

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Mainzer Endokrinologietage 2006, 23.-25. März 2006

(Abstracts)

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2006; 3 (3), 175-190

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



MAINZER ENDOKRINOLOGIETAGE 2006

EIN INTERNATIONALES UPDATE IN GYNÄKOLOGISCHER
ENDOKRINOLOGIE UND REPRODUKTIONSMEDIZIN

23.–25. MÄRZ 2006 – FRAUENKLINIK DER
JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

ABSTRACTS DER MAINSPEAKER, IN ALPHABETISCHER REIHENFOLGE NACH ERSTAUTOREN*

MAINZER
ENDOKRINOLOGIE-
TAGE 2006
ABSTRACTS

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

mit großer Freude darf ich Ihnen einige Abstracts und Kurzarbeiten des Kongresses „Mainzer Endokrinologietage 2006“, der vom 23.–25. März im Hörsaalzentrum der Frauenklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz mit großem Erfolg stattgefunden hat, ankündigen.

Der Kongreß, der erstmals in dieser Form veranstaltet wurde, erfreute sich regen Zuspruchs, so waren mehr als 250 Teilnehmer aus dem deutschsprachigen Raum anwesend.

Vielleicht können die Kurzarbeiten Sie dazu animieren, im nächsten Jahr an den Mainzer Endokrinologie-Tagen, die vom 22.–24. März 2007 stattfinden werden, persönlich teilzunehmen.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine spannende Lektüre!



Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
Organisationskomitee

DIFFERENZIERTER HRT-BENEFIT UND RISIKEN NACH NEUESTEN ERKENNTNISSEN

M. Birkhäuser

Leiter der Abteilung für Gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktionsmedi-
zin, Inselspital, Universitäts-Frauenkli-
nik Bern, Schweiz

Eine Hormonsubstitutionstherapie (HRT: Gabe von Estrogen und Gestagen; ERT: Gabe von Estrogen allein) setzt wie jede andere Behandlung auch eine genaue Indikation und eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken voraus. Vor dem Jahr 2002 wurden vor allem in den USA zum Teil unrealistische Hoffnungen in die Hormongabe gesetzt. Die HRT wurde ab 1990 zusätzlich zu ihrer Hauptindikation, der Behandlung von klimakterischen Beschwerden, zunehmend auch zur Prävention von Erkrankungen zahlreicher Organsysteme empfohlen – dies auch, weil die heutigen Alternativen wie Statine oder Bisphosphonate zu Beginn der 1990er Jahre noch kaum bekannt waren. Nach der ersten Publikation der Women's Health Initiative (WHI) im Jahr 2002 kippte die frühere teilweise unkritische Begeisterung für die HRT in eine gleichermaßen unkritische Enttäuschung um. Es wurde dabei übersehen, daß sich die Resultate

* Anmerkung der Schriftleitung: Die Zusammenfassungen der Vorträge der Mainzer Endokrinologietage 2006 wurden von Herrn Prof. Fischl zusammengestellt und begutachtet.

der WHI, einer an sich guten Studie zur präventiven Wirkung einer HRT auf kardiovaskuläre Erkrankungen einerseits und zur Erfassung des Brustkrebsrisikos unter einer Hormongabe andererseits bei überwiegend älteren, asymptomatischen Frauen, nicht bedenkenlos auf symptomatische jüngere, peri- und früh postmenopausale Frauen übertragen lassen: Frauen, welche in Europa eine Hormonersatztherapie zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden beginnen, sind im Durchschnitt über zehn Jahre jünger als die Studienteilnehmerinnen der WHI und weisen deutlich weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Somit gilt es, die Indikationen einer HRT und die Nutzen-Risiko-Abwägung unter unseren Voraussetzungen neu zu definieren. Dies gilt insbesondere bei einer Therapiedauer von mehr als 5–6 Jahren, wie dies bei fortbestehenden starken klimakterischen Beschwerden gelegentlich nicht zu vermeiden und bei gegebener Indikation vertretbar ist.

Nutzen einer Hormongabe gesichert

Behandlung klimakterischer Beschwerden und einer wegen des Estrogenmangels reduzierten Lebensqualität

Unbestrittene Hauptindikation der HRT bleibt weiterhin die Behandlung von klimakterischen Beschwerden und die Verbesserung einer wegen Estrogenmangel verminderten Lebensqualität, wenn diese auf die heute vorhandenen Alternativen ungenügend ansprechen.

Zur Lebensqualität gehört auch eine erfüllte Sexualität. Für diese Indikationen bleibt die HRT weiterhin das wirkungsvollste, uns zur Verfügung stehende Therapieprinzip. Voraussetzung für eine günstige Wirkung einer Hormongabe auf die Lebensqualität ist in der Regel das Vorhandensein klimakterischer Beschwerden.

Prävention der Osteoporose

Die Wirksamkeit einer Frakturprävention durch HRT/ERT ist durch die WHI bestätigt worden. Unbestritten ist die absolute Indikation einer HRT/ERT zur Osteoporoseprävention bei Frauen mit vorzeitiger Menopause. Ebenso bleibt eine HRT oder ERT weiterhin die beste Maßnahme zur Osteoporoseprävention in der frühen Postmenopause. Die HRT/ERT ist in dieser Altersgruppe den denkbaren Alternativen, Bisphosphonate und SERMs, vorzuziehen: Einerseits ist die Langzeitwirkung einer Gabe von Bisphosphonaten bisher bei jüngeren Frauen nicht untersucht worden, andererseits eignen sich SERMs in der frühen Postmenopause wegen ihrer Nebenwirkungen (v. a. Verstärkung klimakterischer Symptome) nicht. In der späteren Postmenopause gilt, daß zur Osteoporoseprävention bei Frauen ohne klimakterische Beschwerden die bei älteren Frauen gut untersuchten Alternativen von SERMs und von Bisphosphonaten einer HRT vorgezogen werden sollten. Bei symptomatischen älteren Frauen kann aber weiterhin eine HRT oder Tibolon verwendet werden. In jedem Fall muß eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D gesichert sein.

Nutzen einer Hormongabe umstritten

Kardiovaskuläres System

Entscheidend für das kardiovaskuläre Risiko ist der Zeitpunkt, zu dem eine HRT begonnen wird. Die heutige Sicht kann folgendermaßen zusammengefaßt werden: Bei jüngeren Frauen, die sich in der frühen Menopause befinden, sind noch keine klinisch relevanten Schäden am Endothel vorhanden, sodaß Estrogene ihre aus zahlreichen Studien bei Primaten bekannten Schutzeffekte auf die Gefäße ausüben können. Mit zunehmender Dauer der Menopause bilden sich, bedingt durch den fehlenden Estrogenschutz, vermehrt atherosklerotische Gefäßläsionen. Wenn zu diesem Zeitpunkt bei bereits vorhandenen Gefäßläsionen eine HRT be-

gonnen wird, steigt das Risiko für thrombotische Auflagerungen an der Gefäßwand, was zu klinischen Ereignissen bis hin zum akuten Herzinfarkt führen kann. Dementsprechend lauten auch die Ergebnisse der WHI-Studie: Sowohl unter Estrogenmonotherapie (ERT) als auch unter der Gabe einer Estrogen-Gestagen-Kombination (HRT) fand sich kein nachteiliger kardiovaskulärer Effekt bei jüngeren Frauen. Diese Daten stimmen mit den Resultaten guter Beobachtungsstudien wie der Nurses' Health Study überein. Hingegen kam es unter einer HRT zu höheren Ereignisraten bei älteren Frauen. Somit ist das „Timing“ einer HRT/ERT für die Nutzen-Risiko-Bilanz entscheidend.

Interessanterweise fand sich in der WHI unter reiner ERT auch bei älteren Frauen kein Anstieg des kardiovaskulären Risikos, was auf die mögliche Bedeutung der Gestagenkomponente hinweist. Es darf aus der WHI aber kein Gestagenklasseneffekt abgeleitet werden.

Obwohl das Design der WHI-Studie zur Beantwortung der Frage, ob Estrogene in der frühen Menopause über gefäßprotektive Eigenschaften verfügen, nicht geeignet war, darf die kardiovaskuläre Primärprävention mit Estrogenen derzeit nicht als Indikation für eine HRT/ERT akzeptiert werden – auch, wenn alle Beobachtungsstudien (Fallkontroll- und Kohortenstudien) den Estrogenen bei jüngeren Frauen positive Gefäßeffekte bescheinigen. Im Unterschied dazu ist in der späten Menopause die Frage der Primärprävention ebenso wie jene der Sekundärprävention eindeutig mit einem klaren Nein zu beantworten. Eine HRT zur sekundären kardiovaskulären Prävention ist in jedem Falle kontraindiziert.

Zentralnervensystem

- Kognition: Zur Frage der Wirkung einer HRT/ERT auf die Kognition sind die Daten widersprüchlich: Einige Studien finden eine positive Korrelation zwischen Estrogenspiegeln und Kognition, andere nicht. Entscheidend scheint hier die Frage zu sein, ob klimakterische Beschwerden vorliegen oder nicht. So profitierten in der HERS-Studie nur Frauen mit Wallungen hinsichtlich ihres mentalen Zustandes von der Estrogengabe, was bei Frauen ohne Wallungen nicht der Fall war.
- Morbus Alzheimer: Die Prävention von M. Alzheimer gilt heute nicht als

Indikation für eine HRT/ERT. Es scheint jedoch ähnlich wie beim kardiovaskulären Risiko ein „window of opportunity“ zu geben: Wird die HRT früh nach der Menopause begonnen und über mehrere Jahre verabreicht, könnte sich ein Benefit ergeben. Hinweise dazu gibt es aus mehreren Studien, der direkte Beweis mittels RCT fehlt aber noch.

Bekannte Risiken einer Hormongabe

Thromboembolisches Risiko

Daß die perorale Estrogengabe das thromboembolische Risiko erhöht, war auch schon vor der WHI-Studie bekannt. In der Altersgruppe der 50–59-jährigen Frauen – also der Zielgruppe der HRT in Europa – waren zwei zusätzliche thromboembolische Ereignisse pro Jahr auf 10.000 Frauen zu verzeichnen. Dieser Risikoanstieg läßt sich durch das Identifizieren von Risikopatientinnen reduzieren. In jedem Falle muß das individuelle Risiko durch eine genaue Anamnese erfaßt und bei gegebener Indikation vor Beginn der HRT ein Thrombophilie-Screening veranlaßt werden. Außerdem kann, wenn nötig, eine transdermale Hormonsubstitution eingesetzt werden, die nach neueren Daten mit keiner Steigerung des Thromboembolierisikos verbunden ist.

Mammakarzinom

Die WHI-Studie zeigte im Gesamtkollektiv unter einer HRT, jedoch nicht unter einer ERT, eine geringe, aber signifikante Zunahme des Mammakarzinoms. In der Untergruppe der Frauen, die nie vorher Estrogene eingenommen hatten, war jedoch in der WHI auch unter HRT keine Steigerung des Brustkrebsrisikos zu verzeichnen. Aus einer Reanalyse kann abgeleitet werden, daß im Gesamtkollektiv im Vergleich zur unbehandelten Vergleichsgruppe innert 5 Jahren auf 1000 Frauen 2 zusätzliche Fälle von Mammakarzinomen diagnostiziert werden. Doch gibt es heute keine Daten, die einen Anstieg der Mortalität zeigen. Außerdem spielen für das Brustkrebsrisiko neben einer Hormongabe zahlreiche andere Faktoren eine Rolle, insbesondere der Lebensstil (z. B. Alkoholkonsum, körperliche Aktivität) und der Body-Mass-Index.

Zusammenfassung

Wichtig im Umgang mit jeder HRT oder ERT ist es, die Indikation genau zu prüfen,

das Timing richtig zu planen und dabei die voll orientierte Patientin in die Entscheidung mit einzubeziehen. Zur Entscheidungsfindung gehört auch das Festlegen der im Einzelfall optimalen galenischen Form (peroral/parenteral) und des optimalen Gestagens.

Die klassischen Kontraindikationen gegen eine HRT/ERT bleiben weiterhin bestehen.

KLASSIFIKATION UND PHARMAKOLOGIE DER GESTAGENE

R. Druckmann

A.N.E.M.O. Menopausen-Zentrum,
Nizza, Frankreich

Bis vor kurzem war die Diskussion um Gestagene relativ einfach. Es gab eine gemeinsame Eigenschaft: die Fähigkeit, ein proliferiertes Endometrium sekretorisch umzuwandeln. Allerdings unterscheiden sich die verschiedenen synthetischen Gestagene untereinander erheblich. Sie üben, in Abhängigkeit von Zusammensetzung und Konzentration, starke unterschiedliche Partialeffekte aus. Es besteht eine breite Palette von biologischen Wirkungen, die von Gestagen zu Gestagen sehr unterschiedlich sind.

Neben dem natürlichen Gestagen „Progesteron“ gibt es verschiedene Klassen von Gestagenen, wie Retroprogesteron (Dydrogesteron), Progesteronderivate (Medrogeston), 17 α -Hydroprogesteronderivate (Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Medroprogesteronacetat usw.), 19-Norprogesteronderivate (Norgestrolacetat, Promegeston, Trimegeston, Nesteron), 19-Nortestosteronderivate (Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden, Norgestimat, Dienogest) und Spirolactonderivate (Drospirenon).

Einige synthetische Gestagene sind Prodrugs, die im Organismus metabolisiert werden müssen, um ihre entsprechende Aktivität zu entwickeln.

Entsprechend seiner unterschiedlichen Partialwirkungen, mit schwachen, mittelstarken oder starken biologischen Wirkungen, besitzt jedes Gestagen ein spezifisches Wirkungsprofil, das klinisch genutzt werden und damit individuell zum Wohl der Patientinnen eingesetzt werden sollte.

Darüber hinaus bestehen auch pharmakokinetisch erhebliche Unterschiede

zwischen den einzelnen Gestagenen. Der Konzentrations-Peak im Serum ist abhängig von Absorption und Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt und in der Leber (z. B. „first pass effect“), von der Verteilung und Speicherung im Fett und anderen Geweben sowie von der Inaktivierung und Konjugation wie auch deren Bindung an Serumproteine.

Die unterschiedlichen Einnahmeformen der Gestagene, sei es oral oder parenteral (vaginal, intramuskulär, transdermal), kann zu unterschiedlichen Wirkungen aufgrund verschiedener Metabolisierungseffekte führen.

Diese Wirkungen zeigen sich besonders am Beispiel von Progesteron, welches selbst in mikronisierter Form oral eingenommen Unterschiede in Absorption und Bioverfügbarkeit aufweist. Synthetische Gestagene werden bei oraler Einnahme relativ gut absorbiert und erreichen im Durchschnitt ein Konzentrationsmaximum nach 2–5 Stunden. Sie besitzen eine längere Halbwertszeit und erreichen nach längerer Einnahme eine stabile Serumkonzentration. Die meisten Gestagene werden in der Leber metabolisiert und im Urin ausgeschieden.

MODERNE STIMULATIONSTECHNIKEN IN DER REPRODUKTIONSMEDIZIN

R. Emig
Kinderwunschzentrum, Mainz

Die hormonelle Stimulation bei Patientinnen mit Kinderwunsch gehört zu den täglichen Aufgaben des Gynäkologen. Auf diesem wichtigen Feld den aktuellen Stand der Therapie zu kennen, um die Endokrinologie nicht an andere Disziplinen zu verlieren, ist deshalb unsere vorrangige Aufgabe als „Hausarzt der Frauen“.

Im Rahmen der Kinderwunschtherapie läßt sich durch den differenzierten Einsatz von Hormonen die Graviditätschance bei den allermeisten Patientinnen steigern. Mittel der ersten Wahl ist nach wie vor Clomifen, welches in Dosierungen beginnend mit 50 mg bis zu 150 mg eingesetzt werden kann. Die Verschreibung sollte hierbei, wie bei allen anderen Stimulationen, niemals blind, d. h. ohne ein intensiviertes Zyklusmonitoring und ohne vorherigen Ausschuß anderweitiger Ursachen der Subfertilität, erfolgen. Hierzu gehört un-

ter anderem zwingend die Analyse der Spermien des Partners, die innerhalb von 10 Wochen 2mal veranlaßt werden muß, sowie der Ausschuß anderweitiger endokriner Störungen (z. B. Hypothyreosen, Hyperprolaktinämie, Hyperandrogenämie). Eine intensivierete Zyklusbeobachtung dient der Terminierung der fertilen Phase und schließt höhergradige Mehrlingsgraviditäten aus. Der Beginn der Zyklusbeobachtung ist ca. auf den 8.–10. Zyklustag (ZT) zu legen; hier sollte die erste transvaginale Sonographie erfolgen. Alle 2–3 Tage werden dann wiederholt Sonographien vorgenommen, bis 1, maximal 3 Follikel > 13 mm vorhanden sind. Der Leitfollikel sollte hierbei eine Mindestgröße von 18–20 mm haben. Idealerweise erfolgt zu diesem Zeitpunkt die Ovulationsinduktion mit 5000–10.000 IE HCG, an den folgenden Tagen der terminierte Geschlechtsverkehr oder die Insemination aufbereiteter Spermien. Versagt die Stimulation mit Clomifen, erfolgt der Übergang auf eine FSH-Stimulation im sogenannten „Low-dose-step-up-Regime“, beginnend mit 37,5–50 IE FSH ab dem 2. ZT. Die Zyklusbeobachtung wird in gleicher Weise durchgeführt, wobei nach 12–14 Tagen die Dosis schrittweise um 25 IE/alle 5–7 Tage angehoben wird. Hierdurch läßt sich bei vielen zuvor frustrierten Patientinnen ein Follikelwachstum erzielen. Insbesondere bei PCO sind Stimulationsdauern von bis zu 30 Tagen keine Seltenheit. Die Ovulationsinduktion erfolgt in gleicher Weise. In jüngster Zeit wurden vielversprechende Untersuchungen zum Einsatz von Letrozol (Femara®) zur Stimulation veröffentlicht. Diese berichteten über sehr hohe Ovulations- und Graviditätsraten, sodaß auch dieser Wirkstoff in Zukunft eine Alternative darstellen könnte. Insgesamt sollte über max. 6 Zyklen versucht werden, eine Schwangerschaft mittels hormoneller Stimulation zu induzieren. Verlaufen diese Versuche optimal, sollte danach die Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum erfolgen. Dort stehen die bekannten Techniken der IvF und ICSI zur Verfügung.

Die Stimulationen zur künstlichen Befruchtung folgen seit einigen Jahren nach den gleichen Protokollen, Goldstandard ist hierbei nach wie vor die Stimulation im sogenannten langen Agonistenplan nach einer Downregulation mit einem GnRH-Analogon im

Stimulationsvorzyklus. Die Förderung des Follikelwachstums wird mit FSH oder HMG vorgenommen, gefolgt von einer transvaginalen Follikelpunktion und einer extrakorporalen Befruchtung. Ein aktuelles Stimulationsverfahren stellt die sog. IVM dar, bei der die Follikel nur initial über einen sehr kurzen Zeitraum stimuliert werden, die Follikelpunktion wird dann sehr früh im Zyklus durchgeführt. Vorteile sind die geringeren Kosten für Medikamente sowie eine weitestgehende Verhinderung der Überstimulation. Langzeituntersuchungen zu dieser Methode fehlen, die ersten mit dieser Methode gezeugten Kinder sind bereits geboren.

Zusammenfassend stellen die hormonellen Stimulationstherapien bis zu einem gewissen Punkt für die tägliche Routine gut durchführbare, nebenwirkungsarme und häufig erfolgreiche Therapien dar.

POLKÖRPERDIAGNOSTIK MIT CHIPS?

B. Grossmann, E. Weis, T. Haaf, T. Hahn, M. Schorsch
Institut für Humangenetik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz; Kinderwunschzentrum Wiesbaden

Die Schwangerschaftsraten nach Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken sind trotz vieler Fortschritte noch nicht zufriedenstellend. Etwa die Hälfte aller Paare bleibt auch nach mehreren Behandlungszyklen kinderlos. Die Schwangerschaftsraten könnten gesteigert werden, wenn die Embryonen mit dem größten Entwicklungspotential für den Transfer ausgewählt werden. Nach dem deutschen Embryonenschutzgesetz muß diese Auswahl vor der Verschmelzung des mütterlichen und väterlichen Vorkerns erfolgen. Numerische Chromosomenaberrationen tragen maßgeblich zum Verlust von Embryonen vor und nach der Implantation bei. In Abhängigkeit vom Alter der Frau weisen bis zu 70 % der Eizellen Aneuploidien auf. Es werden deshalb große Hoffnungen auf ein Aneuploidie-Screening des ersten und zweiten Polkörpers zur Identifizierung aneuploider Eizellen gesetzt. Die Polkörperdiagnostik wird heute standardmäßig mit Hilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt. Dabei werden die Chromosomen 13,

16, 18, 21 und 22 im ersten und zweiten Polkörper sichtbar gemacht und Rückschlüsse auf die genetische Konstitution der Eizelle gezogen. Vor allem Frauen mit einem stark erhöhten Altersrisiko für Chromosomenstörungen scheinen von dieser Methode zu profitieren. In unserem Kollektiv konnte die Schwangerschaftsrate von Frauen über 40 Jahren erhöht und vor allem die Abortrate von 66,7 % auf 38,9 % gesenkt werden. Wegen des vom Embryonenschutzgesetz vorgegebenen engen diagnostischen Zeitfensters stößt die FISH-Methode jedoch rasch an Grenzen. Es sind allenfalls zwei Hybridisierungsrounds möglich, in denen maximal 10 Chromosomen auf Aneuploidien getestet werden können.

Eine neue chipbasierte Methode (Fa. Alopex, Kulmbach) ermöglicht dagegen, alle 23 Chromosomen auf An- oder Abwesenheit in beiden Polkörpern zu überprüfen. Da im ersten Polkörper nur zwei und im zweiten Polkörper nur ein Genomäquivalent vorliegen, muß in einem ersten Schritt die Polkörper-DNA mit einer „whole genome amplification“ vervielfältigt werden. Im Anschluß erfolgen mehrere Multiplex-PCRs zur Amplifikation von jeweils acht chromosomenspezifischen Markern. Die PCR-Reaktionen finden direkt auf Glasobjektträgern statt („On-Chip-PCR“), deren Oberfläche chemisch so modifiziert ist, daß hydrophile Bereiche mit einem Durchmesser von etwa 1 mm entstehen. Dadurch werden miniaturisierte Reaktionskompartimente von weniger als einem Mikroliter geschaffen. Die PCR-Reaktionen finden in einem Reaktionsvolumen von 1 µl statt. Vorhandene PCR-Produkte werden direkt im Anschluß an die PCR durch Hybridisierung an bereits auf den Objektträger aufgebraute chromosomenspezifische Fängersonden detektiert. Die Bilder der eingescannten Objektträger (BioChips) werden von einem speziellen Computerprogramm ausgewertet, das in tabellarischer Form die An- bzw. Abwesenheit der 23 Chromosomen im ersten und zweiten Polkörper anzeigt. In den Chip integriert sind eine Hybridisierungskontrolle und eine Positiv- und Negativkontrolle für die PCR. Gegenüber der FISH hat der Chip den Vorteil, daß alle Chromosomen gleichzeitig untersucht werden können. Ein Nachteil ist allerdings, daß keine quantitative Aussage möglich ist. Die PCR erlaubt im Gegensatz zu FISH nur eine Aussage

über das Vorhandensein eines Chromosoms, sie unterscheidet derzeit nicht, wie viele Chromatiden im Polkörper vorhanden sind. Die Hälfte der möglichen aneuploiden Zustände einer Eizelle wird deshalb nicht erkannt. Um zu testen, ob und inwieweit die Schwangerschaftsraten mit der neuen Chip-technologie gesteigert werden können, ist eine prospektive, randomisierte Studie angelaufen.

GENETISCHE BERATUNG BEI KINDERWUNSCH-PAAREN

*T. Haaf
Institut für Humangenetik, Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz*

Unerfüllter Kinderwunsch ist ein relativ häufiges Problem, das etwa 15 % aller Paare betrifft. Infertilität kann durch Umwelt, Verhalten und zahlreiche andere Umstände bedingt sein. In hochentwickelten Industrieländern sind genetische Faktoren für schätzungsweise die Hälfte der Fälle von männlicher und weiblicher Infertilität (mit)verantwortlich. Deshalb ist bei jedem Kinderwunschpaar, insbesondere vor Inanspruchnahme von assistierten Reproduktionstechniken (ART), eine genetische Beratung angezeigt. Kinderwunschpaare und die aus der Infertilitätsbehandlung resultierenden Schwangerschaften stellen ein besonderes Risikokollektiv dar, das eine enge Zusammenarbeit von Gynäkologen, Andrologen und Humangenetikern erfordert.

Die genetische Beratung erfolgt nicht-direktiv. Es werden soziale, medizinische und genetische Faktoren besprochen. Eine Stammbaumanalyse über mindestens drei Generationen liefert Hinweise auf monogene und multifaktorielle Erbkrankheiten oder Chromosomenstörungen. Idealerweise werden bereits vor der Konzeption Immunität gegenüber Infektionskrankheiten (z. B. Röteln), Folsäureprophylaxe und Risiken von Alkohol, Rauchen und eventuell notwendigen Medikamenten in der Schwangerschaft besprochen. Es wird vermittelt, daß bei jeder Schwangerschaft ein sogenanntes Basisrisiko von 3–5 % besteht, daß bei Geburt eine nichtvorhersehbare Störung oder Erkrankung vorliegt. Auf das mit dem mütterlichen Alter zunehmende Risiko für die

Geburt eines Kindes mit Trisomie 21 und andere Aneuploidien sowie die Möglichkeiten/Limitationen der invasiven und nichtinvasiven Pränataldiagnostik wird eingegangen. Mit zunehmendem Väteralter steigt auch das Risiko (etwa 0,5 % beim über 45jährigen Mann) für dominante Neumutationen (Achondroplasie, Marfan-Syndrom, Neurofibromatose usw.), wobei im Gegensatz zum mütterlichen Alterseffekt für Aneuploidien aber kein genetisches Screening möglich ist. Eine hochauflösende Ultraschalluntersuchung zur Entdeckung von fetalen Fehlbildungen ist bei erhöhtem Väteralter empfehlenswert.

Infertilitätspatienten haben ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von Chromosomenaberrationen und Gendefekten, die im Rahmen einer genetischen Beratung besprochen und diagnostisch soweit wie möglich abgeklärt werden. Findet sich eine chromosomale oder genetische Ursache für die Infertilität, hat dies Einfluß auf die mögliche Behandlung des Paares. Außerdem kann das Risiko für die Nachkommen abgeschätzt und eventuell eine pränatale Testung angeboten werden. Chromosomenstörungen sind die am besten bekannte und am einfachsten diagnostizierbare Ursache für Infertilität. Die Prävalenz von numerischen Aberrationen der Geschlechtschromosomen (insbesondere 47,XXY Klinefelter-Syndrom) und balancierten Chromosomenumbauten (insbesondere Robertsonische und reziproke Translokationen) beträgt bei schwerer Oligospermie etwa 5 % und bei Azoospermie etwa 15 %. Das Turner-Syndrom (45,X, aber auch Mosaik und verschiedene strukturelle Aberrationen des X-Chromosoms) ist die Hauptursache (> 50 %) für primäre Ovarialinsuffizienz. Da man bei Kinderwunschpaaren etwa zehnmal häufiger (4–7 %) auffällige Karyotypen findet als in der Normalbevölkerung, ist eine konventionelle Chromosomenanalyse bei beiden Partnern unbedingt erforderlich. Bei Paaren mit gehäuften Fehlgeburten findet man in 3–5 % einen balancierten Chromosomenumbau bei einem Elternteil. Andere wichtige Ursachen für Fehlgeburten sind Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation), metabolische Faktoren (z. B. MHTFR), immunologische Faktoren, hormonelle Störungen, Uterusanomalien und systemische Erkrankungen (z. B. insulinabhängiger Diabetes und Bluthochdruck) der Mutter.

Die Meinung, daß Klinefelter-Männer und Turner-Frauen generell infertil sind, trifft heute nicht mehr zu. Mit Hilfe von TESE (testikulärer Spermienextraktion) und ICSI (intrazytoplasmatischer Spermieninjektion) kann zumindest einem Teil der Klinefelter-Männer der Kinderwunsch erfüllt werden. Dabei ist zu bedenken, daß in den Hoden von Klinefelter-Männern auch 24,XY- und 24,XX-Samenzellen gebildet werden. Eine Pränataldiagnostik und in Ländern, in denen dies erlaubt ist, eine Präimplantationsdiagnostik zur Entdeckung von 47,XXY- und 47,XXX-Feten ist ethisch problematisch. 5–10 % der Turner-Frauen kommen in die Pubertät und haben auch für einige Zeit ovulatorische Zyklen. Spontane Schwangerschaften kommen aber nur selten zustande, wobei ein erhöhtes Risiko (4 %) für Trisomie 21 und andere Chromosomenstörungen besteht. In vielen Ländern kann Turner-Frauen mit einer Eizellspende und IVF (In-vitro-Fertilisation) zu einer Schwangerschaft verholfen werden. Klinefelter-Männer und Turner-Frauen sind nicht immer am Phänotyp erkennbar! Spermien von infertilen/subfertilen Männern sind im Vergleich zu denen fertiler Männer häufiger aneuploid, vor allem für die Geschlechtschromosomen. ICSI-Schwangerschaften haben deshalb auch bei normalem Karyotyp des Vaters ein erhöhtes Risiko für neu (de novo) entstandene Chromosomenaberrationen.

Bei 5–10 % der Männer mit schwerer Oligospermie und 10–20 % der Männer mit nichtobstruktiver Azoospermie sind zytogenetisch nicht nachweisbare Mikrodeletionen des Azoospermiefaktors (AZF) die Ursache. Zur Abklärung dieser Fälle wird eine molekulargenetische Analyse der AZFa-, AZFb- und AZFc-Regionen auf dem Y-Chromosom empfohlen. Bei 1–2 % der infertilen Männer und bei 10–15 % der Männer mit Azoospermie findet man eine kongenitale bilaterale (seltener unilaterale) Aplasie der Samenleiter. CUAVD und CBAVD können eine monosymptomatische Form der zystischen Fibrose (CF) sein, der bei uns häufigsten monogenen Erbkrankheit. Bei obstruktiver Azoospermie sollte deshalb eine gerichtete Mutationsanalyse des CF-Gens erfolgen. Bei 20 % aller Männer mit CBAVD findet man keine CF-Mutationen, aber Nierenanomalien, z. B. eine linksseitige Nierenagenesie im Ultraschall. Der zugrunde-

liegende Gendefekt ist bisher unbekannt. Wurden AZF-Mikrodeletionen oder CF-Mutationen bei infertilen Männern nachgewiesen, sollten die Konsequenzen für den Kinderwunsch in einer erneuten genetischen Beratung besprochen werden. Durch ICSI wird die AZF-Mikrodeletion und damit die Infertilität an alle Knaben weitergegeben. Bei CF-Mutationen des Vaters besteht für die Nachkommen ein erhöhtes Risiko für Samenleiteraplasie, aber auch das Vollbild einer CF (bei Knaben und Mädchen). Eine genetische Testung der Partnerin, die mit etwa 4 % heterozygote Trägerin einer CF-Mutation ist, erscheint in diesen Fällen sinnvoll.

Bei 4–5 % der Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz findet man Prämutationen (aber keine Vollmutationen) im FMR1-Gen, welches für das X-chromosomal vererbte fragile-X-Syndrom verantwortlich ist. Bei Transmission einer Prämutation durch die weibliche Keimbahn kann es zu einer Repeat-Verlängerung und damit zu einer Vollmutation bei den Nachkommen kommen. Jeweils ein Drittel der Mädchen mit Vollmutation ist normal, lernbehindert bzw. mental retardiert. Knaben mit Vollmutationen sind stets mental retardiert und zeigen das fragile-X-Syndrom. Außer den oben genannten sind derzeit über 100 weitere Syndrome bekannt, die mit männlicher Infertilität einhergehen, und über 70, die mit weiblicher Infertilität assoziiert sind. Hinweise auf eine syndromatische Form der Infertilität können sich aus der Familiengeschichte und der klinisch-genetischen Untersuchung ergeben. Die Diagnose seltener genetischer Syndrome ist oft schwierig und teuer und sollte deshalb nur von spezialisierten Einrichtungen veranlaßt und durchgeführt werden.

Das Risiko für das Auftreten von Fehlbildungen (z. B. Hypospadie, Neuralrohrdefekte, Herzfehler und Lippen-Kiefer-Gaumenspalte) ist bei IVF/ICSI-Kindern leicht (Faktor 1,3–1,4), die Inzidenz von niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht zwei- bis dreifach erhöht. Außerdem treten einige sehr seltene Imprinting-Defekte, die mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom und Angelman-Syndrom assoziiert sind, bei Anwendung von ART drei- bis sechsmal häufiger auf als statistisch erwartet. Bisher ist unklar, inwieweit diese Probleme durch ungünstige elterliche Faktoren oder

durch Techniken der Reproduktionsmedizin bedingt sind. Durch ART wird die natürliche Selektion teilweise umgangen. Die Tatsache, daß die beobachteten Phänotypen (mit Ausnahme der Imprinting-Defekte) multifaktoriell vererbt werden und wie die Infertilität selbst auch bei Verwandten von IVF/ICSI-Paaren gehäuft auftreten, spricht für die Bedeutung genetischer Faktoren. Auf der anderen Seite greift ART in äußerst sensitive Phasen der Keimzell- und Embryonalentwicklung ein, in denen genomweite Reprogrammierungsprozesse stattfinden. Zumindest in tierexperimentellen Studien konnten eindrucksvolle Effekte von Superovulation, Keimzellmanipulation und Embryokultur auf Embryo, Fetus und Plazenta gezeigt werden. Ein pragmatisches Vorgehen bei Kinderwunschpaaren ist, zwar auf das erhöhte (maximal verdoppelte) Basisrisiko bei Anwendung von ART hinzuweisen, aber nicht alle möglichen und meist geringen Risiken einzeln durchzusprechen.

AKTUELLER STAND DER ANDROLOGIE UND ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN

G. Haidl
Urologische Universitätsklinik Bonn

Aufgrund des fehlenden Wirkungsnachweises entsprechend den Vorgaben der sogenannten evidenzbasierten Medizin für die meisten der bisher durchgeführten andrologischen (medikamentösen) Behandlungen männlicher Fertilitätsstörungen hat sich der Schwerpunkt der andrologischen Therapieansätze immer mehr zur ICSI verlagert.

Die normale oder gestörte Infertilität wird meist nur durch die Spermawerte definiert. Man kann jedoch dadurch nur sehr eingeschränkt zwischen fertilen und infertilen Männern unterscheiden, weswegen bei der Abklärung der männlichen Fertilitätsstörung auch weiterführende Untersuchungen erfolgen sollten.

Kommt man hierbei zu dem Schluß, daß eine wirklich schwere Beeinträchtigung der Fertilität gegeben ist, z. B. nach einem zu spät behandelten Hodenhochstand unter dem Bild des hypergonadotropen Hypogonadismus, kann nachzeitigem Kenntnisstand eine Schwangerschaft höchstwahrscheinlich nur durch die assistierte Fertilisation herbeigeführt werden.

Von der Weltgesundheitsorganisation WHO und von den meisten Autoren wird die Beseitigung einer Varikozele empfohlen, wenn die Fertilität beeinträchtigt ist, darüber hinaus sollten zusätzliche schädliche Einflußfaktoren, wie Rauchen oder vermehrte Wärme- einwirkung auf den Genitalbereich, vermieden werden.

Die medikamentösen Verfahren sind überwiegend empirischer Art und umstritten, einzige allgemein akzeptierte kausale Behandlung ist der Hormonersatz bei hypogonadotropem Hypogonadismus verschiedener Ursachen.

Gut wirksame Medikamente gibt es für die – allerdings nicht so häufigen – Spermatozoentransportstörungen, z. B. die retrograde Ejakulation. Eine Therapie mit Alphasympathomimetika oder Anticholinergika ist in vielen Fällen erfolgreich.

Darüber hinaus wird eine antibiotische Therapie bei Infektionen der männlichen Adnexe empfohlen.

Umstritten ist die Behandlung der sogenannten idiopathischen Infertilität. Medikamentöse, empirische Behandlungsversuche mit Antiestrogenen, Androgenen, Aromatasehemmern, Kallikrein, Mastzellblockern, Zink und Pentoxifylin haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt.

Die Kombination von Tamoxifen und Testosteronundecanoat hat in kürzlich veröffentlichten Studien eine signifikante Verbesserung der Spermaparameter und der Schwangerschaftsrate ergeben, sodaß man hier möglicherweise eine erfolgversprechende Entwicklung erwarten kann.

Ebenfalls vor kurzem wurde über eine Verbesserung insbesondere der Spermatozoenmotilität nach Therapie mit Azetyl- und L-Carnitin berichtet.

Hochgereinigtes FSH bei schwerer männlicher Fertilitätsstörung soll vor allem gestörte Substrukturen der Spermien und Spermatozoenfunktionen verbessern und wurde zur Optimierung einer ICSI-Behandlung empfohlen.

Intensivere Forschungsbemühungen wenden sich in letzter Zeit chronischen Genitaltraktentzündungen zu. Diese können die Spermaqualität erheblich beeinflussen, insbesondere bei Affektion des Nebenhodens und/oder testikulärer Beteiligung. Hierbei gibt es Hinweise, daß betroffene Spermatozoen vermehrt

einer frühzeitigen Apoptose unterliegen, was auch für einen ungünstigen ICSI-Verlauf verantwortlich sein kann. Die Isolierung nichtapoptotischer Spermatozoen mittels Magnet-Zellsortern (MACS) haben im experimentellen Bereich deutlich bessere Fertilisations- und Schwangerschaftsraten gezeigt. Hoffnungsvolle klinische Verbesserungen wurden nach antiphlogistischer Therapie beobachtet. Da solche Zustände schwierig zu diagnostizieren sind, wird an verbesserten diagnostischen Maßnahmen gearbeitet. Interessant sind neue Ergebnisse zur Diagnose von testikulären entzündlich/immunologischen Schäden, die bislang der andrologischen Routinediagnostik und damit auch einer kausalen Therapie noch nahezu vollständig entzogen sind. Diese neuen Untersuchungsergebnisse tragen möglicherweise dazu bei, zukünftig männliche Fertilitätsstörungen in ihrer Ursache besser einordnen und bei frühzeitiger Entdeckung auch besser behandeln zu können.

ERMÖGLICHT DIE ENDOKRINOLOGIE EINE PRÄVENTIVE ONKOLOGIE?

J. C. Huber

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich

Früherkennungssysteme sind in der Onkologie von besonderer Bedeutung. Noch wichtiger ist es wahrscheinlich, präventive Strategien zu etablieren, die verhindern, daß onkologisch überhaupt etwas diagnostiziert werden kann bzw. muß. Die präventive Onkologie wird zunehmend wichtig, vor allem aber auch deswegen, weil gut evaluierte Risikomodelle vorhanden sind, die klinisch umgesetzt werden müßten. So ist zur Prävention des Mammakarzinoms seit langem bekannt, daß es epidemiologische Daten, die im GAIL-Modell zusammengefaßt sind, erlauben, Hochrisikopatientinnen zu identifizieren, bei denen man unter Umständen auch eine Chemoprävention durchführen könnte. Bedauerlicherweise findet dieses evaluierte Modell in der Praxis kaum Verwendung. Gleiches gilt auch für die Brustdicke, die ebenfalls ein starker Prognosemarker für die spätere Entstehung eines Mammakarzinoms ist. Ähnliches gilt für das oberste Quartil der

Knochendichte als Surrogatparameter der Estrogenbelastung sowie der prämenopausale Prolaktin- und postmenopausale Estradiolwert (Nurse Health Study). In diesen evaluierten Prognoseparametern gibt es zunehmend gut dokumentierte „low penetrance“-Polymorphismen, die ebenfalls mit einer erhöhten Bereitschaft für verschiedene Malignome verbunden sind. Die Kenntnis dieser Genotypen erlaubt eine gezielte präventive Strategie, der sich die Medizin widmen müssen wird.

OOZYTEN-MORPHOLOGIE UND EIZELL-SAMENZELL-INTERAKTION

H. W. Michelmann

Arbeitsgruppe Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Göttingen

Die Morphologie menschlicher Oozyten zeigt große inter- und intraindividuelle Variationen. Eigene lichtmikroskopische Untersuchungen an IVF-Eizellen ergaben, daß diese Zellen extreme Größenunterschiede aufweisen (80–210 µm). Diese Unterschiede stehen in keinem Zusammenhang zur Eizellreife oder zu der Tatsache, ob die Oozyten befruchtet oder unbefruchtet waren. Das Alter der Patientinnen hatte ebenfalls keinen Effekt auf die Eizellgröße. Im Bestreben, neben lichtmikroskopischen Erkenntnissen weitere Einzelheiten über die Morphologie der Zona pellucida sowie über die Vorgänge während der Befruchtung zu erhalten, wurde die Rasterelektronenmikroskopie (REM) zu Hilfe genommen. Da aus verständlichen Gründen humane Zygoten und präimplantatorische Embryonen nicht untersucht werden konnten, wurde ein Teil der Versuche am Schwein durchgeführt.

Im einzelnen sollten folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Hängt die Morphologie der Zona pellucida vom Reifegrad der Eizelle ab?
2. Gibt es Unterschiede in der Zonamorphologie von Eizellen, die in vivo oder in vitro gereift sind?
3. Ändert sich die Zonamorphologie nach der Befruchtung und während der frühen Embryonalentwicklung?
4. Gibt es Unterschiede in der Zonamorphologie zwischen In-vivo- und In-vitro-Embryonen?

5. Gibt es eine Korrelation zwischen der Anzahl gebundener Spermatozoen und
 - der Anzahl inseminierter Spermatozoen?
 - in vivo oder in vitro gereifter Oozyten?
 - dem Sortieren der Spermatozoen gemäß ihrer Geschlechtschromosomen („sex selection“)?

Für die Untersuchungen mit menschlichen Zellen wurden über einen Zeitraum von 7 Jahren etwa 700 unreife sowie unbefruchtet gebliebene Oozyten von Patientinnen aus der IVF- oder ICSI-Behandlung mit Hilfe von REM-Bildern analysiert. Befruchtete Eizellen kamen nur in die Analyse, wenn sie polyploid waren (> 2 Vorkerne).

Beim Schwein wurde die Oberflächenmorphologie der Zona pellucida an 425 befruchteten und unbefruchteten Eizellen und an 264 frühen Embryonen analysiert. Die Eizellen waren entweder unreif, in vivo gereift oder für 24 h bzw. für 48 h in vitro gereift. Die Präimplantationsembryonen wurden nach In-vivo-Entwicklung ausgespült oder in vitro kultiviert.

Ergebnisse beim Menschen

Morphologie der Zona pellucida

Die Morphologie der Zona pellucida menschlicher Eizellen zeigt im REM-Bild kein homogenes Erscheinungsbild. So können grundsätzlich zwei Erscheinungsformen unterschieden werden: Eine netzartige Struktur mit vielen Poren und Löchern sowie eine mehr glatte, kompakte Oberfläche. Um eine Unterscheidung und Zuordnung vornehmen zu können, wurden die verschiedenartigen Morphologien in vier Grundtypen (A–D) eingeteilt. Typ A repräsentiert die netz- oder schwammartige Oberfläche mit großen Öffnungen und Poren. Typ B besteht ebenfalls aus einer netzartigen Struktur, jedoch sind die Poren und Löcher sehr viel kleiner und nicht so tief. Beim Typ C ist die Oberfläche uneben, kompakt mit wenig oder gar keinen Poren, während den Typ D eine total glatte, oft gewellte Oberfläche charakterisiert.

Mehr als die Hälfte aller analysierten Oozyten hatte eine Zonamorphologie des Typs A oder B, während ein Drittel den Typ C zeigte. Nur sehr wenige Eizellen zeigten Typ D. Alle diese Zona-

morphologien korrelierten weder mit der Eizellreife noch mit dem Befruchtungsstatus. Es existieren Hypothesen die vermuten, daß die netzartige, poröse Struktur der Zona dadurch entsteht, daß sich im Verlauf der Eizellreife die die Oozyte umgebenden Granulosazellen mit ihren in die Zona hineinreichenden Fortsätze von der Zona ablösen und dadurch die Penetrationslöcher hinterlassen. Das erklärt aber nicht, warum in unseren Versuchen ein Drittel der reifen Eizellen keine Löcher oder Poren in der Zona aufwies. Die Art der Eizellgewinnung (IVF oder ICSI) spielte ebenfalls keine Rolle für die Zonamorphologie. Eizellen aus beiden Patientengruppen zeigten die gleiche Heterogenität der Oberflächenstruktur. Diese ist also nicht das Ergebnis des Einflusses unterschiedlicher exogener Faktoren, die während der Behandlung auf die Eizellen einwirken.

Die unterschiedliche Zonamorphologie ist auch bei Haus- und Versuchstieren bekannt (s. u.).

Eizell-Samenzell-Interaktion

Schon im Lichtmikroskop ist sehr deutlich zu erkennen, daß die Anzahl und Verteilung gebundener Spermatozoen auf der Oberfläche der Zona pellucida extrem heterogen ist. Dieses Bild wird noch deutlicher, wertet man REM-Bilder aus. Auf etwa einem Viertel aller unbefruchtet gebliebenen Eizellen nach IVF sind keine gebundenen Samenzellen zu sehen, und 50 % zeigen nur einige wenige Spermatozoen. Es gibt jedoch auch unbefruchtete Eizellen, die mit gebundenen Samenzellen überladen sind. Das Verteilungsmuster auf der Zona ist nicht von der Anzahl gebundener Samenzellen abhängig. Sehr oft gibt es auf der Zona Bereiche, die absolut frei von Samenzellen sind und sich neben solchen Bereichen befinden, die von Samenzellen überladen sind. Menge sowie Verteilungsmuster der Spermatozoen sind nicht mit der Eizellreife korreliert, wohl aber mit der Qualität des Ejakulats. Je besser das Ejakulat ist, umso mehr Samenzellen binden an die Zona. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang aber, daß 10 % aller Eizellen, die mit normalem Ejakulat inseminiert wurden, keine gebundenen Spermatozoen zeigten. Keine Bedeutung für die Spermatozoenbindung hatte die unterschiedliche Zonamorphologie (Typ A–D) sowie die Tatsache, ob

Eizellen befruchtet oder unbefruchtet geblieben waren. Das bedeutet, daß die Anzahl gebundener Spermatozoen nicht mit der Befruchtungsfähigkeit der Eizelle korreliert.

Die Eizell-Samenzell-Interaktion beginnt mit der Bindung der Spermatozoen an die Zona pellucida. Im REM-Bild werden zwei verschiedene Bindungsarten sichtbar: die horizontale und die vertikale. Samenzellen können sowohl mit der Kopfspitze zuerst an der Zona binden, aber auch in einer flachen, tangentialen Bindung mit dem Äquatorialssegment des Spermatozoonkopfes. Besonders in Fällen, in denen die Samenzellen in einem dichten Cluster eng nebeneinander an der Zona binden, findet die vertikale Bindung statt.

Der weitere Verlauf der Fusion von Ei- und Samenzelle wird sehr genau in den Lehrbüchern über Reproduktionsbiologie beschrieben. Demnach findet nach der Bindung die Akrosomenreaktion statt. Danach öffnet das Spermatozoon mit Hilfe freigesetzter Enzyme die Zona und bahnt sich mit mechanischem Druck und enzymatischer Unterstützung einen Kanal bis zum perivitellinen Spalt.

Doch offensichtlich ist diese Lehrbuchmeinung nicht ganz richtig. Neben den beiden oben genannten Kräften spielt auch die Zona selbst eine wesentliche Rolle. Sie integriert in einer aktiven Weise den Kopf des Spermatozoons, indem Zonamaterial über den Kopf hinwegwuchert und ihn so in die Zona hineinzieht. Auch der Spermatozoon-schwanz ist dabei involviert.

Schwein

Morphologie der Zona pellucida

Um die Morphologie der Zona pellucida des Schweins an Hand von REM-Aufnahmen analysieren und zuordnen zu können, war es ebenfalls notwendig, die verschiedenen Erscheinungsformen zu typisieren. Solch eine Zuordnung ist, wie beim Menschen auch, sehr schwierig, da es innerhalb und zwischen Oozyten fließende Übergänge der einzelnen Zonatypes gibt. Deshalb ist jede Einordnung in hohem Maße subjektiv. Trotz dieser Einschränkung wurden, gemäß der Einteilung beim Menschen, ebenfalls vier verschiedene Zonatypes festgelegt (Typ A–D).

Die Analyse sowohl unreifer als auch reifer Oozyten ergab eine sehr hetero-

gene Zonamorphologie ohne einen einheitlichen Trend. Diese Heterologie war auf einzelnen Oozyten und zwischen Oozyten einzelner Reifegruppen zu beobachten. Nur unreife Oozyten hatten zum größten Teil (40 %) den netzartigen und porigen Typ (Typ A). Typ D mit seiner kompakten und geschlossenen Oberfläche kam bei diesen Eizellen kaum vor. Nach einer In-vivo- bzw. In-vitro-Reifung veränderte sich die Zonastuktur hin zu dem geschlossenen und kompakten Typ (Typ C und D).

Eizell-Samenzell-Interaktion

Es wurde das Bindungsmuster von Spermatozoen nach In-vitro-Fertilisation an in vivo (vv) und in vitro (vt) gereiften Eizellen überprüft. Alle zur Insemination eingesetzten Spermatozoen waren zusätzlich noch vorher gemäß ihres X- oder Y-Chromosoms sortiert worden („gender selection“). Als Kontrolle dienten unsortierte Samenzellen. Auf den REM-Bildern wird deutlich, daß sortierte Spermatozoen im Vergleich zu unsortierten Samenzellen nur in sehr geringer Zahl an der Zona binden, wobei es ohne Bedeutung war, wie viele Samenzellen zur Insemination eingesetzt wurden. Dies stand im Gegensatz zu unsortierten Samenzellen, deren Zahl proportional zur zunehmenden Zahl inseminierter Samenzellen ebenfalls zunahm.

Die Verteilung gebundener Spermatozoen auf der Oberfläche der Zona war auf allen Oozyten sehr heterogen. Es gab sowohl eine gleichmäßige als auch eine ungleichmäßige, clusterförmige Verteilung. Wie beim Menschen auch, lagen Bereiche ohne ein einziges Spermatozoon häufig dicht neben Bereichen, die mit Samenzellen überladen waren.

Bei den IVF-Eizellen war die Bindung der Samenzellen nur sehr oberflächlich, ohne tiefes Eindringen der Köpfe in die Zona. Das Eindringen der Spermatozoen in die Zona wird auch beim Schwein nicht ausschließlich von den Samenzellen durchgeführt. Die Zona ist ebenfalls aktiv daran beteiligt, indem sie den gebundenen Spermatozoonkopf mit Zonamaterial überwuchert.

Morphologie der Zona früher In-vivo- und In-vitro-Embryonen

Es wurden Embryonen unterschiedlicher Entwicklungsstufen untersucht. Diese Stadien reichten von der Zygote bis zur

geschlüpften Blastozyste. Bei den In-vivo-Embryonen wird deutlich, daß mit fortschreitender Entwicklung die Zona immer kompakter, glatter sowie geschlossen wird und sich immer mehr zum Zonotyp D entwickelt. Ein Vergleich der in vivo gereiften Oozyten mit den in vivo gewachsenen Embryonen zeigt, daß sich die Zonamorphologie nach der Befruchtung ändert. Während die Mehrzahl der Eizellen eine porenfreie Zona aufweist, dominiert nach der Befruchtung von der Zygote bis zum Vierzeller die netzartige, porige Zona pellucida. Erst bei der Blastozyste überwiegt wieder der kompakte, glatte Zonotyp.

Die Oberflächenmorphologie von in vitro gewachsenen Embryonen zeigt ein mehr oder weniger einheitliches Erscheinungsbild. Mehr als 70 % aller Embryonalstadien haben eine kompakte Zona mit keinen oder wenigen Poren, keiner Netzstruktur und einer glatten Oberfläche. Faßt man die Daten von unreifen sowie in vitro gereiften Eizellen und in vitro gewachsenen Embryonen zusammen, so wird deutlich, daß es große Unterschiede in der Zonamorphologie zwischen Eizellen und Embryonen gibt. Während unreife Eizellen eine rauhe, poröse, gefenesterte und netzartige Zona aufweisen, verändert sich diese nach der Befruchtung und während der Embryonalentwicklung zu einer kompakten, ebenen und geschlossenen Form ohne Netzstruktur und ohne oder mit nur wenigen Poren.

Spermatozoenbindung an frühen Embryonen

Nach einer Insemination wurden unterschiedliche In-vivo-Embryonalstadien zu unterschiedlichen Zeiten ausgespült. Die Analyse der frühen Embryonalstadien macht eines sehr deutlich: Mit zunehmender Embryonalentwicklung nimmt die Zahl gebundener Spermatozoen an der Zona zu. Dies bedeutet, daß während der Passage der Embryonen durch das Ovidukt sich mehr und mehr Spermatozoen an die Zona binden. Dies passiert trotz des vorhandenen Zonablocks. Die Spermatozoen heften sich dabei nicht nur lose an die Zona, sondern dringen tief in sie ein, so daß nur noch ihre Schwänze sichtbar sind.

Im Gegensatz zu den In-vivo-Embryonen zeigen die In-vitro-Embryonen keine Zunahme von gebundenen Sperma-

tozoen mit zunehmender Embryonalentwicklung. Solch eine Zunahme ist auch nicht zu erwarten, da die Eizellen für eine In-vitro-Fertilisation nur maximal 18 Stunden mit den Spermatozoen zusammen bleiben. Danach findet ein Mediumwechsel statt, bei dem die Zygoten aus der Spermasuspension entfernt werden. Es gibt einen weiteren Unterschied zu den In-vivo-Embryonen. Bei den In-vitro-Embryonen ist die Interaktion zwischen Ei- und Samenzellen nur sehr locker, ohne ein tiefes Eindringen der Spermatozoen.

Diskussion

Es bestehen gegensätzliche Meinungen darüber, warum unterschiedliche Strukturtypen der Oberflächenmorphologie der Zona pellucida auftreten. Verschiedene Veröffentlichungen vermuten einen Zusammenhang zwischen der Morphologie und dem Reifestadium der Eizelle. Einige schreiben der reifen Eizelle die poröse, netzartige Oberfläche zu, wohingegen die unreife Eizelle eine mehr oder weniger kompakte, porenfreie Oberfläche haben soll. Diese Aussage konnte von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden, die eine netzartige, poröse Zona bereits im Stadium des germinalen Vesikulums der unreifen Eizelle vorfanden.

Nach der Penetration des Spermatozoons in die Zona pellucida bildet sich der sogenannte Zonablock, der zu einer Änderung der physikalischen und chemischen Charakteristika der Zona führt. In Verbindung mit diesen biochemischen Veränderungen wären auch morphologische Modifikationen auf der Zonaoberfläche zu erwarten. Diese müßten in REM-Aufnahmen sichtbar werden. In der Literatur gibt es darüber widersprüchliche Aussagen.

So konnten einige Untersucher keine Veränderungen auf der Zonaoberfläche entdecken, die mit einer Befruchtung zusammenhängen. Andere dagegen stellten einen signifikanten Unterschied zwischen unbefruchteten und befruchteten Eizellen bzw. Embryonen fest.

Unsere eigenen Daten ergeben unterschiedliche Resultate. Während es beim Menschen keinerlei Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Zustandsformen (reif – unreif; befruchtet – unbefruchtet) gibt, treten beim Schwein signifikante Unterschiede in der Zonamorphologie zwischen Oozyten und Em-

bryonen auf, die entweder in vivo oder in vitro gereift und gewachsen sind. In vivo tritt ein dramatischer Wechsel nach der Befruchtung in der Oberflächenstruktur der Zona auf. Während die reifen, unbefruchteten Eizellen in der Mehrzahl eine kompakte und porenfreie Oberfläche zeigen, erscheint nach der Befruchtung die netzartige und poröse Oberfläche. Der Anteil an Embryonen mit dieser Form nimmt dann während der weiteren Entwicklung ab, um in der Blastozyste wieder die kompakte Struktur zu erreichen, die auch bei der unbefruchteten Eizelle zu beobachten war. Die Gründe für diese Veränderung bleiben spekulativ. Es ist auffällig, daß auch die Mehrzahl der in vitro gereiften Eizellen im Gegensatz zu unreifen Eizellen eine porenfreie, kompakte Oberfläche aufweisen. Diese Struktur bleibt jedoch erhalten, wenn sich eine In-vitro-Kultur anschließt. Bis zur Blastozyste gibt es bei den In-vitro-Embryonen keine Veränderungen der Zonamorphologie mehr.

Bei den meisten Säugetieren beginnt die Interaktion zwischen den Gameten durch einen Kontakt des Äquatorial-segments des Spermatozoons mit der äußeren Oberfläche der Zona pellucida. Diese flache Bindungsposition zu Beginn der Bindung konnten die eigenen Untersuchungen bestätigen. Es gab aber auch andere Arten der Bindung. Spermatozoenköpfe können in verschiedenen Positionen an der Zona anheften, sogar mit der Kopfspitze zuerst. Da die Bindungsstellen auf der Zona (Oligosaccharide der Glykoproteine) sehr heterogen verteilt sein können, treten unterschiedliche Bindungsmuster (Anzahl und Verteilung der Spermatozoen) auf. Dies ist unabhängig vom Reifegrad der Eizelle. Beim Schwein hängt die Anzahl gebundener Samenzellen sehr stark davon ab, ob die Zellen vorher einem Sortierungsvorgang im Hinblick auf ihr Geschlechtschromosom unterworfen waren oder nicht. Nach einer Sortierung konnten nur extrem wenig Samenzellen auf der Zona nachgewiesen werden. Dabei war es auch egal, mit wie viel Spermatozoen inseminiert wurde und ob die Eizellen in vivo oder in vitro gereift waren. Bei unsortierten Spermatozoen war stets eine sehr viel größere Samenzellzahl an der Zona gebunden. Diese Zahl hing proportional von der Zahl inseminierter Spermatozoen ab.

Vergleicht man die Zahl gebundener Samenzellen an In-vivo- und In-vitro-

Embryonen unterschiedlicher Entwicklungsstufen, so wird deutlich, daß In-vivo-Embryonen mit fortschreitendem Entwicklungsstadium eine immer größere Zahl gebundener Samenzellen zeigen. Es finden also während der Tubenpassage weitere Bindungen trotz vorhandenem Zonablock statt. Diese Bindungen sind sehr intensiv und tief, so daß nur noch die Schwänze der Spermatozoen sichtbar sind. Da die In-vitro-Embryonen während ihrer Entwicklung keinen weiteren Kontakt mit Spermatozoen haben, ist dieses Phänomen einer zusätzlichen Bindung nicht zu sehen. Auch ist die Bindung nur sehr locker und oberflächlich.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß sowohl beim Menschen als auch beim Schwein die Spermatozoenpenetration nicht allein durch das Spermatozoon bewerkstelligt wird, sondern daß auch die Zona pellucida aktiv diesen Prozeß unterstützt.

NEUE ASPEKTE BEI DER KRYOKONSERVIERUNG VON GAMETEN UND EMBRYONEN

*M. Montag, V. Isachenko, E. Isachenko, H. van der Ven
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitätsklinikum Bonn*

Nach der Einführung der künstlichen Befruchtung (In-vitro-Fertilisation, IVF) als Therapie bei ungewollter Kinderlosigkeit konnte durch die Einführung der Kryokonservierung von Embryonen bzw. von Eizellen im Vorkernstadium (in Abhängigkeit von der gesetzlichen Vorgabe) den behandelten Paaren eine zusätzliche Behandlungsoption angeboten werden, die zu einer kumulativen Erfolgssteigerung bezogen auf einen Stimulationszyklus führte. Die ursprünglich zur Kryokonservierung von Embryonen und Eizellen im Vorkernstadium entwickelten Protokolle haben sich seit her vielfach bewährt und werden immer noch nahezu unverändert eingesetzt.

Die rasanten Entwicklungen in der Reproduktionsbiologie und -medizin der letzten Jahre haben zu neuen Therapieformen geführt, bei denen Zellstadien kryokonserviert werden müssen, die mit den bisher gebräuchlichen Kryoprotokollen nur sehr ineffizient eingefroren werden können. Dies betrifft z. B. Bla-

stozysten, da international der Transfer von Blastozysten nach verlängerter Kultur vermehrt eingesetzt wird. Ein anderes Beispiel sind Metaphase-II-Eizellen, die aus der In-vitro-Maturation stammen oder im Rahmen einer Eizellspende gewonnen werden. Sowohl bei Metaphase-II-Eizellen als auch bei Blastozysten können mit den etablierten langsamen Einfrierverfahren Überlebensraten von maximal 60 % erzielt werden. Der Einsatz eines alternativen Verfahrens der Kryokonservierung, der sogenannten Vitrifikation, erscheint bei diesen Zellstadien ein interessanter Ansatz. Bei der Vitrifikation wird unter Verwendung von hochkonzentrierten Kryoprotektoren und einer durch direktes Eintauchen in flüssigen Stickstoff erhöhten Abkühlrate die Bildung jeglicher Eiskristalle unterbunden. Ziel der Vitrifikation ist das Erreichen eines glasartigen Zustands der gefrorenen Probe. Das Verfahren der Vitrifikation wurde bereits vor mehr als 50 Jahren beschrieben. Dennoch wird die Vitrifikation erst seit kurzem vermehrt in der assistierten Reproduktion eingesetzt. Dies mag damit zusammenhängen, daß kommerzielle Vitrifikationsmedien lange Zeit nicht erhältlich waren. Auch das direkte Eintauchen der Probe in flüssigen Stickstoff und das damit einhergehende Risiko einer potentiellen Kontamination wurde als nachteilig angesehen. Inzwischen sind getestete Vitrifikationsmedien verfügbar und verschiedene Möglichkeiten der aseptischen Vitrifikation wurden vorgestellt.

In den letzten Jahren wurden für Eizellen im Germinalvesikelstadium, für Metaphase-II-Eizellen sowie für Blastozysten die Vorteile der Vitrifikation gegenüber den herkömmlichen, langsamen Einfrierverfahren in zahlreichen Veröffentlichungen belegt.

Die Überlebensrate von vitrifizierten/erwärmten Blastozysten liegt bei über 90 %. Damit dürfte ein möglicher Nachteil der Blastozystenkultur, nämlich die reduzierte Überlebensrate nach kryokonservierten Blastozysten, überwunden sein.

Bedeutsamer scheint der Einfluß der Vitrifikation im Zusammenhang mit Metaphase-II-Eizellen, die ebenfalls eine 90%ige Überlebensrate aufweisen. Dies ist bei der Eizellspende von besonderem Interesse. Bislang mußten die Eizellspenderin und die Empfängerin synchronisiert werden, was in der Regel

bedeutete, daß pro Eizellspenderin immer nur eine von mehreren potentiellen Empfängerinnen kurzfristig den Zuschlag erhielt. Dadurch, daß Metaphase-II-Eizellen effizient vitrifiziert werden können, ist eine Synchronisation nicht mehr erforderlich und die psychische Belastung der Empfängerin kann reduziert werden.

Ein weiterer Aspekt ist die Vitrifikation von Metaphase-II-Eizellen zur Fertilitätsprophylaxe. Darunter fällt nicht nur die junge onkologische Patientin, sondern auch zunehmend die junge, ungebundene und karriereorientierte Frau, die diese Möglichkeit als Option für eine spätere Erfüllung des Kinderwunsches versteht.

Die Vitrifikation wird daher eine bedeutsame Rolle in der assistierten Reproduktion einnehmen und die Spannweite der Behandlungsmöglichkeiten erweitern.

INHIBIN B UND AMH: WIRKUNGSVOLLE FERTILITÄTSMARKER? – EIN VERGLEICH

K. Pollow¹, R. Seufert², M. Schaffrath¹, F. Fischl², V. Passuello²

¹Abteilung für Experimentelle Endokrinologie, ²Universitäts-Frauenklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Wie der Name verrät, werden in klassischer Weise Inhibin B und AMH (Anti-Müllersches Hormon) über ihre endokrine Aktivität definiert: Inhibin B supprimiert die hypophysäre FSH-Synthese und Sekretion, AMH führt im männlichen Embryo während der Organogenese zur Regression der Müllerschen Gänge, aus denen sich der Uterus, die Eileiter und der proximale Abschnitt der Vagina entwickeln [1]. Im weiblichen Organismus setzt die AMH-Synthese erst mit der 36. Schwangerschaftswoche ein, also zu einem Zeitpunkt, an dem die embryonale Entwicklung des weiblichen Genitaltrakts längst abgeschlossen ist.

Beide Hormone sind Mitglieder der TGF- (transforming growth factor-) β -Superfamilie, die in vielfältiger Weise auf Wachstum und Differenzierung von Zellen Einfluß nimmt [2, 3].

Inhibin B ist ein heterodimer zusammengesetztes Glykoprotein und besteht aus einer α -Subunit, die durch Dis-

sulfidbrücken kovalent mit einer β -Subunit verknüpft ist. AMH ist homodimer strukturiert, d. h. es besteht aus zwei struktidentischen Subunits entsprechend dem molekularen Aufbau von Aktivin [4, 5].

Die molekulare Struktur der Subunits von humanem Inhibin B ist in den Jahren 1984–1986 von Ramasharma et al. [6] und Mason et al. [7] aufgeklärt worden, die Strukturaufklärung von AMH erfolgte 1984 durch Picard et al. [4].

Im weiblichen Organismus sind als Syntheseort für Inhibin B und AMH die Granulosazellen in den Ovarien identifiziert worden; für AMH im männlichen Organismus die Sertolizellen der Hoden [2]. Eine weitere Quelle für Inhibin B ist die Plazenta.

Mitte der 1990er Jahre wurden von Groom et al. [8] ELISAs auf den Markt gebracht, die in spezifischer Weise erlauben, die dimerischen Inhibine A und B und Aktivin A sowie die α -Subunit pro- α C zu messen. Ein AMH-Immunoassay wurde erstmals 1990 von Hudson et al. [9] beschrieben und ist heute kommerziell erhältlich.

In der letzten Dekade sind große Anstrengungen unternommen worden, den Rezeptormechanismus für die TGF- β -Superfamilie, zu der, wie schon erwähnt, AMH, aber auch Inhibin B gehören, aufzuklären [3, 5]. Aus diesen Untersuchungen ist ein generelles Modell für TGF- β , aber auch für AMH oder Aktivin hervorgegangen, das wie folgt zusammengefaßt werden kann: Der dimerisierte Ligand bindet an eine ligandenspezifische, transmembrane Serin-Threonin-Kinase, als Typ-II-Rezeptor bezeichnet. Der dadurch aktivierte Typ-II-Rezeptor komplexiert mit einer weiteren, in Nachbarschaft lokalisierten transmembranen Serin-Threonin-Kinase, die als Typ-I-Rezeptor bezeichnet wird und keine ligandenspezifische Bindungseigenschaft aufweist. Bei diesem Vorgang kommt es zur Aktivierung des Typ-I-Rezeptors durch Phosphorylierung. Der so aktivierte Typ-I-Rezeptor phosphoryliert nachfolgend intrazelluläre Signalproteine der sogenannten Smad-Familie. Die aktivierten Smads assoziieren mit Co-Smads, die zusammen in den Zellkern translozieren, wo sie Co-Repressoren bzw. Co-Aktivatoren aktivieren, die Einfluß auf die Transkription nehmen.

Für Inhibin B, das ebenfalls Teilglied der TGF- β -Superfamilie ist, stellt sich die Signalvermittlung an die Targetzelle komplizierter dar.

Das zur Zeit verfolgte theoretische Konzept zur Signaltransduktion für Inhibin B unter Einbeziehung der jüngst nachgewiesenen Inhibinbindungsproteine InhBP bzw. Betaglykan läßt sich wie folgt zusammenfassen: InhBP oder Betaglykan sind ein Teil des heteromeren Aktivin-Rezeptorkomplexes, der aus dem Aktivin-Rezeptor Typ I und II besteht und durch Bindung von Aktivin aktiviert wird. Bindung von Inhibin B am InhBP oder Betaglykan führt zu einer Anlagerung des InhBP oder Betaglykans an den Aktivinrezeptorkomplex und führt nachfolgend zu einer Disruption des Aktivin-Rezeptorkomplexes in Typ I und II und damit zu einer Unterdrückung des Aktivin-Signals, was die antagonistische Wirkung von Inhibin B gegenüber Aktivin begründet. Für die weitere Signalvermittlung benutzt das aktivierte InhBP die zytosmatische Kinaseaktivität des Typ-I-Aktivin-Rezeptors, was in einer nachgeschalteten Phosphorylierungskaskade zur Aktivierung von Smad-Proteinen führt, die in die Funktion von Transkriptionsfaktoren eingreifen und somit in die Steuerung der Proteinsynthese.

Inhibin B ist bezüglich der Serumspiegel während der reproduktiven Phase der Frau durch einen menstruationszyklusabhängigen Verlauf charakterisiert: in der mittleren Follikelphase Maximalwerte, verbunden mit einem diskreten Peak zum Zeitpunkt der Ovulation, stetiger Abfall der Serumspiegel in der Lutealphase bis auf niedrige Grundwerte. Inhibin A, eine weitere Inhibinisoform, präsentiert die höchste Konzentration in der Mitte der Lutealphase. Aus diesem Grund wird vermutet, daß Inhibin A im dominanten Follikel synthetisiert wird bzw. in den luteinisierten Follikeln, Inhibin B dagegen in den kleinen antralen Follikeln [8]. Ursprünglich wurde die Funktion der Inhibine beschränkt auf die hypophysäre Suppression der FSH-Synthese und Sekretion. Mit fortschreitender Erkenntnis wird darüber hinaus eine parakrine Funktion vermutet. So ist z. B. eine Stimulation der thekalen Androgenproduktion durch Inhibin A in den ovariellen Follikeln bewiesen.

Die AMH-Serumspiegel sind bei der Frau bis zum Zeitpunkt der Pubertät

äußerst gering. Erst mit dem Einsetzen der Pubertät bis zum Beginn der Menopause werden Serumspiegel in der Größenordnung von 2–5 ng/ml gemessen, um dann auf nicht meßbare Werte abzufallen.

Während der reproduktiven Phase der Frau spielt AMH eine vitale Rolle. Es ist ein wichtiger Regulator der Follikulogenese: AMH verringert die Rate der Umwandlung der Follikel vom Primordialstadium in die Wachstumsphase (Primärfollikel, präantrale und antrale Follikel), d. h. AMH sorgt für die Konservierung des Pools an primordialen Follikeln. Darüber hinaus arretiert AMH das Follikelwachstum im präantralen und frühen antralen Stadium durch Inhibition des FSH-induzierten Follikelwachstums.

Seit geraumer Zeit besteht die Tendenz, daß Ehepaare aus Karrieregründen die Erfüllung ihres Kinderwunsches auf einen späteren Lebensabschnitt verlegen. Die Chance, schwanger zu werden, ist bei der älteren Frau aber deutlich reduziert. Ursache dafür ist die altersabhängige Abnahme der Anzahl der Follikel in den Ovarien. Die Anzahl der Follikel und damit die Anzahl der Oozyten wird als ovarielle Reserve bezeichnet.

Ein entscheidender Schritt nach vorn in der Reproduktionsmedizin wäre, das reproduktive Alter und damit die ovarielle Reserve individuell durch endokrine Parameter charakterisieren zu können. Als solche endokrinen Markersubstanzen zur Beschreibung der ovariellen Funktion einer Frau im reproduktiven Alter gelten FSH, Estradiol, Inhibin B und AMH [10, 11].

Es ist bekannt, daß mit zunehmendem Alter der Frau der Serum-FSH-Spiegel in der frühen Follikelphase ansteigt. Es wird vermutet, daß dieser Effekt die Folge einer Abnahme der Anzahl der kleinen antralen Follikel ist, die für die Synthese und Sekretion von Inhibin B verantwortlich sind. Burger et al. [12] identifizierten einen Abfall an Inhibin B in der Follikelphase, ohne daß Änderungen beim Estradiol und Inhibin A beobachtet wurden, als signifikantes endokrines Zeichen in der Perimenopause, die durch eine eingeschränkte ovarielle Reserve charakterisiert ist. Danforth et al. [13] konnten darüber hinaus einen Abfall von Inhibin A während der Lutealphase beim Übergang in die Menopause beschreiben.

Seifer et al. [14–16] untersuchten, ob Inhibin B am Tag drei eines normalen Menstruationszyklus als Prädiktor für die ovarielle Reserve sowie den erfolgreichen Abschluß einer In-vitro-Fertilisierung verwendet werden kann. Seifer verwendete einen festgelegten Cut-off-Level von Inhibin B und bildete zwei Gruppen von Frauen. Frauen oberhalb des Cut-off-Niveaus bildeten mehr sprungreife Follikel, eine größere Anzahl von Schwangerschaften und eine geringere Zahl an Aborten.

Der gleiche Autor untersuchte in einer weiteren Arbeit Inhibin B unter Clomipheneinsatz. Clomiphene als wirkungsvolles Antiestrogen blockiert die durch Estradiol ausgelösten bremsenden Effekte auf die Hypophyse und forciert somit die FSH-Produktion. Bekannt ist, daß Frauen mit einer eingeschränkten ovariellen Reserve nach Clomiphেনstimulation höhere Level an FSH produzieren. Als neues Ergebnis konnte Seifer zeigen, daß Frauen mit eingeschränkter ovarieller Reserve am Tag 3 und 10 unter Clomiphেনstimulation niedrige Inhibin-B-Spiegel aufweisen und daß an beiden Tagen diese invers zum FSH korrelieren. Seifer folgerte aus diesem Ergebnis, daß bei älteren Frauen der geringe Ausstoß an Inhibin B aufgrund der reduzierten Anzahl an kleinen antralen Follikeln der Grund für den durch den Clomiphენtest ausgelösten FSH-Anstieg ist.

Casper et al. [17] konnten in einem Kollektiv von 30 IVF-Patientinnen demonstrieren, daß nur die Gruppe, die unter rFSH-Hyperstimulation einen signifikanten Anstieg an Inhibin B bewirkte, genügend sonographisch dokumentierbare sprungreife Follikel ausbildete. Dagegen produzierte die Gruppe, die mit ihren Inhibin-B-Werten auf niedrigem Niveau arretiert blieb, keine bzw. nur eine geringe Anzahl an unreifen Follikeln. Ferner sind von Fawzy et al. [18] die Inhibin-B-Werte als Indikator für die richtige Dosierung an rFSH zur Hyperstimulation des Follikelwachstums unter ART herangezogen worden: Insuffiziente Stimulation mit der Folge niedriger Inhibin-B-Serumspiegel kann zu einem Zyklusabbruch aufgrund einer unzureichenden ovariellen Antwort führen, während Überstimulation in Verbindung mit extrem hohen Inhibin-B-Serumspiegeln das Risiko eines Überstimulationssyndroms mit den damit verbundenen gefährlichen klinischen Folgen heraufbeschwören kann.

Inhibin B und AMH weisen eine Reihe von Gemeinsamkeiten hinsichtlich der klinischen Applikationen zur Charakterisierung des reproduktiven Alters der Frau auf. Insofern verhalten sich beide hormonellen Faktoren komplementär bei der diagnostischen Abklärung der ovariellen Reserve. Die AMH- wie die Inhibin-B-Serumspiegel reflektieren die Quantität und Qualität des ovariellen Follikelpools und somit die ovarielle Reserve der Frau. Studien zum Inhibin-B- und AMH haben gezeigt, daß die Serumspiegel für beide Hormone mit zunehmendem Alter abnehmen und daß AMH darüber hinaus assoziiert ist mit der ovariellen Antwort unter rFSH-Hyperstimulation im Rahmen der ART. Van Rooij et al. [19] konnten an 130 IVF-Patientinnen zeigen, daß AMH-Serumspiegel, am Tag 3 der rFSH-Stimulation entnommen, hochsignifikant mit der Anzahl an antralen Follikeln sowie der Anzahl an gewonnenen Oozyten korreliert. Eine negative Korrelation wurde zwischen AMH und einer eingeschränkten ovariellen Antwort (weniger als 4 Oozyten pro Zyklus) beobachtet.

Ca. 10 % aller Frauen im reproduktiven Alter zeichnen sich durch Infertilität aus. In diesen Fällen kann die ART (assistierte Reproduktionstechnologie) durchaus helfen. Zu den ARTs gehören IVF und ICSI, Verfahren, die eine Vielzahl von klinischen, aber auch labortechnischen Einzelschritten umfassen, sehr kostspielig sind und die Patientinnen in hohem Maße mit Stress belasten. Amerikanische Untersuchungen an 86.822 ART-Zyklen, initiiert in IVF-Kliniken, zeigen, daß ca. 14 % dieser Zyklen abgebrochen werden mußten, bevor es zur Eizellgewinnung kam. Die Ursache bei der Majorität dieser Fälle war eine ungenügende Produktion von sprungreifen Follikeln und damit von befruchtungsfähigen Eizellen, also eine deutlich eingeschränkte ovarielle Reserve. Hier sind die hormonellen Parameter Inhibin B und AMH wichtige Reproduktionsmarker, die die ovarielle Funktion einer Frau im reproduktiven Alter zu charakterisieren vermögen.

Literatur:

1. Picon R. Action of the fetal testis on the development in vitro of the Mullerian ducts in the rat. Arch Anat Microsc Morphol Exp 1969; 58: 1–19.
2. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3836–44.

3. Massague J. The transforming growth factor- β family. *Ann Rev Cell Biol* 1990; 6: 597–641.
4. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5464–8.
5. Josso N, Di Clemente N, Gouedart L. Anti-Müllerian hormone and its receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 25–32.
6. Ramasharma K, Sairam MR, Seidal NG, Chretien M, Manjmath P, Schiller PW, Yamashiro D, Li CH. Isolation, structure, and synthesis of human seminal plasma peptide with inhibin-like activity. *Science* 1984; 223: 119–202.
7. Mason J, Niall HD, Seeburgh PH. Structure of human ovarian inhibins. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 135: 957–64.
8. Muttukrishna S, Fowler PA, Groom N, Mitchell GG, Robertson WR, Hnigh PG. Serum concentrations of dimeric inhibin during the spontaneous human cycle and after treatment with exogenous gonadotropin. *Hum Reprod* 1994; 9: 1634–42.
9. Hudson PL, Douglas I, Danahoe PK, Vate RL, Epstein J, Pepinsky RB, MacLaughlin DT. An immunoassay to detect human Müllerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 16–22.
10. Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev* 1993; 14: 152–64.
11. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc Roy Soc London B Biol Sci* 1963; 158: 417–38.
12. Burger HG. Inhibin and reproductive aging. *Exp Gerontol* 2000; 35: 33–9.
13. Danforth DR, Arbogast LK, Mrouch J, Kim MH, Kennord EA, Seifer DB, Friedman CI. Dimeric inhibin a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 1998; 70: 119–23.
14. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468–71.
15. Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999; 72: 63–5.
16. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110–4.
17. Casper F, Seufert RJ, Schaffrath M, Pollow K. Concentrations of inhibins and activin in women undergoing stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone for in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2001; 75: 32–7.
18. Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, Knight PG, Groome N, Hennelly B, Robertson WR. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome. *Hum Reprod* 2002; 17: 1535–43.
19. Van Rooij IA, Broekmans FJ, Te Velde ER, Fauser BC, Bancsi JF, De Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065–71.

OUTCOME DER KINDER NACH IVF/ICSI: ERGEBNISSE DES GEBURTENREGISTERS MAINZER MODELL (1994–2004)

A. Queisser-Luft
*Geburtenregister Mainzer Modell,
Universitätskinderklinik Mainz*

Einleitung: Die Anzahl ungewollt kinderloser Paare liegt in Deutschland derzeit bei ungefähr 10–15 %. Seit 1978 ist es möglich, mit Hilfe von In-vitro-Fertilisation (IVF) diesen Paaren den Wunsch nach einem genetisch eigenen Kind zu erfüllen. Die Etablierung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) hat 1993 die Behandlungsmöglichkeiten bei schwerer männlicher Infertilität revolutioniert. Schon seit Einführung der reproduktionsmedizinischen Verfahren, insbesondere nach ICSI, wurden immer wieder mögliche Risiken und genetisch-teratogene Auswirkungen auf das Kind kontrovers diskutiert. Neben kindlichen Fehlbildungen ist derzeit unter anderem ein erniedrigtes Geburtsgewicht in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt.

Ziele: Die Prävalenzen angeborener großer Fehlbildungen nach ICSI/IVF werden ermittelt und sowohl untereinander als auch mit den Fehlbildungsprävalenzen spontan konzipierter Kinder verglichen. Die Grundlage der Analyse bilden die Daten der populationsbezogenen Kohorte des Geburtenregisters Mainzer Modell. Eine weitere Aufgabe ist der Vergleich der Geburtsgewichte – nach Mehrlingsstatus, Geschlecht und Schwangerschaftswoche adjustiert – von nach ICSI/IVF konzipierten und spontan konzipierten Kindern.

Patienten und Methoden: Während des Studienzeitraums 1994–2004 wurden 32.266 Lebendgeborene, Totgeborene, Spontanaborte (> 15 SSW) und induzierte Aborte nach einem standardisierten Schema untersucht und anamnestische Daten erhoben. Eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Analyse wurde durchgeführt, um Assoziationen zwischen großen Fehlbildungen (Outcome 1), dem Geburtsgewicht (Outcome 2) und anamnestischen Risikofaktoren (Exposure) zu erkennen. Als Fälle wurden alle Neugeborenen mit großen Fehlbildungen (n = 2098) definiert, Kontrollen waren alle Neugeborenen und Feten ohne

Fehlbildungen (n = 30.168). Das Geburtsgewicht der spontan konzipierten Kinder wurde zu einer Normwertkurve aufgearbeitet und die Gewichte der Kinder nach ICSI- bzw. IVF-Behandlung statistisch verglichen. ICSI und IVF wurden als kausale Risikofaktoren mitgetestet. Die relativen Risiken wurden als OR mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) dargestellt und die p-Werte auf Unterschied mittels χ^2 -Test. Die verwendete statistische Software war SAS 8.2.

Ergebnisse: Große Fehlbildungen wurden bei 6,7 % aller Kinder der Geburtenkohorte diagnostiziert. Im Register (32.266 Kinder) wurden im Studienzeitraum 1455 (4,5 %) Kinder nach einer Sterilitätsbehandlung geboren, davon 207 (0,6 %) nach ICSI und 336 (1,0 %) nach IVF-Behandlung. Das errechnete univariate Fehlbildungsrisiko für Kinder nach ICSI lag bei einer OR von 2,7 (KI: 1,9–4,0) und war damit sowohl gegenüber der spontan konzipierten Referenzgruppe als auch gegenüber den per IVF konzipierten Kindern (OR 2,3 [KI: 1,3–3,9]) signifikant erhöht. Auch in dem multivariaten logistischen Regressionsmodell (Einbeziehung weiterer bekannter Risikofaktoren für angeborene Fehlbildungen) wurde für ICSI das erhöhte OR 2,7 (KI: 1,9–3,9) bestätigt und auch für IVF keine veränderten Ergebnisse ermittelt. Insgesamt wurden bei 33 (16 %) der Neugeborenen und Feten nach ICSI-Behandlung große Fehlbildungen diagnostiziert. Die Aufteilung nach Organ-kategorien erbrachte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Im Durchschnitt sind Kinder nach ICSI – nach entsprechender Adjustierung – um ca. 6 % leichter als spontan konzipierte Kinder. Dieser Befund wurde für die Kinder nach IVF nicht nachgewiesen.

Quintessenz: Der anamnestische und genetische Hintergrund von Paaren, die sich einer ICSI- oder IVF-Behandlung unterziehen, ist als nahezu gleich anzusehen. Die ICSI- und IVF-Schwangerschaften sind generell als Hochrisikogruppe einzustufen. Ein signifikant erhöhtes Fehlbildungsrisiko wurde nur für Kinder nach ICSI-Behandlung, nicht jedoch für Kinder nach IVF-Behandlung, ermittelt. Die ICSI-Methode selbst scheint demzufolge für die erhöhte Fehlbildungsprävalenz mitverantwortlich zu sein. Auch das Geburtsgewicht wird durch die ICSI-Behandlung negativ beeinflusst. Die Paare, die sich einer

ICSI-Therapie unterziehen wollen, sollten bezüglich des erhöhten Fehlbildungsrisikos (einschließlich chromosomaler Aberrationen) und möglicher weiterer, letztlich noch nicht völlig geklärter Risiken im Rahmen einer ausführlichen Beratung eingehend informiert werden.

AKTUELLE OPERATIVE VERFAHREN DER ANDROLOGIE

F. Roos
Urologische Universitätsklinik Mainz

Die Indikationen zum operativen Eingriff in der Andrologie sind weitestgehend die obstruktive und die non-obstruktive Azoospermie des Mannes. Obstruktionen der ableitenden Samenwege betreffen Nebenhoden, Ductus deferens und Ductus ejaculatorius. Neben der kongenitalen bilateralen Aplasie des Vas deferens (CBAVD) und dem seltenen Young-Syndrom ist als Ursache eines Verschlusses in erster Linie an die Folgen einer akuten oder chronischen Epididymitis oder Prostatitis zu denken. Iatrogen verursachte Obstruktionen können Folgezustände von Herniotomien oder chirurgischen Eingriffen im Bereich des kleinen Beckens sein.

Bei der Obstruktion der ableitenden Samenwege und durch histologisch bestätigte, zumindest qualitativ normale Spermatogenese kommen in Abhängigkeit der Lokalisation des Verschlusses die Vasoepididymostomie (bei Verschlüssen im Nebenhoden) oder die Vaso-vasostomie (z. B. nach Vasektomie) in Frage. Die Erfolgsraten bezüglich der wiederhergestellten Durchgängigkeit hängen von der primären Ursache des Verschlusses, seiner Dauer und von der Operationstechnik ab. Trotz erfolgreicher Deobstruktion kann die Fertilität aufgrund von Anti-Spermien-Antikörpern reduziert bleiben oder es kann zum erneuten Verschuß kommen.

Bei Obstruktion der Ductus ejaculatorii kann die transurethrale Resektion des verschlossenen Ductus oder Zysten zu einer deutlich verbesserten Fertilität und Schwangerschaftsrate führen.

Eine Möglichkeit der Spermengewinnung bei Patienten mit obstruktiver

Azoospermie, bei denen eine Vasovasostomie oder Vasoepididymostomie nicht erfolgreich oder nicht durchführbar ist, wie z. B. bei Patienten mit CBAVD oder postentzündlicher obstruktiver Azoospermie, ist die mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA) oder die perkutane epididymale Spermienaspiration (PESA). Zusätzlich zur Verwendung von Spermien epididymaler Herkunft kann bei Patienten mit schwerster Oligoasthenoteratozoospermie (OAT-Syndrom) oder Azoospermie mit testikulärer Spermatogenesestörung, z. B. Sertoli-cell-only-Syndrom oder sogar bei Nekrozoospermie die testikuläre Spermienaspiration (TESA/TESE) durchgeführt werden. Die mikrochirurgisch frisch gewonnenen Spermien mittels MESA können kryokonserviert werden oder direkt einer ICSI-Therapie zugeführt werden. Hierbei hat sich gezeigt, daß die erreichten Schwangerschaftsraten mit frisch epididymalen Spermien höher lagen, als die der kryokonservierten Spermien.

Die Erfahrungen mit der TESA oder TESE an sich und die Erfahrungen mit kryokonservierten, aus testikulärem Gewebe gewonnenen Spermien hat gezeigt, daß hiermit eine wirksame Therapieoption für schwerst fertilitätsgestörte Männer gefunden wurde. Bei bis zu 70 % der azospermischen Patienten mit einer primär testikulär bedingten Störung können Spermien im Hodengewebe extrahiert werden. Die Schwangerschaftsraten liegen zwischen 10 % und 30 %.

HRT – FAKTEN UND HINTERGRÜNDE EINER SKANDALISIERUNG

A. Teichmann
Klinikum Aschaffenburg

Wären im Sommer des Jahres 2002 Nutzen und Risiken einer prämenstruellen Erstpublikation der Ergebnisse der WHI sachverständig und mit der erforderlichen Sorgfalt erwogen worden, hätte sich – und dies kann in Kenntnis der sich anschließenden Entwicklung ohne begründeten Zweifel festgestellt werden – ein verantwortungsbewußt Handelnder weder zuerst in den sich via Internet an Laien richtende Medien informiert noch eine Veröffentlichung in einer medizinischen Zeitschrift auf den Weg gebracht, ohne eine umfassende Analyse und Be-

wertung der Daten sowie deren offene wissenschaftliche Diskussion sicherzustellen. Während für den Arzt Abwägen von Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen zu einem der wichtigsten Entscheidungs- und Aufklärungselementen geworden ist und dies nicht erst, seit sich die mediale Öffentlichkeit dieses Problems vermehrt angenommen hat, scheint der Umgang mit Nachrichten und vermeintlichen Fakten sich weniger am *nihil nocere*, einer der wesentlichen Maxime ärztlichen Handelns, zu orientieren. Der Vorwurf, mit einer wissenschaftlich nicht begründbaren Leichtfertigkeit den vermeintlichen Nutzen einer Hormontherapie überschätzt und ihre schädlichen Wirkungen weit unterschätzt und damit mannigfaltigen Schaden bis hin zum Verschulden des Todes von Patientinnen angerichtet zu haben, wurde zu keinem Zeitpunkt in der Öffentlichkeit revoziert oder zumindest dahingehend kritisch diskutiert, daß die Folgen einer allzu restriktiven Verschreibungspraxis Gegenstand kritischer Betrachtung geworden wären. Der Verdacht liegt mithin nahe, daß diese, insbesondere von Frauenärzten erlebte, traumatische Periode der Auseinandersetzung mit einer aufgebrachten Öffentlichkeit nicht allein ihre Wurzeln in medizinisch nachvollziehbaren Sachverhalten hat, sondern in einem Kontext betrachtet werden muß, der weit über die Verarbeitung und Deutung pathophysiologischer Fakten hinausgeht.

Im Zentrum der Auseinandersetzung stand die These, daß einem nicht nachgewiesenen Nutzen bei der Prävention für vaskuläre Erkrankungen durch eine Hormonersatztherapie eine dramatische Erhöhung der Erkrankungsfälle an Mammakarzinom gegenüberstünden und damit der Einsatz von Hormonen zur Behandlung klimakterischer Beschwerden einer strengen Prüfung unterworfen werden müsse. Begründet wurde diese These mit Zahlen aus der ersten Veröffentlichung der sogenannten WHI-Studie, nach der ein präventiver Nutzen nicht nachgewiesen werden könne, während die Rate der Mammakarzinomerkrankungen in der Estrogen-Gestagentherapierten Gruppe deutlich über derjenigen in der Placebokohorte gelegen hätte. Von dieser ersten These hat sich die publizistische Öffentlichkeit in Deutschland zwar zu keinem Zeitpunkt je wirklich distanziert, die in der Folge veröffentlichten Daten nicht nur aus der WHI-

Studie ließen jedoch erheblichen Zweifel daran aufkommen, ob die eingangs erwähnte präliminare Interpretation tatsächlich zutreffend war, bis hin zu der Feststellung, daß die mit und nach WHI zugänglich gemachten Daten und Arbeiten eine Änderung der von offizieller Seite bis zum Jahre 2002 vertretenen Empfehlung gar nicht erforderlich machte. So mußte festgestellt werden, daß erhebliche Zweifel an der Eignung der für die WHI-Studie rekrutierten Probandinnen und Patientinnen bestehen, überhaupt die Frage der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen erhellen zu können, die Daten zum Mammakarzinom bei kombinierter Therapie erreichten keineswegs das Niveau statistischer Signifikanz, noch waren die Befunde zum Mammakarzinom zwischen den beiden Studienarmen mit kombinierten Hormonen und konjugierten Estrogenen alleine in sich konsistent. Bei genauerer Analyse der 50–90jährigen Patientinnen ergab sich, anders als in der Gesamtgruppe, ein Vorteil hinsichtlich des Auftretens von Herz-Kreislauferkrankungen, der als Ausdruck des Umstandes interpretiert werden kann, daß es sich hier um ein den Anforderungen der Primärprävention sehr viel eher gerecht werdendes Untersuchungskollektiv handelte. Auch war festzustellen, daß die Hormonersatztherapie hinsichtlich von Variablen allgemeiner Befindlichkeit und Stimmungslage durchaus in der Gesamtauswertung Vorteile aufwies, obwohl doch eines der Auswahlkriterien der Probanden die Abwesenheit spezifischer Symptomatik gewesen ist. Auch die in engem zeitlichem Zusammenhang publizierten Ergebnisse der sogenannten „Million Women Study“ vermochten die Hypothesen der Schädlichkeit einer Hormonersatztherapie nicht überzeugend zu verifizieren. Das der Studie zugrundegelegte, in festen zeitlichen Intervallen geplante Screening nach Mammakarzinomen wurde bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung und des Abbruchs der Studie überhaupt nicht in nennenswertem Umfang realisiert, sodaß schon aus diesem Grund die entsprechenden Daten unberücksichtigt hätten bleiben müssen.

Ungeachtet der allmählich Folgepublikationen zu entnehmenden Relativität der primär publizierten Daten bemühten sich in Deutschland wie auch anderswo zahlreiche Expertenkommissionen, den kleinsten gemeinsamen

Nenner unter der Prämisse zu finden, daß möglichst wenig Angriffsfläche den Gegnern der HRT geboten werden sollte. Dies mündete in der wenig hilfreichen Empfehlung, daß, wie übrigens bei jedem Arzneimittel, Nutzen und Risiken bei der Verordnung gegeneinander sorgfältig abgewogen, die mindest effektive Dosis über den kürzest notwendigen Zeitraum gegeben werden sollen und Indikation und Kontraindikation stets einer wiederholten Prüfung unterzogen werden mögen. Diese pharmakologisch-propädeutischen Schlußfolgerungen wurden, eingehüllt in die Aura neuer und nun kritisch reflektierter Erkenntnisse, Gegenstand allgemeiner Akklamation. Genutzt hat dies alles allerdings wenig. Weder war es möglich, das Vertrauen in Sachkunde und Redlichkeit der Gynäkologen in der Öffentlichkeit wiederherzustellen, noch konnte jenen Frauen die Angst vor der Hormonersatztherapie genommen werden, welche in der Tat einer solchen kausalen Behandlung ihrer Beschwerden bedurften. Dabei hätte es am Anfang einer jeden Diskussion lediglich eines wichtigen und weithin mißachteten Hinweises bedurft, desjenigen nämlich, daß keine der genannten und auch keine der anderen klinischen Studien wirklich etwas über die Wahrscheinlichkeit auszusagen vermag, mit der sich unter Hormontherapie ein Karzinom der weiblichen Brust entwickelte. Studien, die eine entsprechend lange Beobachtungszeit aufwiesen, welcher die Entwicklung des Mammakarzinoms nach allgemeiner Kenntnis bedarf, liegen in akzeptablem Design nicht vor. Alle bisher publizierten klinischen Daten vermögen allenfalls etwas über die Wahrscheinlichkeit auszusagen, mit der die Diagnose des Mammakarzinoms gestellt werden kann, ein Umstand, der für jeden einleuchtend keineswegs identisch mit der tatsächlichen Erkrankungswahrscheinlichkeit ist, hängt er doch von vielen subjektiven und objektiven Umständen und Gegebenheiten ab.

So bleibt als Resümee festzustellen, daß jenseits der Frage professionellen Umganges mit Daten innerhalb der Fachgemeinschaften, aber auch vor allem in der Kommunikation mit gesellschaftlich relevanten Gruppen und Medien, auch die Medizin sich in einem interessen-gesteuerten Umfeld bewegt, in dem sie nur einer von vielen Teilnehmern ist.

Nicht nur Ärzte und pharmazeutische Unternehmen folgen ihren oft genug auch ökonomischen Zwängen, auch wissenschaftliche Einrichtungen, Behörden, Politik, Krankenkassen, Medien und Journalisten agieren in einem interessenbestimmten Kontext, in dem sie ihre eigenen, zumeist auch ökonomischen Interessen mit ihren Aufgaben verbinden müssen, nun nicht allein ökonomischen Interessen zu folgen.

Einmal mehr fühlt man sich an jenen Satz erinnert, der mehr als ein Jahrhundert gesellschaftlicher Entwicklung geprägt hat: „Das Sein bestimmt das Bewußtsein.“

DER NICHT ERFÜLLTE KINDERWUNSCH – AUFARBEITUNG UND BETREUUNG

*S. Tschudin
Frauenklinik Universitätsspital Basel,
Schweiz*

Das „Krankheitsbild“ der Infertilität hat sich im Laufe der Zeit gewandelt: vom Schicksal, das es zu akzeptieren gilt, zum langen Prozeß, der mit viel Streß und Verunsicherung verbunden sein kann. Zahlreiche Studien haben gezeigt, daß die sich z. T. über Jahre hinstreckenden erfolglosen Behandlungen eine psychische Belastung darstellen und depressive Reaktionen zur Folge haben können. Gleichzeitig fanden sich aber keine Anhaltspunkte dafür, daß Paare mit unerfülltem Kinderwunsch häufiger psychische Auffälligkeiten oder Störungen aufweisen als Paare ohne Fertilitätsproblem [1].

Der unerfüllte Kinderwunsch hat auf das Individuum – sowohl Frau als auch Mann, im allgemeinen in je etwas unterschiedlicher Weise – verschiedene typische Auswirkungen:

- Daß es dem Paar nicht möglich ist, sich seinen Wunsch nach einem Kind selbst und auf natürlichem Weg zu erfüllen, wird als Kontroll- und Autonomieverlust erlebt.
- Die Situation, in der sich ein Mensch mit unerfülltem Kinderwunsch befindet, gleicht in vielem einer typischen Streßsituation: Der Ausgang der Behandlung ist unsicher, der Verlauf häufig unvorhersehbar und das Angewiesensein auf ärztliche Hilfe vermittelt z. T. den Eindruck,

daß die Abläufe unkontrollierbar sind.

- Die Infertilität führt zu einer Lebenskrise, in welcher zentrale Lebensthemen wie Reproduktion und Elternschaft in Frage gestellt sind. Dies kann eine Identitätskrise nach sich ziehen, den Selbstwert mindern und das Körperbild und die Sexualität beeinflussen.

Auch auf die Partnerschaft kann sich der unerfüllte Kinderwunsch in typischer Weise auswirken:

- Die Infertilität stellt eine Belastungsprobe für die Partnerschaft dar.
- Die Infertilität kann Schuld- und In-suffizienzgefühle hervorrufen.
- Aus Rücksichtnahme, Überforderung oder auch aufgrund von Schuldzuweisungen kann es zu Vermeidungsverhalten und Rückzug kommen.

Für den Umgang mit dem unerfüllten Kinderwunsch und die Verarbeitung desselben spielen überdies nicht selten familiäre Erwartungen und der soziokulturelle Hintergrund eine entscheidende Rolle.

Ob eine erfolglos verlaufende Therapie eine eigentliche Lebenskrise auslöst, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- von der psychischen Stabilität eines Individuums und seinen Fähigkeiten, sich mit einer Situation abzufinden und seiner Bereitschaft, sich neu zu orientieren,
- von der Stabilität der Partnerschaft,
- von den Erwartungshaltungen der Familie und dem soziokulturellen Kontext.

Dies legen auch die Ergebnisse einer Studie über Streß- und depressive Reaktionen bei Sterilitätspaaren dar. Es zeigte sich,

- daß Frauen im allgemeinen mehr Streß empfanden als Männer,
- daß beide die männliche Sterilität als streßreicher erlebten als die weibliche,
- daß Bedenken bezüglich der Stabilität der Partnerschaft und der gemeinsamen Sexualität effektivere Prädiktoren für depressive Reaktionen waren als der Wunsch nach Elternschaft und die Bedenken im Hinblick auf ein Leben ohne Kind [2].

Eine der wenigen Studien zu Langzeitfolgen der Infertilität, bei der Paare mit

erfolgreicher und erfolgloser IVF- oder GIFT-Behandlung verglichen wurden, ergab wenig Hinweise für eine bedeutende längerfristige psychosoziale Beeinträchtigung, wobei die Paare mit erfolgloser Therapie mehr emotional belastet und die Frauen im speziellen häufiger depressiv waren [3].

Je früher im Verlauf der Sterilitätsbehandlung über die Möglichkeit gesprochen wird, daß die Therapie auch erfolglos enden könnte und das Paar bereit ist, Alternativen zum leiblichen Kind zu erörtern, desto besser sind die Voraussetzungen dafür, daß die Krise nach einem endgültigen negativen Bescheid überwunden werden kann [4]. Manche Paare – und dies v. a. natürlich bei einer tragfähigen und stabilen Partnerschaft – sind fähig, die Krise alleine zu bewältigen, viele brauchen aber auch Hilfe und Unterstützung dabei. Je nach Schweregrad der Krise und individuellen Bedürfnissen kann diese in

- Selbsthilfeangeboten,
- Kontakten mit anderen Betroffenen über das Internet,
- einmaliger oder kurzzeitiger psychologischer Unterstützung oder
- längerdauernder Psychotherapie bestehen.

Die Beratung und psychologische Begleitung sollte darauf ausgerichtet sein, dem Paar dazu zu verhelfen, besser mit dem Fertilitätsproblem umgehen zu können. Dabei ist zu beachten, daß Frauen und Männer z. T. unterschiedliche Coping-Strategien haben. Je nach Situation können deshalb neben Paar- auch Einzelgespräche sinnvoll sein [5, 6]. Es ist wichtig, immer wieder Zeit-horizonte abzustecken und das Paar schonungsvoll mit der Realität zu konfrontieren. Als behandelnder Arzt, als behandelnde Ärztin gilt es überdies auch, die Verantwortung wahrzunehmen, nur eine begrenzte und überschaubare Anzahl Behandlungsversuche anzubieten.

Ein sich an den genannten Prinzipien orientierender, ganzheitlicher biopsychosozialer Ansatz bei der Betreuung von Paaren mit einem Fertilitätsproblem, der auch dem „Danach“, d. h. der Zeit nach der erfolglosen Behandlung gebührend Beachtung schenkt, stellt eine wichtige Voraussetzung dafür dar, daß die von den Betroffenen erlebte Krise aufgearbeitet werden kann.

Literatur:

1. Wischmann TH. Psychogenic infertility – myths and facts. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 485–94. Review.
2. Newton CR, Sherrard W, Glavac I. The fertility problem inventory: measuring perceived infertility-related stress. *Fertil Steril* 1999; 72: 54–62.
3. Weaver SM, Clifford E, Hay DM, Robinson J. Psychosocial adjustment to unsuccessful IVF and GIFT treatment. *Patient Educ Couns* 1997; 31: 7–18.
4. Lukse MP, Vacc NA. Grief, depression, and coping in women undergoing infertility treatment. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 245–51.
5. Jordan C, Revenson TA. Gender differences in coping with infertility: a meta-analysis. *J Behav Med* 1999; 22: 341–58.
6. Beyer K, Dye L, Bengel J, Strauss B. Bewältigung des unerfüllten Kinderwunsches – ein psychotherapeutisches Problem? *Psychotherapeut* 2004; 49: 331–40.

POLKÖRPERDIAGNOSTIK

H. van der Ven, E. Isachenko, K. van der Ven, C. Dorn, B. Rösing, M. Montag
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitätsklinikum Bonn

Die Polkörperdiagnostik (PKD) wurde in Deutschland im Jahr 2000 erstmals zum Nachweis von Chromosomen-Fehlverteilungen (sogenannte Aneuploidie-Testung) bei Patientinnen mit Kinderwunsch erfolgreich durchgeführt. Inzwischen bieten ca. 15 deutsche IVF-Zentren dieses Verfahren als zusätzliche Option im Rahmen der Kinderwunschbehandlung an. Die Indikation für die PKD zur Aneuploidie-Testung wird bei fortgeschrittenem mütterlichem Alter (> 35 Jahre), bei wiederholten erfolglosen IVF-Behandlungen und bei habituellen Aborten gesehen. Im Vergleich dazu wurde die PKD zur Diagnostik monogenetischer Erkrankungen bisher nur in wenigen Einzelfällen durchgeführt. Die Behandlung von Paaren mit einer mütterlicherseits vorliegenden balancierten Translokation wird derzeit nur an 5 Zentren angeboten.

Der Vorteil der PKD bei mütterlichen Translokationen und bestimmten monogenetischen Erkrankungen ist unstrittig. Hingegen wird die Wertigkeit der Aneuploidie-Testung immer noch kontrovers diskutiert. Bislang liegen international weder für die Polkörperbiopsie noch für die Blastomerenbiopsie zuverlässige Studien vor, die einen klaren Vorteil der Aneuploidie-Diagnostik im Rahmen der

Sterilitätstherapie belegen. Eigene Daten unserer Arbeitsgruppe zeigen, daß die PKD mit Aneuploidie-Diagnostik nur bei bestimmten Indikationen einen Vorteil erkennen läßt. So zeigt sich bei Patientinnen, die älter als 40 Jahre sind, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei gleicher Schwangerschaftsrate eine deutlich reduzierte Abortrate. Patientinnen im Alter von 35–39 Jahren, die bereits 2 erfolglose Behandlungen hatten, zeigten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant höhere Implantations- und Geburtenraten.

Andere Patientengruppen könnten möglicherweise von der PKD mit Aneuploidie-Testung profitieren, wenn die Zahl der untersuchten Chromosomen (bisher 5–6) höher wäre. Eine zeitliche Optimierung des Verfahrensablaufes erlaubt bereits heute mit 2 aufeinanderfolgenden Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs-(FISH-) Runden die Untersuchung von 10–11 Chromosomen. Den Nachweis über alle Chromosomen erlauben derzeit nur zwei Verfahren: die Chipdiagnostik und die komparative Genomhybridisierung (CGH). Zur Zeit können die zur Verfügung stehenden Chips zwar die Signale für alle Chromosomen erkennen, aber nicht quantitativ auswerten. Unter Berücksichtigung der aus der FISH-Diagnostik bekannten Entstehungsmechanismen der chromosomalen Fehlverteilungen bedeutet dies, daß ca. 50 % der Aneuploidien nicht erkannt werden können und somit eine Fehldiagnostik vorprogrammiert ist. Gegenüber der Chipmethode scheint die CGH von Vorteil zu sein, jedoch benötigt das Standard-CGH-Protokoll drei Tage und ist damit im Rahmen des deutschen Embryonenschutzgesetzes nicht praktikabel. Am humangenetischen Institut der Universität Bonn wurde inzwischen ein optimiertes CGH-Protokoll für die PKD etabliert, welches eine Auswertung bereits nach 18–20 Stunden ermöglicht. Damit könnte die CGH künftig durchaus eine umfassende Diagnostik ermöglichen.

Die PKD ist in Deutschland ein Verfahren, welches von wenigen Zentren mit entsprechender reproduktionsbiologischer, -medizinischer und humangenetischer Expertise angeboten wird. Dennoch sollte berücksichtigt werden, daß der Vorteil der PKD für bestimmte Patientengruppen nach wie vor noch strittig ist.

MODERNE KONTRAZEPTION BEI JUGENDLICHEN UND IN DER PRÄMENOPAUSE

H. P. Zahradnik

Klinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Freiburg

Schwangerschaftsverhütung ist für Frauen vom 14. bis zum 50. Lebensjahr ein Thema. Dieses Thema beschäftigt Frauen somit über einen Zeitraum von 36 Jahren. In dieser Zeit verändert man sich fundamental und stellt somit auch völlig unterschiedliche Anforderungen an kontrazeptive Methoden.

Die junge, heranwachsende Frau bedarf einer sicheren Schwangerschaftsverhütung, die, wenn möglich nebenwirkungsfrei, eine optimale Compliance gewährleistet. Da die Einnahmedauer oft begrenzt ist, kommen Langzeitkontrazeptiva nur selten in Frage. Sie sollten aber bei der Beratung nicht von vornherein ausgeschlossen werden. Eine große Rolle spielt für die junge Frau der Zusatznutzen, den Kontrazeptiva neben der kontrazeptiven Sicherheit gewährleisten können. Mit oralen, vaginalen oder transdermalen hormonalen Kontrazeptiva können Blutungsstörungen, dysmenorrhoeische Beschwerden und manch andere zyklische Besonderheiten, die vor allem im ersten Drittel des reproduktiven Lebens auftreten, gut behandelt werden. Orale hormonale Kontrazeptiva, deren Gestagen zusätzlich noch antiandrogene Eigenschaften besitzt, sind gleichzeitig noch bei androgenbedingten Haut- und Haarveränderungen von großem Nutzen. Gerade diese Wirkungen sind im jugendlichen Alter oft notwendig.

Für die Frau im mittleren Drittel ihres reproduktiven Alters ist die Effektivität der Verhütungsmethode zwar auch wichtig, der geübte Umgang der Partner miteinander, Erfahrung und längerfristige Planungen ermöglichen allerdings den Einsatz fast aller bekannten kontrazeptiven Methoden, bei oft zufriedenstellender kontrazeptiver Sicherheit. Zusatznutzen ist natürlich bei den oben genannten Indikationen ebenfalls gewünscht, hat allerdings nicht ganz den gleichen Stellenwert. Andere zyklische Besonderheiten, wie z. B. die Endometriose, treten jetzt eher in den Vordergrund.

Ein Trugschluß ist, daß für Frauen in der Prä- bzw. Perimenopause die kontrazeptive Sicherheit einer Methode nur noch eine untergeordnete Rolle spielen sollte. Für die meisten Frauen wäre gerade in dieser Zeit eine Schwangerschaft subjektiv ein katastrophales Ereignis. Objektiv betrachtet sind Schwangerschaften und ihre Verläufe in dieser Zeit in jeder Hinsicht komplikationsreicher, als dies bei jüngeren Frauen der Fall ist. Die kontrazeptive Sicherheit sollte also gerade im dritten Drittel der reproduktiven Phase einer Frau besonders gut sein. Langzeitkontrazeptiva sind empfehlenswert, aber auch orale, vaginale oder transdermale hormonale Kontrazeptiva können empfohlen werden, zumal hiermit häufig altersabhängige Beschwerden, wie z. B. Blutungsstörungen, endometriosebedingte Beschwerden, PMS, aber evtl. auch schon klimakterische Beschwerden behandelt werden können. Alternative Methoden werden in diesem Zeitabschnitt gerne empfohlen und auch häufig angewandt. Die Sicherheit ist in vielen Fällen zufriedenstellend, auch weil natürlich die Konzeptionswahrscheinlichkeit altersabhängig abnimmt und die Disziplin der Partner zunimmt. Problematisch sind allerdings Methoden, deren Sicherheit auf der genauen Zykluskenntnis beruht. Diese ist in der ausgehenden reproduktiven Phase wegen der Unregelmäßigkeit der Ovarialfunktion nicht gegeben, wie übrigens auch am Anfang des reproduktiven Lebens einer Frau.

Nur eine individualisierte Kontrazeptionsberatung wird bei guter Compliance eine optimale Effektivität der empfohlenen Schwangerschaftsverhütungsmethode gewährleisten, unabhängig davon, ob es sich um eine junge Frau am Anfang ihres fortpflanzungsfähigen Alters, oder um eine reife Frau, im dritten Drittel der reproduktiven Phase ihres Lebens handelt. Gleichzeitig bieten verschiedene Methoden die Möglichkeit, Beschwerden, die gerade in den Randbereichen der Reproduktionsphase einer Frau auftreten, erfolgreich zu mildern oder sogar zu beseitigen.

Nur der Wissende ist in der Lage, den Notwendigkeiten der jeweiligen Frau entsprechend optimal zu beraten.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)