Therapie bei Corpus-luteum-Insuffizienz und anovulatorischem Zyklus . . . . .	147
12.6.4	Pulsatile GnRH-Therapie und PCO-Syndrom . . . . .	149
12.7	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	149
	<b>Literatur</b> . . . . .	150
<b>13</b>	<b>Ultraschall</b> . . . . .	153
	<i>J. Weichert und A. Schröer</i>	
13.1	<b>Transvaginalsonographie</b> . . . . .	154
13.2	<b>Farbdopplersonographie</b> . . . . .	154
13.3	<b>Sonographische Evaluation des Endometriums</b> . . . . .	154
13.4	<b>Sonographische Diagnostik der Ovarien</b> . . . . .	156
13.4.1	Polyzystische Ovarien . . . . .	157
13.5	<b>Andere Adnexbefunde</b> . . . . .	159
13.6	<b>Extrauterin gravidität</b> . . . . .	160
13.7	<b>Sonographische Beurteilung der Tubendurchgängigkeit</b> . . . . .	162
13.8	<b>3D-/4D-Sonographie</b> . . . . .	164
13.9	<b>Andere bildgebende Verfahren</b> . . . . .	166
13.10	<b>Sonographische Diagnostik kongenitaler Uterusanomalien</b> . . . . .	166
13.11	<b>Ultraschallgesteuerte transvaginale Oozytengewinnung</b> . . . . .	167
	<b>Literatur</b> . . . . .	168
<b>14</b>	<b>Endoskopische Techniken in der Reproduktionsmedizin</b> . . . . .	173
	<i>F. Hoellen und M.K. Bohlmann</i>	
14.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	174
14.2	<b>Diagnostische und operative Hysteroskopie</b> . . . . .	174
14.2.1	Habituellem Abort . . . . .	175
14.2.2	Subfertilität . . . . .	175
14.2.3	Rezidivierendes IVF-Versagen . . . . .	175
14.3	<b>Uterus- und Vaginalfehlbildungen</b> . . . . .	176
14.4	<b>Endometriumpolypen</b> . . . . .	176
14.5	<b>Intrauterine Adhäsionen</b> . . . . .	176
14.6	<b>Intraabdominale Adhäsionen und tubare Sterilität (Tubenfaktor)</b> . . . . .	177
14.6.1	Adhäsioolyse . . . . .	177
14.6.2	Adhäsionsprophylaxe . . . . .	179
14.7	<b>Tubenchirurgie</b> . . . . .	179
14.8	<b>Chromopertubation</b> . . . . .	180
14.9	<b>Myome</b> . . . . .	180
14.10	<b>Endometriose</b> . . . . .	182
14.11	<b>PCO-Syndrom</b> . . . . .	182
14.11.1	»Wedge Resection« (Keilresektion) . . . . .	182
14.11.2	»Ovarian Drilling« (Stichelung) . . . . .	183
14.12	<b>Fertilitätserhalt vor einer gonadotoxischen Therapie</b> . . . . .	184
14.12.1	Kryokonservierung . . . . .	184
14.12.2	Laparoskopische Ovariopexie . . . . .	184
14.13	<b>Ausblick</b> . . . . .	185
	<b>Literatur</b> . . . . .	185

<b>15</b>	<b>Rekonstruktive Tubenchirurgie</b> .....	189
	<i>J. Kleinstein</i>	
15.1	Einleitung .....	190
15.2	Tubenchirurgie vs. IVF als Primärtherapie .....	190
15.3	Tubenchirurgie als Primärtherapie .....	191
15.3.1	Salpingolyse .....	191
15.3.2	Refertilisierung .....	192
15.3.3	Refertilisierung vs. IVF .....	192
15.4	Tubenchirurgie als adjuvante Therapie vor IVF-ET .....	193
15.4.1	Hydrosalpinx .....	194
15.4.2	Weitere Indikationen der Mikrochirurgie am inneren Genitale vor IVF-ET .....	194
15.4.3	Zusammenfassung .....	195
	<b>Literatur</b> .....	195
<b>16</b>	<b>Inseminationsbehandlung</b> .....	197
	<i>C. Dorn</i>	
16.1	Indikationen .....	198
16.1.1	Zervikaler Faktor .....	198
16.1.2	Andrologischer Faktor .....	198
16.1.3	Idiopathische Sterilität .....	199
16.1.4	Endometriose .....	199
16.1.5	Impotentia coeundi – Vaginismus .....	199
16.1.6	Infektiosität bei serodiskordanten Paaren .....	199
16.1.7	Donogene Insemination .....	200
16.2	Methoden und Durchführung der Insemination .....	200
16.2.1	Hormonelle Stimulation .....	203
16.2.2	Begleitende Maßnahmen .....	204
16.3	Komplikationen und Risiken .....	204
16.4	Rechtliche Voraussetzungen .....	204
16.5	Erfolgsraten .....	204
16.6	Zusammenfassung .....	205
	<b>Literatur</b> .....	205
<b>17</b>	<b>Follikelpunktion und Eizellgewinnung</b> .....	209
	<i>M. Ludwig</i>	
17.1	Historie .....	210
17.2	Technik der transvaginalen, ultraschallgesteuerten Follikelpunktion .....	210
17.2.1	Analgesie/Anästhesie .....	210
17.2.2	Durchführung .....	210
17.3	Mögliche Komplikationen durch eine transvaginale Follikelpunktion .....	211
17.4	Das Erlernen der transvaginalen Follikelpunktion .....	213
	<b>Literatur</b> .....	213
<b>18</b>	<b>In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion</b> .....	215
	<i>T. Ebner und K. Diedrich</i>	
18.1	Beurteilung der Cumulus-Eizell-Komplexe .....	216
18.2	Aufbereitung des Samens .....	217
18.3	In-vitro-Fertilisation .....	218
18.4	Denudation der Oozyten .....	218
18.5	Aufbereitung der Spermien .....	219
18.5.1	Selektion der Spermien .....	219
18.5.2	Manipulation der Spermien .....	219
18.6	ICSI .....	220

18.6.1	ICSI-Versagen	221
18.7	Post-IVF/ICSI-Prozesse	222
	Literatur	222
<b>19</b>	<b>Bewertung von Eizellen und Embryonen</b>	225
	<i>D.A. Beyer und K. Diedrich</i>	
19.1	Bewertung von Eizellen und Embryonen anhand lichtmikroskopischer Kriterien	226
19.1.1	Bewertung der Eizellen	226
19.2	Zur praktischen Anwendung eines eSET (»elective single embryo transfer«)	228
19.2.1	Resümee	230
19.3	Zusammenfassung	230
	Literatur	230
<b>20</b>	<b>Kryokonservierung</b>	233
	<i>J. Liebermann und F. Nawroth</i>	
20.1	Einleitung	234
20.2	Langsame Kryokonservierung (»slow freezing«)	234
20.2.1	Grundlagen	234
20.2.2	Oozyten	235
20.2.3	Pronukleuszellen, Embryonen und Blastozysten	235
20.2.4	Ovargewebe	235
20.3	Vitrifikation	236
20.3.1	Grundlagen	237
20.3.2	Vitrifikation von Eizellen	239
20.3.3	Vitrifikation von Vorkernstadien	239
20.3.4	Vitrifikation von Teilungsstadien	240
20.3.5	Vitrifikation von Blastozysten	240
20.3.6	Ovargewebe	241
20.4	Kryokonservierung in der Andrologie	242
20.5	Zusammenfassung	242
	Literatur	243
<b>21</b>	<b>In-vitro-Maturation (IVM)</b>	247
	<i>T. Strowitzki und K. Diedrich</i>	
21.1	Geschichte der IVM	248
21.2	Indikationen für die IVM	248
21.3	Physiologie der Oozytenreifung	249
21.4	Technik der IVM	249
21.4.1	Oozytenmaturierung in vitro	250
21.5	Ergebnisse der IVM	250
21.5.1	Abwägung zu Standardtechniken	251
21.6	Langzeitfolgen der IVM	252
21.7	Ausblick	252
	Literatur	253
<b>22</b>	<b>Embryonentransfer</b>	255
	<i>D.A. Beyer und K. Diedrich</i>	
22.1	Vorbereitung des Embryonentransfers	256
22.1.1	Zahl der zu transferierenden Embryonen	256
22.1.2	Anatomische Grundlagen	256
22.1.3	Instrumentarium	257
22.2	Technik des Embryonentransfers	257
22.2.1	Lagerung und Desinfektion	257

22.2.2	Durchführung . . . . .	258
22.2.3	Nachbetreuung der Patientin . . . . .	259
22.3	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	259
	<b>Literatur</b> . . . . .	259
<b>23</b>	<b>»Assisted Hatching«</b> . . . . .	261
	<i>M. Montag und B. Toth</i>	
23.1	<b>Einleitung und Begriffsbestimmung</b> . . . . .	262
23.2	<b>Hatching in vitro und in vivo</b> . . . . .	262
23.3	<b>Techniken zur Eröffnung der Zona einschließlich Vor- und Nachteilen</b> . . . . .	262
23.3.1	Partielle Zonadisektion (PZD) . . . . .	263
23.3.2	Saure Tyrode-Lösung . . . . .	263
23.3.3	Pronase-Lösung . . . . .	264
23.3.4	Lasereinsatz . . . . .	264
23.3.5	»Zona Thinning«, eine Weiterentwicklung des AH . . . . .	264
23.4	<b>Aktuelle Datenlage</b> . . . . .	265
23.5	<b>Fazit</b> . . . . .	266
	<b>Literatur</b> . . . . .	266
<b>24</b>	<b>Polkörper- und Präimplantationsdiagnostik</b> . . . . .	269
	<i>M. Montag, B. Toth und T. Strowitzki</i>	
24.1	<b>Einleitung und Begriffsbestimmung</b> . . . . .	270
24.2	<b>Indikationen für die Präimplantationsdiagnostik</b> . . . . .	270
24.2.1	Genetische Erkrankungen . . . . .	271
24.2.2	Strukturelle Chromosomenaberrationen . . . . .	271
24.2.3	Numerische Chromosomenfehlverteilungen . . . . .	272
24.3	<b>Stadienspezifische Biopsien und ihre Vor- und Nachteile</b> . . . . .	273
24.3.1	Blastomerenbiopsie . . . . .	273
24.3.2	Polkörperbiopsie . . . . .	274
24.3.3	Blastozystenbiopsie . . . . .	276
24.4	<b>Untersuchungsmethoden im Rahmen der PID</b> . . . . .	277
24.4.1	FISH . . . . .	277
24.4.2	Komparative genomische Hybridisierung (CGH) . . . . .	278
24.4.3	PCR-basierte Nachweismethoden und Sequenzanalysen . . . . .	279
24.5	<b>Entwicklung der PID in Deutschland</b> . . . . .	279
24.6	<b>Aktuelle Datenlage</b> . . . . .	280
24.6.1	Genetische Erkrankungen . . . . .	280
24.6.2	Strukturelle Chromosomenaberrationen . . . . .	281
24.6.3	Numerische Chromosomenfehlverteilungen/PGS . . . . .	281
24.7	<b>Zukünftige Entwicklungen</b> . . . . .	282
24.8	<b>Empfehlungen für die Praxis</b> . . . . .	283
	<b>Literatur</b> . . . . .	283
<b>25</b>	<b>Eizell- und Embryonenspende</b> . . . . .	287
	<i>M. Depenbusch und A. Schultze-Mosgau</i>	
25.1	<b>Einleitung und Definitionen</b> . . . . .	288
25.2	<b>Indikationen</b> . . . . .	288
25.3	<b>Ablauf der Behandlung</b> . . . . .	288
25.4	<b>Eizellspende in Deutschland</b> . . . . .	289
25.5	<b>Eizellspende im Ausland</b> . . . . .	289
25.6	<b>Kinderwunschbehandlung jenseits der Grenze – wohin wenden sich deutsche Paare?</b> . . . . .	290
25.7	<b>Medizinische Aspekte</b> . . . . .	291
25.7.1	Sicherheit der Behandlung . . . . .	291

25.7.2	Mehrlingsschwangerschaften . . . . .	292
25.7.3	Hypertonie in der Schwangerschaft . . . . .	292
25.7.4	Immunologie . . . . .	292
<b>25.8</b>	<b>Ethische Aspekte</b> . . . . .	292
25.8.1	Anonymität vs. Identifizierbarkeit von Spenderinnen . . . . .	292
25.8.2	Aufklärung der Kinder . . . . .	293
25.8.3	Auswahl/Anwerbung der Spenderinnen . . . . .	293
25.8.4	Bezahlung der Spenderin . . . . .	294
25.8.5	Auswirkungen der Behandlung für die Spenderin . . . . .	294
	<b>Literatur</b> . . . . .	295
<b>26</b>	<b>Leihmutterschaft</b> . . . . .	297
	<i>M. Depenbusch und A. Schultze-Mosgau</i>	
26.1	<b>Einleitung und Definitionen</b> . . . . .	298
26.2	<b>Die Rechtslage in Deutschland</b> . . . . .	298
26.3	<b>Die Rechtslage im Ausland</b> . . . . .	298
26.4	<b>Ethische, soziale und psychologische Aspekte</b> . . . . .	300
	<b>Literatur</b> . . . . .	301
<b>III</b>	<b>Komplikationen in der Reproduktionsmedizin</b>	
<b>27</b>	<b>Direkte Komplikationen der Behandlungsmethoden</b> . . . . .	305
	<i>A.K. Ludwig und M. Ludwig</i>	
27.1	<b>Überblick über die Komplikationen</b> . . . . .	306
27.2	<b>Risiken der Stimulation</b> . . . . .	306
27.2.1	Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS) . . . . .	306
27.2.2	Adnextorsion . . . . .	306
27.3	<b>Operative Risiken der Eizellgewinnung durch transvaginale Follikelpunktion</b> . . . . .	306
27.3.1	Komplikationen der Narkose . . . . .	307
27.3.2	Blutungen . . . . .	307
27.3.3	Verletzung von anderen Organen . . . . .	307
27.3.4	Infektionen . . . . .	309
27.3.5	Schmerzen . . . . .	312
27.3.6	Zusammenfassende Bewertung der Risiken der Follikelpunktion . . . . .	312
27.4	<b>Mehrlingsschwangerschaften</b> . . . . .	313
	<b>Literatur</b> . . . . .	314
<b>28</b>	<b>Ovarielles Überstimulationssyndrom</b> . . . . .	317
	<i>A.P. Hess, J.S. Krüssel und D.M. Baston-Büst</i>	
28.1	<b>Einleitung und Definition</b> . . . . .	318
28.2	<b>Häufigkeit und Risikofaktoren</b> . . . . .	319
28.3	<b>Pathophysiologie</b> . . . . .	319
28.4	<b>Symptome, Klassifikation und Komplikationen</b> . . . . .	321
28.5	<b>Behandlungsstrategie</b> . . . . .	322
28.6	<b>Prävention</b> . . . . .	323
28.6.1	Primärprävention . . . . .	323
28.6.2	Sekundärprävention . . . . .	324
28.7	<b>Fazit</b> . . . . .	325
	<b>Literatur</b> . . . . .	325

<b>29</b>	<b>Mehrlingsschwangerschaften</b> .....	329
	<i>A. Schröder und J. Weichert</i>	
<b>29.1</b>	<b>Übersicht</b> .....	330
29.1.1	Epidemiologie .....	330
29.1.2	Auswirkungen von Geminischwangerschaften .....	330
<b>29.2</b>	<b>Embryologie und Frühschwangerschaft</b> .....	330
<b>29.3</b>	<b>Risiken bei Mehrlingsschwangerschaften</b> .....	332
29.3.1	IUFT eines Fetus bei Mehrlingsschwangerschaften .....	333
<b>29.4</b>	<b>Pränataldiagnostik bei Mehrlingen</b> .....	333
<b>29.5</b>	<b>Mehrlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion (ART)</b> .....	334
29.5.1	Elektiver Single-Embryotransfer (eSET) .....	334
29.5.2	Fetozide bei Mehrlingsschwangerschaften nach ART .....	335
	<b>Literatur</b> .....	336
<b>30</b>	<b>Mehrlingsreduktion</b> .....	339
	<i>A. Geipel, U. Gembruch und C. Berg</i>	
<b>30.1</b>	<b>Grundlagen</b> .....	340
30.1.1	Morbidität, Mortalität .....	340
30.1.2	Emotionale, finanzielle und psychosoziale Aspekte einer Mehrlingsschwangerschaft .....	340
30.1.3	Ethische und juristische Aspekte einer Mehrlingsreduktion .....	341
30.1.4	Durchführung der Mehrlingsreduktion .....	342
<b>30.2</b>	<b>Reduktion bei &gt;3 Feten</b> .....	344
<b>30.3</b>	<b>Reduktion von Drillingsen</b> .....	344
<b>30.4</b>	<b>Reduktion auf einen Einling</b> .....	346
<b>30.5</b>	<b>Psychologische Konsequenzen</b> .....	346
<b>30.6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	347
	<b>Literatur</b> .....	347
<b>IV</b>	<b>Besondere Situationen</b>	
<b>31</b>	<b>Endometriose</b> .....	351
	<i>D. Hornung, B. Ruhland und C. Silveira</i>	
<b>31.1</b>	<b>Epidemiologie und Pathogenese</b> .....	352
<b>31.2</b>	<b>Symptome und klinisches Erscheinungsbild</b> .....	352
<b>31.3</b>	<b>Diagnostisches Vorgehen</b> .....	354
31.3.1	Anamneseerhebung und gynäkologische Untersuchung .....	354
31.3.2	Einteilung .....	355
31.3.3	Bildgebende Untersuchung .....	355
31.3.4	Laboruntersuchung .....	356
<b>31.4</b>	<b>Behandlung der Endometriose</b> .....	356
31.4.1	Chirurgische Behandlung der Endometriose .....	356
31.4.2	Behandlung der Adenomyose .....	358
31.4.3	Medikamentöse Therapie .....	358
<b>31.5</b>	<b>Endometriose und Schmerzen</b> .....	361
31.5.1	Therapeutisches Vorgehen .....	361
<b>31.6</b>	<b>Endometriose und Subfertilität</b> .....	362
31.6.1	Therapeutisches Vorgehen .....	362
<b>31.7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	363
<b>31.8</b>	<b>Ausblick</b> .....	364
	<b>Literatur</b> .....	364



<b>32</b>	<b>Adenomyosis</b> . . . . .	367
	<i>F. Nawroth</i>	
32.1	<b>Definition, Prävalenz und klinische Symptomatik</b> . . . . .	368
32.2	<b>Diagnostisches Vorgehen</b> . . . . .	369
32.2.1	Sonographie und MRT . . . . .	369
32.2.2	Hysteroskopie . . . . .	370
32.2.3	Histologie . . . . .	370
32.3	<b>Therapeutisches Vorgehen</b> . . . . .	370
32.3.1	Medikamentöse Therapie . . . . .	370
32.3.2	Operative organerhaltende Therapie . . . . .	371
32.3.3	Fokussierter Ultraschall . . . . .	371
32.4	<b>Schwangerschaftsverlauf</b> . . . . .	372
32.5	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	372
	<b>Literatur</b> . . . . .	373
<b>33</b>	<b>Uterine Fehlbildungen</b> . . . . .	375
	<i>T. Römer und F. Nawroth</i>	
33.1	<b>Epidemiologie</b> . . . . .	376
33.2	<b>Ätiologie der Uterusfehlbildungen</b> . . . . .	376
33.3	<b>Klassifikation der uterinen Fehlbildungen</b> . . . . .	377
33.4	<b>Diagnostisches Vorgehen</b> . . . . .	377
33.4.1	Anamnese . . . . .	377
33.4.2	Klinische Untersuchung . . . . .	377
33.4.3	Apparative Verfahren . . . . .	377
33.5	<b>Assoziierte Erkrankungen bei Uterusfehlbildungen</b> . . . . .	379
33.5.1	Weitere Fehlbildungen im Genitaltrakt (Vagina, Zervix, Adnexe) . . . . .	379
33.5.2	Fehlbildungen von Nieren- und Harnwegen . . . . .	380
33.5.3	Endometriose . . . . .	380
33.6	<b>Therapeutisches Vorgehen</b> . . . . .	380
33.6.1	Mayer-Rokitansky-Küster-von-Hauser-Syndrom (MRKHS) . . . . .	380
33.6.2	Uterus unicornis . . . . .	381
33.6.3	Uterus didelphys (duplex) . . . . .	381
33.6.4	Uterus bicornis . . . . .	381
33.6.5	Uterus septus . . . . .	383
33.6.6	Uterus arcuatus . . . . .	384
33.6.7	DES-induzierte Fehlbildung . . . . .	385
33.7	<b>Geburtshilfliches Management bei uterinen Fehlbildungen</b> . . . . .	385
33.8	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	385
	<b>Literatur</b> . . . . .	386
<b>34</b>	<b>Uterus myomatosus</b> . . . . .	389
	<i>R.E. Felberbaum</i>	
34.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	390
34.2	<b>Ätiologie</b> . . . . .	390
34.3	<b>Therapeutisches Vorgehen</b> . . . . .	391
34.3.1	Wann muss ein Leiomyom therapiert werden? . . . . .	391
34.3.2	Radikale, ablativ Therapien . . . . .	391
34.3.3	Konservative, organerhaltende Therapien . . . . .	391
34.3.4	Hysteroskopische Myomabtragung . . . . .	392
34.3.5	Bedeutung intramuraler Myomata für die Fertilität der Frau . . . . .	393
34.3.6	Die »sanften Alternativen« – neue Technologien zur organerhaltenden Therapie des uterinen Leiomyoms . . . . .	393
34.4	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	395
	<b>Literatur</b> . . . . .	395

<b>35</b>	<b>Die Patientin über 40 mit Kinderwunsch</b> . . . . .	397
	<i>M. Ludwig, F. Nawroth, C. Dorn und B. Sonntag</i>	
35.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	398
35.2	<b>Der Faktor »Alter«</b> . . . . .	398
35.2.1	Individuelle Beurteilung der spontanen Konzeptionschancen . . . . .	399
35.2.2	Hormonelle Parameter zur Beurteilung der Fertilität . . . . .	399
35.3	<b>Faktoren zur Indikationsstellung einer Therapie bei der über 40-jährigen Kinderwunschpatientin</b> . . . . .	401
35.3.1	Entscheidungsszenarien . . . . .	402
35.3.2	Welche Therapie sollte im Fall einer Kinderwunschbehandlung jenseits des 40. Geburtstages erfolgen? . . . . .	402
35.4	<b>Alternative: Eizellspende</b> . . . . .	404
35.5	<b>Abrechnungsaspekte</b> . . . . .	404
35.6	<b>Fazit</b> . . . . .	405
	<b>Literatur</b> . . . . .	405
<b>36</b>	<b>Behandlung der Patientin mit schlechtem Ansprechen auf die ovarielle Stimulation</b> . . . . .	407
	<i>G. Griesinger</i>	
36.1	<b>Einleitung und Begriffsbestimmung</b> . . . . .	408
36.2	<b>Erhöhung der Gonadotropindosis</b> . . . . .	408
36.3	<b>Protokollwechsel</b> . . . . .	409
36.4	<b>Zusätzliche LH-Verabreichung</b> . . . . .	409
36.5	<b>Vorbehandlung mit einer kombinierten Pille oder Östrogen</b> . . . . .	410
36.6	<b>Androgenvorbehandlung</b> . . . . .	410
36.7	<b>Wachstumshormon</b> . . . . .	411
36.8	<b>Eizellgewinnung ohne Gonadotropinstimulation</b> . . . . .	412
36.9	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	412
	<b>Literatur</b> . . . . .	413
<b>37</b>	<b>Wiederholtes Implantationsversagen – diagnostische und therapeutische Ansätze</b> . . . . .	415
	<i>F. Nawroth und M. Ludwig</i>	
37.1	<b>Definition</b> . . . . .	416
37.2	<b>Ursachen</b> . . . . .	416
37.2.1	Einleitung: HOX-Gene und Implantation . . . . .	416
37.2.2	Verschiedene gynäkologische Erkrankungen . . . . .	416
37.2.3	Mögliche gemeinsame Ursachen für Implantationsversagen, wiederholte Aborte und idiopathische Sterilität . . . . .	416
37.3	<b>Veränderung des Endometriums durch die ovarielle Stimulation</b> . . . . .	421
37.4	<b>Therapiemöglichkeiten zur Verbesserung der Implantation</b> . . . . .	422
	<b>Literatur</b> . . . . .	422
<b>38</b>	<b>HIV und Hepatitis in der Reproduktionsmedizin</b> . . . . .	425
	<i>M.S. Kupka</i>	
38.1	<b>Grundlagen</b> . . . . .	426
38.1.1	Vorgeschrieben Diagnostik – Empfehlungen, Leitlinien und ähnliche Hilfestellungen . . . . .	426
38.2	<b>HIV und Kinderwunsch</b> . . . . .	429
38.2.1	Transmissionsrisiko und -prophylaxe . . . . .	431
38.2.2	HIV-Klassifikation . . . . .	432
38.2.3	HIV-Infektion des Mannes . . . . .	432
38.2.4	HIV-Infektion der Frau . . . . .	436
38.2.5	HIV-Infektion der Frau und des Mannes . . . . .	437
38.3	<b>Hepatitis</b> . . . . .	437
38.4	<b>Fazit</b> . . . . .	440
	<b>Literatur</b> . . . . .	440

## V Integrale nichtgynäkologische Bestandteile

<b>39</b>	<b>Andrologie in der interdisziplinären Reproduktionsmedizin</b> . . . . .	447
	<i>H.-C. Schuppe, F.-M. Köhn, W. Weidner</i>	
<b>39.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	448
<b>39.2</b>	<b>Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen</b> . . . . .	448
39.2.1	Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse . . . . .	450
39.2.2	Testikuläre Störungen . . . . .	451
39.2.3	Varikozele . . . . .	453
39.2.4	Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes . . . . .	454
39.2.5	Immunologische Infertilität . . . . .	454
39.2.6	Verschlüsse der ableitenden Samenwege . . . . .	454
39.2.7	Störungen der Samendeposition . . . . .	455
39.2.8	Exogene Noxen als Ursache männlicher Fertilitätsstörungen . . . . .	455
<b>39.3</b>	<b>Andrologische Diagnostik</b> . . . . .	455
39.3.1	Anamnese und klinische Untersuchung bei unerfülltem Kinderwunsch . . . . .	455
39.3.2	Ejakulatdiagnostik . . . . .	457
39.3.3	Mikrobiologische Diagnostik . . . . .	467
39.3.4	Hormondiagnostik . . . . .	467
39.3.5	Humangenetische Diagnostik . . . . .	467
39.3.6	Hodenbiopsie . . . . .	468
<b>39.4</b>	<b>Spermienaufbereitung</b> . . . . .	469
39.4.1	Konventionelle Verfahren . . . . .	469
39.4.2	Spezielle Verfahren der Spermiselektion . . . . .	471
39.4.3	Diagnostischer und prognostischer Stellenwert des Spermigramms . . . . .	473
<b>39.5</b>	<b>Therapie männlicher Fertilitätsstörungen</b> . . . . .	474
39.5.1	Pharmakotherapie . . . . .	474
39.5.2	Operative Therapie . . . . .	476
<b>39.6</b>	<b>Kryospermakonservierung</b> . . . . .	476
	<b>Literatur</b> . . . . .	478
<b>40</b>	<b>Psychosomatik und psychosoziale Betreuung</b> . . . . .	483
	<i>A. Dorn und T. Wischmann</i>	
<b>40.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	485
<b>40.2</b>	<b>Kinderlosigkeit – gewollt oder ungewollt</b> . . . . .	485
<b>40.3</b>	<b>Chancen und Risiken der Reproduktionsmedizin</b> . . . . .	486
40.3.1	Lebendgeburtenrate . . . . .	486
40.3.2	Risiken für die Kinder . . . . .	487
<b>40.4</b>	<b>Psychologische Folgen des unerfüllten Kinderwunsches</b> . . . . .	487
40.4.1	Definition der verhaltensbedingten Fertilitätsstörung . . . . .	488
<b>40.5</b>	<b>Stress und Fruchtbarkeit</b> . . . . .	489
<b>40.6</b>	<b>Psychische Auswirkungen der ART</b> . . . . .	490
<b>40.7</b>	<b>Entwicklung der Kinder nach ART</b> . . . . .	490
<b>40.8</b>	<b>Lebenssituation ungewollt kinderlos gebliebener Paare</b> . . . . .	491
<b>40.9</b>	<b>Inanspruchnahme psychosozialer Unterstützung</b> . . . . .	492
40.9.1	Ziele psychosozialer Kinderwunschberatung . . . . .	492
40.9.2	Ablauf der psychosozialen Beratung . . . . .	492
<b>40.10</b>	<b>Beratung bei Gametenspende</b> . . . . .	494
<b>40.11</b>	<b>Psychosoziale Interventionen nach ART (z. B. Aborte, Mehrlinge, induzierte Aborte)</b> . . . . .	494
<b>40.12</b>	<b>Aktivierung anderer Ressourcen psychosozialer Unterstützung</b> . . . . .	495
<b>40.13</b>	<b>Ein Blick über Deutschlands Grenzen und das Phänomen des »reproduktiven Reisens«</b> . . . . .	496
<b>40.14</b>	<b>Organisation der psychosozialen Kinderwunschberatung</b> . . . . .	496
<b>40.15</b>	<b>Beratungsqualität und Qualifikation der Berater</b> . . . . .	497

40.15.1	Berufsrechtliche und gesetzliche Desiderata . . . . .	497
40.15.2	Forderungen zur psychosozialen Kinderwunschberatung . . . . .	497
<b>40.16</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick . . . . .</b>	<b>498</b>
40.16.1	Fazit für die Praxis . . . . .	499
	<b>Literatur . . . . .</b>	<b>499</b>
<b>41</b>	<b>Genetik in der Reproduktionsmedizin . . . . .</b>	<b>503</b>
	<i>G. Gillissen-Kaesbach und Y. Hellenbroich</i>	
<b>41.1</b>	<b>Chromosomenstörungen . . . . .</b>	<b>504</b>
41.1.1	Klinefelter-Syndrom (47,XXY) . . . . .	504
41.1.2	Turner-Syndrom (45,X) . . . . .	504
41.1.3	Translokationen . . . . .	505
41.1.4	Inversionen . . . . .	505
<b>41.2</b>	<b>Mikrodeletionen der AZF-Region auf dem Y-Chromosom . . . . .</b>	<b>506</b>
<b>41.3</b>	<b>Mutationen des CFTR-Gens . . . . .</b>	<b>507</b>
<b>41.4</b>	<b>Genomisches Imprinting – Bedeutung für die Reproduktionsmedizin . . . . .</b>	<b>508</b>
41.4.1	Epigenetik und Imprinting . . . . .	508
41.4.2	Imprintingerkrankungen . . . . .	509
41.4.3	Imprintingerkrankungen im Zusammenhang mit reproduktionsmedizinischen Maßnahmen . . . . .	510
<b>41.5</b>	<b>Epigenetische Aspekte von Aborten . . . . .</b>	<b>511</b>
<b>41.6</b>	<b>Fehlbildungsrisiko bei reproduktionsmedizinischen Maßnahmen . . . . .</b>	<b>511</b>
	<b>Literatur . . . . .</b>	<b>511</b>
<b>42</b>	<b>Immunologische Aspekte in der Reproduktionsmedizin . . . . .</b>	<b>515</b>
	<i>M.K. Bohlmann</i>	
<b>42.1</b>	<b>Immunologische Vorgänge an der embryomaternalen Grenzfläche . . . . .</b>	<b>516</b>
<b>42.2</b>	<b>Immunologische Grundlagen . . . . .</b>	<b>516</b>
<b>42.3</b>	<b>Antiphospholipidsyndrom als Beispiel einer Autoimmunerkrankung . . . . .</b>	<b>517</b>
<b>42.4</b>	<b>Immunmodulatorische Therapieansätze . . . . .</b>	<b>518</b>
42.4.1	Heparine . . . . .	518
42.4.2	Progesteron als Immunmodulator . . . . .	519
42.4.3	Aktive Immuntherapie . . . . .	520
42.4.4	Passive Immuntherapie . . . . .	521
42.4.5	Blockade des Tumornekrosefaktors . . . . .	521
42.4.6	Granulozytenkoloniestimulierende Faktor (G-CSF) . . . . .	522
<b>42.5</b>	<b>Zusammenfassung . . . . .</b>	<b>523</b>
	<b>Literatur . . . . .</b>	<b>523</b>
<b>43</b>	<b>Adjuvante Therapien . . . . .</b>	<b>525</b>
	<i>J.-S. Krüssel, D.-M. Baston-Büist, A.P. Hess</i>	
<b>43.1</b>	<b>Einleitung . . . . .</b>	<b>526</b>
<b>43.2</b>	<b>»Einnistungsspritze« . . . . .</b>	<b>527</b>
<b>43.3</b>	<b>Akupunktur . . . . .</b>	<b>528</b>
<b>43.4</b>	<b>»Assisted hatching« . . . . .</b>	<b>529</b>
<b>43.5</b>	<b>Sonographie beim Embryotransfer . . . . .</b>	<b>530</b>
<b>43.6</b>	<b>Liegenbleiben oder Aufstehen . . . . .</b>	<b>530</b>
<b>43.7</b>	<b>Fazit für die Praxis . . . . .</b>	<b>531</b>
<b>43.8</b>	<b>Zusammenfassung . . . . .</b>	<b>532</b>
	<b>Literatur . . . . .</b>	<b>532</b>

<b>44</b>	<b>Fertilitätserhalt in der Onkologie</b> . . . . .	535
	<i>D.A. Beyer, G. Griesinger, R. Felberbaum und K. Diedrich</i>	
<b>44.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	536
<b>44.2</b>	<b>Auswirkungen zytotoxischer Therapien auf die reproduktiven Organe</b> . . . . .	536
44.2.1	Bei Männern . . . . .	536
44.2.2	Bei Frauen . . . . .	537
<b>44.3</b>	<b>Strategien zur Erhaltung der Fertilität</b> . . . . .	538
<b>44.4</b>	<b>Methoden der Kryokonservierung</b> . . . . .	538
<b>44.5</b>	<b>Fertilitätserhalt des Mannes</b> . . . . .	539
44.5.1	Kryokonservierung von Spermien . . . . .	539
44.5.2	Weitere Strategien . . . . .	539
<b>44.6</b>	<b>Fertilitätserhalt der Frau</b> . . . . .	539
44.6.1	Kryokonservierung von Oozyten . . . . .	539
44.6.2	Kryokonservierung von Ovarialgewebe . . . . .	541
44.6.3	Kryokonservierung von ovariellen Kortexgewebe . . . . .	542
44.6.4	Ist die Kryokonservierung eines ganzen Ovars sinnvoll und möglich? . . . . .	542
44.6.5	In-vitro-Kultur und -Maturation von Primordialfollikeln . . . . .	543
44.6.6	GnRH-Analoga . . . . .	543
<b>44.7</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	543
	<b>Literatur</b> . . . . .	543
	Internetadressen . . . . .	544
<b>VI</b>	<b>Follow-up</b>	
<b>45</b>	<b>Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion</b> . . . . .	547
	<i>A.K. Ludwig und M. Ludwig</i>	
<b>45.1</b>	<b>Einleitung</b> . . . . .	548
<b>45.2</b>	<b>Frühaborte</b> . . . . .	548
<b>45.3</b>	<b>Schwangerschaftskomplikationen und neonatales Outcome</b> . . . . .	549
<b>45.4</b>	<b>Fehlbildungen</b> . . . . .	551
<b>45.5</b>	<b>Risiko für Chromosomenaberrationen</b> . . . . .	551
<b>45.6</b>	<b>»Vanishing twin« – ein Phänomen der gestörten Implantation?</b> . . . . .	552
<b>45.7</b>	<b>Spezielle Aspekte der Pränataldiagnostik</b> . . . . .	553
45.7.1	Ersttrimesterscreening: Veränderte Serummarker bei Kinderwunschpatienten . . . . .	553
45.7.2	Ersttrimesterscreening bei Mehrlingen? . . . . .	554
45.7.3	Ersttrimesterscreening bei »vanishing twin«? . . . . .	554
45.7.4	Beeinflusst der Nachweis auffälliger Serummarker die weitere Schwangerschaft? . . . . .	554
<b>45.8</b>	<b>Welche Konsequenz ergibt sich aus dem erhöhten Risiko für Präeklampsie, Wachstumsrestriktion und Frühgeburtlichkeit?</b> . . . . .	555
<b>45.9</b>	<b>Welche Konsequenz ergibt sich aus dem erhöhten Fehlbildungsrisiko?</b> . . . . .	556
<b>45.10</b>	<b>Gesundheit und Entwicklung der Kinder im 1. Lebensjahrzehnt</b> . . . . .	557
45.10.1	Metabolisches Risiko nach ART geborener Kinder . . . . .	558
<b>45.11</b>	<b>Gesundheit und Entwicklung im 2. Lebensjahrzehnt</b> . . . . .	558
<b>45.12</b>	<b>Subfertilität oder Kinderwunschtherapie – wo liegt die Ursache?</b> . . . . .	559
<b>45.13</b>	<b>Fazit für die Aufklärung von Kinderwunscha Paaren</b> . . . . .	559
	<b>Literatur</b> . . . . .	560
<b>46</b>	<b>Spontanschwangerschaften bei Kinderwunschpatientinnen</b> . . . . .	565
	<i>A.K. Ludwig</i>	
<b>46.1</b>	<b>Spontane Schwangerschaften bei subfertilen Paaren</b> . . . . .	566
<b>46.2</b>	<b>Spontane Schwangerschaften nach erfolgloser Kinderwunschtherapie</b> . . . . .	567
<b>46.3</b>	<b>Spontane Schwangerschaften nach erfolgreicher Kinderwunschtherapie</b> . . . . .	567

46.4	Kontrazeption nach erfolgreicher ART	569
46.5	Schlussfolgerung	570
	Literatur	570
<b>47</b>	<b>Langzeit-follow-up von Patientinnen nach ovarieller Stimulation und Kinderwunschtherapien</b>	<b>573</b>
	<i>M. Ludwig</i>	
47.1	Kurzfristige gesundheitliche Risiken	574
47.2	Langfristige psychische Gesundheit und Lebensplanung nach IVF	574
47.2.1	Unerfüllter Kinderwunsch	575
47.3	Wahrscheinlichkeit des Auftretens benigner gynäkologischer und hormonabhängiger Erkrankungen abhängig vom Grad der ovariellen Reaktion	576
47.4	Onkologische Erkrankungen infolge der Anwendung von Stimulationsmedikamenten	576
47.4.1	Ovarialkarzinome	576
47.4.2	Endometriumkarzinome	577
47.4.3	Mammakarzinome	577
47.4.4	Andere Malignome	577
47.4.5	Malignome nach Geburt nach IVF	577
47.5	Beeinflussung der langfristigen Ovarfunktion durch die ovarielle Stimulation	578
47.5.1	Ovarreserve	578
47.5.2	Zyklusstörung und Menopause	578
47.6	Fazit	579
	Literatur	579

## VII Rechtliche und ethische Aspekte

<b>48</b>	<b>Rechtliche Regelung der Reproduktionsmedizin in Deutschland</b>	<b>583</b>
	<i>K.-H. Möller</i>	
48.1	Rechtlicher Rahmen	585
48.2	Spezielle Probleme der Reproduktionsmedizin	586
48.2.1	Präimplantationsdiagnostik	586
48.2.2	Polkörperchendiagnostik	587
48.2.3	Post-mortem-Befruchtung	587
48.2.4	Eizellspende	588
48.2.5	Anzahl zu befruchtender Eizellen	589
48.2.6	Embryooption	591
48.3	Verwendung von Fremdsamen	592
48.3.1	Statusrechtliche Vorgaben	592
48.3.2	Allgemeines zum Samenspendevertrag	592
48.3.3	Anonymitätsverbot und Pflichten zur Dokumentation der Spenderdaten	593
48.3.4	Mögliche Wunschelternekonstellationen	594
48.3.5	Sonderkonstellation: Alleinstehende Frau/gleichgeschlechtliche Elternschaft	594
48.4	Einwilligung und deren Widerruf	596
48.5	Rechtsprobleme der Kryokonservierung	596
48.6	Leistungsrecht	598
48.6.1	Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)	598
48.6.2	Private Krankenversicherung (PKV)	599
48.6.3	Sog. gemischt versicherte Paare	601
48.6.4	Beihilfe	601
48.7	Leistungserbringerrecht	601
48.7.1	Berufsrecht	601
48.7.2	Vertragsarztrecht	602
48.8	Haftung	602

48.8.1	Arztvertrag	602
48.8.2	Geschuldete Leistung	603
48.8.3	Aufklärung	603
48.8.4	Haftungsumfang	604
<b>48.9</b>	<b>Steuerrecht</b>	<b>604</b>
48.9.1	Umsatzsteuer	604
48.9.2	Gewerbesteuer	605
48.9.3	Absetzung der Kosten als außergewöhnliche Belastungen – § 33 EStG	605
	<b>Literatur</b>	<b>605</b>
<b>49</b>	<b>Rechtliche Regelung der Reproduktionsmedizin in Österreich</b>	<b>607</b>
	<i>W. Urdl</i>	
<b>49.1</b>	<b>Ad 1.) Fortpflanzungsmedizingesetz</b>	<b>608</b>
49.1.1	Begriffsbestimmungen	608
49.1.2	Zulässigkeit	608
49.1.3	Befugnis	609
49.1.4	Beratung	610
49.1.5	Zustimmung	610
49.1.6	Verwendung, Untersuchung und Behandlung von Samen, Eizellen und entwicklungsfähigen Zellen (Embryonen)	610
49.1.7	Aufzeichnungen und Berichte	611
49.1.8	Auskunft	611
49.1.9	Strafbestimmungen	611
<b>49.2</b>	<b>Ad 2) Gewebesicherheitsgesetz</b>	<b>612</b>
49.2.1	Gewinnung	612
49.2.2	Dokumentation, Kennzeichnung, Verpackung	612
49.2.3	Beziehungen zu Gewebebanken und zu Dritten	612
49.2.4	Beziehungen zu Entnahmeeinrichtungen und zu Dritten	613
49.2.5	Meldungen schwerwiegender Zwischenfälle und schwerwiegender unerwünschter Reaktionen	613
49.2.6	Erteilung der Bewilligung für Gewebebanken	614
49.2.7	Inspektionen	614
49.2.8	Vigilanzregister	614
49.2.9	Verwaltungsstrafbestimmungen	614
49.2.10	Ad A) Gewebeentnahmeeinrichtungsverordnung (GEEVO)	615
49.2.11	Ad B) Gewebebankverordnung (GBVO)	616
49.2.12	Ad C) Gewebevigilanzverordnung (GVVO)	616
<b>49.3</b>	<b>Ad 3) In-vitro-Fertilisierungs-Fonds-Gesetz (IVF-Fonds-Gesetz)</b>	<b>617</b>
49.3.1	Begriffsbestimmungen	617
49.3.2	IVF-Fonds	617
49.3.3	Vertragskrankenanstalten; Qualitätssicherung	618
49.3.4	Arzneimittel	619
49.3.5	Meldepflicht	619
49.3.6	Register	619
<b>50</b>	<b>Rechtliche Regelung der Reproduktionsmedizin in der Schweiz</b>	<b>621</b>
	<i>B. Imthurn</i>	
<b>50.1</b>	<b>Die medizinisch-ethischen Richtlinien der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften (SAMW)</b>	<b>622</b>
<b>50.2</b>	<b>Schweizerische Bundesverfassung Art. 119</b>	<b>622</b>
<b>50.3</b>	<b>Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG)</b>	<b>623</b>
50.3.1	2. Kapitel des FMedG: Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung	623
<b>50.4</b>	<b>Ausblick</b>	<b>628</b>
	<b>Literatur</b>	<b>629</b>

<b>51</b>	<b>Regulation der Reproduktionsmedizin im europäischen Vergleich</b> . . . . .	631
	<i>W. Küpker</i>	
51.1	Notwendigkeit supranationaler Rahmenbedingungen . . . . .	632
51.2	Patientenautonomie und Entwicklung der Gesellschaften . . . . .	632
51.3	Samenspende . . . . .	634
51.4	Eizellspende und Leihmutterschaft . . . . .	635
51.5	Präimplantationsdiagnostik und Bedeutung des Embryos . . . . .	635
51.6	Forschung und Ethik im Spannungsfeld von Gesellschaft und Politik . . . . .	636
	Literatur . . . . .	637
<b>52</b>	<b>Samenbanken: Organisation und rechtliche Regulierungen</b> . . . . .	639
	<i>T. Katzorke und F.B. Kolodziej</i>	
52.1	Einleitung . . . . .	640
52.2	Begriffsbestimmung . . . . .	640
52.3	Geschichte der Samenbanken . . . . .	640
52.4	Biologie und Technik der Kryokonservierung von Spermia . . . . .	641
52.5	Organisation und Betrieb einer Samenbank . . . . .	643
52.5.1	Personelle Voraussetzungen und Qualitätssicherung . . . . .	643
52.5.2	Technische Ausstattung einer Samenbank . . . . .	643
52.5.3	Anlage einer Spendersamenkonserve, Spermialagerung – Quarantäne . . . . .	644
52.5.4	Spermaversand . . . . .	645
52.5.5	Dokumentation und Rückmeldung . . . . .	645
52.6	Medizinische und soziale Aspekte der Kryobank . . . . .	645
52.6.1	Spenderauswahl und Screening . . . . .	645
52.6.2	Angleichung Spender – Empfänger . . . . .	647
52.6.3	Behandlung alleinstehender Frauen und gleichgeschlechtlicher Paare . . . . .	647
52.6.4	Haftungsfragen bei kryogelagerten Keimzellen . . . . .	647
52.7	Rechtliche Rahmenbedingungen für Samenbanken in Deutschland . . . . .	648
52.8	Die Zukunft der Samenbanken . . . . .	648
	Literatur . . . . .	649
<b>53</b>	<b>Ethik: Reproduktionsmedizin im Licht von Verantwortungsethik und Grundrechten</b> . . . . .	651
	<i>H. Kreß</i>	
53.1	Fortpflanzungsmedizin im öffentlichen Meinungsstreit . . . . .	653
53.2	Verantwortungsethik als Maßstab . . . . .	653
53.2.1	Handlungsfolgenverantwortung . . . . .	653
53.2.2	Personale Verantwortung . . . . .	654
53.2.3	Normative Verantwortung . . . . .	654
53.3	Selbstbestimmungsrecht, Persönlichkeitsrechte und die Gewissensfreiheit . . . . .	655
53.3.1	Kinderwunsch in anthropologischer Perspektive . . . . .	655
53.3.2	Moralische Zweifelsfragen und die persönliche Gewissensentscheidung . . . . .	656
53.3.3	Konkretisierung: Präimplantationsdiagnostik . . . . .	657
53.3.4	Selbstbestimmungsrecht im Licht der Befähigungsgerechtigkeit . . . . .	658
53.4	Gesundheitsschutz und das Kindeswohl . . . . .	658
53.4.1	Grundsatzaspekt: Gesundheitsschutz als Grundrecht . . . . .	658
53.4.2	Gesundheitsschutz in der Fortpflanzungsmedizin . . . . .	659
53.4.3	Konkretisierung: Pflicht zur Vermeidung behandlungsbedingter Gesundheitsgefahren – das Problem der Mehrlingsschwangerschaften . . . . .	660
53.5	Embryonenschutz . . . . .	660
53.5.1	Präzisierungen durch den Erkenntnisfortschritt moderner naturwissenschaftlicher Forschung . . . . .	661
53.5.2	Heutige bioethische Urteilsbildung . . . . .	661
53.5.3	Kulturethischer Aspekt: Pluralität religiöser und weltanschaulicher Überzeugungen . . . . .	662



53.5.4	Schlussfolgerungen der Rechtsethik: Zum Status des frühen Embryos in der staatlichen Rechtsordnung . . . . .	664
53.6	<b>Sozialethische Perspektive: Fortpflanzungsmedizin im Kontext des soziokulturellen Wandels</b> . . . . .	665
53.6.1	»Ordre Public« und die Problematik der Eizellspende . . . . .	665
53.6.2	Kinderwunsch gleichgeschlechtlicher Paare . . . . .	666
53.7	<b>Fazit: Ethische Verantwortung angesichts der Fortpflanzungsmedizin</b> . . . . .	667
	<b>Literatur</b> . . . . .	668
	<b>Stichwortverzeichnis</b> . . . . .	671

## Mitarbeiter

---

### **Banz-Jansen, Constanze, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
banzcon@hotmail.com

### **Baston-Büst, Dunja Maria, Dr. rer. nat.**

Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunsch-  
zentrum Düsseldorf (UniKiD)  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
baston-buest@unikid.de

### **Berg, Christoph, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Bonn  
Zentrum für Geburtshilfe und Pränatale Medizin  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn  
christoph.berg@ukb.uni-bonn.de

### **Beyer, Daniel A., Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Daniel.Beyer@uk-sh.de

### **Bohlmann, Michael, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
michael.bohlmann@uk-sh.de

### **Bullmann, Catharina, Dr. med.**

amedes  
Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch und  
Pränatale Medizin im Barkhof  
Mönckebergstraße 10  
20095 Hamburg  
catharina.bullmann@amedes-group.com

### **Cordes, Tim, Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Sektion für gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
tim.cordes@uk-sh.de

### **Depenbusch, Marion Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Sektion für gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
marion.depenbusch@uk-sh.de

### **Diedrich, Klaus, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
klaus.diedrich@uksh.de

### **Dorn, Almut, Dr. phil. Dipl. psych.**

Beselerstraße 8  
22607 Hamburg  
praxis@almutdorn.de

### **Dorn, Christoph, Priv.-Doz. Dr. med.**

amedes  
Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch  
und Pränatale Medizin im Barkhof  
Mönckebergstraße 10  
20095 Hamburg  
christoph.dorn@amedes-group.com

### **Ebner, Thomas, Univ.-Doz. Mag. Dr. med.**

Oö. Gesundheits- und Spitals-AG (gespag)  
Landes-Frauen- und Kinderklinik  
Krankenhausstraße 26–30  
A-4020 Linz  
Österreich  
Thomas.Ebner@Gespag.at

**Felberbaum, Ricardo E., Prof. Dr. med.**

Klinikum Kempten  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Robert-Weixler-Straße 50  
87439 Kempten  
ricardo.felberbaum@klinikum-kempten.de

**Freundl, Günter, Prof. Dr. med.**

Städtisches Krankenhaus Düsseldorf-Benrath  
Frauenklinik  
Urdenbacher Allee 83  
40593 Düsseldorf  
freundlg@uni-duesseldorf.de

**Geipel, Annegret, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Bonn  
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Perinatalzentrum  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn  
annegret.geipel@ukb.uni-bonn.de

**Gembruch, Ulrich, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Bonn  
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Perinatalzentrum  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn  
ulrich.gembruch@ukb.uni-bonn.de

**Gillessen-Kaesbach, Gabriele, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Institut für Humangenetik  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
g.gillessen@uk-sh.de

**Gnoth, Christian, Priv.-Doz. Dr. med.**

Grevenbroicher Endokrinologikum & IVF-Zentrum  
Rheydter Straße 143  
41515 Grevenbroich  
dr.christian.gnoth@rmz-nrw.de; praxis@green-info.de

**Goetsching, Hilke**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Hilke.Goetsching@uk-sh.de

**Griesinger, Georg, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Sektion für gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
griesing@uni-luebeck.de

**Hellenbroich, Yorck, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
MVZ Medizinischen Versorgungszentrum Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
mvz-humangenetik@uk-sh.de

**Hess, Alexandra Petra, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunsch-  
zentrum Düsseldorf (UniKiD)  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
hess@unikid.de

**Hoellen, Friederike, Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
fhoellen@aol.com; friederike.hoellen@uksh.de

**Hornung, Daniela, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
d.hornung@gmx.de

**Imthurn, Bruno, Prof. Dr. med.**

Universitätsspital Zürich  
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
Schweiz  
bruno.imthurn@usz.ch

**Katzorke, Thomas, Prof. Dr. med.**

Novum – Zentrum für Reproduktionsmedizin Essen  
Akazienallee 8-12  
45127 Essen  
thomaskatzorke@aol.com; info@ivfzentrum.de

**Kleinstein, Jürgen, Prof. Dr. med.**

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Medizinische Fakultät  
Universitätsklinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie  
Gerhart-Hauptmann-Straße 35  
39108 Magdeburg  
juergen.kleinstein@med.ovgu.de

**Köhn, Frank-Michael, Prof. Dr. med.**

Andrologicum  
Burgstraße 7  
80331 München  
info@andrologicum.com

**Kolodziej, Franz B., Dipl.-Biol.**

Novum – Zentrum für Reproduktionsmedizin Essen  
Akazienallee 8-12  
45127 Essen  
info@ivfzentrum.de

**Kreß, Hartmut, Prof. Dr.**

Universität Bonn  
Evangelisch-Theologische Fakultät  
Abt. Sozialethik  
Am Hof 1  
53113 Bonn  
hkress@uni-bonn.de

**Krüssel, Jan Steffen, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf (UniKiD)  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
kruessel@unikid.de

**Kupka, Markus S., Prof. Dr. med.**

Ludwig-Maximilians-Universität München  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Maistraße 11  
80337 München  
kupka@lmu.de

**Küpker, Wolfgang, Prof. Dr. med.**

Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Engelstraße 39  
76437 Rastatt  
wkupker@hotmail.com

**Leyendecker, Gerhard, Prof. Dr. med.**

Kinderwunschzentrum Darmstadt  
Bratusstraße 9  
64293 Darmstadt  
info@kwz-da.de

**Liebermann, Jürgen, Priv.-Doz. Dr. agr.**

Fertility Centers of Illinois  
IVF Laboratory  
900 N Kingsbury  
River Walk 6  
Chicago, IL 60610  
USA  
Juergen.Liebermann@integamed.com

**Ludwig, Annika K., Prof. Dr. med.**

amedes  
Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch und Pränatale Medizin im Barkhof  
Mönckebergstraße 10  
20095 Hamburg  
annika.ludwig@amedes-group.com

**Ludwig, Michael, Prof. Dr. med.**

amedes  
Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch und Pränatale Medizin im Barkhof  
Mönckebergstraße 10  
20095 Hamburg  
michael.ludwig@amedes-group.com

**Möller, Karl-Heinz, Dr. jur.**

Kanzlei für Medizinrecht  
Pfeifferstraße 8  
40625 Düsseldorf  
khmoeller@m-u-p.info; zentrale@m-u-p.info

**Montag, Markus, Prof. Dr. rer. nat.**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Frauenklinik  
Abt. für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen  
Voßstraße 9  
69115 Heidelberg  
markus.montag@med.uni-heidelberg.de

**Nawroth, Frank, Prof. Dr. med.**

amedes  
Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch  
und Pränatale Medizin im Barkhof  
Mönckebergstraße 10  
20095 Hamburg  
frank.nawroth@amedes-group.com

**Römer, Thomas, Prof. Dr. med.**

Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Weyertal 76  
50931 Köln  
frauenheilkunde-und-geburtshilfe@evk-koeln.de

**Ruhland, Britta, Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Britta.Ruhland@uksh.de

**Schröer, Andreas, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
andreas@drs Schroer.de

**Schultze-Mosgau, Askan, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Sektion für gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
a.schultze-mosgau@uk-sh.de

**Schuppe, Hans-Christian, Prof. Dr. med.**

Justus-Liebig-Universität Gießen  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie  
und Andrologie  
Bereich Andrologie  
Gaffky-Straße 14  
35392 Gießen  
hans-christian.schuppe@derma.med.uni-giessen.de  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

**Sonntag, Barbara, Priv.-Doz. Dr. med.**

amedes  
Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch  
und Pränatale Medizin im Barkhof  
Mönckebergstraße 10  
20095 Hamburg  
barbara.sonntag@amedes-group.com

**Strowitzki, Thomas, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Frauenklinik  
Abt. für Gynäkologische Endokrinologie  
und Fertilitätsstörungen  
Voßstraße 9  
69115 Heidelberg  
thomas.strowitzki@med.uni-heidelberg.de

**Toth, Bettina, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Frauenklinik  
Abt. für Gynäkologische Endokrinologie  
und Fertilitätsstörungen  
Frauenklinik  
Voßstraße 9  
69115 Heidelberg  
bettina.toth@med.uni-heidelberg.de

**Urdl, Wolfgang Univ.-Prof. em. Dr. med.**

Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Klinische Abteilung für Geburtshilfe  
mit Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie  
und Fortpflanzungsmedizin  
Kaiser-Franz-Josef-Kai 46  
A-8010 Graz  
Österreich  
home@ivsnstitut.at

**Weidner, Wolfgang, Prof. Dr. med.**

Justus-Liebig-Universität Gießen  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und  
Andrologie  
Rudolf-Buchheim-Straße 7  
35392 Gießen  
Wolfgang.Weidner@chiru.med.uni-giessen.de

**Weichert, Jan, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
jan.weichert@uk-sh.de

**Wildt, Ludwig, Univ.-Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Innsbruck  
Klinik für Gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Anichstraße 35  
A-6020 Innsbruck  
Österreich  
ludwig.wildt@i-med.ac.at

**Wischmann, Tewes, Priv.-Doz. Dr. Dipl.-Psych.**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Inst. für Medizinische Psychologie im Zentrum für  
Psychosoziale Medizin  
Bergheimer Straße 20  
69115 Heidelberg  
tewes.wischmann@med.uni-heidelberg.de

## Abkürzungen

<b>17-OHP</b>	17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron	<b>CA-125</b>	»cancer antigen 125«
<b>3<math>\beta</math>-HSD</b>	3 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase	<b>cAMP</b>	»cyclic adenosine monophosphate«
<b>AAD</b>	Arbeitskreis Andrologie der Dermatologen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Urologie und der Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie	<b>CBAVD</b>	kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
<b>Ab</b>	»antibody« (Antikörper)	<b>CC</b>	Clomifencitrat
<b>ACTH</b>	adrenokortikotropes Hormon	<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>ADO</b>	»allele dropout«	<b>CEC</b>	Commission of the European Communities
<b>AFC</b>	»antral follicle count« (Antrafollikelzahl)	<b>CES</b>	kumulativer Embryoscore
<b>Ag</b>	Antigen	<b>CF</b>	zystische Fibrose (Mukoviszidose)
<b>AGII</b>	Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie	<b>CFTR</b>	»cystic fibrosis transmembrane conductance regulator«
<b>AGS</b>	adrenogenitales Syndrom	<b>CGH</b>	»comparative genomic hybridisation« (komparative genomische Hybridisierung)
<b>AH</b>	»assisted hatching«	<b>CIS</b>	Carcinoma in situ
<b>AID</b>	»artificial insemination with donor sperm« (donogene Insemination)	<b>CL</b>	Corpus luteum
<b>AIH</b>	»artificial insemination with husband sperm« (homologe Insemination)	<b>CM</b>	»cervical mucus« (Zervixschleim)
<b>AIT</b>	Autoimmunerkrankung	<b>C<sub>max</sub></b>	maximale Konzentration im Plasma
<b>Ak</b>	Antikörper	<b>CMV</b>	Zytomegalievirus
<b>AMG</b>	Arzneimittelgesetz	<b>COC</b>	Cumulus-Oozyten-Komplex
<b>AMH</b>	Anti-Müller-Hormon	<b>COH</b>	»controlled ovarian hyperstimulation«
<b>AMWHV</b>	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung	<b>COS</b>	»controlled ovarian stimulation«
<b>ANA</b>	antinukleärer Antikörper	<b>COX</b>	Zyklusoxxygenase
<b>APA</b>	Antiphospholipidantikörper	<b>CP</b>	Kryoprotektivum
<b>ApBetrO</b>	Apothekenbetriebsordnung	<b>CREATHe</b>	Registry, Centres for Reproductive Assistance Techniques in HIV Infected Individuals in Europe
<b>APC</b>	aktiviertes Protein C	<b>CSF</b>	»colony stimulating factor«
<b>APCA</b>	antipaternalen zytotoxischer Antikörper	<b>CTP</b>	C-terminales Peptid
<b>APS</b>	Antiphospholipidsyndrom	<b>CUAVD</b>	unilaterale Aplasie des Vas deferens
<b>ARDS</b>	»acute respiratory distress syndrome«	<b>CVS</b>	»chorionic villous sampling« (Chorionzottenbiopsie)
<b>ART</b>	assistierte Reproduktion (stechniken)	<b>DAGNÄ</b>	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung von HIV- und AIDS-Patienten
<b>AS</b>	Angelman-Syndrom	<b>DAH</b>	Deutsche AIDS-Hilfe
<b>ASRM</b>	American Society for Reproductive Medicine	<b>DAIG</b>	Deutsche AIDS-Gesellschaft
<b>ASS</b>	Azetylsalicylsäure	<b>DAZ</b>	»deleted in azoospermia«
<b>ATP</b>	Adenosintri-phosphat	<b>DDG</b>	Deutsche Dermatologischen Gesellschaft
<b>AZF</b>	Azoospermiefaktor	<b>DES</b>	Diethylstilböstrol
<b>AZT</b>	Zidovudin	<b>DFG</b>	Deutsche Forschungsgemeinschaft
<b>BÄK</b>	Bundesärztekammer	<b>DFI</b>	DNA-Fragmentationsindex
<b>BBT</b>	basale Körpertemperatur	<b>DGA</b>	Deutsche Gesellschaft für Andrologie
<b>Bfs</b>	Bundesamt für Statistik (Schweiz)	<b>DGE</b>	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
<b>BGB</b>	Bürgerliches Gesetzbuch	<b>DGGEF</b>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
<b>BGH</b>	Bundesgerichtshof	<b>DGRM</b>	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
<b>BKiD e. V.</b>	Beratungsnetzwerk Kinderwunsch Deutschland e. V.	<b>DGU</b>	Deutsche Gesellschaft für Urologie
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index	<b>DHEA</b>	Dehydroepiandrosteron
<b>BRZ</b>	Bundesverband der reproduktionsmedizinischen Zentren Deutschlands e. V.	<b>DHEAS</b>	Dehydroepiandrosteronsulfat
<b>BT</b>	Basaltemperatur	<b>DIR</b>	Deutsches IVF-Register
<b>BV</b>	Bundesverfassung (Schweiz)	<b>DMSO</b>	Dimethylsulfoxid
<b>BVerfG</b>	Bundesverfassungsgericht	<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>BWS</b>	Beckwith-Wiedemann-Syndrom	<b>DoE</b>	»degree of extremeness«
		<b>D-UAO</b>	Doppler-guided uterine artery occlusion
		<b>DVV</b>	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten
		<b>DZ</b>	dizygot
		<b>E3G</b>	E3-Glucuronid

<b>EBSS</b>	»Earles balanced salt solution«	<b>HB-EGF</b>	»heparin-binding epidermal growth factor«
<b>EDTA</b>	Ethylendiamintetraessigsäure	<b>HBIG</b>	Hepatitis-B-Immunglobulin
<b>EE</b>	Ethinylöstradiol	<b>Hbs-Ag</b>	Hepatitis-B-Virusantigen
<b>EEC</b>	endoskopische Endometrioseklassifikation	<b>HBV</b>	Hepatitis-B-Virus
<b>EFI</b>	»endometriosis fertility index«	<b>HCG</b>	humanes Choriongonadotropin
<b>EG</b>	Ethylenglykol	<b>HCV</b>	Hepatitis-C-Virus
<b>EGF</b>	»endothelial growth factor«	<b>HEPES</b>	2-(4-(2-Hydroxyethyl)- 1-piperazinyl)-ethan-sulfonsäure
<b>EGMR</b>	Europäischer Gerichtshof für Menschenrechte	<b>HFEA</b>	Human Fertilisation and Embryology Authority (eine Regulierungsbehörde, die berufsrechtlich die Praxis der Reproduktionsmedizin in England reguliert)
<b>EG-VEGF</b>	»endocrine-gland derived vascular endothelial growth factor«	<b>HIFU</b>	»high-intensity-focussed ultrasound«
<b>EIFT</b>	»embryo intrafallopian transfer«	<b>HIV</b>	»human immunodeficiency virus« (humanes Immundefizienzvirus)
<b>EIM</b>	European IVF-Monitoring	<b>HLA-G/HLA-E</b>	»human leukocyte antigen G«/»E«
<b>EMRK</b>	Europäische Menschenrechtskonvention	<b>HMG</b>	humanes Menopausengonadotropin
<b>EO</b>	endokrinen Orbitopathie	<b>HOS-Test</b>	hypoosmotischer Schwelltest
<b>ER</b>	endoplasmatisches Retikulum	<b>HOX</b>	»homeobox gene«
<b>eSET</b>	»elective single embryo transfer« (elektiver Einzelembryotransfer)	<b>HoxA10</b>	Gen homeobox A10 (Homo sapiens)
<b>ESHRE</b>	European Society of Human Reproduction and Embryology	<b>hpFSH</b>	hochgereinigtes FSH
<b>FAB</b>	»fertility awareness method«	<b>HPG</b>	»human pituitary gonadotrophin«
<b>FAM</b>	»fertility awareness based method« (zur Familienplanung)	<b>HPV</b>	humanes Papillomavirus
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (USA)	<b>HSA</b>	humanes Serumalbumin
<b>FFTS</b>	fetofetales Transfusionssyndrom	<b>HSG</b>	Hysterosalpingographie
<b>fHCG</b>	freies humanes Choriongonadotropin	<b>HSK</b>	Hysteroskopie
<b>FISH</b>	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	<b>HSKS</b>	Hysterosalpingokontrastsonographie
<b>FIVNAT-CH</b>	Fécondation In Vitro National (nationales IVF-Register der Schweiz)	<b>HSX</b>	Hydrosalpinx
<b>FmedG</b>	Fortpflanzungsmedizingesetz (Österreich)	<b>HTF-Medium</b>	Human-tubular-fluid-Medium
<b>FMedG</b>	Fortpflanzungsmedizingesetz (Schweiz)	<b>HTLV</b>	humanes T-lymphotropes Virus
<b>FMedV</b>	Fortpflanzungsmedizinverordnung (Schweiz)	<b>HVL</b>	Hypophysenvorderlappen
<b>FMF</b>	Fetal Medicine Foundation (England, Deutschland etc.)	<b>HyCoSy</b>	Hysterosalpingo-Kontrastsonographie
<b>FSH</b>	follikelstimulierendes Hormon	<b>HyFoSy</b>	Hysterosalpingo-foam-Sonographie
<b>ft3</b>	freies Trijodthyronin	<b>IC</b>	Imprintingcluster
<b>ft4</b>	freies Thyroxin	<b>ICSI</b>	»intracytoplasmic sperm injection« (intra-zytoplasmatische Spermieninjektion)
<b>G-CSF</b>	»granulocyte colony stimulating factor«	<b>IE</b>	Internationale Einheit
<b>GEEVO</b>	Gewebeentnahmeeinrichtungsverordnung (Österreich)	<b>Ig</b>	Immunglobulin
<b>GenDG</b>	Gendiagnostikgesetz	<b>IGF</b>	»insulin like growth factor«
<b>GfV</b>	Kommission für Antivirale Chemotherapie der Gesellschaft für Virologie	<b>IGF-BP</b>	IGF-Bindungsprotein
<b>GG</b>	Grundgesetz	<b>IGFR</b>	»insulin-like growth factor receptor«
<b>GH</b>	»growth hormone« (Wachstumshormon)	<b>IHH</b>	idiopathischer/isolierter Hypogonadotroper Hypogonadismus
<b>GIFT</b>	»gamete intra-fallopian transfer«	<b>IL</b>	Interleukin
<b>GKV</b>	gesetzliche Krankenversicherung	<b>IMSI</b>	»intracytoplasmic morphologically selected sperm injection« (intrazytoplasmische morphologisch selektierte Spermieninjektion)
<b>GLUT</b>	Glukosetransporterprotein	<b>IP<sub>3</sub></b>	Inositoltriphosphat
<b>GM-CSF</b>	»granulocyte-macrophage colony stimulating factor«	<b>IR</b>	Implantationsrate
<b>GnRH</b>	»gonadotropin releasing hormone«	<b>IUFT</b>	intrauteriner Fruchttod
<b>GnRH<sub>a</sub></b>	Gonadotropin-releasing hormone-Agonist	<b>IUGR</b>	»intrauterine growth restriction« (intrauterine Wachstumsrestriktion)
<b>GnRHant</b>	Gonadotropin-releasing hormone-Antagonist	<b>IUI</b>	intrauterine Insemination(sbehandlung)
<b>GÖGG</b>	Gesundheit Österreich GmbH	<b>IVF</b>	In-vitro-Fertilisation
<b>GSG</b>	Gewebesicherheitsgesetz (Österreich)	<b>IVIG</b>	intravenöse Applikation von Immunglobulin
<b>GV</b>	Germinalvesikel	<b>IVM</b>	In-vitro-Maturation
<b>GVBD</b>	»germinal vesicle breakdown«	<b>KIS</b>	Kuratorium für Immunschwäche
<b>GVVO</b>	Gewebevigilanzverordnung (Österreich)	<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>HA</b>	Hyaluronsäure	<b>LASH</b>	die laparoskopisch assistierte supracervikale Hysterektomie
<b>HAES</b>	Hydroxyethylstärke	<b>LAVH</b>	die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
<b>HBEGF</b>	»heparin-binding epidermal growth factor like growth factor«	<b>LEOS</b>	»laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface«



## Abkürzungen

<b>LGL</b>	»large granular leukocyte«	<b>NPV</b>	negativer prädiktiver Wert
<b>LH</b>	luteinisierendes Hormon	<b>NSAID</b>	»non-steroidal anti-inflammatory drugs« (nichtsteroidale Antiphlogistika)
<b>LHRH</b>	LH-releasing-Hormon	<b>NT</b>	Nackentransparenz (fetale)
<b>LIF</b>	»leukaemia inhibitory factor«	<b>NVOG</b>	Niederländische Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie
<b>LN<sup>2</sup></b>	»liquid nitrogen«	<b>NVP</b>	Nevirapin
<b>LNG-IUS</b>	levonorgestrelbeschichtetes intrauterines System	<b>ÖAG</b>	Österreichische AIDS-Gesellschaft
<b>LOD</b>	»laparoscopic ovarian drilling« (laparoskopisch durchgeführte Ovarstichelung)	<b>OAT</b>	Oligoasthenoteratozoospermie
<b>LOGI-Diät</b>	Low-glycemic-and-insulinemic-Diät	<b>OHSS</b>	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
<b>LOS</b>	Large-offspring-Syndrom	<b>OM</b>	Ovulationsmethode zur Familienplanung
<b>LSK</b>	Laparoskopie	<b>OTB</b>	»ovarian tissue banking«
<b>LTH</b>	totale laparoskopische Hysterektomie	<b>p. c.</b>	post conceptionem
<b>LUF</b>	»luteinized unruptured follicle«	<b>PAPP-A</b>	»pregnancy associated plasma protein«
<b>MAC</b>	Mycobacterium avium complex	<b>PCOS</b>	polyzystisches Ovarsyndrom
<b>MACS</b>	»magnetic-activated cell sorting«	<b>PcP</b>	Pneumocystis-carinii-Pneumonie
<b>MAGI</b>	»male accessory gland infection« (Samenwegsinfektion)	<b>PCR</b>	»polymerase chain reaction« (Polymerasekettenreaktion)
<b>MAPK</b>	mitogen aktivierte Proteinkinase	<b>PdG</b>	Pregnandiol-Glucuronid
<b>MB/KK</b>	Musterbedingungen für die Krankheitskosten	<b>PDGIS</b>	Preimplantation Genetic Diagnosis International Society
<b>MBO-Ä</b>	(Muster-) Berufsordnung für Ärzte	<b>PEG</b>	Polyethylenglykol
<b>MESA</b>	»microsurgical epididymical sperm aspiration« (Aspiration von Spermien aus dem Nebenhoden)	<b>PG</b>	Prostaglandin
<b>MG</b>	Molekulargewicht	<b>PGD</b>	»preimplantation genetic diagnosis«
<b>MHC</b>	»major histocompatibility complex«	<b>PGF</b>	»placenta growth hormone« (Plazentawachstumshormon)
<b>mICSI</b>	modifizierte intrazytoplasmatische Spermieninjektion	<b>PGS</b>	»preimplantation genetic screening«
<b>MIF</b>	Mikroimmunfluoreszenztest	<b>PI</b>	Pulsatilitätsindex
<b>MLR-Bf</b>	Mixed-lymphocyte-reaction-blocking-Antikörper	<b>PID</b>	Präimplantationsdiagnostik
<b>MMM</b>	»modified mucus method« (zur Familienplanung)	<b>PK</b>	Polkörper
<b>MMP</b>	Matrix-Metalloproteinase	<b>PKB</b>	Polkörperbiopsie
<b>MoM</b>	»multiple of median«	<b>PKD</b>	Polkörperdiagnostik
<b>MPA</b>	Medroxyprogesteronazetat	<b>PKV</b>	private Krankenversicherung
<b>MPF</b>	»maturation promoting factor«	<b>PLCzeta</b>	Phospholipase Czeta
<b>MRgFUS</b>	»magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery« (MRT-gesteuerte Applikation von hochenergetischem fokussiertem Ultraschall)	<b>PML</b>	progressive multifokale Leukenzephalopathie
<b>MRKHS</b>	Mayer-Rokitansky-Küster-von-Hauser-Syndrom	<b>PMSG</b>	»pregnant mare serum gonadotrophin«
<b>mRNA</b>	»messenger ribonucleic acid« (Messenger-Ribonukleinsäure)	<b>POF</b>	prämaures Ovarialversagen
<b>MSOME</b>	»motile sperm organelle morphology examination«	<b>POI</b>	»premature ovarian insufficiency« (prämaures Ovarialinsuffizienz)
<b>MTHFR</b>	Methylentetrahydrofolatreduktase	<b>POMC</b>	Proopiomelanocorticotropin
<b>MTX</b>	Methotrexat	<b>PräimpG</b>	Präimplantationsdiagnostikgesetz
<b>MUC</b>	Muzin	<b>PrEP</b>	Präexpositionsprophylaxe
<b>NAT</b>	Nukleinsäureamplifikationsverfahren	<b>PSA</b>	prostata-spezifisches Antigen
<b>NCM</b>	»natural cycle monitoring method« (zur Familienplanung)	<b>PTU</b>	Propylthiouracil
<b>NFP</b>	natürliche Familienplanung	<b>PVP</b>	Polyvinylpyrrolidon
<b>NICE</b>	Nationales Institut für Gesundheits- und klinische Exzellenz	<b>PWS</b>	Prader-Willi-Syndrom (PWS)
<b>NK-Zellen</b>	»natural killer cells« (natürliche Killer-Zellen)	<b>PZD</b>	partielle Zonadissektion
<b>NNR</b>	Nebennierenrinde	<b>rAFS</b>	»revised« ASF-Klassifikation der Endometrioseerkrankung der American Society for Reproductive Medicine (AFS: American Fertility Society, heute: ASRM: American Society for Reproductive Medicine)
<b>NNT</b>	»number needed to treat«	<b>RCOG</b>	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
		<b>recFSH</b>	rekombinantes FSH
		<b>RGD</b>	Aminosäuresequenz aus den 3 L-Aminosäuren Arginin, Glycin und Asparaginsäure
		<b>RI</b>	Resistanceindex
		<b>RIF</b>	»recurrent implantation failure« (rezidivierendes Implantationsversagen)
		<b>RKI</b>	Robert Koch-Institut
		<b>RNA</b>	»ribonucleic acid« (Ribonukleinsäure)
		<b>ROS</b>	reaktive Sauerstoffspezies

<b>SAMW</b>	Schweizerische Akademie der medizinischen Wissenschaften	<b>TPO-AK</b>	Thyreoperoxidase-Antikörper
<b>SART</b>	Society for Assisted Reproductive Technologies	<b>TRAK</b>	TSH (thyroideastimulierendes Hormon)-Rezeptor-Antikörper
<b>SCD</b>	»perm chromatin dispersion test«	<b>TRAP/TRAP-Syndrom</b>	»twin reversed arterial perfusion«
<b>SCO-Syndrom</b>	Sertoli-cell-only-Syndrom	<b>TRH</b>	»thyreotropin releasing hormone«
<b>SCSA</b>	»sperm chromatin structure assay«	<b>TSH</b>	thyroideastimulierendes Hormon
<b>SDFa</b>	»sperm DNA fragmentation assay«	<b>TSHom</b>	TSH produzierendes Hypophysenadenom
<b>SDM</b>	»standard days method« (zur Familienplanung)	<b>TTTS</b>	»twin-to-twin transfusion syndrome« (feto-fetales Transfusionsyndrom)
<b>SET</b>	Single-Embryotransfer	<b>TUR</b>	transurethrale Resektion
<b>SGA</b>	»small for gestational age«	<b>TVE</b>	transvaginale Endoskopie
<b>SGB</b>	Sozialgesetzbuch	<b>TVS</b>	transvaginale Sonographie
<b>SGB V</b>	Sozialgesetzbuch, fünftes Buch	<b>TZI</b>	Teratozoospermie-Index
<b>SGFSF</b>	Schweizerische Gesellschaft für Fertilität, Sterilität und Familienplanung, heute: Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (SGRM)	<b>UAE</b>	»uterine artery embolisation« (Embolisation der A. uterina)
<b>SGRM</b>	Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin	<b>UAO</b>	»uterine artery occlusion«
<b>SHBG</b>	sexualhormonbindendes Globulin	<b>UFH</b>	unfraktioniertes Heparin
<b>SHOX-Gen</b>	Short-stature-homeobox-Gen	<b>US</b>	Ultraschall
<b>SIS</b>	Hystero-Hydrosonographie, saline Infusion Sonogram	<b>VACTERL-Syndrom/</b>	Acronym, das die möglichen Fehlbildungen beschreibt:
<b>SKIP-Aspekte</b>	S – Spezieszugehörigkeit K – Kontinuität seines Werdens I – Individualität und Identität P – Potentialität eines frühen Embryos	<b>VATERL-Syndrom</b>	V – vertebrale Anomalien/Fehlbildungen der Wirbelsäule A – anale und aurikuläre Anomalien/Fehlbildungen des Afterbereichs, z. B. Analatresie [C – Herzfehler (engl. »cardiac«), v. a. Kammercheidewanddefekt (Ventrikelseptumdefekt)] T – tracheoösophageale Fistel E – Ösophagusatresie (engl.: »esophagus«) R – renale Fehlbildung L – Fehlbildung der Gliedmaßen (engl.: »limb«)
<b>SLE</b>	systemischer Lupus erythematoses	<b>VCUAM-Klassifikation</b>	Klassifikation von Fehlbildungen (»vagina, cervix, uterus, adnex, associated malformation«)
<b>SOP</b>	»standard operating procedure«	<b>VEGF</b>	»vascular endothelial growth factor« (vasculärer endothelialer Wachstumsfaktor)
<b>SRBM</b>	Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie	<b>VfGH</b>	Österreichischer Verfassungsgerichtshof
<b>SRS</b>	Silver-Russell-Syndrom	<b>VVG</b>	Versicherungsvertragsgesetz
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche	<b>VZO</b>	Verkehr zum Zeitpunkt des Konzeptionsoptimums
<b>StGB</b>	Strafgesetzbuch	<b>WOI</b>	»window of implantation«
<b>STM</b>	symptothermale (Familienplanungs-) Methode	<b>ZGB</b>	Zivilgesetzbuch (Schweiz)
<b>StZG</b>	Stammzellgesetz	<b>ZIFT</b>	»zygote intrafallopian transfer«
<b>SUZI</b>	subzonale Spermieninjektion/Insemination	<b>ZP</b>	Zona pellucida
<b>T3</b>	Trijodthyronin		
<b>T4</b>	Thyroxin		
<b>TAS</b>	Transabdominalsonographie		
<b>TBG</b>	thyroxinbindendes Globulin		
<b>TCM</b>	traditionelle chinesische Medizin		
<b>TDM</b>	»two day method« (2-Tage-Methode zur Familienplanung)		
<b>TESE</b>	»testicular sperm extraction« (testikuläre Samenzellextraktion)		
<b>TFG</b>	Transfusionsgesetz		
<b>TG-AK</b>	Thyreoglobulin-Antikörper		
<b>TGF-β</b>	»transforming growth factor β«		
<b>Th-Zellen</b>	T-Helfer-Zellen		
<b>TIMP</b>	»tissue inhibitor of MMP« (MMP = Matrix-Metalloproteinase)		
<b>TIN</b>	testikuläre intraepitheliale Neoplasie		
<b>TMSC</b>	»total motil sperm count« (Anzahl der beweglichen Spermien)		
<b>TNF-α</b>	»tumor necrosis factor α« (Tumornekrosefaktor α)		
<b>TPG</b>	Transplantationsgesetz		
<b>TPG-GewV</b>	TPG-Gewebeverordnung		
<b>TPO</b>	Thyreoperoxidase		

# Was ist »Sterilität« – eine Begriffsbestimmung

*M. Ludwig, K. Diedrich und F. Nawroth*

- 1.1 Einleitung und Definitionen – 2
  - 1.2 Welches Paar ist »steril«? – 2
  - 1.3 Warum sind Paare ungewollt kinderlos? – 3
  - 1.4 Die Relativität der Subfertilität – 4
  - 1.5 Vorschlag für eine Beschreibung der exakten Diagnose  
des ungewollt kinderlosen Paares – 5
- Literatur – 6

## 1.1 Einleitung und Definitionen

Der Begriff »Sterilität« beschreibt das Unvermögen, schwanger zu werden, der Begriff »Infertilität« das Unvermögen, ein lebendes Kind zu gebären. Ferner wird in Abhängigkeit davon unterschieden, ob die Frau in der betroffenen Paarbeziehung bereits schwanger war (»sekundäre« Sterilität) oder noch nie konzipierte (»primäre« Sterilität).

Heutzutage werden beide Begriffe häufig synonym verwendet.

Beim Ausbleiben der Geburt trotz wenigstens 3 aufeinanderfolgenden Schwangerschaften in derselben Paarbeziehung spricht man von »habituellen Aborten«.

Schwangerschaften, die der Partner in vorangehenden Paarbeziehungen induziert hat, spielen bei der Betrachtung der Klassifikation einer »Sterilität« keine Rolle: Eine »idiopathische Sterilität« liegt auch dann vor, wenn die Frau selbst noch nie schwanger war, der Mann aber bereits ein oder mehrere Kinder gezeugt hat.

Auch wenn wir heute bemüht sind, in zahlreichen Arbeiten die Notwendigkeit der Abklärung beider (!) Partner in den Vordergrund zu stellen, so steht doch weiterhin bei der Nomenklatur fast ausschließlich die Frau im Zentrum der Beobachtung.

Der »Sterilität« gegenüber steht der Begriff der »Fertilität« – die Fähigkeit, ein Kind zu zeugen. Dieser Begriff ist getrennt anwendbar auf die Frau und den Mann oder auch auf eine Paarbeziehung.

Die Begriffe »Sterilität« und »Infertilität« geben damit in vielen Fällen die Realität falsch bzw. missverständlich wieder (Habbema et al. 2004). Außerdem bezeichnet »Sterilität« etwas Absolutes und ist daher für die meisten »sterilen« Paare nicht zutreffend. Der überwiegende Teil der Paare ist nicht zu 100% unfruchtbar und damit »steril«, sondern weist lediglich eine nicht genau bezifferbare Einschränkung seiner Fertilität auf. Zusätzlich zur Fokussierung der Kausalität auf die »Frau« bedeutet dies einen zweiten wesentlichen Nachteil dieser Nomenklatur.

In diesem Kapitel wird die Begrifflichkeit der »Sterilität« verdeutlicht und in Anlehnung an andere Autoren ein Modell vorgestellt, welches die tägliche Kommunikation mit Patienten, ärztlichen Kollegen sowie weiteren involvierten Parteien (z. B. Kostenträgern) praxisrelevanter gestalten und erleichtern könnte.

Zudem soll dieses Kapitel für das Problem der häufig »nur« eingeschränkten, aber nicht komplett reduzierten Fertilität sensibilisieren. Dieser Sachverhalt spielt in zahlreichen Problembereichen der Reproduktionsmedizin eine relevante Rolle. Beispiele sind die Indikationsstellung zu allen Formen der Kinderwunschtherapie, die Aufklärung über die Wahrscheinlichkeit der spontanen Konzeption und der Schwangerschaftsverlauf nach Maßnahmen

der assistierten Reproduktion im Vergleich zu spontanen Schwangerschaften bei subfertilen Paaren.

► Da der Begriff »Infertilität« im deutschen Sprachraum kaum eingesetzt und, wie bereits erwähnt, synonym zum Begriff »Sterilität« verwendet wird, wird er in den folgenden Ausführungen nicht verwendet.

## 1.2 Welches Paar ist »steril«?

Wird die »Sterilität« – also der Zustand der nicht eintretenden Schwangerschaft bei bestehendem Kinderwunsch – im eigentlichen Sinn betrachtet, dann trifft dieser Begriff auf die wenigsten ungewollt kinderlosen Paare zu.

Die Sterilität beschreibt lediglich den Zustand jener Paare korrekt, bei denen auf Seiten des Mannes eine bilaterale Orchiektomie oder eine Azoospermie anderer Genese vorliegt, bei der ursächlich z. B. histologisch ein Sertoli-cell-only-Syndrom mit irreversibel erloschener Spermatogenese nachweisbar ist. Ebenso kann man nach adäquat durchgeführter Vasektomie zur Sterilisation des Mannes eine Sterilität annehmen. Damit aber endet das Spektrum andrologischer bedingter Ursachen. In jedem anderen Fall ist der Eintritt einer Schwangerschaft, mit welcher Chance auch immer, grundsätzlich möglich.

Die Frau hingegen ist im eigentlichen Sinn des Wortes »steril« außerhalb der reproduktiven Phase – also präpubertär oder postmenopausal – sowie nach beidseitiger Salpingektomie oder Ovariectomie bzw. Hysterektomie. Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch nach einer Tubensterilisation eine Schwangerschaft aufgrund einer Versagerrate von etwa 1–2% nicht völlig auszuschließen ist (Awonuga et al. 2009; Varma u. Gupta 2007). Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach Hysterektomie ohne Adnexe ist eher rar und somit zu vernachlässigen (Wiesenfeld u. Guido 2003). Akzeptiert man diese Betrachtungsweise der »sterilen« Partnerschaften, werden die meisten Kinderwunschpaare nicht erfasst.

Deutlich häufiger finden sich qualitativ eingeschränkte Spermiogrammbefunde oder tubare Faktoren ohne kompletten Tubenverschluss. Noch frequenter dürften z. B. die Diagnose einer Follikelreifungsstörung verschiedenster Genese, die milde Endometriose rAFS I–II und die diskrete Spermiogrammauffälligkeit sein.

Bei der Frage nach den Ursachen des unerfüllten Kinderwunsches wird i. Allg. von 40% auf Seiten der Frau, 40% auf Seiten des Mannes und 20% bei beiden Partnern bzw. einer idiopathischen Situation (Fehlen offensichtlicher Ursachen) ausgegangen. Diese Anschauung erscheint falsch.

- **Es finden sich viel häufiger mehr oder weniger bedeutende Ursachen bei beiden Partnern (80%) und nur selten die eindeutige Situation einer alleinigen Ursache auf Seiten der Frau oder des Mannes bzw. des Fehlens einer offensichtlichen Ursache (20%).**

### 1.3 Warum sind Paare ungewollt kinderlos?

Wirklich »steril« sind die wenigsten Kinderwunschaare. Welche Einschränkung findet sich bei den anderen Paaren, und worauf beruht sie?

Hierzu seien ein paar Beispiele genannt.

Ein Extrembeispiel sind v. a. diejenigen Paare mit einer idiopathischen Sterilität. In der Betrachtung problematisch sind weiterhin Paare, bei denen einer der Partner – oder beide – bereits Kinder aus einer anderen Beziehung hat/haben, aktuell kein offensichtlicher Faktor vorliegt und dennoch keine Schwangerschaft eintritt.

Lucidi et al. (2005) haben vor einigen Jahren Daten publiziert, in der »bewiesen fertile« Männer mit anderen Männern ohne bewiesene Fertilität in der Kinderwunschsprechstunde verglichen wurden (■ Tab. 1.1). Dabei fand sich in jeweils etwa 60% ein normales Spermogramm. Die Anamnese einer vom Mann bereits induzierten Schwangerschaft spielte offensichtlich keine große Rolle für die Wahrscheinlichkeit eines komplett unauffälligen Befundes.

Die Endometriose gilt als typischer Faktor für die eingeschränkte Fertilität der Frau (de Ziegler et al. 2010). Dies ist bei einer fortgeschrittenen Endometriose nachvollziehbar, da es dann zu morphologischen Veränderungen kommen kann, die auf mechanische Weise die Fertilität beeinträchtigen. Bei einer geringgradigen Endometriose ist diese Frage jedoch schwieriger zu beantworten. Offensichtlich besteht hier z. B. eine gestörte tubare Zilienmotilität (Lyons et al. 2002) oder auch eine uterine Dysperistaltik (Kunz u. Leyendecker 2002). Beides beeinträchtigt den Spermien- bzw. auch den Eizell- und Embryotransport, sodass es auch ohne morphologische Auffälligkeiten (z. B. Tubenfaktor) zu einer Fertilitätsminderung kommen kann. Wieso allerdings diese Einschränkung bei einigen Frauen gegeben ist, bei anderen aber nicht, ist bisher nicht zu beantworten.

- **Die Endometriose findet sich in einem nicht selektierten Patientenkollektiv in etwa 10% der Fälle, aber in bis zu 50% bei Patientinnen mit Schmerzen und/oder einer Einschränkung der Fertilität (Holoch u. Lessey 2010; Meuleman et al. 2009). Sie stellt daher das klassische Beispiel einer relativen Fertilitätsminderung dar.**

■ **Tab. 1.1** Qualität des Spermigramms mit und ohne nachgewiesene Fertilität bei Vorstellung in einer Kinderwunschsprechstunde. (Nach Lucidi et al. 2005)

	Bewiesene Fertilität	Unbewiesene Fertilität
Anzahl (n)	73	96
Normale Konzentration [%]	58 [79]	66 [69]
Normale Motilität [%]	53 [73]	74 [77]
Normale Morphologie [%]	69 [95]	91 [95]
Normales Spermogramm [%]	44 [60]	57 [59]

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte weiterhin gezeigt werden, dass auch minimalgenetische Auffälligkeiten eine Minderung in der Fertilisierungswahrscheinlichkeit auf Seiten des weiblichen oder männlichen Partners verursachen können. Im Mausmodell hatten Spermien mit einem Defekt des Proakrosins eine diskret niedrigere Fertilisierungswahrscheinlichkeit gegenüber Spermien ohne diesen Defekt (Nayernia et al. 2002). Bei Verwendung von chemisch vorbehandelten oder gealterten Eizellen bzw. von Eizellen mit auffällig dicker Zona pellucida sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Fertilisierung der Eizelle überproportional, wenn Proakrosin-defiziente Spermien verwendet werden. Interessant an dieser Beobachtung ist, dass den Spermien selbst diese Veränderung morphologisch nicht anzusehen ist, also auch bei einem Spermogramm nicht auffallen würde.

Angenommen, ein solcher Defekt existiert auch beim Menschen, so wäre ein Schwangerschaftseintritt bei einem Paar, bei dem der Mann derartig veränderte Spermien aufweist, nicht unwahrscheinlicher als unter normalen Bedingungen, solange auf Seiten der Frau keinerlei Auffälligkeit besteht. Kommt es aber zu einer zusätzlichen Einschränkung der Fertilität auf Seiten der Partnerin – sei es durch eine Follikelreifungsstörung oder vielleicht eine genetische Variation mit Veränderung der Zona pellucida – wird die Fertilität des Paares herabgesetzt sein. Bei keinem der Partner wird aber ggf. in irgendeiner Weise eine mit herkömmlichen Methoden nachweisbare Auffälligkeit bestehen – die Diagnose wäre eine »idiopathische Sterilität«.

Ein solches Beispiel könnte diejenigen Fälle erklären, in denen ein Partner bereits in früheren Partnerschaften Kinder gezeugt hat, in der aktuellen aber bisher nicht. Der Zusatz »primär« und »sekundär« wäre hier von Bedeutung. Allerdings müsste die Situation beider Partner berücksichtigt werden und nicht nur die der Frau.

Eine andere Arbeit konnte im Tiermodell belegen, dass Spermien olfaktorische Rezeptoren tragen, die eine zielgerichtete Bewegung ermöglichen (Spehr et al. 2003).

Mittlerweile konnten olfaktorische Rezeptoren auch beim menschlichen Spermium nachgewiesen werden (Spehr et al. 2006). Spehr et al. (2003) gelang es, gleichzeitig Hemmstoffe einzusetzen, die diese zielgerichtete Bewegung empfindlich beeinträchtigen.

Bei einer möglichen Übertragung auch dieses Beispiels auf den Menschen und die Abläufe der Fertilisierung in vivo wäre ein vom weiblichen Genitaltrakt oder der Eizelle gebildeter Botenstoff denkbar, der die gerichtete Bewegung der Spermien bedingt und damit die Fertilisierungswahrscheinlichkeit bei dem nur engen Fertilisierungsfenster der Eizelle von wenigen Stunden erhöht. So wurde bereits mehrfach gezeigt, dass z. B. der Geschlechtsverkehr erst am Tag der Ovulation kaum noch zu einer Schwangerschaft führt, während die Schwangerschaftschance bei einem Koitus bereits 24–48 h vor der Ovulation deutlich höher ist (Dunson et al. 2002; Wilcox et al. 1995). Ist also aufgrund einer genetischen Veränderung ein solcher Botenstoff im weiblichen Genitaltrakt nicht vorhanden oder wird ein Hemmstoff produziert, so sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass die Spermien rechtzeitig auf die Eizelle treffen. Diese Situation würde sich diagnostisch ebenfalls als »idiopathische Sterilität« darstellen.

Zuletzt sei erwähnt, dass bei Patientinnen mit »idiopathischer Sterilität« häufiger auffällige Progesteronrezeptoren gefunden wurden als bei fertilen Kontrollen, obwohl das Endometrium histologisch unauffällig war und die endokrinen Parameter keine Auffälligkeit zeigten (Pisarska et al. 2003). Dies mag teilweise diejenige Patientengruppe repräsentieren, die trotz unauffälliger Endometriummorphologie und ansonsten komplett unauffälliger Befundkonstellation nicht zu einer Schwangerschaft kommen wird. Interessanterweise werden derartige Veränderungen des Progesteronrezeptors auch mit habituellen Aborten in bestimmten Populationen in Zusammenhang gebracht (Su et al. 2010). Dies ließ sich allerdings in anderen Populationen am Modell des Implantationsversagens nicht nachvollziehen (Coulam et al. 2008).

Es können also minimale Veränderungen vorhanden sein, die der üblichen Diagnostik nicht zugänglich sind, aber dennoch zu einer Subfertilität führen. Das Besondere an den oben genannten tierexperimentellen Befunden ist, dass v. a. erst dann eine relevante Problematik auftrat, wenn auf beiden Seiten – Spermien und Eizellen – Pathologien vorlagen (Nayernia et al. 2002). Dies könnte erklären, warum sich ein zumindest diskret auffälliges Spermioogramm sowohl bei Männern mit als auch ohne bewiesene Fertilität mit vergleichbarer Wahrscheinlichkeit fand (Lucidi et al. 2003).

➤ **Offensichtlich bewirkt in vielen Fällen nicht der Befund eines Partners, sondern das Gesamtbild der Befunde beider Partner eine Minderung der Fertilität.**

Ein Mann mit einer diskreten Einschränkung des Spermioграмms hätte wahrscheinlich mit einer fertilen Partnerin ohne jede Auffälligkeit keine Einschränkung der Fertilität zu erwarten. Derselbe Mann mit einer Partnerin mit zumindest gewisser Fertilitätsminderung, wie z. B. einer minimalen Endometriose oder molekulargenetischen Veränderungen, wird als subfertil diagnostiziert – und vice versa.

➤ **Generell unterstützen die genannten Untersuchungen die Vermutung, dass es die idiopathische Sterilität nicht gibt, sondern die aktuellen diagnostischen Methoden lediglich noch nicht belegen, alle die Fertilität einschränkenden Faktoren zu erkennen.**

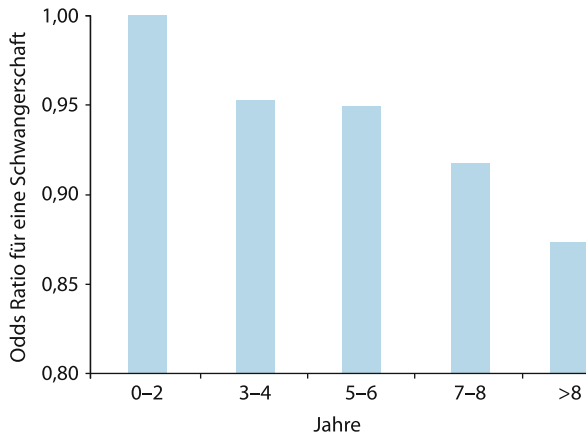
## 1.4 Die Relativität der Subfertilität

Subfertilität ist ein relativer Begriff, da es, wie bereits erläutert, nur in den seltensten Fällen eine »absolute« Sterilität gibt – obwohl dieser Begriff dies stets impliziert.

Die besten Beispiele dafür sind Paare mit einer hochgradigen männlichen Subfertilität, bei denen die Indikation zur intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) gestellt wird. Tatsächlich wird diesen Paaren des Öfteren vermittelt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft auf normalem Weg verschwindend gering sei oder nicht existiere. Diese Aussage widerspricht den zu dieser Problematik vorhandenen Untersuchungsergebnissen.

Die ICSI wurde in Belgien Anfang der 1990er Jahre entwickelt. Osmanagaoglu et al. (2002) haben 200 Paare, die als erste in der Zeit von 7/1992 bis 12/1993 in das belgische ICSI-Programm eingeschlossen wurden, aber in 433 Zyklen keine Schwangerschaften erzielten, nachuntersucht. Von diesen Paaren wurden ca. 12% nach Beendigung der ICSI-Therapie spontan schwanger. Trat eine Schwangerschaft ein, geschah dies innerhalb von 5 Jahren nach der letzten ICSI-Therapie. Außerdem fand sich eine Korrelation der Schwangerschaftsrate mit der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches und der Zahl der frustranen ICSI-Zyklen. Je länger der unerfüllte Kinderwunsch bestand, und je mehr ICSI-Zyklen ohne Eintritt einer Schwangerschaft durchgeführt wurden, desto unwahrscheinlicher wurde eine spätere spontane Schwangerschaft.

In einer deutschen Studie versuchten von 899 Paaren, die durch eine ICSI konzipiert und ein Kind bekommen hatten, 695 Paare erneut schwanger zu werden. Innerhalb von 5,5 Jahren wurden 20% spontan schwanger. Bei 16,4% endete die Schwangerschaft mit einer Geburt (Ludwig et al. 2008).



■ **Abb. 1.1** Zusammenhang zwischen der Kinderwunschdauer und der Wahrscheinlichkeit einer Konzeption durch IVF oder ICSI. Die Chance auf eine Schwangerschaft für die Kinderwunschdauer »0–2 Jahre« wurde willkürlich auf 1,0 gesetzt. (Mod. nach Kupka et al. 2003)

#### Anstieg der Wahrscheinlichkeit einer spontanen Schwangerschaft bei Paaren mit ICSI-Indikation

- Mit abnehmender Dauer des Kinderwunsches
- Mit abnehmender Zahl frustraner ICSI-Zyklen
- Mit Eintritt einer Schwangerschaft durch einen ICSI-Zyklus

Im Gegensatz zur Auffassung subfertiler Paare, die in einer eingetretenen Schwangerschaft eine Art »Bahnung« für weitere Schwangerschaften sehen, ist es vielmehr so, dass eine eingetretene Schwangerschaft diejenigen Paare identifiziert, die eine geringere Einschränkung ihrer relativen Subfertilität haben als andere Paare, die sich einer ICSI unterziehen.

Diese Relativität einer Subfertilität äußert sich auch in anderen Zahlen. So findet sich eine Korrelation der Wahrscheinlichkeit einer Konzeption mit der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches auch für die assistierte Reproduktion selbst. Je länger der unerfüllte Kinderwunsch besteht, desto geringer ist die Chance, mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) oder ICSI eine Schwangerschaft herbeizuführen (Kupka et al. 2003; ■ Abb. 1.1).

Auch bei der intrauterinen Insemination sinkt mit der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches die Wahrscheinlichkeit eines späteren Schwangerschaftseintritts (Martinez et al. 1993; Nuojua-Huttunen et al. 1999; Tomlinson et al. 1996). Dies lässt sich ansonsten an keinem anderen objektiverbaren Befund ablesen.

Die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches reflektiert offensichtlich die Schwere der Subfertilität unabhängig von anderen Parametern wie dem Tubenfaktor, dem Sper-

miogramm etc. Die Angaben »primäre« oder »sekundäre Sterilität« bzw. »tubare Sterilität« oder »männlich bedingte Sterilität« etc. sind also irreführend, da sie nur einen Teilaspekt wiedergeben und – bei derselben Diagnose in 2 verschiedenen Fällen bzw. bei 2 verschiedenen Paarkonstellationen – 2 komplett unterschiedliche Situationen und Chancen widerspiegeln können.

### 1.5 Vorschlag für eine Beschreibung der exakten Diagnose des ungewollt kinderlosen Paares

Die momentane Nomenklatur ungewollt kinderloser Paare ist somit unzureichend. Sie reflektiert nicht die Prognose dieser Paare bezüglich der Möglichkeit einer spontan eintretenden Schwangerschaft und auch nur im Ansatz die Chancen auf eine Schwangerschaft durch eine aktive Kinderwunschbehandlung.

Die Angabe der Diagnose muss also differenzierter und damit realitätsnäher erfolgen. Sinnvoll erscheint daher v. a. in speziellen Sprechstunden z. B. die folgende deskriptive Darstellung der Paarsituation als Basis einer individuellen Beratung.

#### Vorschlag für eine deskriptive Darstellung der Paarsituation als Basis einer individuellen Beratung

- Unerfüllter Kinderwunsch seit ... (Angabe in Jahren/Monaten)
- Benennung von vorangehenden Schwangerschaften auf Seiten der Frau in dieser sowie in anderen Partnerschaften inkl. deren Ausgang
- Benennung von vorangehenden Schwangerschaften auf Seiten des Mannes in dieser sowie in anderen Partnerschaften inkl. deren Ausgang
- Exakte Beschreibung von fertilitätseinschränkenden Faktoren auf Seiten der Frau (z. B. ovariell-hyperandrogenämisch bedingte Follikelreifungsstörung oder Uterus subseptus oder Zustand nach Salpingotomie bei Extrauterin gravidität etc.)
- Exakte Beschreibung von fertilitätseinschränkenden Faktoren auf Seiten des Mannes unter Zuhilfenahme einer anerkannten internationalen Nomenklatur (WHO) (z. B. Asthenozoospermie, WHO A+B = 32%; oder Asthenoteratozoospermie, WHO A+B = 20%; 1% normale Morphologie nach strikten Kriterien etc.)
- Einschätzung der Spontankonzeptionschance unter Berücksichtigung der vorliegenden Befunde und des Gesamtbildes des Kinderwunschaars

■ **Tab. 1.2** Vorschlag zur Graduierung der spontanen Konzeptionschance. (Nach Habbema et al. 2003)

Grad	Kennzeichen
Grad 0	Nahezu normale Fertilität: $\geq 60\%$ Wahrscheinlichkeit einer Spontankonzeption
Grad 1	Leicht eingeschränkte Fertilität: 40–60% Wahrscheinlichkeit einer Spontankonzeption
Grad 2	Mäßig eingeschränkte Fertilität: 20–40% Wahrscheinlichkeit einer Spontankonzeption
Grad 3	Stark eingeschränkte Fertilität: 0–20% Wahrscheinlichkeit einer Spontankonzeption
Grad 4	Sterilität: 0% Wahrscheinlichkeit einer Spontankonzeption

Den schwierigsten Schritt stellt der letzte Punkt dar, nämlich die aus dem Gesamtbild resultierende individuelle Einschätzung der Spontan-chance auf eine Schwangerschaft. Nur auf dieser Grundlage ist es überhaupt möglich, das Kinderwunschpaar zu beraten. Nur in Kenntnis der Spontankonzeptionschance kann das Paar selbst nachvollziehen und aktiv mitentscheiden, welche weitere Therapie sinnvoll erscheint. Vorschläge für eine Graduierung der aus der deskriptiven Darstellung abgeleiteten individuellen Chance auf eine Spontankonzeption wurden bereits publiziert (Habbema et al. 2004; ■ Tab. 1.2).

Verschiedenste Modelle sind mittlerweile veröffentlicht worden, um die Fertilität bei einem individuellen Paar prozentual einzuschätzen. Dazu wurden unterschiedliche Faktoren in die Kalkulation einbezogen. Unabhängig von der gewählten Strategie gilt das Resultat, dass die Fertilität eines Kinderwunschpaares selten zu 100% eingeschränkt ist und sich – zu einem bestimmten Grad – Schwangerschaften bei subfertilen Paaren vorhersagen lassen (Brandes et al. 2011; van der Steeg et al. 2006, 2007).

Diese Einschätzung und die darauf aufbauende Beratung sind die wichtigsten, aber eben auch kompliziertesten ärztlichen Aufgaben in der reproduktionsmedizinischen Behandlung.

## Literatur

Awonuga AO, Imudia AN, Shavell VI, Berman J, Diamond MP, Puscheck EE (2009) Failed female sterilization: a review of pathogenesis and subsequent contraceptive options. *Reprod Med* 54: 541–547

Brandes M, Hamilton CJ, van der Steen JO, de Bruin JP, Bots RS, Nelen WL, Kremer JA (2011) Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. *Hum Reprod* 26: 360–368

Coulam CB, Jeyendran RS, Roussev R (2008) Association of progesterone receptor polymorphisms with recurrent implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 25: 119–122

de Ziegler D, Borghese B, Chapron C (2010) Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 376: 730–738

Dunson DB, Colombo B, Baird DD (2002) Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 17: 1399–1403

Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B, te Velde ER (2004) Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Hum Reprod* 19: 1497–1501

Holoch KJ, Lessey BA (2010) Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol* 53: 429–438

Kunz G, Leyendecker G (2002) Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online* 4 Suppl 3: 5–9

Kupka MS, Dorn C, Richter O, Felberbaum R, van der Ven H (2003) Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry. *Fertil Steril* 80: 508–516

Lucidi RS, Pierce JD, Kavoussi SK, Witz CA (2005) Prior fertility in the male partner does not predict a normal semen analysis. *Fertil Steril* 84: 793–794

Ludwig AK, Katalinic A, Jendrysik J, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M (2008) Spontaneous pregnancy after successful ICSI treatment: evaluation of risk factors in 899 families in Germany. *Reprod Biomed Online* 17: 403–409

Lyons RA, Djahanbakhch O, Saridogan E, Naftalin AA, Mahmood T, Weekes A, Chenoy R (2002) Peritoneal fluid, endometriosis, and ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Lancet* 360: 1221–1222

Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J (1993) Basic questions on intrauterine insemination: an update. *Obstet Gynecol Surv* 48: 811–828

Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D’Hooghe T (2009) High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 92: 68–74

Nayernia K, Adham IM, Shamsadin R, Müller C, Sancken U, Engel W (2002) Proacrosin-deficient mice and zona pellucida modifications in an experimental model of multifactorial infertility. *Mol Hum Reprod* 8: 434–440

Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H (1999) Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 14: 698–703

Osmanagaoglu K, Collins J, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P (2002) Spontaneous pregnancies in couples who discontinued intracytoplasmic sperm injection treatment: a 5-year follow-up study. *Fertil Steril* 78: 550–556

Pisarska MD, Carson SA, Casson PR, Tong X, Buster JE, Kieback DG (2003) A mutated progesterone receptor allele is more prevalent in unexplained infertility. *Fertil Steril* 80: 651–653

Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H (2003) Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 299: 2054–2058

Spehr M, Schwane K, Riffell JA, Zimmer RK, Hatt H (2006) Odorant receptors and olfactory-like signaling mechanisms in mammalian sperm. *Mol Cell Endocrinol* 250: 128–136

Su MT, Lee IW, Chen YC, Kuo PL (2010) Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population. *J Assist Reprod Genet* (in press)



- Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B (1996) Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 11: 1892–1896
- van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Bossuyt PM, Hompes PG, van der Veen F, Mol BW (2006) Which factors play a role in clinical decision-making in subfertility? *Reprod Biomed Online* 12: 473–480
- van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, van Dessel HJ, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW; CECERM study group (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine) (2007) Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples. *Hum Reprod* 22: 536–542
- Varma R, Gupta JK (2007) Predicting negligence in female sterilization failure using time interval to sterilization failure: analysis of 131 cases. *Hum Reprod* 22: 2437–2443
- Wiesenfeld HC, Guido RS (2003) Images in clinical medicine. Intraabdominal pregnancy after hysterectomy. *N Engl J Med* 349: 1534
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD (1995) Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 333: 1517–1521

# Historischer Abriss zur Reproduktionsmedizin

*M. Ludwig und K. Diedrich*

- 2.1 Die Reproduktionsmedizin im Alten Testament – 10**
- 2.2 Entwicklung der Prävalenz des unerfüllten Kinderwunsches – 10**
- 2.3 Ovarielle Stimulation – 10**
  - 2.3.1 Bestrahlung zur Stimulation von Ovarien und Hypophyse – 10
  - 2.3.2 Erforschung der endokrinen Physiologie – 10
  - 2.3.3 »Pregnant mare serum gonadotrophin« (PMSG) – 12
  - 2.3.4 »Human pituitary gonadotrophins« (HPG) – 12
  - 2.3.5 Clomifencitrat – 12
  - 2.3.6 Humanes Menopausengonadotropin (HMG) – 12
  - 2.3.7 Rekombinante Gonadotropine – 13
  - 2.3.8 GnRH-Analoga – 13
- 2.4 Geschichte der Inseminationsbehandlung – 13**
- 2.5 Der erste Bericht einer erfolgreichen  
In-vitro-Fertilisation (IVF) – 13**
  - 2.5.1 Die frühe Geschichte der In-vitro-Fertilisation (IVF) – 14
  - 2.5.2 Weiterentwicklung der In-vitro-Methoden beim Menschen – 14
- 2.6 Kryokonservierung – 15**
- 2.7 ... und heute? – 15**
- Literatur – 17**

## 2.1 Die Reproduktionsmedizin im Alten Testament

Da die Fortpflanzung seit jeher ein integraler Bestandteil des Lebens war, verwundert es nicht, dass sich auch in der Bibel Hinweise auf einen unerfüllten Kinderwunsch und »reproduktionsmedizinische Maßnahmen« finden.

Im Alten Testament wird die Geschichte von Abraham und Sarah erzählt. Sarah wurde nicht schwanger, daher gab sie Abraham ihre Magd Hagar zur Seite. Aus dieser Verbindung ging Ismail hervor, danach allerdings wurde Sarah selber auch schwanger, geboren wurde Isaak.

Isaak heiratete Rebecca, auch diese Ehe war zunächst kinderlos, durch, wie es in der Bibel heißt, Gottes Willen. Erst nachdem Isaak um Nachwuchs gebetet hatte, machte Gott diese Verbindung fertil, und die Zwillinge Esau und Jakob wurden geboren.

Jakob wiederum hatte zwei Frauen: Rachel und Lea. Da Jakob aber Rachel mehr liebte als Lea, strafte ihn – so die Ausführungen in der Bibel – Gott mit Kinderlosigkeit. Erst nachdem Lea mehrere Söhne geboren hatte, gab Gott auch der anderen Beziehung die Fertilität zurück, und Josef wurde geboren. Vorab allerdings hatte Rachel wie einst Sarah ihre Magd Bilha zu Jakob gegeben, auch aus dieser Verbindung gingen zwei Söhne hervor.

Das Problem des unerfüllten Kinderwunsches existiert also bereits seit Jahrtausenden. Der Vorgang, dass die Ehefrau selbst einer anderen Frau den Geschlechtsverkehr mit ihrem Mann erlaubt, damit sie selbst Mutter des dann geborenen Kindes werden kann, entspricht im weitesten Sinne einer Kombination aus Eizellspende und Leihmutterchaft. Eine kausale Abklärung der Sterilität gibt es nicht, die Kinderlosigkeit wird als Strafe Gottes verstanden.

## 2.2 Entwicklung der Prävalenz des unerfüllten Kinderwunsches

Die Wahrscheinlichkeit eines unerfüllten Kinderwunsches wird häufig als in den letzten Jahrzehnten zunehmend beschrieben, ohne dass für diese Vermutung Quellen angegeben werden. Allerdings gibt es alte Statistiken aus Australien um das Jahr 1900, in denen bereits über eine ungewünschte Kinderlosigkeit in der Höhe von 11% geschrieben wird (Cummins 1999). Von einer ähnlichen Rate geht man auch heute noch aus (Snick et al. 1997).

## 2.3 Ovarielle Stimulation

Vor der Entwicklung moderner reproduktionsmedizinischer Maßnahmen war es notwendig, die Physiologie zu

verstehen: zunächst die Physiologie der endokrinologischen Zusammenhänge, später die Physiologie der Gamektenbildung, der Fertilisation und frühembryonalen Entwicklung. Tatsächlich musste zunächst verstanden werden, welche Funktion überhaupt den morphologisch fassbaren und daher bekannten Organen und Zellen zukam. Die folgenden Ausführungen gehen daher auf die endokrinologische Grundlagenforschung der letzten 100 Jahre sowie die daraus resultierenden Entwicklungen von Medikamenten für die ovarielle Stimulation ein.

### 2.3.1 Bestrahlung zur Stimulation von Ovarien und Hypophyse

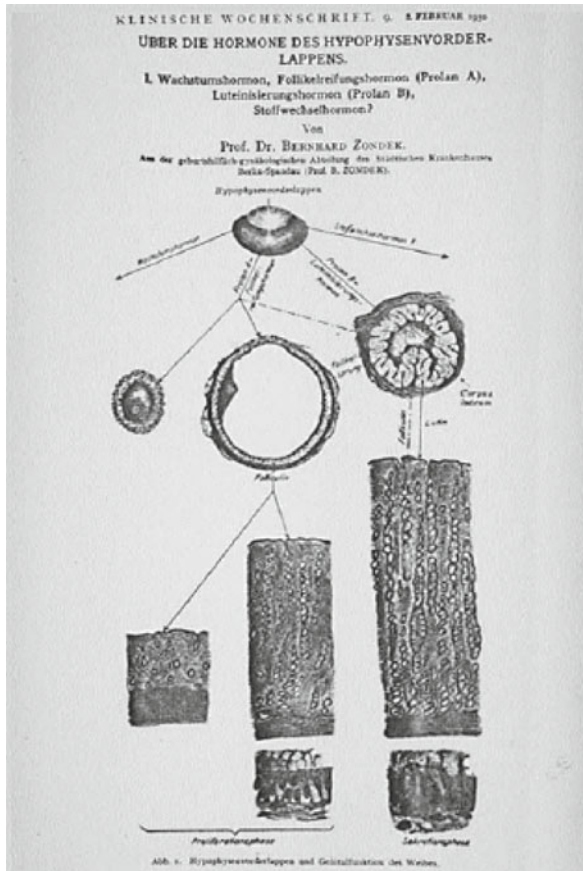
Im frühen 20. Jahrhundert wurde in der Bestrahlung der Eierstöcke eine mögliche Therapie der Subfertilität gesehen (Halberstaedter 1905). Andere Arbeiten beschrieben in den 1920er Jahren den Vorteil einer Bestrahlung der Hypophyse (Beclere 1926). Noch in den 1940er Jahren wurde in der wissenschaftlichen Arbeit von Finkler (1949) dargelegt, dass »die Bestrahlung der Eierstöcke und Hypophyse zur Therapie der Sterilität bei der Frau eine allgemein akzeptierte therapeutische Maßnahme darstellt«.

1949 wurde in einer Studie an 130 Frauen eine Bestrahlung der Eierstöcke und der Hypophyse mit einer Dosis von 200 kV angewendet. 35% der Frauen wurden schwanger, bei Frauen mit einer Amenorrhö trat in 46% der Fälle eine Blutung ein (Finkler 1949). Man vermutet heute, dass der stimulierende Effekt der Bestrahlung in einer Hyperämie bestand. 45 Jahre später wurde über eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Ovarialkarzinomen nach einer solchen Therapie berichtet (Ron et al. 1994).

### 2.3.2 Erforschung der endokrinologischen Physiologie

Die Hypophyse war morphologisch bereits im antiken Griechenland bekannt. Der Arzt Galen vermutete, dass die Hypophyse eine Art Abfalleimer sei, um Metaboliten des Gehirns zu sammeln und abzuleiten. Die Bezeichnung Glandula pituitaria stammt aus dieser Betrachtungsweise: Die Abfallstoffe sollten als Pituita (Nasenschleim) über die Nase abgeleitet werden. Erst im 17. Jahrhundert kam man zu der Schlussfolgerung, dass keinerlei Verbindung zwischen Nase und Hypophyse besteht und dass die Hypophyse daher eine andere Funktion haben müsse.

Untersuchungen zu Anfang des 19. Jahrhunderts belegten, dass eine Entfernung der Hypophyse zur Atrophie der Genitalorgane bei erwachsenen Hunden führte und dass sich diese Tiere nicht sexuell weiterentwickelten,



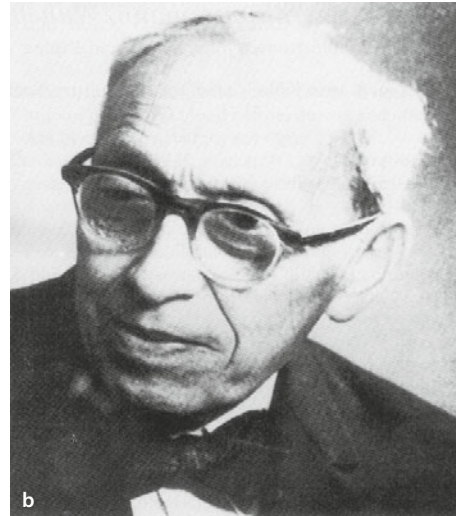
■ **Abb. 2.1** Titelblatt aus der ursprünglichen Arbeit von Zondek, in der die hypophysäre Regulation durch die Gonadotropine erstmalig so dargestellt wurde

wenn sie bereits kurz nach der Geburt hypophysektomiert wurden. Bernhard Aschner beschrieb seine Beobachtung, dass bei Gehirnverletzungen nach Reitunfällen die Hypophyse nicht mehr korrekt funktionierte. Er zog daraus den Schluss, dass es eine Steuerung der Hypophyse durch übergeordnete Zentren geben müsse (Aschner 1912).

Experimente in den 1930er Jahren belegten, dass nach Retransplantation des vorderen Hypophysenlappens die Entwicklung der Genitalorgane wieder hergestellt wurde (Smith 1926; Smith u. Engle 1927). Bernhard Zondek zeigte, dass die Ovarfunktion durch die Hypophyse reguliert wurde (Zondek 1926; ■ **Abb. 2.1**).

Es war ebenfalls Bernhard Zondek, der 1930 zwei Hormone in der Hypophyse postulierte: das »Follikelreifungshormon« Prolan A und das »Luteinisierungshormon« Prolan B (Zondek 1930). Wenige Monate später konnte tatsächlich die Funktion dieser Hormone belegt werden (Fevold et al. 1931).

Das dritte Gonadotropin, humanes Choriongonadotropin (HCG), wurde 1943 beschrieben (Zondek u. Aschheim 1927; ■ **Abb. 2.2**).



■ **Abb. 2.2a, b** Selmar Aschheim (a) und Bernhard Zondek (b)

Die späten 1960er und frühen 70er Jahre waren geprägt durch die Suche nach der Hypothalamus-Hypophysen-Funktion bzw. die dort wirkenden Faktoren (GnRH; Guillemin 1967). Zwei verschiedene Laboratorien lieferten sich ein Kopf-an-Kopf-Rennen, um das GnRH zu entschlüsseln. 1971 konnte Andrew Schally als erster über die Erfolge seiner Arbeitsgruppe berichten (Schally et al. 1971).

Schließlich bedurfte es der Arbeiten von Knobil und seiner Arbeitsgruppe, um das Sekretionsmuster von GnRH (zirkhorale pulsatile Sekretion) zu demonstrieren (Knobil 1974, 1980). Es wurde offensichtlich, dass die dauerhafte Gabe von GnRH zu einer Ausschaltung der normalen Hypophysenfunktion führte, während die pulsatile Gabe die Sekretion der Gonadotropine FSH und LH stimulierte (Wildt et al. 1981).

Dieses Verständnis war für die Entwicklung der modernen Stimulationsprotokolle notwendig.

### 2.3.3 »Pregnant mare serum gonadotrophin« (PMSG)

Parallel zu den Untersuchungen der Steuerung der weiblichen Reproduktion wurden bereits medikamentöse Ansätze entwickelt, um dieses Wissen in die Therapie zu übertragen. Konsekutiv wurden die Gonadotropine aus

- dem Urin trächtiger Stuten,
- den Hypophysen verstorbener Menschen und schließlich
- dem Urin postmenopausaler Frauen

gewonnen, bevor alle Gonadotropine gentechnisch und somit unabhängig von tierischen oder menschlichen Quellen hergestellt werden konnten.

Die Geschichte begann 1930, als zwei Autoren aus dem Urin trächtiger Stuten Gonadotropine extrahierten und darüber berichteten (PMSG; Cole u. Hart 1930). Bereits Mitte der 1930er Jahre wurde PMSG bei anovulatorischen Frauen zur Stimulationsbehandlung angewendet. Schon 1946 wurde das im Prinzip bis heute verwendete Stimulationsprotokoll erstmalig beschrieben: Die Stimulation mit den Gonadotropinen FSH und LH (bzw. PMSG) und das Auslösen der Ovulation mit HCG (Mazer 1946).

Bereits zu dieser Zeit, Anfang der 1940er Jahre, wurde jedoch klar, dass die Anwendung tierischer Gonadotropine zur Bildung von Antikörpern – zu der Zeit »Antihormone« genannt – führte. Verschiedene Arbeitsgruppen postulierten solche »Antihormone«, weil es nach mehrfachen Stimulationsversuchen zu einem Wirkungsverlust des PMSG kam (Ostergaard 1942; Zondek u. Sulman 1942). Bis in die 70er Jahre hinein wurde allerdings PMSG zur Kinderwunschbehandlung, z. B. in der damaligen DDR, eingesetzt (Groot-Wassink u. Blawert 1973).

### 2.3.4 »Human pituitary gonadotrophins« (HPG)

1958 wurde eine andere Quelle der Gonadotropine beschrieben: Hypophysenextrakte menschlicher Leichen. Diese Gonadotropine wurden HPG (»human pituitary gonadotrophins«) genannt (Bettendorf 1963; Gemzell et al. 1958). Bis 1988 wurden diese Substanzen eingesetzt. Leider kam es durch die Verwendung solcher Präparate zum Auftreten der Jakob-Kreuzfeld-Erkrankung (Cochius et al. 1990; Dumble u. Klein 1992). Somit fand auch diese Ära ein Ende.

### 2.3.5 Clomifencitrat

Einen ganz anderen Weg beschritt eine amerikanische Arbeitsgruppe. Sie beschrieb 1961 das Antiöstrogen MRL-41 mit seiner Fähigkeit, Ovulationen bei anovulatorischen Frauen zu induzieren (Greenblatt et al. 1961). Dieses Produkt wurde später unter dem Namen Clomifencitrat bekannt und ist bis heute integraler Bestandteil der Kinderwunschtherapie bei anovulatorischen Frauen.

Prinzipiell ist Clomifen nichts anderes als ein selektiver Östrogenrezeptormodulator. Andere dieser Substanzen wurden nie in dieser Frequenz zur Kinderwunschtherapie verwendet, auch wenn dies z. B. für Tamoxifen durchaus möglich wäre.

### 2.3.6 Humanes Menopausengonadotropin (HMG)

HMG (humanes Menopausengonadotropin) wurde parallel zu HPG entwickelt. Es stammte aus dem Urin postmenopausaler Frauen und wurde durch ein Verfahren extrahiert, das der bei der italienischen Firma Serono angestellte Chemiker Donini entwickelt hatte (Donini et al. 1964). Dazu wurde Kaolin verwendet, um Glykoproteine aus dem Urin zu absorbieren. 1954 wurde erstmalig gezeigt, dass diese Gonadotropine zur Stimulation der Ovarien und damit zum Wachstum des Uterus verwendet werden können. 1953 wurden Ovarien bei hypophysekтомierten Ratten stimuliert (Borth et al. 1954). 1959 fand die Anwendung beim Menschen statt, erste Lebendgeburten wurden 1962 berichtet (Lunenfeld et al. 1960, 1962). Bereits zu dieser Zeit wurde deutlich, dass eine gewisse »Schwellendosis« notwendig war, um die Follikel zu stimulieren. Ohne den Protagonisten Bruno Lunenfeld wären diese Entwicklungen nicht möglich gewesen. Er hat über viele Jahrzehnte hinweg die Forschungen und Entwicklungen auf diesem Gebiet ganz wesentlich geprägt.

Um die Präparate zu optimieren, wurde dem HMG HCG zugesetzt, da durch den Aufbereitungsprozess LH-Aktivität verloren ging. 1 Amp. HMG enthält traditionell 75 Einheiten LH- und 75 Einheiten FSH-Aktivität. HCG kann daher in allen HMG-Produkten nachgewiesen werden (Stokman et al. 1993).

Um FSH-Präparate zu entwickeln, die möglichst eine geringe LH-Aktivität enthielten, wurden polyvalente Antikörper gegen HCG in der Kaolin-Säule eingesetzt, sodass gereinigtes FSH produziert werden konnte (Donini et al. 1966; Eshkol u. Lunenfeld 1967). Ein weiterer Schritt bestand in der Konzentration von FSH-Molekülen durch den Einsatz von FSH-Antikörpern, die zunächst FSH aus der Lösung banden, um es später von diesen Antikörpern wieder zu trennen.

### 2.3.7 Rekombinante Gonadotropine

Rekombinante Technologien erlaubten schließlich in den späten 1980er Jahren die Entwicklung rekombinanter Gonadotropine. Zur optimalen Glykosylierung der Glykoproteine wurden dazu Zellen des chinesischen Hamsters eingesetzt. 1990 stand erstmalig rekombinantes menschliches FSH für klinische Studien zur Verfügung. 1992 wurde die erste Schwangerschaft mit rekombinantem FSH im Rahmen eines IVF-Zyklus etabliert. 1995 wurde mit Gonal F das erste, 1996 mit Puregon das zweite rekombinante menschliche FSH europaweit zugelassen. 1997 berichtete eine Arbeitsgruppe die Erzielung einer Schwangerschaft unter Verwendung von nur rekombinanten Produkten (FSH, LH und HCG; Agrawal et al. 1997). Rekombinantes LH wurde im Jahr 2000, rekombinantes HCG im Jahr 2001 europaweit für die Therapie zugelassen.

In modernen Präparationen werden rekombinante Gonadotropine nicht mehr nach ihrer Aktivität, sondern nach Masse abgefüllt, was eine genauere Dosierung erlaubt. Dies führte zu einer Abkehr von der klassischen Angabe »Internationale Einheiten« (IE). Das rekombinante HCG-Präparat Ovitrelle wird somit in einer Dosierung von 250 µg verkauft, was in etwa 6.500 IE entspricht. Die Abfüllung nach Masse trifft auch auf andere Produkte zu. Hier hält sich jedoch bis heute die Dosierung nach Internationalen Einheiten.

Als weitere Innovation wurde im Januar 2010 mit Elonva das erste lang wirksame Gonadotropinpräparat zugelassen. Erste Studien dazu wurden bereits Anfang der 2000er Jahre durchgeführt (Bouloux et al. 2001; Duijkers et al. 2002).

### 2.3.8 GnRH-Analoga

Der erste Einsatz von GnRH-Analoga beruhte auf der Anwendung von GnRH-Agonisten; das erste »lange Protokoll« wurde 1984 beschrieben (Porter et al. 1984). GnRH-Antagonisten wurden erst Ende der 1990er Jahre zugelassen, zunächst 1999 Cetrotide und im Jahr 2000 der GnRH-Antagonist Ganirelix in Europa unter dem Namen Orgalutran, in den USA unter dem Namen Antagon.

## 2.4 Geschichte der Inseminationsbehandlung

Die Insemination wurde bereits vor über 200 Jahren beschrieben. John Hunter soll 1770 erstmals eine Patientin wegen einer Hypospadie des Ehemannes erfolgreich intravaginal inseminiert haben. Der Franzose Girault behandelte 1938 10 Frauen mit »langer Zervix und engem Ostium«

durch eine homologe intrauterine Insemination. 8 der 10 Frauen sollen dabei schwanger geworden sein.

1884 wird die erste donogene Insemination aufgrund einer Azoospermie erfolgreich mit dem Eintritt einer Schwangerschaft durchgeführt. Dieser Erfolg wird erst 25 Jahre später durch einen damals beteiligten Studenten veröffentlicht (Army u. Quagliarello 1987; Nachtigall 1987).

Zum Verständnis auch der Unzulänglichkeiten der in den ersten Jahren durchgeführten Therapien sei auf ein 1866 erschienenes Buch von James Marion Sims verwiesen. Dieser Autor baute seine gesamte Theorie zum unerfüllten Kinderwunsch auf der damals nicht ungewöhnlichen These auf, dass das Konzeptionsoptimum während der Menstruation zu suchen ist. Nach seinen Angaben führte er bei 6 Paaren 55 Inseminationen durch mit einer eingetretenen Schwangerschaft. Da er selbst seine technischen Unzulänglichkeiten erkannt hatte, schloss er von seiner Analyse einige Inseminationen aus, war aber mit der Schwangerschaftsrate von 1/27 immer noch zu Recht unzufrieden. Ein Zitat aus seinem Buch sei hier abgedruckt, da es einmal mehr darstellt, dass ganz wesentliche Grundlagen, die uns heute selbstverständlich erscheinen, noch nicht bekannt waren:

» Ich zweifle nicht daran, dass wir eine grössere Kenntniss der Embryologie erlangen werden als wir gegenwärtig besitzen und wenn wir nach Jahren die Gesetze der Conception besser verstehen, dann wird unzweifelhaft jemand die Prinzipien, welche ich durch diese Experimente festzustellen versucht habe, mit grösserer Genauigkeit anwenden, als ich es gethan habe. Wenn wir mehr über die eigentliche Conceptionszeit wüssten, dann könnte diese mechanische Befruchtung hinlänglich exakt ausgeführt werden... (Sims 1866) «

## 2.5 Der erste Bericht einer erfolgreichen In-vitro-Fertilisation (IVF)

1932 publizierte Aldous Huxley sein Buch »Brave New World«. In diesem Roman beschreibt Huxley die Technik »IVF«, wie wir sie heute kennen. Der Unterschied allerdings bestand darin, dass Huxleys Vision nicht den Embryotransfer, sondern die komplette extrakorporale Entwicklung eines Menschen vorsah, die von ihm sogenannte »Exogenese«.

1937 wurde im New England Journal of Medicine ein Editorial publiziert, dessen Wortlaut sich im Original wie folgt liest (Editorial 1937):

### » Conception in a watchglass

The »Brave New World« of Aldous Huxley may be nearer realization. Pincus and Enzmann have started one step earlier with the rabbit, isolating an ovum, fertilizing it in a watch glass and reimplanting it in a doe other than the one which furnished the oocyte and have thus successfully inaugurated pregnancy in the unmated animal. If such an accomplishment with rabbits were to be duplicated in the human being, we should in the words of »flaming youth« be »going places«. «

Die hier zitierte Arbeit von Pincus u. Enzmann (1934) beschrieb allerdings eine erfolgreiche Übertragung von Gameten und deren Fusion beim Kaninchen, noch keine IVF.

## 2.5.1 Die frühe Geschichte der In-vitro-Fertilisation (IVF)

Die Untersuchungen zur Physiologie der Eizelle sowie der menschlichen Fertilisation wären ohne die bahnbrechenden Arbeiten von Robert Edwards seit den späten 1950er Jahren nicht denkbar. Nachdem Edwards in England keinen ausreichenden Zugang zu menschlichen Ovargeweben bekam, führte ihn ein 6-wöchiger Forschungsaufenthalt 1965 an das Johns-Hopkins-Hospital in Baltimore. In Kooperation mit Georgia und Howard Jones gelang es Edwards, gemeinsam mit einem jungen Studenten Roger Donahue Eizellen aus Operationspräparaten des Ovars zu isolieren, sie in vitro über die Metaphase I zur Metaphase II zu entwickeln und schließlich zu fertilisieren (Edwards 1965).

Es war ebenfalls Robert Edwards, der bereits 1967 die Idee hatte, das Geschlecht des sich entwickelnden Embryos zu klären (Edwards u. Gardner 1967). Dies gelang beim Kaninchen mit der exakten Voraussage des Geschlechts aller geborener Tiere im Jahre 1968 (Gardner u. Edwards 1968).

### » De facto hatte er damit die grundlegende Idee der Präimplantationsdiagnostik beschrieben.

Bis zur klinischen Etablierung der Präimplantationsdiagnostik dauerte es allerdings weitere 20 Jahre, bis in England Alan Handyside 1989 nach Entwicklung der Polymerasekettenreaktion (»polymerase chain reaction«; PCR) über die erste Anwendung an menschlichen Embryonen und 1 Jahr später über die erste Geburt berichten konnte (Handyside et al. 1989, 1990).

Bereits Anfang der 1970er Jahre wendeten Steptoe und Edwards HMG und HCG zur Stimulation an (Steptoe u. Edwards 1970). Die Eizellen wurden während einer Laparoskopie gewonnen. Bereits aus dieser Zeit stammt die Beobachtung einer Lutealphaseninsuffizienz als Folge einer

zu hoch dosierten Gonadotropinstimulation. Dies führte später, in den 1980er Jahren, zur Idee der Supplementierung der Lutealphase – zunächst mit HCG-, später mit Progesteronpräparaten. Die induzierte Lutealphaseninsuffizienz war auch der Grund für die Pioniere der IVF, auf den natürlichen Zyklus bzw. später auch eine Clomifenstimulation zurückzugreifen.

Eine erste klinische Schwangerschaft stellte sich leider als Tubargravidität heraus (Steptoe u. Edwards 1976). Die erste Geburt nach IVF gelang 1978 den Pionieren Steptoe und Edwards (Steptoe u. Edwards 1978). Zuvor waren in Australien 1973 zwei biochemische Schwangerschaften berichtet worden (De Kretzer et al. 1973).

Anfang der 1980er Jahre gelang die transvaginale Gewinnung der Eizellen unter Ultraschallkontrolle, was das Verfahren der IVF deutlich vereinfachte, da auf die Laparoskopie verzichtet werden konnte (Wikland u. Hamberger 1984).

Anfang der 1980er Jahre wurde v. a. von australischen Gruppen die Stimulationsbehandlung weiterentwickelt. Protokolle mit Clomifen und HCG wurden wieder eingeführt (Trounson et al. 1981). Ferner wurde gezeigt, dass ein Zeitintervall von 36 h zwischen HCG-Gabe und Gewinnung der Eizellen sinnvoll ist, um optimal ausgereifte Eizellen zu erhalten (Trounson et al. 1982).

## 2.5.2 Weiterentwicklung der In-vitro-Methoden beim Menschen

### » Ende der 1970er Jahre war somit die IVF als Therapie beim Menschen etabliert.

Ursprünglich war die Motivation zur Entwicklung der Technik die Therapie von Frauen mit tubarer Sterilität gewesen. Sehr schnell aber gab es weitere Ansätze.

Die Idee einer Eizell- und Embryonenspende wurde frühzeitig in den 1980er Jahren in die Praxis umgesetzt (Lutjen et al. 1984; Trounson et al. 1983). Hier lag die Indikation bei Frauen mit einer prämaternen Ovarialinsuffizienz.

Zur Optimierung der Fertilisation bei eingeschränkter männlicher Fertilität wurden bis Anfang der 1990er Jahre unterschiedliche Verfahren entwickelt. Den größten Erfolg hat dabei die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gehabt, die 1992 eher per Zufall durch den amerikanischen Gastarzt Gianpiero Palermo in Belgien an der Freien Universität Brüssel entwickelt wurde (Palermo et al. 1992).

Bereits 1987 hatte man versucht, durch die subzonale Spermieninjektion (SUZI) bei der männlichen Subfertilität die Chancen auf eine Fertilisierung der Eizelle zu optimieren (Laws-King et al. 1987). Aus Singapur wurde 1988

## 2.7 · ... und heute?

die erste Geburt nach SUZI berichtet (Ng et al. 1988). Relativ schnell nach Einführung der ICSI zeigte sich allerdings, dass die ICSI der SUZI deutlich überlegen war (Van Steirteghem et al. 1993a, b).

Erwähnenswert ist noch die Technik des »gamete intra-fallopian transfer« (GIFT), die Übertragung der Gameten in die Tuben zur Fertilisation in vivo (Asch et al. 1987, 1988; Molloy et al. 1985). Die GIFT wurde über ein Jahrzehnt hinweg v. a. in Australien angewendet, sie wird aber seit der Jahrtausendwende kaum noch genutzt. Modifikationen dieser Technik sind der »embryo intrafallopian transfer« (EIFT) und der »zygote intrafallopian transfer« (ZIFT). Der Nachteil, der schließlich zur zunehmend geringeren Anwendung führte, war der gegenüber der konventionellen IVF höhere Aufwand mit der Laparoskopie.

## 2.6 Kryokonservierung

Auf die frühen 1980er Jahre gehen auch die Techniken zur Kryokonservierung von Eizellen (Chen 1986) und Embryonen (Trounson u. Mohr 1983) zurück.

Ein wichtiger Schritt in der Entwicklung der modernen Kryokonservierungsverfahren war die Beobachtung von Polge Ende der 1940er Jahre, dass Gefrierschutzmittel wie Glycerol die Ergebnisse deutlich verbessern können.

Die erste Schwangerschaft nach Transfer eines zuvor kryokonservierten 8-zelligen menschlichen Embryos ging leider in der 24. Schwangerschaftswoche nach vorzeitigem Blasensprung und konsekutivem Amnioninfektionssyndrom durch Abort zu Ende (Trounson u. Mohr 1983). Wenig später aber wurden auch Geburten berichtet (Zeilmaker et al. 1984).

## 2.7 ... und heute?

Wie ist die Geschichte der Reproduktionsmedizin (einen Überblick zeigt ■ Abb. 2.1) in den vergangenen 20 Jahren weitergegangen nach der Entwicklung der Präimplantationsdiagnostik und v. a. der wenige Jahre später revolutionären Einführung der ICSI in das therapeutische Spektrum?

Ein wesentlicher Fokus lag sicherlich in der Optimierung der Kulturbedingungen sowie der Standardisierungen im Laborbereich. Darüber hinaus wurden zahlreiche Techniken erprobt, um den Erfolg in individuellen Fällen zu verbessern. Dazu gehört das heute weit verbreitete »assisted hatching« sowie als innovative Ansätze die Anwendung des Polarisationsmikroskops zur Beurteilung der Zona pellucida.

Andere Verfahren wie die hohe Vergrößerung von Spermien vor deren Auswahl für die ICSI (IMSI) konnten

weniger überzeugen. Die Liste von Modifikationen der unterschiedlichen Stimulations- und Kulturprotokolle ist endlos. Viele Verfahren blieben im Status der »Pilotphase« oder der »Einzelfallbeobachtung«.

➤ **Schlussendlich gab es seit der ICSI nie mehr ein Verfahren, das in ähnlicher Weise die Konzeptionschancen in der Reproduktionsmedizin vervielfacht hätte.**

Ein ganz wesentlicher Schwerpunkt der vergangenen 2 Jahrzehnte lag aber auch in der Reduzierung v. a. in Bezug auf das **Mehrlingsrisiko** und das Risiko eines **ovariellen Überstimulationssyndroms**. In mühsamer Arbeit mit Seminaren, Kongressen und Einzelpublikationen wurde den Reproduktionsmedizinern das Dilemma höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften vor Augen geführt. Am Ende stand in einigen Ländern der elective Einzelembryotransfer (»elective single embryo transfer«; eSET) als ideale Lösung.

Bezüglich des ovariellen Überstimulationssyndroms wurde die forcierte Lutealphasenunterstützung mit HCG verlassen, man besann sich bei Hochrisikopatientinnen auf die einfachen Stimulationsprotokolle unter Anwendung von Clomifen zurück, die bereits in den frühen 1980er Jahren Anwendung gefunden hatten. Vieles wurde als Innovation gefeiert, was die Pioniere der IVF bereits Jahre zuvor auf den Weg gebracht hatten.

Die Behandlung im Rahmen der IVF wurde über die letzten 30 Jahre hinweg deutlich vereinfacht: Die Laparoskopie wurde abgelöst von der transvaginalen ultraschallgesteuerten Punktion. Das lange Protokoll ermöglichte eine genaue Steuerung des Zyklus. Die Gonadotropine können mit modernen Hilfsmitteln leichter appliziert werden, kaum ein Medikament muss noch intramuskulär gegeben werden; es ist die Regel, dass die Patientinnen sich sämtliche Medikamente im Zyklus selbst applizieren. Durch das lang wirksame FSH-Präparat wird die Zahl der notwendigen Injektionen reduziert.

Während zu Anfang der IVF die Patientinnen nach dem Embryotransfer noch 2 Wochen bis zum Schwangerschaftstest absolute Bettruhe einhalten mussten, ist heute die IVF ein ambulantes Verfahren. Studien konnten ausreichend gut belegen, dass die Frauen nach dem Embryotransfer aufstehen und den Ambulanzbereich verlassen können.

Zukünftige Entwicklungen werden sich auch auf die weitere Vereinfachung der Medikation konzentrieren. In diesem Buch wird an verschiedenen Stellen auf weitere Optimierungsmöglichkeiten der Therapie, v. a. im Laborbereich, eingegangen.



Physiologie	Jahr	Therapie
	1770	Erstbeschreibung einer Insemination
	1884	Erstbeschreibung einer donogenen Insemination
Aschner postuliert den Hypothalamus zur Steuerung der Hypophyse	1912	
	1920er Jahre	Radiatio der Hypophyse zur Stimulationsbehandlung/ Therapie der Amenorrhoe
Bedeutung der Hypophyse für die Ovarfunktion tierexperimentell belegt	1926/1927	
Zondek postuliert das Follikelreifungshormon Prolan A und das Luteinisierungshormon Prolan B	1930	
	1930	Entwicklung des PMSG als erstem Gonadotropin-Präparat
	1940er Jahre	Radiatio der Ovarien zur Stimulationsbehandlung/ Therapie der Amenorrhö
Beschreibung des HCG	1943	
	1946	Erstbeschreibung des zweistufigen Protokolls mit PMSG und HCG
	1954	Erstbeschreibung von HMG
	1958	Entwicklung des HPG zur ovariellen Stimulation
	1961	Erstbeschreibung von Clomifen
	1962	Erste Lebendgeburten nach Anwendung von HMG
	1966	Entwicklung von hochgereinigtem FSH
	1968	Tierexperimenteller Nachweis der Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik
Die Arbeitsgruppe von Schally publiziert die Struktur von GnRH	1971	
	1973	Eine der letzten Beschreibungen der Anwendung von PMSG beim Menschen
Knobil beschreibt die pulsatile Ausschüttung von GnRH als wesentlichen Trigger für die Hypophysenfunktion	1974	
	1973	Erste biochemische Schwangerschaften nach IVF
	1976	Erste klinische Schwangerschaft (Tubargravidität) nach IVF
Beleg für die Notwendigkeit der Pulsatilität von GnRH zur Stimulation der Hypophyse	1981	
	1983	Erstbeschreibung der Kryokonservierung von Embryonen
	1983	Erstbeschreibung einer Embryonenspende
	1984	Erstbeschreibung des langen Protokolls mit Anwendung von GnRH-Agonisten
	1984	Der transvaginale Ultraschall löst zunehmend die Laparoskopie zur Eizellgewinnung bei der IVF ab
	1987	Anwendung der SUZI zur Behandlung der männlichen Subfertilität
	1989	Präimplantationsdiagnostik beim Menschen mittels PCR
	1990	Erstbeschreibung von rekombinantem FSH
	1992	Erstbeschreibung der ICSI
	1995	Erstzulassung von rekombinantem FSH
	1999	Erstzulassung von GnRH-Antagonisten
	2000	Erstzulassung von rekombinantem LH
	2001	Erstzulassung von rekombinantem HCG
	2010	Erstzulassung von langwirksamem FSH

■ **Abb. 2.3** Zeitleiste zu den Entdeckungen der Physiologie der Fortpflanzung sowie zur Entwicklung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen

## Literatur

- Agrawal R, West C, Conway GS, Page ML, Jacobs HS (1997) Pregnancy after treatment with three recombinant gonadotropins. *Lancet* 349: 29–30
- Army M, Quagliarello JR (1987) History of artificial insemination: a tribute to Sophia Kleegman. *Sem Reprod Endocrinol* 5: 1–3
- Asch RH, Balmaceda JP, Ord T, Borrero C, Rodriguez Rigau LJ, Rojas FJ (1987) Gamete intra fallopian transfer (GIFT) and oocyte donation a novel treatment for infertility in premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 1: 105–111
- Asch RH, Balmaceda JP, Ord T, Borrero C, Cefalu E, Gastaldi C, Rojas F (1988) Oocyte donation and gamete intrafallopian transfer in premature ovarian failure. *Fertil Steril* 49: 263–267
- Aschner B (1912) Ueber die Beziehung zwischen Hypophysis und Genitale. *Arch Gynäkol* 97: 200–227
- Beclere A (1926) *Paris Med* 13: 97
- Bettendorf G (1963) Human hypophyseal gonadotropin in hypophysectomized women. *Int J Fertil* 8: 799
- Borth R, Lunenfeld B, de Watteville H (1954) Activite gonadotrope d'un extrait d'urines de femmes en menopause. *Experientia* 10: 266–270
- Bouloux PM, Handelsman DJ, Jockenhovel F, Nieschlag E, Rabinovici J, Frasa WL, de Bie JJ, Voortman G, Itskovitz-Eldor J (2001) First human exposure to FSH-CTP in hypogonadotrophic hypogonadal males. *Hum Reprod* 16: 1592–1597
- Chen C (1986) Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1: 884–886
- Cochius JI, Burns RJ, Blumbergs PC, Mack K, Alderman CP (1990) Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. *Aust N Z J Med* 20: 592–593
- Cole HH, Hart GH (1930) The potency of blood serum of mares in progressive stages of pregnancy in effecting the sexual maturity of the immature rat. *Am J Physiol* 93: 57–68
- Cummins J (1999) Evolutionary forces behind human infertility. *Nature* 397: 557–558
- De Kretzer D, Dennis P, Hudson B, Leeton J, Lopata A, Outch K, Talbot J, Wood C (1973) Transfer of a human zygote. *Lancet* 2: 728–729
- Donini P, Puzzuoli D, Montezemolo R (1964) Purification of gonadotropin from human menopausal urine. *Acta Endocrinol* 45: 329
- Donini P, Puzzuoli D, D'Alessio C, Lunenfeld B, Eshkol A, Parlow AF (1966) Purification and separation of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) from human postmenopausal gonadotrophin (HMG). *Acta Endocrinol* 52: 169–185
- Duijkers IJ, Klipping C, Boerrigter PJ, Machielsens CS, de Bie JJ, Voortman G (2002) Single dose pharmacokinetics and effects on follicular growth and serum hormones of a long-acting recombinant FSH preparation (FSH-CTP) in healthy pituitary-suppressed females. *Hum Reprod* 17: 1987–1993
- Dumble LJ, Klein RD (1992) Creutzfeldt-Jakob legacy for Australian women treated with human pituitary gonadotropins. *Lancet* 340: 847–848
- Editorial (1937) Conception in a watchglass. *N Engl J Med* 217: 678
- Edwards RG (1965) Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *Lancet* 926–929
- Edwards RG, Gardner RL (1967) Sexing of live rabbit blastocysts. *Nature* 214: 576–577
- Eshkol A, Lunenfeld B (1967) Purification and separation of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) from human menopausal gonadotrophin (HMG). *Acta Endocrinol* 54: 919–927
- Fevold SL, Hisaw FL, Leonard SL (1931) *Am J Physiol* 97: 291–301
- Finkler RS (1949) Evaluation of hormonal and radiation therapy in 190 cases of functional sterility and secondary amenorrhea. Preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 58: 559–564
- Gardner RL, Edwards RG (1968) Control of the sex ratio at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts. *Nature* 218: 346–348
- Gemzell CA, Diszfalusy E, Tillinger G (1958) Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 18: 138–148
- Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Ray AW (1961) Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report. *Jama* 178: 101–104
- Groot-Wassink K, Blawert H (1973) Vergleichende Untersuchungen zur Ovulationsauslösung mit Follistiman und Pergonal. *Zentralbl Gynäkol* 9: 1019–1024
- Guillemin R (1967) Chemistry and physiology of hypothalamic releasing factors for gonadotrophins. *Int J Fertil* 12: 359–367
- Halberstaedter L (1905) *Berlin Klin Wochenschr* 42: 64
- Handyside AH, Penketh RJA, Winston RML, Pattinson JK, Delhanty JDA, Tuddenham EGD (1989) Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification. *Lancet* i: 347–349
- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML (1990) Pregnancy from biopsied human preimplantation embryos sexed by specific DNA amplification. *Nature* 344: 768–770
- Huxley A (1932) *Brave new world*. Harper & Row, New York
- Knobil E (1974) On the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Recent Prog Horm Res* 30: 1–46
- Knobil E (1980) The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 36: 53–88
- Laws-King A, Trounson A, Sathananthan H, Kola I (1987) Fertilization of human oocytes by microinjection of a single spermatozoon under the zona pellucida. *Fertil Steril* 48: 637–642
- Lunenfeld B, Menzi A, Volet B (1960) Clinical effects of human postmenopausal gonadotrophin. In Fuchs F (ed) *Advance abstracts of short communications*. 1st International Congress of Endocrinology, Copenhagen, p 587
- Lunenfeld B, Sulimovici S, Rabau E, Eshkol A (1962) L'induction de l'ovulation dans les amenorrhées hypophysaires par un traitement combine de gonadotrophins urinaires menopausiques et de gonadotrophins chorioniques. *C R Soc Franc Gynecol* 32: 346
- Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P (1984) The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 307: 174–175
- Mazer C (1946) *Diagnosis and treatment of menstrual disorders and sterility*. Paul B. Hoeber, Inc., New York
- Molloy D, Speirs A, Du PY, Gellert S, Bourne H, Johnston WI (1985) Gamete intra-fallopian transfer. *Med J Aust* 143: 428
- Nachtigall RD (1987) Indications, techniques and success rates for AIH. *Sem Reprod Endocrinol* 5: 5–9
- Ng SC, Bongso A, Ratnam SS, Sathananthan H, Chan CL, Wong PC, Hagglund L, Anandakumar C, Wong YC, Goh VH (1988) Pregnancy after transfer of sperm under zona. *Lancet* 2: 790
- Ostergaard E (1942) Antigonadotrophic substances. Munksgaard, Copenhagen, Denmark
- Palermo G, Joris H, Devroey P, and Van Steirteghem AC (1992) Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340: 17–8
- Pincus G, Enzmann EV (1934) Can Mammalian Eggs Undergo Normal Development in Vitro? *Proc Natl Acad Sci U S A*, 20: 121–122
- Porter RN, Smith W, Craft IL, Ardulwahid NA, Jacobs HS (1984) Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using busserelin and gonadotropins. *Lancet* 2: 1284–1285

- Ron E, Boice JD Jr, Hamburger S, Stovall M (1994) Mortality following radiation treatment for infertility of hormonal origin or amenorrhoea. *Int J Epidemiol* 23: 1165–1173
- Schally AV, Nair RM, Redding TW, Arimura A (1971) Isolation of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone-releasing hormone from porcine hypothalamus. *J Biol Chem* 246: 7230–7236
- Sims JM (1866) *Klinik der Gebärmutter-Chirurgie mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung der Sterilität*. Enke Verlag, Erlangen
- Smith PE (1926) Hastening of development of female genital system by daily hemoplastic pituitary transplants. *Proc Soc Experimental Biol Med* 24: 1311–1333
- Smith PE, Engle ET (1927) Experimental evidence of the role of anterior pituitary in development and regulation of gonads. *Am J Anat* 40: 159
- Snick HK, Snick TS, Evers JL, and Collins JA (1997) The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 12: 1582–1588
- Stephens PC, Edwards RG (1970) Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotrophins. *Lancet* 1: 683–689
- Stephens PC, Edwards RG (1976) Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1: 880–882
- Stephens PC, Edwards RG (1978) Birth after the reimplantation of a human embryo [letter]. *Lancet* 2: 366
- Stokman PG, De Leeuw R, van den Wijngaard HA, Kloosterboer HJ, Vemer HM, Sanders AL (1993) Human chorionic gonadotropin in commercial human menopausal gonadotropin preparations. *Fertil Steril* 60: 175–178
- Trounson A, Mohr L (1983) Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 305: 707–709
- Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J (1981) Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* 212: 681–682
- Trounson AO, Mohr LR, Wood C, Leeton JF (1982) Effect of delayed insemination on in-vitro fertilization, culture and transfer of human embryos. *J Reprod Fertil* 64: 285–294
- Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A (1983) Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J (Clin Res Ed)* 286: 835–838
- Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, Nagy Z, Janssenswillen C, Tournaye H, Derde MP, Van Assche E, Devroey P (1993a) Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod* 8: 1055–1060
- Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smits J, Wisanto A, Devroey P (1993b) High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 8: 1061–1066
- Wikland M, Hamberger L (1984) Ultrasound as a diagnostic and operative tool for in vitro fertilization and embryo replacement (IVF/ER) programs. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1: 213–216
- Wildt L, Hausler A, Marshall G, Hutchison JS, Plant TM, Belchetz PE, Knobil E (1981) Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology* 109: 376–385
- Zeilmaker GH, Alberda AT, van G, I, Rijkman CM, Drogendijk AC (1984) Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril* 42: 293–296
- Zondek B (1926) Ueber die Funktion des Ovariums. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie* 90: 327
- Zondek B (1930) Ueber die Hormone des Hypophysenvorderlappens. *Klin Wochenschrift* 9
- Zondek B, Aschheim S (1927) Das Hormon des Hypophysenvorderlappens: Testobjekt zum Nachweis des Hormons. *Klin Wochenschr* 6: 248–254
- Zondek B, Sulman F (1942) *The antigonadotropic factor*. Williams & Wilkins, Baltimore, USA

# Physiologie

- Kapitel 3**      **Endokrine Kontrolle der Ovarfunktion** – 21  
*T. Cordes und H. Göttching*
- Kapitel 4**      **Schilddrüsenfunktionsstörungen** – 37  
*C. Bullmann*
- Kapitel 5**      **Hyperprolaktinämie** – 45  
*F. Nawroth*
- Kapitel 6**      **Hyperandrogenämie** – 53  
*C. Banz-Jansen*
- Kapitel 7**      **Beurteilung und Therapie der Lutealphase** – 65  
*B. Sonntag*
- Kapitel 8**      **Physiologie der Befruchtung** – 73  
*B. Sonntag*
- Kapitel 9**      **Endometrium und Embryo – Interaktion** – 81  
*T. Strowitzki und K. Diedrich*

# Endokrine Kontrolle der Ovarfunktion

*T. Cordes und H. Göttching*

- 3.1 Einleitung – 22**
- 3.2 Anatomie und Entwicklung – 22**
  - 3.2.1 Historie – 22
  - 3.2.2 Embryologie – 22
- 3.3 Die Hypophyse-Hypothalamus-Ovar-Achse  
und deren Hormone – 24**
  - 3.3.1 Wirkung und Steuerung  
der Gonadotropine – 25
- 3.4 Follikulogenese – 28**
  - 3.4.1 Follikelreifung – 28
  - 3.4.2 Oogenese – 28
  - 3.4.3 Primordialfollikel – 29
  - 3.4.4 Primärfollikel – 30
  - 3.4.5 Sekundärfollikel – 30
  - 3.4.6 Tertiärfollikel – 30
  - 3.4.7 Endokrine Funktion der Follikel – 30
- 3.5 Ovulation – 32**
  - 3.5.1 Endokrine Regulation – 32
  - 3.5.2 Pathophysiologie – 32
  - 3.5.3 Kernreifung der Oozyte – 32
- 3.6 Lutealphase – 33**
- Literatur – 33**

### 3.1 Einleitung

In diesem Kapitel sollen die strukturellen und endokrinologischen Zusammenhänge der Ovarfunktion und deren Regulation erläutert werden. Das Wissen um diese Vorgänge ist für das Verstehen von pathophysiologischen Veränderungen der Endokrinologie sowie für das Ableiten einer kausalen Therapie essenziell.

Zunächst wird kurz auf die embryonale Entwicklung der inneren Genitalien und deren anatomische Strukturen eingegangen. Für eine detaillierte Anschauung der embryonalen Entwicklung sollte jedoch ein Fachbuch für Embryologie zu Rate gezogen werden. Anschließend werden der hormonelle Regelkreislauf sowie die Struktur und Herkunft der beteiligten Hormone erläutert. Dies beinhaltet die Rolle des zentralen Nervensystems, später dann die Regulation der Ovarfunktion und Auswirkung der Gonadotropine auf die Follikelreifung, die Ovulation und Lutealphase.

### 3.2 Anatomie und Entwicklung

Das Steuerungssystem des weiblichen Zyklus ist komplex und nicht als einseitig zu betrachten. Viele Funktionen des Körpers nehmen Einfluss auf den weiblichen Zyklus. So können z. B. Produkte des Stoffwechsels und die Leber einen entscheidenden Einfluss auf die Zyklusfunktion haben.

#### ► Somit sind auch die Lebensumstände und die Ernährungsweise in die Diagnostik einzubeziehen.

Diese können auch dann als kausale Ansatzpunkte in der Therapie von hormonellen Dysbalancen genutzt werden (z. B. ► Kap. 6 »Hyperandrogenämie«).

Die übergeordnete Funktionseinheit für die Steuerung des weiblichen Zyklus besteht aus dem Hypothalamus und der Hypophyse. Das Ovar ist das Zielorgan und sorgt u. a. mit der Produktion der weiblichen Geschlechtshormone für deren typische Effekte des weiblichen Zyklus. Der Zyklus ist im Durchschnitt von einer 28-tägigen Rhythmik gekennzeichnet. Eine Abweichung auf 25–35 Tage ist aber als physiologisch anzusehen.

Für die Basisdiagnostik im Erstgespräch kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem ovulatorischen Zyklus ausgehen, wenn die Patientin eine Rhythmik innerhalb der Norm angibt.

#### Empfehlung

Details des Zyklusgeschehens bei einer Patientin in der Kinderwunschsprechstunde sollten aber immer durch eine Basishormonanalytik am 2.–5. Zyklustag und ein Zyklusmonitoring mit Kontrolle der relevanten Hormonparameter in der Follikelphase, der ovulatorischen Phase und der Lutealphase erfolgen.

### 3.2.1 Historie

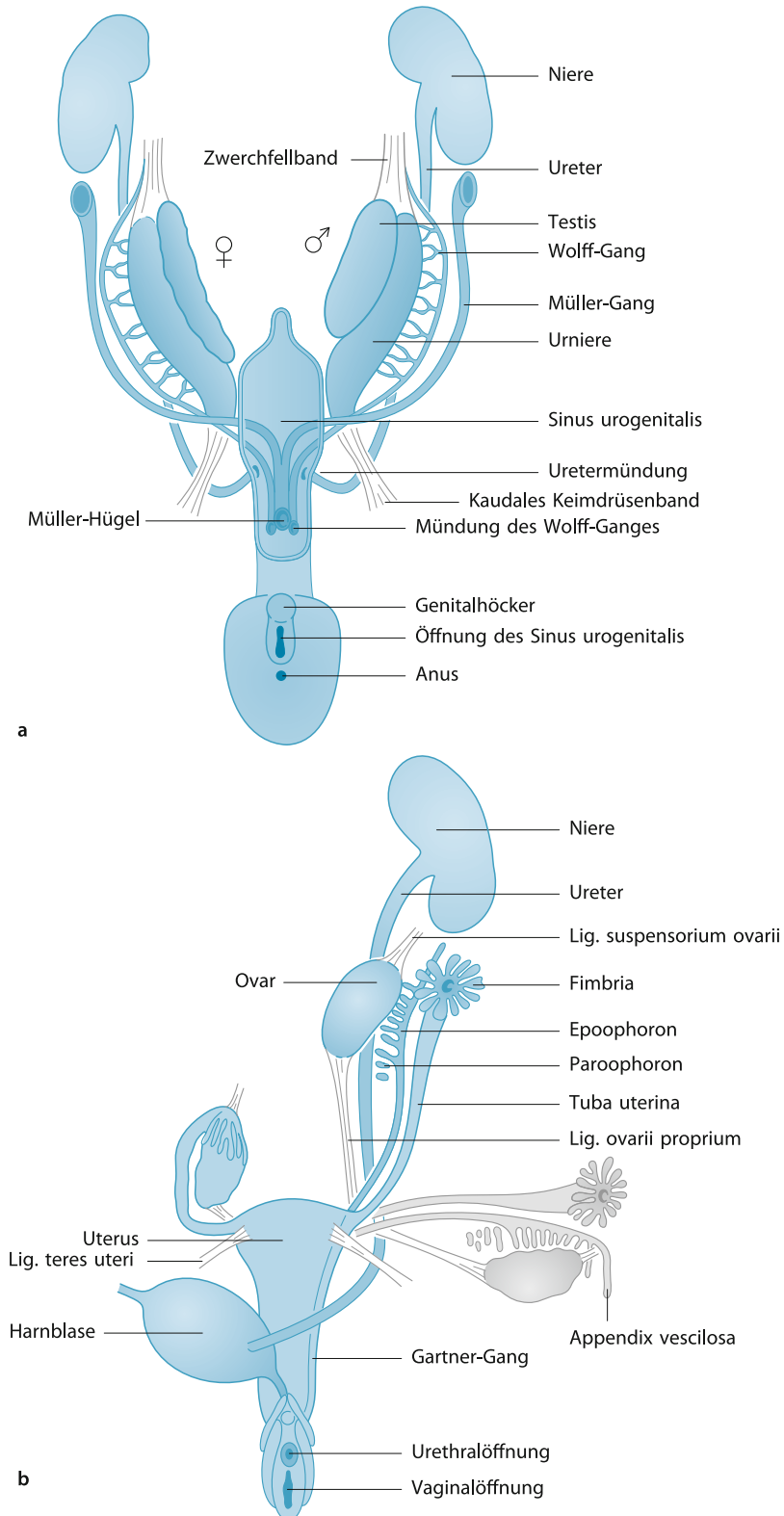
Erste Beschreibungen der weiblichen Genitalien fanden bereits bei Aristoteles im 4. Jahrhundert v. Chr. Erwähnung (*Historia animalium*). Die ersten genauen anatomischen Schilderungen sowie die Zusammenhänge und deren physiologische Bedeutung in der Reproduktion wurden erstmals um 300 v. Chr. durch Herophilus von Alexandrien verfasst.

In den folgenden Jahrhunderten gab es keinen nennenswerten wissenschaftlichen Zugewinn. Erst im 16. Jahrhundert beschrieb Andreas Vesalius die genauere Struktur des Ovars mit Follikelbildung und Ausbildung des Corpus luteum. Die ersten biochemischen und strukturellen Untersuchungen zur Follikelreifung wurden von Renier de Graaf 1672 verfasst. Drelincourt erkannte etwa um die gleiche Zeit, dass die Eizelle in dem Graaf-Follikel eingeschlossen ist und nicht das Ganze als Eizelle zu bezeichnen ist.

In den folgenden Jahren Ende des 17. Jahrhunderts wurde von Boerhave über die Theorie der Befruchtung der Eizelle und deren Aufnahme in die Tube berichtet. Im Weiteren folgten die ersten detaillierten Beschreibungen einer Säugetiereizelle (von Bear) und Beobachtungen zum Konzeptionsoptimum (Raciborski 1875; zit. in Albrecht 1936). Dieser fand auch heraus, dass Frauen, die ihre Hochzeit 7–10 Tage nach der Regelblutung hatten, häufiger schwanger wurden. Somit waren die ersten Beobachtungen zum Konzeptionsoptimum niedergelegt. Das widerlegte die zuvor gültige Meinung, dass die fruchtbaren Tage während der Regelblutung seien, konnte diese aber bis in das 20. Jahrhundert nicht ausräumen (Döderlein 1985).

### 3.2.2 Embryologie

Die inneren weiblichen Genitalien setzen sich aus verschiedenen gruppierten Strukturen zusammen. Hierzu zählen die paarig angelegten Anteile der Wolff- und der Müller-Gänge sowie der Sinus urogenitales. Die Wolff-Gänge sind ursprünglich die exkretorischen Gänge des Mesonephrons, der Vorniere und der Urniere. Die Wolff- und Müller-Gänge sowie der Sinus urogenitalis differenzieren sich



■ **Abb. 3.1** Entwicklung der embryonalen und fetalen Genitalorgane (**a** indifferentes Stadium, **b** weibliches ausgereiftes Genitale). (Aus Strowitzky 2009)

im embryonalen Zeitraum bis zur 12. SSW hormonabhängig in den jeweiligen geschlechtsspezifischen Phänotyp (■ Abb. 3.1). Die Müller-Gänge bilden die Tuben, Uterus, Zervix und das obere Scheidendrittel. Der Uterus ist zunächst bicornual angelegt und entwickelt später ein einheitliches Kavum (Strowitzki 2009).

Das Ovar entwickelt sich aus einem Teil des Zölomepithels, welche die indifferente Gonadenanlage darstellt. Aus den Urkeimzellen, die dem Dottersack entstammen und in die indifferente Gonadenanlage einwandern, entstehen ab der 12. SSW etwa 6 Mio. Oogonien (Wilhelm u. Koopman 2006), die in etwa der 13. Entwicklungswoche nach Verdopplung der DNA in die erste Meiose eintreten. Nun werden sie als **primäre Oozyten** bezeichnet.

Nach der Prophase I wird die Meiose unterbrochen. Dieses Stadium wird als Diktotän bezeichnet und ist die Ruhephase zwischen der Prophase und der Metaphase I. Hier bildet sich eine umgebende Zellschicht aus flachen Follikelzellen, die später im Zyklus zur Granulosazellschicht proliferiert. Danach werden sie als **Primärfollikel** bezeichnet.

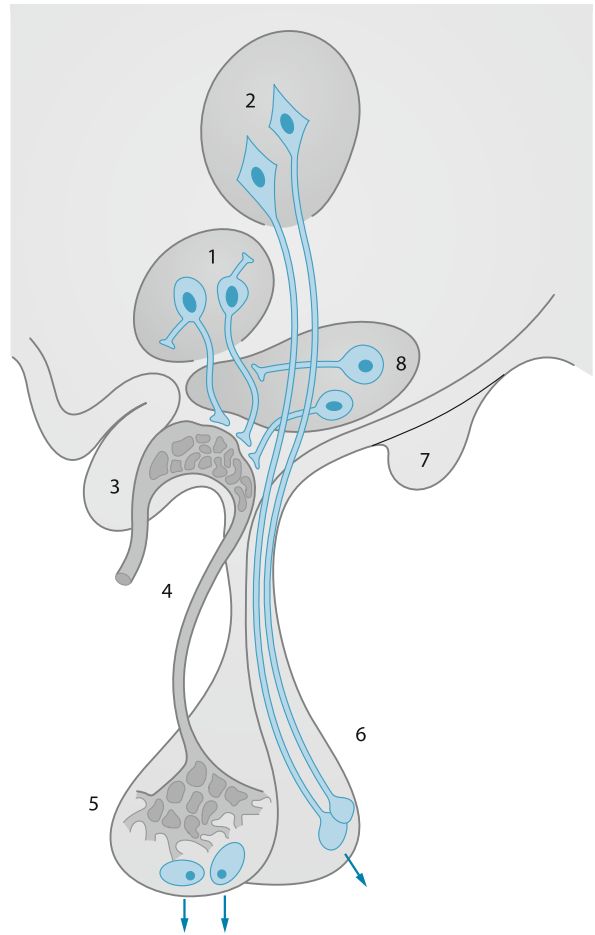
Die Anzahl der Eizellen im Ovar sinkt bis zur Pubertät kontinuierlich ab. So sind bei Geburt noch ca. 1 Mio. primäre Oozyten vorhanden, bei Erreichen der Pubertät etwa 400.000.

Auf die hormonelle Steuerung der präpubertären Phase soll aber in diesem Kapitel nicht eingegangen werden (Ludwig et al. 2007).

### 3.3 Die Hypophyse-Hypothalamus-Ovar-Achse und deren Hormone

Die Steuerung des Hypophysenvorderlappens (HVL), der neben den direkt relevanten Hormonen des weiblichen Zyklus – LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) – auch TSH (thyroideastimulierendes Hormon), ACTH (adrenokortikotropes Hormon), GH («growth hormone») und Prolaktin produziert, erfolgt durch das übergeordnete Zentrum des Hypothalamus. Anatomisch entstammt die Adenohypophyse (HVL) aus der Radtke-Tasche, einem Teil des Gaumendachs. Aus diesem Grund besteht auch keine direkte Verbindung zum Hypothalamus, sodass die Steuerung und Ausschüttung von »releasing hormone« über den hypothalamisch-hypophysären Pfortaderkreislauf erfolgt.

Die Neurohypophyse oder Hypophysenhinterlappen ist eine Ausstülpung und somit anatomisch ein Anteil des Hypothalamus. Er ist über Neurone direkt mit diesem verbunden. Die Hormone der Hypophyse und deren Wirkung ist in ■ Abb. 3.2 dargestellt. Die Hormone des Hypophysenhinterlappens **Oxytocin** und **Vasopressin** sind nicht nur dort nachweisbar, sondern gelangen auch über



■ Abb. 3.2 Neuroanatomische Strukturen im Hypothalamus und der Hypophyse; 1 Nucleus arcuatus, 2 Nucleus paraventricularis, 3 Chiasma opticum, 4 hypothalamisch-hypophysärer Pfortaderkreislauf, 5 Hypophysenvorderlappen, 6 Hypophysenhinterlappen, 7 Corpus mamillare, 8 Neurone des Dopaminsystems und der endogenen Opiate. (Aus Ludwig 2009, nach Rossmanith 1991)

den Liquor cerebrospinalis und das Pfortadersystem in den Hypophysenvorderlappen.

Beiden wird ein Einfluss auf die Ausschüttung der HVL-Hormone zugeschrieben. So scheint Vasopressin eine Wirkung auf die ACTH-Ausschüttung zu haben, welche die Gedächtnisleistung bei jungen Menschen und Depressiven beeinflusst (Koob et al. 1985; Speroff et al. 1984) und auch soziale Verhaltensweisen verändert. Dem Oxytocin hat man neben der Wirkung in der Laktation auch einen Einfluss auf soziale Verhaltensweisen zugeschrieben. Kürzlich wurde beschrieben, dass die nasale Gabe von Oxytocin das Verhalten von Probanden bei monetären Spenden beeinflusst. Dies galt interessanterweise nur für Probanden, die eine fürsorgliche Erziehung erfahren haben (van Ijzendoorn et al. 2011). Außerdem wird Oxytocin ein Einfluss auf den mittzyklischen Abbau von GnRH zugeschrieben.



Ein weiterer zyklusmodifizierender und reproduktionsbiologisch relevanter Faktor ist das **Melatonin**. Zwar greift Melatonin nicht direkt in den Zyklus ein, aber Beobachtungen des Fortpflanzungsverhaltens im Tag-Nacht-Rhythmus und Jahreszeitenrhythmus geben Hinweise auf einen Einfluss. So kann Melatonin auf die LH-Produktion Einfluss nehmen. Die Einflüsse in Zusammenhang mit der Gonadotropinsekretion ist aufgrund der insgesamt multifaktoriellen Zusammenhänge schwer zu deuten (Brown 1992; Cagnacci 1995; Rossmanith u. Wirth 1993).

**Leptin** ist ein Peptid, welches Einfluss auf alle Ebenen hat: den Hypothalamus, die Hypophyse und die Ovarien. Es wird in den Adipozyten gewichtsabhängig produziert und wirkt u. a. sowohl auf die Appetitregulation als interessanterweise auch auf die GnRH-Sekretion. So konnte in einem Tiermodell gezeigt werden, dass die LH-Sekretion, welche durch das Fasten supprimiert wurde, durch die Zugabe von Leptin reversibel ist (Pinella et al. 1999). Des Weiteren zeigt Leptin eine direkte Wirkung sowohl auf die Hypophyse und die Gonadotropinsekretion als auch auf das Ovar und die Steroidsynthese.

➤ **Somit erscheint auch erklärbar, warum Leptin bei übergewichtigen Frauen die Produktion der ovariellen Steroide (z. B. über »insulin like growth factor 1«) vermindert und somit die Ovarfunktion beeinträchtigen kann.**

Ein weiterer Faktor mit Wirkung auf die Gonadotropin-stimulation ist das **Kisspeptin**. Ihm wird ein wesentlicher Einfluss auf den Eintritt der Pubertät zugeschrieben. Das KISS-1-kisspeptin-GPR54-System scheint ein wichtiges therapeutisches und diagnostisches Instrument bei Kindern mit verfrüht einsetzender Pubertät zu sein. Dies zeigt sich auch in einer direkten Wirkung auf die Gonadotropinsekretion (García-Galiano et al. 2012). In der Literatur gibt es außerdem Hinweise auf einen therapeutischen Effekt hinsichtlich der Follikelreifung und Ovulation bei zentraler Amenorrhö (Jayasena et al. 2010).

**GnRH** wird in hochspezialisierten Neuronen des Hypothalamus gebildet. Diese 1000–2000 Neurone wandern in der frühen embryonalen Entwicklung von Anteilen des Riechhirns über die Lamina cribrosa in den mediobasalen Hypothalamus des Nucleus arcuatus. Eine Störung dieser Neuronen liegt beim sog. Kallmann-Syndrom vor. Diese Störung im Kal-1-Gen führt zum hypogonadotropen Hypogonadismus und charakteristischerweise zu einer Riechstörung (z. B. Kaffee; Dodé u. Harderlin 2004), aber auch andere Gendefekte führen zu den verschiedenen Unterformen des Kallmann-Syndroms.

Bei der Migration sind u. a. Fibroblastenwachstumsfaktoren, der LHRH-Faktor und Prokineticin beteiligt, die diese im Bereich des Bulbus olfactorius steuern. Zum Zeitpunkt des Pubertätsbeginns wird der über die infantile

Phase sich in Ruhe befindende GnRH-Pulsgenerator reaktiviert. Die GnRH-Pulse treten beim Heranwachsenden v. a. nachts mit zunehmender Frequenz auf (Wildt et al. 1980). Diese bewirken dann die pulsatile Freisetzung von LH und FSH aus der Hypophyse. Bei einer Pubertas praecox kommt es somit zu einer verfrühten Aktivierung des GnRH-Pulsgenerators (▣ Abb. 3.3).

### 3.3.1 Wirkung und Steuerung der Gonadotropine

#### Luteinisierendes Hormon (LH)

Die pulsatile Ausschüttung des GnRH ist für die reguläre Funktion der Hypophyse obligat. Ein weiterer wesentlicher Steuerungsfaktor ist die Rückkopplung aus dem Ovar als Erfolgsorgan. Das Östrogen, welches vornehmlich im reifenden Follikel gebildet wird, steigt vor der Ovulation steil an und übt somit auch einen direkten Einfluss auf die Hormone der Hypophyse aus. Dieser Anstieg resultiert aus der rasch zunehmenden Anzahl von Granulosazellen im Graaf-Follikel und verhält sich proportional zur Follikelgröße.

Das ansteigende Östradiol bewirkt mit anderen Faktoren (s. unten) den zur Ovulation notwendigen LH-Peak. Hierzu ist eine Konzentration von zumindest ca. 150 pg/ml über eine Mindestdauer von etwa 36 h notwendig. In der Praxis gibt es aber auch Ausnahmefälle, sodass Ovulationen bei durchaus niedrigeren Östrogenspiegeln möglich sind. Viele Frauen entwickeln auch deutlich höhere Werte, bevor es zur Ovulation kommt.

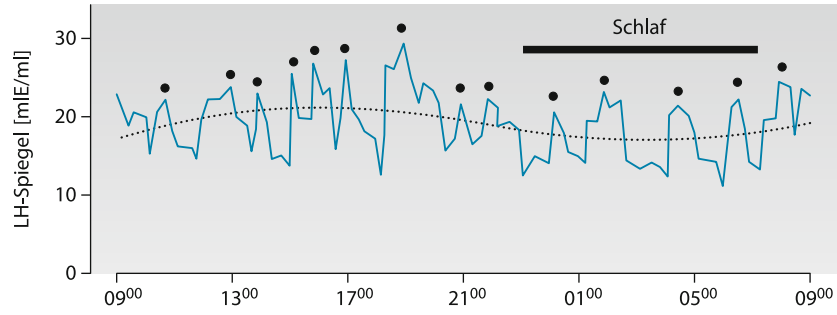
➤ **Grundvoraussetzung für einen normalen ovulatorischen Zyklus ist die pulsatile Sekretion des LH, die u. a. durch die GnRH-Sekretion und durch die Rückkopplung des Östradiols beeinflusst wird.**

Andere Substanzen, wie Neuropeptid Y, Galanin, Neurotensin und Angiotensin, haben ebenfalls einen Einfluss auf die Steuerung der ovulatorischen Prozesse (Carmel et al. 1976; Kalra 1993; Neill et al. 1977; Norman et al. 1982; Clark 1995; Sahu et al. 1994; Shoham et al. 1995).

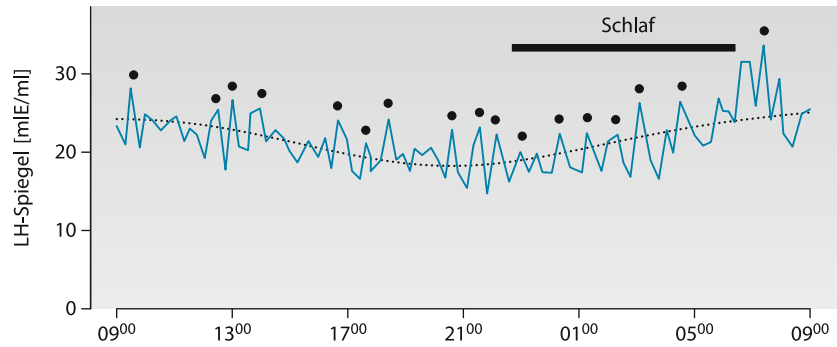
Die Frequenz der Pulsation des LH nimmt von der frühfollikulären zur spätfollikulären Phase zu. Auch im Tag-Nacht-Rhythmus gibt es einen Frequenzunterschied, mit häufigeren Peaks zur Tageszeit. In der Lutealphase I ist die Frequenz und Höhe der Amplitude am niedrigsten (Rossmanith u. Wirth 1993).

Hypothalamische Peptide, die eine hemmende Wirkung haben, werden präovulatorisch blockiert (Clark 1995; Kalra 1993; Sahu et al. 1994; Shoham et al. 1995). Aber auch ein anderer Faktor, das Stickstoffmonoxid (NO), dient vermutlich als zusätzlicher Mediator. Ihm wird auch eine regulatorische Rolle beim ovariellen Blut-

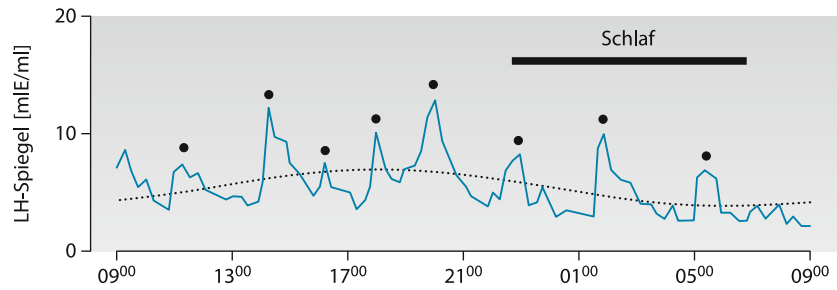
Frühe Follikelphase



Späte Follikelphase



Mittluteale Phase



Postmenopause

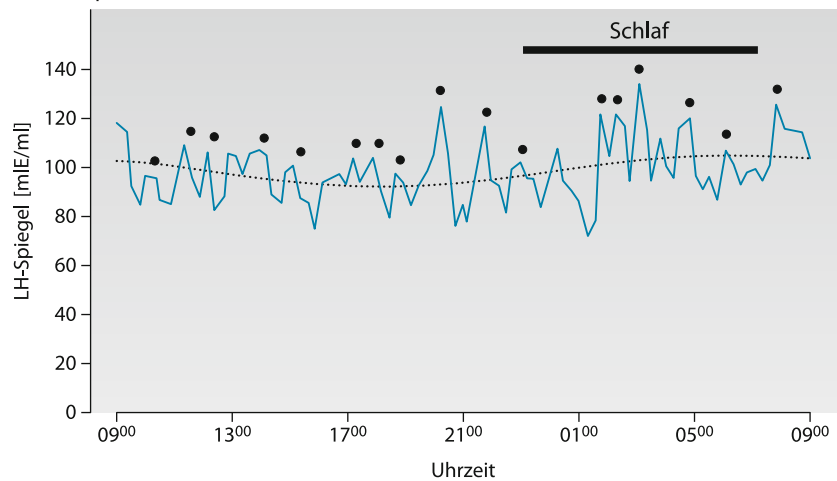
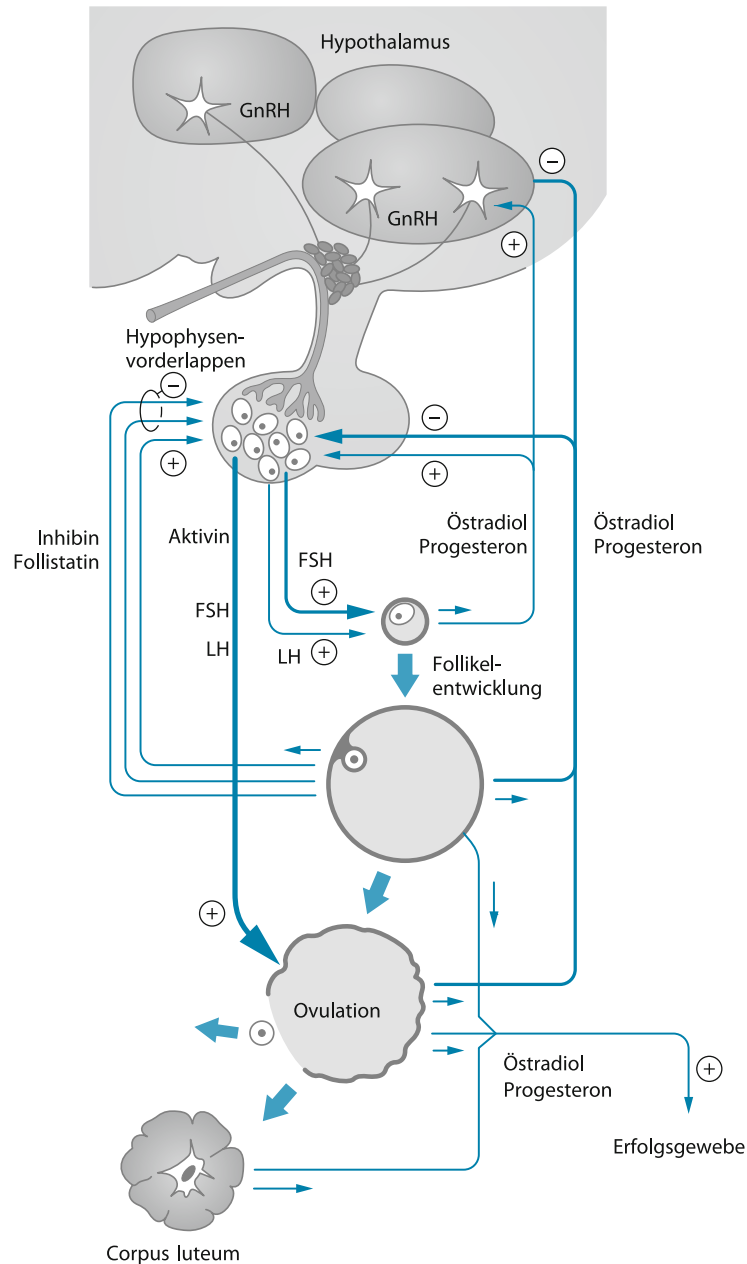


Abb. 3.3 Interaktion der Hypothalamus-, Hypophysen- und Ovarachse. (Aus Ludwig 2009, nach Ying 1988)

## 3.3 · Die Hypophyse-Hypothalamus-Ovar-Achse und deren Hormone



■ **Abb. 3.4** Zirkadiane Varianz der LH-Sekretion in den einzelnen Zyklusphasen bzw. in der Postmenopause. (Aus Ludwig 2009, nach Rossmanith 1993)

fluss zugeschrieben (Kol u. Adashi 1995). In der spätfollikulären Phase kommt es neben der vermehrten Speicherung von LH auch noch zu einer Induktion zusätzlicher GnRH-Rezeptoren. Dieser Mechanismus verstärkt vermutlich die Wirkung der intensivierten GnRH-Impulse (Neill 1977; Adams et al. 1981).

Die mittzyklische LH-Ausschüttung stellt sich nicht als alleiniger LH-Peak dar, sondern ist eine Frequenz- und Amplitudensteigerung dessen. Die LH-Wirkung wird über die oben genannten Regulative durch eine Änderung der

Synthese, Speicherung und Sekretion beeinflusst. Zusätzlich scheint die Östradiolwirkung aber auch eine Änderung der Mikrostruktur des LH nach sich zu ziehen. Dies soll die biologische Wirksamkeit des Moleküls durch eine Änderung des Kohlenhydratanteils positiv beeinflussen (Marut et al. 1981; Mukhopadhyay et al. 1979).

### Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Die FSH-Wirkung ist bei weitem nicht so detailliert erforscht wie die LH-Synthese und -Wirkung. Drei gona-

dale Peptide sind bei der Produktion und Sekretion nach derzeitigem Wissensstand beteiligt. Hierbei handelt es sich um Inhibin, ein Glykoproteohormon (bestehend aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit), das den Granulosazellen des reifen Follikels entstammt. Man unterscheidet Inhibin A und Inhibin B. Letzterem wird eine stärkere FSH-supprimierende Rolle zugeschrieben (Burger 1993).

Weiterhin ist Aktivin (bestehend aus 2  $\beta$ -Untereinheiten), ein selektiver hypophysär stimulierender Faktor der FSH-Synthese und -Sekretion, beschrieben. Dem Aktivin werden auch zahlreiche andere Induktions- und Differenzierungsprozesse, z. B. in der Blutbildung und Embryogenese, zugeschrieben. Dies beinhaltet auch Prozesse der Follikulogenese und Granulosazelldifferenzierung.

Die Ähnlichkeit der Proteohormone ermöglicht durch eine Dimerisierung der Untereinheiten einen schnellen Umbau von Aktivin in Inhibin, sodass eine aktivierende oder inhibierende Wirkung der FSH-Produktion nur durch die Änderung von  $\alpha$ - in  $\beta$ -Untereinheiten und umgekehrt möglich ist.

Ein weiterer die Follikulogenese inhibierender Faktor ist Follistatin. Es handelt sich um ein monomeres Protein, das parakrin wirkt und durch reversible Bindung an Aktivin eine FSH-Suppression bewirkt (Robertson et al. 1987).

### Anti-Müller-Hormon (AMH)

Das Anti-Müller-Hormon nimmt eine Sonderrolle ein. Bekannt mit seiner Funktion in der Embryonalentwicklung von männlichen Feten, in der es die Rückbildung des Müller-Gangsystems bewirkt, gewinnt der Zusammenhang mit der ovariellen Reserve zunehmende Bedeutung. AMH gehört zur TGF- $\beta$ -Familie (TGF = »transforming growth factor«) und wird schon sehr früh in der Differenzierungsphase der Hoden nachgewiesen. AMH ist in der embryonalen Phase für die Ausreifung des männlichen Phänotyps mitverantwortlich.

Das Konzentrationsmaximum wird während der Rückbildung der Müller-Gänge gemessen. Postpartal findet sich initial das Hormon nicht mehr. In der Pubertät wird es dann in den Primär- und Sekundärfollikeln synthetisiert. In antralen Follikeln ist es in geringerer Konzentration vorhanden, in den präovulatorischen Follikeln kaum noch (Andersen u. Bykov 2006).

Das Anti-Müller-Hormon reduziert die Empfindlichkeit der Granulosazellen gegenüber FSH und hemmt dadurch die Rekrutierung von Follikeln aus dem Pool der Primordialfollikel sowie die Selektion des dominanten Follikels. AMH bestimmt dadurch in entscheidendem Ausmaß den Follikelverbrauch (Pellatt et al. 2011).

Die Konzentration des Hormons ist unabhängig von einer Kontrazeption (Somunkiran et al. 2007) und zeigt sich während des Zyklus konstant (Wunder et al. 2008).

Eine Studie aus dem Jahr 2005 zeigte ebenso konstante Werte in der Schwangerschaft (La Marca et al. 2005). Aktuelle unveröffentlichte Ergebnisse aus unserer Gruppe zeigen jedoch ein uneinheitliches Bild, sodass der Verlauf des AMH in der Schwangerschaft als letztlich ungeklärt einzustufen ist.

Eine aktuelle Veröffentlichung aus dem Jahr 2012 bestätigt die Annahme der dosisabhängigen Verminderung des AMH nach einer Chemotherapie (García-Galiano et al. 2012). Es stellt einen wichtigen Marker zur Beurteilung der Stimulierbarkeit der Ovarien dar (Tolikas et al. 2011).

➤ **Eine Beurteilung der Schwangerschaftschancen sind aus dem AMH-Wert derzeit nicht abzuleiten; dies wird aber kontrovers diskutiert (Nakhuda et al. 2011; Yates et al. 2011).**

## 3.4 Follikulogenese

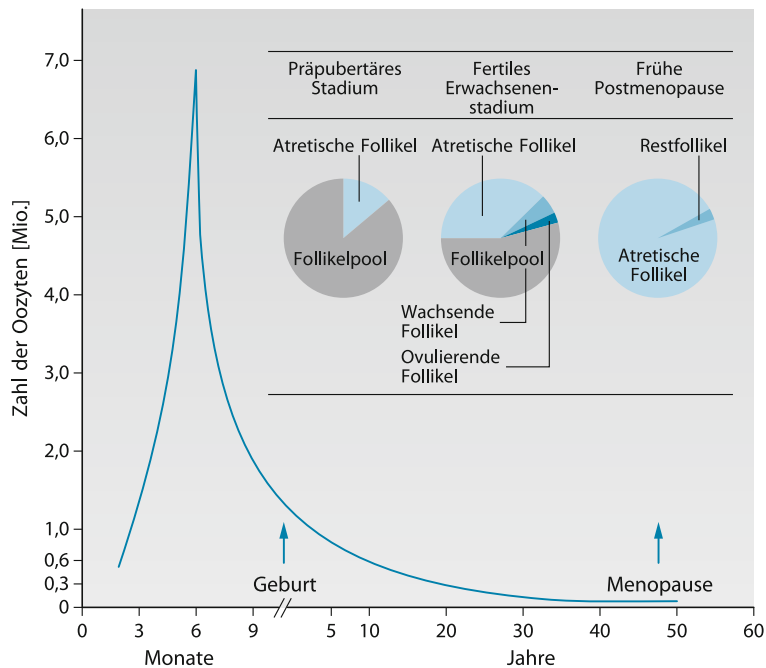
### 3.4.1 Follikelreifung

Das Ovar ist das zentrale Organ bei der Entwicklung und Reifung von Eizellen. Bereits im Mutterleib produzieren die Eierstöcke des ungeborenen weiblichen Fetus Follikel, deren Anzahl in der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) ein Maximum von etwa 6 Mio. erreicht und bis zur Pubertät auf ca. 400.000 Primordialfollikel abfällt (■ Abb. 3.5). Ab der 28. SSW steigt die Rate der Atresie, d. h. der Verlust von Oozyten durch anovulatorische Prozesse. Die Follikelreserve wird durch die Rate der Mitose sowie Atresie bestimmt, deren Erschöpfung das Ende der fruchtbaren Phase widerspiegelt. Dabei reifen nur ca. 300–400 der Follikel bis zur Ovulation heran, die meisten erreichen das Niveau nicht und degenerieren im Verlauf.

### 3.4.2 Oogenese

Oogonien sind prämeiotische Keimzellen, die nach multiplen Mitosen in den Meiosezyklus eintreten und damit zur meiotischen Oozyte werden. Die Keimzellen treten um die 8.–13. SSW in die Meiose ein. Die Meiose stellt eine 2-phasige Zellteilung dar, in der sich kurz vor der ersten Reifeteilung der Chromosomensatz verdoppelt. In der Prophase findet der Austausch von maternalen und paternalen Chromatidenbruchstücken zwischen den homologen Chromosomen statt, das sog. »crossing over«. Die Meiose arretiert in der letzten Phase der Prophase, dem sog. Diktyotänstadium, in dem die Oozyten bis zur Ovulation von Prägranulosazellen umgeben als Primordialfollikel verharren.

## 3.4 · Follikulogenese



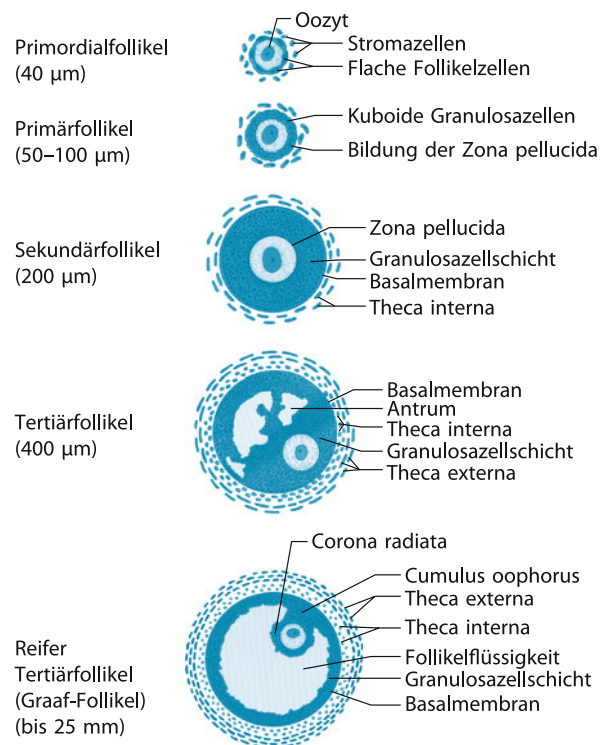
■ **Abb. 3.5** Altersabhängigkeit der Oozytenzahl im Ovar. Das normale Schicksal eines Follikels ist nicht die Ovulation, sondern die Atesie. Diese kann aus dem Ruhestadium oder aus der Wachstumsphase heraus stattfinden. (Aus Ludwig 2009)

➤ **Das Ovar unterliegt in seiner Funktion der Hypophyse. Ab dem Beginn der Pubertät bewirken FSH und LH zyklisch die Reifung der Follikel, die dabei verschiedene Phasen durchlaufen. Die Einteilung erfolgt in Primär-, Sekundär-, Tertiär- und schließlich Graaf-Follikel.**

### 3.4.3 Primordialfollikel

Primordialfollikel stellen die Ursprungfollikel dar, aus denen sich im Verlauf die weiteren Stadien eines Follikels entwickeln (■ Abb. 3.6). Sie bestehen aus Oozyten, die von einem flachen Saum aus Zölomepithelzellen umgeben sind. Die Rekrutierung der heranreifenden Follikel aus dem Pool der Primordialfollikel unterliegt zwei z. T. nebeneinander ablaufenden Prozessen. Zum einen besteht ein kontinuierliches Übertreten von Primordialfollikeln in heranreifende Follikel vom Anbeginn der Fetalperiode bis zur Erschöpfung der ovariellen Reserve (■ Abb. 3.5).

Des Weiteren werden durch die zyklusabhängige Stimulation Primordialfollikel zur weiteren Ausdifferenzierung induziert. Letztgenannte beginnt erst mit dem Eintritt in die Pubertät und unterliegt der zyklischen Wirkung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) (McGee u. Hsueh 2000). Das kontinuierliche Übertreten scheint durch ein komplexes System aktivierender und inhibieren-



■ **Abb. 3.6** Reifungsstadien eines Follikels. (Aus Ludwig 2009)

der Substanzen aus Oozyten, Stroma und somatischen Zellen gekennzeichnet zu sein (O'Brien et al. 2003).

Der Verlust von Oozyten durch nichtovulatorische Prozesse wird Atresie genannt und stellt den häufigsten Werdegang von Follikeln dar. Bereits bei der Geburt sind ca. 80% aller Follikel atretisch, zu Beginn der Pubertät sogar 95% (■ Abb. 3.5; Himmelstein-Braw et al. 1976). Verschiedene Hormone sowie Wachstumsfaktoren fördern (Androgene, GnRH, IL-6) oder reduzieren (hypophysäre Gonadotropine, Östrogene, IGF-1, EGF, TGF- $\alpha$ ) die Atresie (Matsuda-Minehata et al. 2006; Craig et al. 2007; Walters et al. 2008). Östrogen- sowie Gonadotropinentzug jeglicher Art beschleunigen den apoptotischen Prozess.

Die Gesamtheit der Primordialfollikel stellt die Ovarreserve dar. Das kontinuierliche Übertreten dieser unreifen Follikel zu weiteren Reifungsphasen entleert die Reserve im Laufe der Jahre. Etwa im 37. Lebensjahr ist eine kritische Zahl von etwa 25.000 verbleibenden Follikeln erreicht, woraufhin die Rate der in die Follikulogenese übertretenden Primordialfollikel kurzzeitig ansteigt und anschließend rapide abfällt bis zum Eintritt in die Menopause bei etwa 1000 verbleibenden Primordialfollikeln (Faddy u. Gosden 2007).

#### 3.4.4 Primärfollikel

Bei der Reifung zu Primärfollikeln verbreitern sich die Zölomepithelzellen, welche die Oocyte umgeben, sodass diese jetzt eine kubische bzw. hochprismatische Form einnehmen. Die Umwandlung von Primordial- zu Primärfollikel ist kausal nicht erklärt (McGee u. Hsueh 2000). Die Basalmembran ist deutlicher zu sehen. Zwischen Eizelle und Epithelzellen bildet sich ein Spalt, der von der späteren Zona pellucida ausgefüllt wird. Um die Oocyte herum verbleibt ein schmaler sog. perivitelliner Spalt (■ Abb. 3.6).

#### 3.4.5 Sekundärfollikel

Bei der Entwicklung zum Sekundärfollikel teilt sich das Follikel-epithel zu einer mehrschichtigen Zellschicht und wird durch die vermehrte lichtmikroskopisch sichtbare Granulierung Granulosazellschicht oder Stratum granulosum genannt. Es umgibt die Oocyte, die auf 120–150  $\mu\text{m}$  heranwächst und eine Basalmembran ausbildet (Knight u. Glister 2006). Zwischen beidem liegt die Zona pellucida, eine amorphe Substanz, die aus den Glykoproteinen ZP1, ZP2 und ZP3 besteht. Sie wird vermutlich sowohl von der Oocyte als auch von dem Follikel-epithel synthetisiert. Die genaue Funktion der Substanz ist nicht bekannt. Es

werden bei Mutationen in den Proteinen Zusammenhänge mit Infertilität und Kanzerogenese vermutet (Plaza et al. 2010).

Ab dem Sekundärfollikel bildet sich um das Follikel-epithel herum eine Schicht von Stromazellen, die Theca folliculi (Knight u. Glister 2006). Die Zellen unterscheiden sich histologisch von den weiteren Stromazellen und bilden eine gefäßreiche innere und eine gefäßarme äußere Schicht. Dadurch ist der Follikel ab dem späten Sekundärstadium vaskularisiert, wodurch die gonadotropen Hormone verstärkt Einfluss auf die Follikelreifung nehmen. Ebenso werden die folliculären Zellen dadurch mit Substraten für die Steroidsynthese versorgt, wodurch die ausgeprägte Syntheseleistung in der Lutealphase gewährleistet ist.

Ab dem späten Sekundärstadium spricht man von antralen Follikeln, da sie durch die Ausbildung eines Hohlraums (Antrum) gekennzeichnet sind. Das Antrum ist eine flüssigkeitsgefüllte Struktur, die in voller Reife des Graaf-Follikels eine Größe von bis zu 2,5 cm erreichen kann. Dabei teilen sich die Granulosazellen auf. Ein Saum umgibt die gesamte Follikelhöhle. Ein weiterer, der Cumulus oophorus, legt sich um die Eizelle und die Zona pellucida.

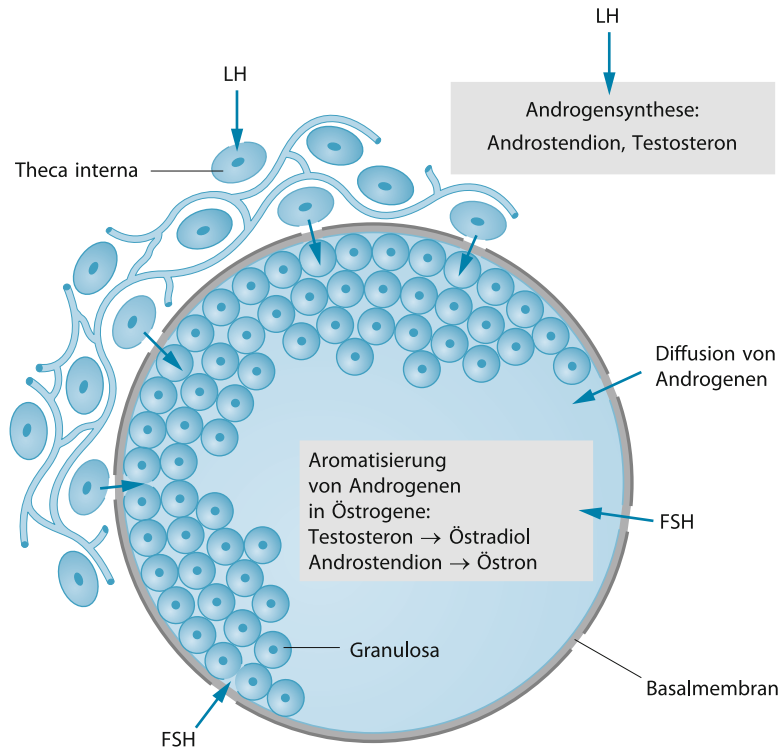
#### 3.4.6 Tertiärfollikel

Die Vaskularisierung der Thekazellschicht nimmt weiter zu, sodass die Oocyte kontinuierlich mit der Granulosazellschicht bis zu einer Größe von 400  $\mu\text{m}$  heranwächst (Oktem u. Urman 2010). In jedem Ovar reifen pro Zyklus 3–11 antrale Follikel heran. Sie haben eine Größe von 2–5 mm. Aus ihnen geht der präovulatorische Graaf-Follikel hervor. Dieser zeichnet sich durch ein rascheres Wachstum aus und erreicht eine Größe von 8,5–14 mm zwischen dem 5. und 12. Zyklustag.

Jeder Follikel enthält eine Eizelle, die umgeben ist von einer inneren Schicht aus Granulosa- und einer äußeren Schicht aus Thekazellen (■ Abb. 3.7). Aus den herangereiften Follikeln in einem Zyklus setzt der dominante Follikel die Eizelle im Rahmen der Ovulation frei. Die zurückbleibenden Granulosa- und Thekazellen werden zum Corpus luteum umgewandelt und produzieren die nötigen Steroide zur Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft.

#### 3.4.7 Endokrine Funktion der Follikel

Die Entwicklung vom Primär- zum Sekundärfollikel kann beim Menschen bis zu Monate andauern und scheint von Gonadotropinen unabhängig zu sein (Oktem u. Oktay 2008). Erst ab dem frühen Sekundärstadium sind auf den Follikeln FSH-Rezeptoren nachweisbar. In den weiteren



■ **Abb. 3.7** Arbeitsteilung zwischen Theka- und Granulosazellschicht des reifen Follikels. Die LH-abhängige Androgensynthese und -sekretion erfolgen in der Thekazellschicht. Nach Diffusion durch die Basalmembran findet die Aromatisierung der Androgene in Östrogene fast ausschließlich in den Granulosazellen statt, deren Aromataseaktivität FSH-abhängig ist. (Aus Ludwig 2009)

Stadien interagiert das FSH mit anderen Mediatoren des Ovars, die von den Granulosazellen, Thekazellen und Oozyten freigesetzt werden (Oktem u. Urman 2010).

Das Wachstum von präantralen und frühen Antralfollikeln ist gekennzeichnet durch hochregulierte LH- und FSH-Rezeptoren und vermehrte Aromataseaktivität zur Umwandlung von Androgenen zu Östrogen bedingt durch die Mediatoren Activin-A und TGF- $\beta$ . Die Thekazellschicht synthetisiert unter dem Einfluss von LH vermehrt Androgene, die durch die Basalmembran zu der Granulosazellschicht diffundieren. Dort werden sie mit Hilfe der Aromatase, die durch FSH hochreguliert wird, zu Östrogenen umgewandelt. Es entsteht in dem Follikel ein Gleichgewicht zwischen Androgenen und Östrogenen.

Die Stimulation durch FSH ist die Voraussetzung für die Aromataseaktivität und damit für das hormonelle Gleichgewicht im Tertiärfollikel. Die unreiferen Primär- und Sekundärfollikel bilden aufgrund des geringeren Ansprechens auf FSH keine Aromatase. Es kommt in diesen Follikeln zu einem Androgenüberschuss mit konsekutiver Atresie der Follikel.

Die Stimulation durch FSH erfolgt in wellenförmigen Schüben. Es kommt in einem Zyklus zu mehrfachem Auftreten von an Größe zunehmenden Follikeln (Baerwald et al. 2003).

➤ **Die meisten Schübe enden anovulatorisch, bis letztendlich eine sog. »major wave« zur Ovulation führt. Damit ist die lange gültige Theorie, dass es in einem Zyklus nur die einmalige Stimulation gibt, die zur Ovulation führen, widerlegt.**

Um den 7. Zyklustag erfolgt die Selektion des zur Ovulation bestimmten, dominanten Follikels. Der Mechanismus dieses Geschehens ist nicht bekannt. Es kommt ab diesem Zeitpunkt durch die Zunahme der Aromataseaktivität in den Granulosazellen zu einem kontinuierlichen Anstieg der Östradiolkonzentration im Blut.

Neben Östrogen wird durch den dominanten Follikel Inhibin B synthetisiert. Dieses bewirkt einen Abfall der FSH-Serumspiegel bei ansteigender Androgensekretion. Das entstehende Milieu mit hohem Östradiolspiegel bei niedrigem FSH wird während der präovulatorischen Phase benötigt. Durch den Einfluss des Östrogens auf die Hypophyse nimmt die LH-Sekretion zu. LH induziert wiederum die Thekazellschicht zu nochmals verstärkter Androgensynthese und -sekretion.

In dem präovulatorischen Stadium erreicht die Östrogenkonzentration den Schwellenwert von 150 pg/ml (über 36 h) und löst die ovulatorische LH-Sekretion aus. Zum gleichen Zeitpunkt setzt die Progesteronsynthese bereits

ein, wodurch es simultan zum LH-Anstieg zu einem erneuten Anstieg des FSH kommt. Dies fördert im Corpus luteum die Bildung von LH-Rezeptoren und bereitet es dadurch auf seine Funktion in der Lutealphase vor.

### 3.5 Ovulation

#### 3.5.1 Endokrine Regulation

Die Ovulation stellt die Freisetzung der reifen Eizelle aus einem präovulatorischen Follikel dar. Die stetig ansteigende Östrogenkonzentration – durch vermehrte Androgensekretion in den Thekazellen und zunehmende Aromataseaktivität in den Granulosazellen – prägt die erste Hälfte des Zyklus. Ab einem Schwellenwert von 150 pg/ml über einen Zeitraum von 36 h in der späten Follikelphase setzt der Hypothalamus Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH) frei, das in der Hypophyse die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) induziert (Christian u. Moenter 2010). Der LH-Gipfel im Blut und damit die Wirkung des Hormons dauert etwa 48 h. Bei zu kurzer oder zu schwacher LH-Exposition kommt es zwar zur Meiose und Luteinisierung, jedoch nicht zur Ruptur des Follikels. Somit findet weder ein eigentlicher Eisprung noch die Ausbildung eines Corpus luteum statt.

#### 3.5.2 Pathophysiologie

Der präovulatorische Follikel unterliegt weiteren Veränderungen, die die Granulosa- sowie Thekazellen und die Oozyte betreffen. Der Follikel vergrößert sich bis auf 25 mm und liegt dicht unter der Oberfläche des Ovars. Die Wand des Ovars wölbt sich an dieser Stelle hervor. Sie wird jedoch nicht durch mechanische Faktoren, wie etwa erhöhten intrafollikulären Druck, zur Ruptur gebracht. Diverse Substanzen bewirken kombiniert Thrombosen, Ischämien und Nekrosen und dauern dadurch die oberflächlichste Schicht des Ovars an (Markosyan u. Duffy 2009; Murdoch et al. 2010; Ohnishi et al. 2005). Zu ihnen zählen Plasmin, Kollagenasen und Proteinasen.

Der Anstieg von LH wirkt in dem ovulatorischen Follikel über einen cAMP- oder Phospholipase-C $\beta$ 3-abhängigen Mechanismus (Donadeu et al. 2011; Duffy 2011). Zum einen bewirkt es eine Hemmung der Oozytenmaturationsinhibitors, der seit dem Arrest der Oozyte im Diktyotänstadium die weitere Kernreifung hemmt (Channing et al. 1980). Die Meiose wird nach Hemmung des Inhibitors fortgesetzt (s. unten). Darüber hinaus initiiert die Stimulation via cAMP die Synthese von Prostaglandinen in den Granulosazellen (Duffy 2011).

Die Prostaglandine bewirken gemeinsam mit Gonadotropinen und Progesteron die Freisetzung und Aktivierung des Plasminogenaktivators aus den oberflächlichen Ovar-epithelien. Über eine enzymatische Kaskade wird Plasmin gebildet, das selbst eine proteolytische Wirkung besitzt, zur Aktivierung von Kollagenasen führt und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) freisetzt. Außerdem induziert LH die Synthese des Proteohormons Relaxin, das ebenfalls kollagenolytisch wirkt (Hwang et al. 1996).

Zusätzlich zu der Gesamtheit der oben genannten Substanzen, die die Wand des Ovars andauern, werden im Bereich der Follikelbasis Kontraktionen ausgelöst. Durch verschiedene Mediatoren, u. a. Endothelin-2 und Prostaglandinen, ausgelöst, unterstützen sie die Ovulation (Ko et al. 2006; Murdoch et al. 2010).

Die freigesetzte Oozyte wird vom Fimbrientrichter aufgenommen und Richtung Uterus transportiert.

#### 3.5.3 Kernreifung der Oozyte

Die im Diktyotän arretierte erste meiotische Teilung der Eizelle setzt sich im Rahmen der Ovulation fort (■ Tab. 3.1). Wie bereits erwähnt, hemmt LH den Ovulationsinhibitor, der von den Granulosazellen sezerniert wird. Nach Aufhebung der inhibitorischen Wirkung kann die meiotische Teilung nun fortgesetzt werden. Morphologisch sichtbar wird dies ca. 20–24 h nach Beginn der Reifung durch Auflösen der Kernmembran im Stadium der Diakinese, dem sog. »germinal vesicle breakdown«. Germinalvesikel wird der in der Prophase I vergrößerte Zellkern der Oozyte genannt. Er wird nach Auflösung der Kernmembran nach peripher verlagert, das Chromatin kondensiert.

Nach etwa 32 h ist die Metaphase I erreicht. Der 1. Polkörper wird nach 36 h ausgestoßen, womit die erste meiotische Reifeteilung mit der Anaphase I abgeschlossen ist. Die zweite meiotische Reifeteilung schließt sich nahtlos an. Die Oozyte verharrt bis zur Fertilisierung in der Metaphase II.

Die Meiose der Oozyte führt nur zu einer einzigen funktionsfähigen Oozyte und nicht, wie bei den Spermatozoen, zu 4 Gameten. Es entstehen so die Polkörperchen, die jeweils das nicht in der Oozyte enthaltene genetische Material enthalten. Sie können im Rahmen der IVF/ICSI zur genetischen Diagnostik herangezogen werden, um Fehlverteilungen des Chromosomensatzes oder Translokationen festzustellen noch vor der Verschmelzung des mütterlichen und väterlichen Erbguts.



■ **Tab. 3.1** Phasen der ersten meiotischen Reifeteilung

Bezeichnung	Abläufe	Dauer
Prophase I	<i>Entdifferenzierung der Zelle, Sichtbarwerden der Chromosomen durch Kondensationsvorgänge, Crossing-over, Austausch genetischen Materials</i>	Wochen bis Jahre
Leptotän	Chromosomen werden als längliche Fäden sichtbar	
Zygotän	Paarung der homologen Chromosomen mit jeweils 2 Chromatiden, durch Längsspaltung Tetradenbildung	
Pachytän	Austausch von Chromosomenteilen durch Chiasmabildung (Überkreuzung homologer Chromosomenteiler) = Crossing-over	
Diplotän	Chiasmabildung	
Diktyotän	Sonderstadium des Diplotäns: Verweilstadium der Oozyte bis zur Ovulation, Ausbildung des Geminalvesikels als besonderer Kernstruktur	
Diakinese	<i>Auflösen der Kernmembran, Bildung der Teilungsspindel, Organisation der Mikrotubuli</i>	
Metaphase I	Kernmembran und Nucleoli sind verschwunden, Chromosomen lagern sich in der Äquatorialebene an, Beginn der Zytokinese (Trennung in 2 Zellen)	ca. 3–4 h
Anaphase I	Trennung der homologen Chromosomen und Ausstoßen des 1. Polkörperchens	ca. 3 h

### 3.6 Lutealphase

Nach Ruptur des Follikels mit Ausstoßen der Oozyte wandeln sich die verbleibenden Theka- und Granulosazellen zum Corpus luteum um. Das Corpus luteum wird in jedem Zyklus neu gebildet und ist somit jeweils einzigartig.

Bereits präovulatorisch bilden die Granulosazellen nach Stimulation durch das luteinisierende Hormon (LH) zunehmend Steroide. Nach Umwandlung zum Corpus luteum steht die Progesteronsynthese im Vordergrund. Es werden 10- bis 20-fach größere Mengen als Östradiol gebildet. Neben diesen beiden Hormonen werden vom Corpus luteum Androgene sowie Inhibin, Oxytocin, Relaxin und andere Peptide synthetisiert (Maseelall et al. 2009; Shirasuna et al. 2007).

Die Progesteronsynthese steigt in den ersten Tagen nach Ovulation als Folge der Luteinisierung der Granulosazellen wie auch der Sekretion aus Thekaluteinzellen rasch an. Letztere differenzieren sich aus Thekazellen und umliegendem Bindegewebe. Vor allem durch Progesteron, aber auch Östradiol kommt es zentral zu einer vermehrten Bildung von  $\beta$ -Endorphin und damit zu einer Verlangsamung des GnRH-Pulsgenerators auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene. Direkt an der Hypophyse hemmt Progesteron die Bildung von Östradiolrezeptoren, sodass die östradiolinduzierte Bildung größerer LH-Mengen unterdrückt wird.

Die Progesteronspiegel in der ersten Hälfte der Lutealphase variieren kaum, wohingegen sich in der zweiten Hälfte deutliche Schwankungen zeigen. Dies ist v. a. für die

Beurteilung von Progesteronwerten in Hinblick auf die Corpus-luteum-Funktion von Bedeutung.

Das Corpus luteum gibt nach 12–14 Tagen seine Funktion auf, es sei denn, es wird durch die Stimulation durch LH oder humanes Choriongonadotropin (HCG) während oder nach der Implantation der Frucht erhalten. Wodurch bei Abwesenheit von LH oder HCG die Luteolyse ausgelöst wird, ist noch immer ungeklärt. Es werden Einflüsse von Prostaglandinen, Oxytocin und Zytokinen sowie apoptotische Abläufe diskutiert (Karsch u. Sutton 1976; Khan-Dawood et al. 1995; Bulling et al. 2000).

4–5 Tage nach Abwesenheit von LH bildet sich das Corpus luteum zurück, wohingegen eine einmalige Injektion von HCG das Corpus für 14 Tage erhält, vermutlich bedingt durch längere Plasmaüberlebenszeit und längere Wirkung an der Plasmamembran luteinierter Zellen. Für die Aufrechterhaltung des endokrinen Organs ist die pulsatile Stimulation durch LH nötig. Ein vermindertes Ansprechen des Corpus luteum am Zyklusende kann ebenso dessen Funktionsverlust induzieren (Stouffer 1996; Duffy et al. 1999; Zeleznik 1998).

#### Literatur

- Adams TE, Norman RL, Spies HG (1981) Gonadotropin-releasing hormone receptor binding and pituitary responsiveness in estradiol-primed monkeys. *Science* 18; 213 (4514): 1388–1390
- Andersen CY, Byskov AG (2006) Estradiol and regulation of anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (10): 4064–4069

- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA (2003) A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 80 (1):116–122
- Brown GM (1992) Day-night rhythm disturbance, pineal function and human disease. *Horm Res* 37 Suppl 3: 105–111. Review. PubMed PMID: 1427635
- Buller A, Berg FD, Berg U, Duffy DM, Stouffer RL, Ojeda SR, Gratzl M, Mayerhofer A (2000) Identification of an ovarian voltage-activated Na<sup>+</sup>-channel type: hints to involvement in luteolysis. *Mol Endocrinol* 14 (7): 1064–1074
- Burger HG (1993) Evidence for a negative feedback role of inhibin in follicle stimulating hormone regulation in women. *Hum Reprod* 8 Suppl 2: 129–132
- Carmel PD, Araki S, Ferin M (1976) Prolonged stalk portal blood collection in rhesus monkeys: pulsatile release of gonadotrophin releasing hormone (GnRH). *Endocrinology* 99: 243
- Cagnacci A, Paoletti AM, Soldani R, Orrù M, Maschio E, Melis GB (1995) Melatonin enhances the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone responses to gonadotropin-releasing hormone in the follicular, but not in the luteal, menstrual phase. *J Clin Endocrinol Metab* 80 (4): 1095–1099
- Cagnacci A, Soldani R, Yen SS (1995) Exogenous melatonin enhances luteinizing hormone levels of women in the follicular but not in the luteal menstrual phase. *Fertil Steril* 63 (5): 996–999
- Channing CP, Schaerf FW, Anderson LD, Tsafiri A (1980) Ovarian follicular and luteal physiology. *Int Rev Physiol* 22: 117–201
- Christian CA, Moenter SM (2010) The neurobiology of preovulatory and estradiol-induced gonadotropin-releasing hormone surges. *Endocr Rev* 31 (4): 544–577 [Epub 2010 Mar 17]
- Clark IJ (1995) The preovulatory LH surge – a case of a neuroendocrine switch. *Trends Endocrinol* 6: 241
- Craig J, Orisaka M, Wang H, Orisaka S, Thompson W, Zhu C, Kotsuji F, Tsang BK (2007) Gonadotropin and intra-ovarian signals regulating follicle development and atresia: the delicate balance between life and death. *Front Biosci* 1; 12: 3628–3639
- de Graaf R (1672) [in *JAMA* 1966; 195 (4): 324. doi: 10.1001/jama.1966.03100040130050]
- Dodé C, Hardelin JP (2004) Kallmann syndrome: fibroblast growth factor signaling insufficiency? *J Mol Med (Berlin)* 82 (11): 725–734
- Döderlein G (1985) Aufbau des weiblichen Genitaltraktes. In: Krebs D, Schwalm H, Wulf KH, Schmidt-Matthiessen H (Hrsg) *Reproduktion, Störungen in der Frühgravidität*, Bd 3 Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Urban & Schwarzenberg, München
- Donadeu FX, Esteves CL, Doyle LK, Walker CA, Schauer SN, Diaz CA (2011) Phospholipase C $\beta$  mediates LH-induced granulosa cell differentiation. *Endocrinology* 152 (7): 2857–2869
- Duffy DM (2011) Prostaglandin dehydrogenase (PGDH) in granulosa cells of primate periovulatory follicles is regulated by the ovulatory gonadotropin surge via multiple G proteins. *Mol Cell Endocrinol* 2011 20; 333 (2): 119–126 [Epub 2010 Dec 16]
- Duffy DM, Stewart DR, Stouffer RL (1999) Titrating luteinizing hormone replacement to sustain the structure and function of the corpus luteum after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment in rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1): 342–349
- Faddy M, Gosden R (2007) Numbers of ovarian follicles and testing germ line renewal in the postnatal ovary: facts and fallacies. *Cell Cycle* 6 (15): 1951–1952
- García-Galiano D, Pinilla L, Tena-Sempere M (2012) Sex steroids and the control of the kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions. *J Neuroendocrinol* 24 (1): 22–33
- Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, Vance A, Ginsberg JP (2012) Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril* 97 (1): 134–140.e1
- Himmelstein-Braw R, Byskov AG, Peters H, Faber M (1976) Follicular atresia in the infant human ovary. *J Reprod Fertil* 46 (1): 55–59
- Hwang JJ, Lin SW, Teng CH, Ke FC, Lee MT (1996) Relaxin modulates the ovulatory process and increases secretion of different gelatinases from granulosa and theca-interstitial cells in rats. *Biol Reprod* 55 (6): 1276–1283
- Jayasena CN, Nijher GM, Abbara A, Murphy KG, Lim A, Patel D, Mehta A, Todd C, Donaldson M, Trew GH, Ghatei MA, Bloom SR, Dhillon WS (2010) Twice-weekly administration of kisspeptin-54 for 8 weeks stimulates release of reproductive hormones in women with hypothalamic amenorrhea. *Clin Pharmacol Ther* 88 (6): 840–847
- Kalra SP (1993) Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone releasing hormone discharge. *Endocr Rev* 14 (5): 507–538
- Karsch FJ, Sutton GP (1976) An intra-ovarian site for the luteolytic action of estrogen in the rhesus monkey. *Endocrinology* 98 (3): 553–561
- Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GM, Cox LW, Seamark RF, Matthews CD, Young GB, Baird DT (1981) Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 88 (2): 81–90
- Khan-Dawood FS, Yang J, Anwer K, Dawood MY (1995) Bioactive oxytocin in human and baboon corpora lutea. *J Endocrinol* 47 (3): 525–532
- Knight PG, Glistler C (2006) TGF- $\beta$  superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 132 (2): 191–206
- Ko C, Gieske MC, Al-Alem L, Hahn Y, Su W, Gong MC, Iglarz M, Koo Y (2006) Endothelin-2 in ovarian follicle rupture. *Endocrinology* 147 (4): 1770–1779
- Kol S, Adashi EY (1995) Intraovarian factors regulating ovarian function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 7 (3): 209–213
- Koob GF, Le Brun C, Martinez JL Jr et al. (1985) Use of arginine vasopressin antagonists in elucidating the mechanism of action for behavioral effects of arginine vasopressin. In: Schrier RW (ed) *Vasopressin*. Raven, New York
- La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V, Volpe A (2005) Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod* 20 (6): 1569–1572
- Ludwig M (2009) Regulation der Ovarfunktion. In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O (Hrsg) (2009) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, Kap. 5, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O (Hrsg) (2009) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Ludwig M et al. (2007) Sexuelle Differenzierung und Entwicklung. In: Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Weiss, Schultze-Mosgau A (Hrsg) *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Ludwig KS (1969) Normale Entwicklung und Entwicklungsstörung des weiblichen Genitale. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomson K, Zander J (Hrsg) *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Bd I. Thieme, Stuttgart New York
- Markosyan N, Duffy DM (2009) Prostaglandin E2 acts via multiple receptors to regulate plasminogen-dependent proteolysis in the primate periovulatory follicle. *Endocrinology* 150 (1): 435–444
- Marut EL, Williams RF, Cowan BD, Lynch A, Lerner SP, Hodgen GD (1981) Pulsatile pituitary gonadotropin secretion during maturation of the dominant follicle in monkeys: estrogen positive feedback enhances the biological activity of LH. *Endocrinology* 109 (6): 2270–2272

- Maseelall PB, Seungdamrong A, Weiss G, Wojtczuk AS, Donnelly R, Stouffer RL, Goldsmith LT (2009) Expression of LGR7 in the primate corpus luteum implicates the corpus luteum as a relaxin target organ. *Ann N Y Acad Sci* 1160: 147–151
- Matsuda-Minehata F, Inoue N, Goto Y, Manabe N (2006) The regulation of ovarian granulosa cell death by pro- and anti-apoptotic molecules. *J Reprod Dev* 52 (6): 695–705
- McGee EA, Hsueh AJ (2000) Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 21 (2): 200–214
- Mukhopadhyay AK, Leidenberger FA, Lichtenberg V (1979) A comparison of bioactivity and immunoactivity of luteinizing hormone stored in and released in vitro from pituitary glands of rats under various gonadal states. *Endocrinology* 104 (4): 925–931
- Murdoch WJ, Murphy CJ, Van Kirk EA, Shen Y (2010) Mechanisms and pathobiology of ovulation. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2010; 67: 189–201
- Nakhuda GS, Douglas NC, Thornton MH, Guarnaccia MM, Lobo R, Sauer MV (2011) Anti-Müllerian hormone testing is useful for individualization of stimulation Protocols in oocyte donors. *Reprod Biomed Online* 22 Suppl 1: S88–93
- Neill JD, Patton JM, Dailey RA, Tsou RC, Tindall GT (1977) Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in pituitary stalk blood of rhesus monkeys: relationship to level of LH release. *Endocrinology* 101 (2): 430–434
- Norman RL, Gliessman P, Lindstrom SA, Hill J, Spies HG (1982) Reinitiation of ovulatory cycles in pituitary stalk-sectioned rhesus monkeys: evidence for a specific hypothalamic message for the preovulatory release of luteinizing hormone. *Endocrinology* 111 (6): 1874–1882
- O'Brien MJ, Pendola JK, Eppig JJ (2003) A revised protocol for in vitro development of mouse oocytes from primordial follicles dramatically improves their developmental competence. *Biol Reprod* 68 (5): 1682–1686 [Epub 2002 Dec 11]
- Ohnishi J, Ohnishi E, Shibuya H, Takahashi T (2005) Functions for proteinases in the ovulatory process. *Biochim Biophys Acta* 1751 (1): 95–109
- Oktem O, Oktay K (2008) The ovary: anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci* 1127: 1–9
- Oktem O, Urman B (2010) Understanding follicle growth in vivo. *Hum Reprod* 25 (12): 2944–2954
- Pellatt L, Rice S, Dilaver N, Heshri A, Galea R, Brincat M, Brown K, Simpson ER, Mason ND (2011) Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertil Steril* 96 (5): 1246–1251.e1
- Pinilla L, Seoane LM, Gonzalez L, Carro E, Aguilar E, Casanueva FF, Dieguez C (1999) Regulation of serum leptin levels by gonadal function in rats. *Eur J Endocrinol* 140 (5): 468–473
- Plaza S, Chanut-Delalande H, Fernandes I, Wassarman PM, Payre F (2010) From A to Z: apical structures and zona pellucida-domain proteins. *Trends Cell Biol* 20 (9): 524–532
- Raciborski (1875) [zit. in Albrecht A (1936) *Periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit.* Arch Gynaekol Obst 161 (1): 23–51]
- Robertson DM, Klein R, de Vos FL, McLachlan RI, Wettenhall RE, Hearn MT, Burger HG, de Kretser DM (1987) The isolation of polypeptides with FSH suppressing activity from bovine follicular fluid which are structurally different to inhibin. *Biochem Biophys Res Commun* 149 (2): 744–749
- Rossmannith WG (1991) Zirkadiane und ultradiane Rhythmen in der Gonadotropinsekretion: Regulationen durch ovarielle Steroide. *Geburtsh Frauenheilkd* 51: 585
- Rossmannith WG, Lauritzen C (1991) The luteinizing hormone pulsatile secretion: diurnal excursions in normally cycling and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 5 (4): 249–265
- Rossmannith WG, Wirth U (1993) Einflüsse des Schlafes auf die Gonadotropinsekretion. *Geburtsh Frauenheilkd* 53: 735
- Sahu A, Crowley WR, Kalra SP (1994) Hypothalamic neuropeptide-Y gene expression increases before the onset of the ovarian steroid-induced luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 134 (3): 1018–1022
- Shirasuna K, Shimizu T, Hayashi KG, Nagai K, Matsui M, Miyamoto A (2007) Positive association, in local release, of luteal oxytocin with endothelin 1 and prostaglandin F2alpha during spontaneous luteolysis in the cow: a possible intermediary role for luteolytic cascade within the corpus luteum. *Biol Reprod* 76 (6): 965–970
- Shoham Z, Schacter M, Loumaye E, Weissman A, MacNamee M, Inslar V (1995) The luteinizing hormone surge--the final stage in ovulation induction: modern aspects of ovulation triggering. *Fertil Steril* 64 (2): 237–251
- Somunkiran A, Yavuz T, Yucel O, Ozdemir I (2007) Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 134 (2): 196–201
- Speroff L, Glass RH, Kase NG (1984) *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 3rd edn. Williams & Wilkins, Baltimore London
- Stouffer RL (1996) Corpus luteum formation and demise. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds) *Reproductive endocrinology, surgery, and technology.* Lippincott-Raven, New York, pp 263–263
- Strowitzki T (2009) Entwicklung und Funktion der weiblichen Fortpflanzungsorgane. In: Leidenberger, Strowitzki, Ortman (Hrsg) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Tolikas A, Tsakos E, Gerou S, Prapas Y, Loufopoulos A (2011) Anti-Müllerian hormone (AMH) levels in serum and follicular fluid as predictors of ovarian response in stimulated (IVF and ICSI) cycles. *Hum Fertil (Cambridge)* 14 (4): 246–253
- van Ijzendoorn MH, Huffmeijer R, Alink LR, Bakermans-Kranenburg MJ, Tops M (2011) the impact of oxytocin administration on charitable donating is moderated by experiences of parental love-withdrawal. *Front Psychol* 2: 258
- Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ (2008) Androgen actions and the ovary. *Biol Reprod* 78 (3): 380–389 [Epub 2007 Nov 14] Review
- Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ (2008) Androgen actions and the ovary. *Biol Reprod* 78 (3): 380–389
- Wildt L, Marshall G, Knobil E (1980) Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey. *Science* 207 (4437): 1373–1375
- Wilhelm D, Koopman P (2006) The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. *Nat Rev Genet* 7 (8): 620–631
- Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhäuser MH (2008) Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril* 89 (4): 927–933
- Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, Nardo LG (2011) Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod* 26 (9): 2353–2362
- Ying SY (1988) Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 9: 267
- Zeleznik AJ (1998) In vivo responses of the primate corpus luteum to luteinizing hormone and chorionic gonadotropin. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (18): 11002–11007

# Schilddrüsenfunktionsstörungen

*C. Bullmann*

- 4.1 Einleitung und Definition – 38**
- 4.2 Physiologische Veränderungen der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft – 38**
- 4.3 Schilddrüsenunterfunktion – Hypothyreose – 38**
  - 4.3.1 Symptome und Diagnose – 39
  - 4.3.2 Therapie der Hypothyreose bei Kinderwunsch und Schwangerschaft – 40
- 4.4 Schilddrüsenüberfunktion – Hyperthyreose – 41**
  - 4.4.1 Symptome und Diagnose – 42
  - 4.4.2 Therapie der Hyperthyreose – 42
  - 4.4.3 Besonderheiten der Therapie bei Kinderwunsch und Schwangerschaft – 43
- 4.5 Jodsupplementierung in der Schwangerschaft – 44**
- 4.6 Zusammenfassung – 44**
  - Literatur – 44**

## 4.1 Einleitung und Definition

Die Schilddrüsenfunktion beeinflusst die Fertilität. Bekannt sind die Effekte des Thyroxins auf das LH, das Prolaktin und die Höhe des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG). Zusätzliche direkte Effekte auf die ovulatorische Funktion werden aufgrund von vorhandenen T3-Rezeptoren am Ovar vermutet (Poppe et al. 2008). Schilddrüsenfunktionsstörungen sind bei Frauen in fertilem Alter mit 2–4% häufig (Wang u. 1997). Die Abklärung und Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen haben in der Reproduktionsmedizin deshalb ihren festen Platz.

Die Schilddrüse ist verantwortlich für die Produktion der Schilddrüsenhormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Thyroxin). Notwendiger Baustein für die Produktion von Schilddrüsenhormonen ist Jodid. An der Zielzelle wirksam ist das nicht gebundene, freie T3 (fT3), welches eine relativ kurze Halbwertszeit aufweist. T4 ist das Prohormon für das T3 mit einer Halbwertszeit von etwa 8 Tagen. Aufgrund der längeren Halbwertszeit ist es auch die bessere Substitutionsform. Beide Hormone werden heute als freie Hormone gemessen (fT3 und fT4). Die Produktion der Schilddrüsenhormone unterliegt dem hypothalamisch-hypophysären Regelkreis aus TRH und TSH (Abb. 4.1).

Es wird zwischen latenten/subklinischen und manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen unterschieden. Als latente Funktionsstörung bezeichnet man eine ausschließliche Veränderung des TSH-Spiegels. Bei manifesten Funktionsstörungen sind zusätzlich auch Veränderungen der freien Schilddrüsenhormone (fT3 und fT4) auffällig. Dies setzt voraus, dass die empfindlichen Stellgrößen Hypophyse und Hypothalamus gesund sind (Abb. 4.1).

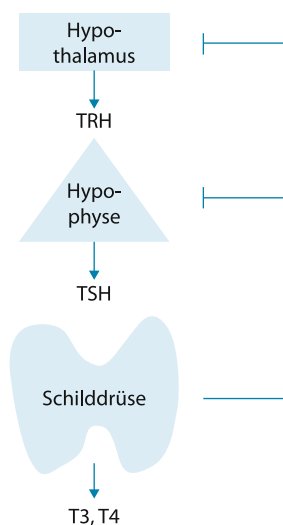


Abb. 4.1 Regulation der Schilddrüsenhormonsekretion

## 4.2 Physiologische Veränderungen der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft

Im Rahmen einer Schwangerschaft kommt es zu mehreren Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel. Nur weniger als 1% der Schilddrüsenhormone liegen in der ungebundenen Form als freies T3 und T4 vor. Das entscheidende Bindungsprotein ist das thyroxinbindende Globulin (TBG). Während einer Schwangerschaft verdoppelt sich das TBG, sodass mehr T4 gebunden werden kann.

Zusätzlich kommt es durch die schwangerschaftsbedingte Zunahme des renalen Blutflusses zu einer vermehrten Jod-Clearance. Dabei ist gleichzeitig der periphere Metabolismus der Schilddrüsenhormone durch die placentare Aktivität der Dejodothyronin-Dejodinase verändert (Poppe et al. 2008). Und nicht zuletzt kommt es durch die strukturelle Ähnlichkeit des Schwangerschaftshormons HCG mit dem TSH im 1. Trimenon und/oder bei Vorliegen einer Geminigravidität zu einer Stimulation des TSH-Rezeptors an der Schilddrüse und damit zu einem Anstieg der freien Schilddrüsenhormone innerhalb des Referenzbereichs. Konsekutiv fällt der TSH-Spiegel in der Frühschwangerschaft ab (Abb. 4.2).

Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft kommt es bis zur Entbindung dann zu einem langsamen Anstieg des TSH bei gleichzeitigem Abfall des fT4 (Glinioer 1997; Chan u. Mandel 2007). Diese physiologischen Mechanismen, die den notwendigen Thyroxinmehrbedarf in der Schwangerschaft ausgleichen, funktionieren nur in einer gesunden Schilddrüse.

Die Schilddrüsenhormone gehen in nur geringer Menge diaplazentar auf das Kind über. Ab der 12. Schwangerschaftswoche ist der Fetus zur eigenständigen Produktion von Schilddrüsenhormonen fähig. Jodid, Schilddrüsenantikörper, aber auch Thyreostatika hingegen werden sehr gut diaplazentar übertragen (Abalovich et al. 2007).

## 4.3 Schilddrüsenunterfunktion – Hypothyreose

Häufigste Ursache einer latenten oder manifesten Hypothyreose ist im jungen Alter eine Autoimmunthyreoiditis (AIT), auch Hashimoto-Thyreoiditis genannt. Weitere Ursache kann eine ablativische Schilddrüsenbehandlung (Operation oder Radiojodtherapie) sein. Die Überdosierung von Thyreostatika sollte ursächlich nur ein passageres Problem sein. Seltene Ursachen sind eine Fehlanlage der Schilddrüse, schwerer Jodmangel (in Deutschland nicht mehr relevant) oder eine Störung der Hormonsynthese.