

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

*Abstracts der 17. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft
für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 4. bis 6. Oktober
2001, Linz*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (4) (Ausgabe
für Österreich)*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



ABSTRACTS DER 17. JAHRESTAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

4. BIS 6. OKTOBER 2001, LINZ

ABSTRACTS
17. JAHRES-
TAGUNG 2001

Freitag, 5. Oktober 2001

SCHÄDIGT EINE METHOTREXAT-THERAPIE DIE REPRODUKTIVE FUNKTION DER OVARIEN? EIN FALLBERICHT ÜBER WIEDERHOLTE IVF-ZYKLEN NACH METHOTREXAT-THERAPIE EINER REZIDIVIERENDEN EXTRAUTERINGRAVIDITÄT NACH IVF

M. Zajc, B. Maier, R. Krainz, A. Staudach, U. Sonnleitner, A.-H. Graf, C. Lanschützer

Landesfrauenklinik Salzburg

Die Therapie der Extrauterin-Gravidität (EUG) mit dem Folsäureantagonisten Methotrexat (MTX) hat sich aufgrund ihrer guten Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation, besonders beim Versagen chirurgischer Strategien zunehmend etabliert. Bei beta-HCG-Werten unter 2.500 IU/l ist mit einer Erfolgsrate von ca. 90% zu rechnen. Die Fertilität nach MTX-Behandlung wird mit Schwangerschaftsraten von 70–81% angegeben. Der Anteil spontaner Aborte ist mit 15,5–26% relativ hoch. Wenig Datenmaterial liegt über den Einfluß der Behandlung auf die ovarielle Funktion und die Eizellqualität vor.

Kasuistik: Im folgenden Fallbericht stellen wir eine heute 33jährige Patientin vor, die nach 6 Jahren unerfülltem Kinderwunsch seit 1997 in unserem Institut betreut wird. Die Patientin und ihr Partner haben beide ein Kind aus einer früheren Beziehung. 1997 wurde ein unauffälliger Basishormonstatus mit einem FSH von 7,0 mU/ml erhoben, die Tuben waren bei einer laparoskopischen Durchgängigkeitsprüfung unauffällig beschrieben. Es folgten 5 erfolglose Inseminationen nach 3 Clomiphencitrat- und 2 HMG-Stimulationen. Im Oktober 1998 wurde die 1. IVF-Behandlung durchgeführt. Nach einer Longprotokoll-Downregulation und HMG-Stimulation (2.100 IE) wurde nach 12 Stimulationstagen ein E2-Wert von 1.534 pg/ml erreicht. Es konnten 7 Eizellen aspiriert werden, 5 fertilisierten. Die Zellstadien am 2. Entwicklungstag waren 2 x 4A, 4B, 2A und 2B, die beiden 4A-Embryonen wurden transferiert. Die übrigen Embryonen wurden in den Zell-

stadien 8B, 8B und 5B am 3. Entwicklungstag kryokonserviert. Die Lutealstützung erfolgte in allen IVF-Zyklen mit Progesteron 3 x 200 mg intravaginal plus 2.500 IE HCG am Transferstag und am 3. und 6. Tag nach dem ET. Aus dieser 1. IVF-Behandlung resultierte eine EUG rechts, welche durch Tubektomie per Laparoskopie behandelt wurde. Im April 1999 folgte ein Transfer der 3 kryokonservierten Embryonen in einem Spontanzyklus am LH + 5 Tag. Diese Behandlung führte zu einer Rezidiv-EUG rechts. Direkt neben dem Tubenstumpf waren das Graviditätsprodukt und Koagel in der Bauchhöhle. Diese wurden laparoskopisch entfernt, der Tubenstumpf koaguliert. Der beta-HCG-Wert war von präoperativ 2.470 IU/l auf 137 IU/l abgefallen und dann wieder bis 322 IU/l angestiegen. Im Abstand von 12 Tagen wurden 2 MTX-Behandlungen mit täglich 0,4 mg/kg KG über jeweils fünf Tage durchgeführt. Nach dem 1. Zyklus war das β -HCG auf 110 gefallen, nach dem 2. Zyklus dreimal negativ. Im Juni 2000 war das basale mit FSH 10,1 mU/ml deutlich höher als 1997. Zwischen August 2000 und Juni 2001 wurden 4 weitere IVF-Behandlungen durchgeführt. Auffällig war ein deutlich höherer Bedarf an HMG und rFSH mit Gesamtdosen bis 6.150 IE und verlängerte Stimulationsphasen bis 18 Tage. Die Eizellgewinnung und Befruchtung waren immer zufriedenstellend. Nach der MTX-Behandlung wurde bei der Embryonenkultivierung ein relativ großer Anteil höhergradig fragmentierter Embryonen (Klassifikation C und D) festgestellt. Im Gegensatz zum 1. IVF-Zyklus konnte kein weiterer Embryo der Klasse A zugeordnet werden. Im letzten Zyklus wurden 19 Eizellen aspiriert, 17 fertilisierten (15 x 2 PN, 1 x 1 PN, 1 x 3 PN), die Zellstadien am 3. Entwicklungstag waren: 8 compacting, 8B, 4 x 4B, 5B/C, 2 x 4C, 4 in Teilung, 6C, 6D, 3C, 2D. Transferiert wurden am 3. Tag 3 Embryonen (8 compacting, 8B, 4B). Am 6. Tag wurden 4 Blastozysten kryokonserviert. Dieser Zyklus führte zu einer Schwangerschaft, die derzeit erst biochemisch nachweisbar ist. Über den weiteren Verlauf wird berichtet werden.

DIE HETEROTOPE GRAVIDITÄT: BERICHT VON DREI FÄLLEN

I. Gruber, J. Lahodny, K. Illmensee*, A. Lösch

Department of Obstetrics & Gynecology, St. Pölten Hospital, St. Pölten; *Department of Obstetrics & Gynecology, Leopold-Franzens University of Innsbruck, Innsbruck

Einleitung: Die heterotopie Gravidität, definiert durch simultane intrauterine und ektopie Gravidität ist eine seltene Entität. Als Folge reproduktionsmedizinischer Technologien wurde eine Zunahme heterotoper Graviditäten beobachtet.

Material und Methode: Von 1997 bis 1999 wurden drei Fälle heterotoper Graviditäten an der gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses St. Pölten beobachtet. Die Diagnose wurde in der 7., 8. und 12. Schwangerschaftswoche gestellt. Bei zwei Patientinnen wurden reproduktionsmedizinische Techniken angewendet, in beiden Fällen waren operative Eingriffe wegen Tubargravidität in der Anamnese bekannt. Bei einer Patientin bestand eine intrauterine Geminigravidität. In allen Fällen lag die ektopie Gravidität als rupturierte Tubargravidität vor. Bei allen Patientinnen wurde eine laparoskopische Salpingektomie durchgeführt.

Ergebnisse: Der postoperative Verlauf war bei allen Patientinnen komplikationslos mit Fortbestehen der intrauterinen Graviditäten. In einem Fall führte eine vorzeitige Wehentätigkeit zur Frühgeburt in der 33. Schwangerschaftswoche. Die Geminigravidität wurde durch geplante Sectio caesarea in der 37. Schwangerschaftswoche beendet. Eine Patientin wurde am Termin entbunden. Alle Neugeborenen waren gesund.

Zusammenfassung: Die Kenntnis der heterotopen Gravidität und das Verständnis der epidemiologischen Risikofaktoren dieser Entität sind wichtig für die Frühdiagnostik, um die Therapie und die klinischen Ergebnisse zu verbessern.

Freitag, 5. Oktober 2001

GNRH-ANTAGONISTEN IN DER THERAPIE DER ENDOMETRIOSE UND DES MYOMA UTERI

R. Felberbaum, W. Küpker,
K. Diedrich

Klinik für Frauenheilkunde und Geburts-
hilfe der Medizinischen Universität zu
Lübeck

Aufgrund des differenten pharmakologi-
schen Wirkmechanismus der GnRH-Anta-
gonisten im Vergleich zu GnRH-Agoni-
sten ist es möglich, in Abhängigkeit von
der applizierten Dosierung eine Restse-
kretion der Gonadotropine FSH und LH
und infolgedessen der Östrogensekretion
zu erhalten. Dieses Phänomen konnte
erstmalig unter klinischen Bedingungen
bei der Erprobung des Prototypen einer
Depotformulierung des GnRH-Antagoni-
sten Cetrorelix zur Behandlung des Ute-
rus myomatosus beschrieben werden
[Felberbaum et al., 1998]. Mit der 3 mg-
Präparation des GnRH-Antagonisten Ce-
trotide® steht nun ein „intermediate de-
pot“ zu Verfügung, das in der Lage ist,
bis zu 96 Stunden die Gonadotropin-
sekretion zu supprimieren. Im Rahmen
einer Pilotstudie an 15 Patientinnen mit
histologisch gesicherter Endometriose
unterschiedlichen Schweregrades konnte
nun gezeigt werden, daß es möglich ist,
unter Vermeidung jeglicher Östrogenent-
zugssymptomatik bei wöchentlicher Ap-
plikation von 3 mg Cetrotide® für 8 Wo-
chen völlige Beschwerdefreiheit zu
erzielen. Die Serumkonzentrationen des
Östradiols oszillierten dabei um einen
Mittelwert von 50 pg/ml. In 9 von 15
Fällen konnte durch die 2nd Look-Lapa-
roskopie eine Verbesserung des Situs
festgestellt werden. Patientinnen mit
schwerer Endometriose (Stadium IV)
zeigten keine Veränderung der Situation.
Neben einer solchen „Schwellenwertthe-
rapie“ (CTT = Cetrotide Threshold Thera-
py) ermöglicht die Behandlung mit dem
GnRH-Antagonisten Cetrotide® auch
eine Kurzzeittherapie zur präoperativen

Verkleinerung von uterinen Leiomyo-
men. 10 prämenopausale Patientinnen
mit Uterus myomatosus wurden für
16 Tage mit 3 mg Cetrotide®, verab-
reicht alle 4 Tage, behandelt, beginnend
am ersten Zyklustag. Alle Patientinnen
wiesen eine tiefe und andauernde Sup-
primierung der Gonadotropine und der
Sexualsteroiden auf. Bei 6 Patientinnen
konnte mittels Magnetresonanztomogra-
phie (MRT) eine mittlere Verkleinerung
der Myomata von 31 % nachgewiesen
werden. 9 Patientinnen wurden laparo-
skopisch organerhaltend operiert. Ne-
benwirkungen wurden keine beobachtet
[Felberbaum et al., 2001, in press]. Eine
Verkleinerung der uterinen Leiomyome
von durchschnittlich 31 % erscheint
ausreichend für die Optimierung der
operativen Ausgangsbedingungen. Die
Akzeptanz dieser Therapiemodalität
durch die Patientinnen, vor allem im
Vergleich zu einer Behandlung mit
GnRH-Agonisten über 3 oder 6 Monate,
ist außerordentlich hoch.

OVULATIONSINDUKTION MIT GNRH-AGONISTEN BEI OVARIELLER STIMULATION MIT GONADOTRO- PINEN UND GNRH-ANTAGONISTEN – EIN NEUER WEG?

R. Felberbaum, K. Diedrich

Klinik für Frauenheilkunde und Geburts-
hilfe der Medizinischen Universität zu
Lübeck

Der pharmakologische Wirkmechanis-
mus von GnRH-Antagonisten ist deut-
lich unterschiedlich zu dem der GnRH-
Agonisten. Während letztere bei
längerfristiger Anwendung nach einer
kurzen Phase der stimulierten Gonado-
tropinsekretion zu einer Verminderung
der GnRH-Rezeptoren auf der Zellmem-
bran der gonadotropen Zellen („down
regulation“) und damit zu einer Desen-
sensitivierung der Adenohypophyse führen,

beruht die Wirkung der GnRH-Antago-
nisten auf einer dosisabhängigen klassi-
schen kompetitiven Rezeptorblockade.
Dies bedeutet, daß der Antagonist durch
GnRH oder einen GnRH-Agonisten von
den Rezeptoren verdrängt werden kann,
und daß dabei die physiologische Reak-
tion am Zielorgan, also die Freisetzung
von FSH und LH induziert werden kann.
Aufgrund der erhaltenen Sensibilität der
gonadotropen Zellen gegenüber GnRH
oder einem GnRH-Agonisten ist es mög-
lich, u-HCG durch eine niedrige einma-
lige Dosis eines GnRH-Agonisten (z. B.
0,2 mg Triptorelin) für die Ovulationsin-
duktion nach ovarieller Stimulation mit
Gonadotropinen und GnRH-Antagoni-
sten zu ersetzen. Der induzierte „LH-
peak“ ist ausreichend stark, um die
finale Eizellreifung und den Eintritt der
Eizelle in die Meiose zu induzieren.
Gleichzeitig wird – ähnlich den natürli-
chen Verhältnissen – zum Zeitpunkt des
Eisprungs ein „FSH-Peak“ ausgelöst,
dessen Bedeutung jedoch weiterhin
umstritten ist. Über 80 % der so gewon-
nenen Eizellen befinden sich in der
Metaphase II und können für die IVF
bzw. IVF mit ICSI verwendet werden. In
präliminären Studien konnte gezeigt
werden, daß dies möglicherweise ein
geeigneter Weg sein könnte, um bei
Patientinnen mit hohem Risiko für die
Entwicklung eines schweren ovariellen
Überstimulationssyndroms (OHSS) die
Ovulationsinduktion sicherer zu gestal-
ten. Die Qualität der Embryonen nach
Ovulationsinduktion mit einem GnRH-
Agonisten unter Behandlung mit einem
GnRH-Antagonisten scheint sich nicht
von denen nach Verwendung von u-
HCG zu unterscheiden. Allerdings müs-
sen hinsichtlich der Schwangerschafts-
und Implantationsraten die Ergebnisse
weiterer und größerer prospektiver und
randomisierter Studien abgewartet wer-
den. Auf jeden Fall kann festgestellt
werden, daß es möglich ist, nach kon-
trollierter ovarieller Stimulation mit
Gonadotropinen und GnRH-Antagoni-
sten durch die Gabe einer einzelnen
Dosis eines GnRH-Agonisten die finale
Eizellreifung zu induzieren.

EXTREMWERTE DES BODY MASS INDEX BEI IN VITRO-FERTILISATION

K. Ferlitsch, M. Sator, D. Gruber, A. Just, A. Obruca, C. Gruber, F. Fischl, J. C. Huber

Klin. Abt. für Gynäkologische Endokrinologie, Universitätsfrauenklinik Wien

Einleitung und Fragestellung: Protokolle für in vitro-Fertilisation (IVF) erfordern eine kontrollierte ovarielle Überstimulation, um die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft zu verbessern. Oft ist es schwierig, das Ansprechen der Ovarien auf die Gonadotropin-Stimulation vorherzusagen. Die Gründe der Vorhersage sind häufig unklar, aber man meint, daß Extremwerte des Body Mass Index (BMI) nachteilige Auswirkungen auf das Schwangerschaftsoutcome bei assistierter Reproduktion haben.

Material und Methode: Zweihundertfünf Patientinnen bekamen ein standardisiertes Protokoll der kontrollierten ovariellen Überstimulation. Für den Vergleich mit den IVF-Daten wurde die erhobene Gesamtzahl, gemäß dem BMI, in vier Gruppen unterteilt: Untergewicht ($< 20 \text{ kg/m}^2$), Normalgewicht ($= 20\text{--}25 \text{ kg/m}^2$), Übergewicht ($= 25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas ($> 30 \text{ kg/m}^2$).

Ergebnisse: Das Schwangerschaftsoutcome war bei den Patienten mit einem normalen BMI am besten ($p = 0,006$). Im Gegensatz dazu war die Häufigkeit eines Mißerfolges durch IVF (13 von 16 Patientinnen) in der Adipositas-Gruppe am höchsten ($p = 0,012$).

Diskussion und Zusammenfassung: Die vorliegende Studie veranschaulicht, daß ein normaler BMI das IVF-Ergebnis positiv beeinflusst. Andererseits stellten wir fest, daß unter- und übergewichtige Patientinnen, im Vergleich zu den Normalgewichtigen, kein übermäßiges Risiko eines Abbruchs des Stimulationszyklus und einer Reduktion der Follikel-, Eizell- und Embryonenanzahl besitzen.

OUTCOME OF ICSI BABIES: IS THERE EVIDENCE FOR POSSIBLE HARM?

M. Schenk

Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) was the first ART procedure that has been used widely without previous research. The outcome of ICSI babies has been discussed fervently by supporters and opponents. The question is: Is the procedure itself or the cause for the procedure harmful? Almost at the same time Evidence-based Medicine (EBM) was developed as scientific tool first to train medical students to analyse published data and to draw conclusions from it thereby enabling them to make responsible decisions in their daily practice. The aim of the thesis is to prove that there is evidence for possible harm to the offsprings after ICSI by reviewing publications on outcome, by examining the validity according to EBM and by categorizing most important determinants of outcome.

Studies relating to the topic were identified using Medline, peer review and references of published data. A *form* was used to document validity and findings of reviewed papers. Papers on outcome of ICSI babies in terms of development, obstetrics and malformations were analysed but no randomised controlled trials (RCT) allowing meta-analysis were found. Reliability of the conclusions is minimised due to some bias not excluded by the authors. Evidence for harm caused by ICSI can neither be confirmed nor be excluded. In a second step pre-procedure tests were tested to select low- and high-risk subgroups using EBM. No RCT to perform a meta-analysis were found. That is knowledge based on case reports and case series studies.

So far we cannot prove that ICSI is harmless for the outcome of born babies. Despite the lack of evidence the risks for the offsprings seems to be low. Some subgroups, e.g. Y-microdeletions, Robertsonian translocations, can be identified by pre-procedure test routines should be counselled carefully to avoid harm to ICSI babies. Couples who are concerned should be informed that ICSI is still experimental. It seems to be safe for the

offsprings after all the risks connected with the future parents have been excluded.

EBM is a useful tool for reviewing literature but its usage is limited by the quality of data available. You cannot exclude patients from the only possible therapy by randomisation to perform RCTs, which is an ethical dilemma. Quality of research on outcome has to be improved to increase the quality of evidence. More data has to be collected to enrich our knowledge and to make evident, that ICSI babies are not at a higher risk than "romantically" conceived ones.

VERSUCH EINER FALSCHEN SPERMAABGABE FÜR ICSI

G. Tews

Landesfrauenklinik Linz

In Österreich wurde im sogenannten Fortpflanzungsmedizingesetz von 1992 klar festgehalten, daß die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) nur mit den Spermatozoen des Gatten oder des Lebenspartners erlaubt ist. Eine ähnliche Gesetzeslage besteht in Deutschland, während in anderen Ländern (z. B. USA, Italien, Belgien) auch die Möglichkeit einer ICSI mit Spenderspermatozoen besteht. Eine Eingabe einer Patientin wegen Ungleichbehandlung (die Spermaspende bei der Insemination ist in Österreich erlaubt) wurde vor kurzer Zeit vom Höchstgericht abgelehnt. Im Oktober 2000 bekamen wir die Mitteilung eines Kollegen, daß die Abteilung der Frauenklinik Linz demnächst mit dem Ansuchen eines Patientenpaares für ICSI nach 5-jährigem Kinderwunsch zu rechnen hätte, wobei das letzte Spermogramm eine leichte Pathologie ergab. Seltsam und unerklärbar war dies für den Kollegen, weil sich im früheren Spermogramm (1995) eine Azoospermie herausgestellt hatte. Sie wurde damals als nicht behandelbar klassifiziert, wobei sich dann der Mann nach den Kosten für eine Spender-ICSI in Belgien erkundigte. Diese wurden ihm mit etwa 10.000 USD mitgeteilt. Die Kosten für ICSI in der Partnerschaft belaufen sich in Österreich auf etwa 2.500 USD. Ein Anruf bei dem behandelnden Urologen bestätigte den seltsamen Umstand einer unerklärbaren Verbesserung des Spermogrammes, den der Patient

ihm gegenüber mit der alleinigen Einnahme von Homöopathika begründete. Auch der Urologe äußerte uns gegenüber den Verdacht, daß das bessere zweite Substrat nicht vom Patienten stammte, sondern mitgebracht wurde. Das Ehepaar kam dann tatsächlich zum vereinbarten Gespräch vor ICSI in unsere Abteilung. Die Situation war für uns als behandelndes Institut insofern schwierig, als auf der einen Seite davon auszugehen war, daß der Mann die angenommene Tatsache einer vorsätzlichen Vertauschung der Spermaprobe abstreiten würde, andererseits die Beobachtung einer neuen Spermaabgabe aus verständlichen Gründen undenkbar war. Tatsächlich erklärten wir dem Mann sofort die Problematik, ohne hier eine Schuldzuweisung durchzuführen. Das Paar behauptete wiederum, daß sicherlich aufgrund einer homöopathischen Behandlung eine Verbesserung der Probe eingetreten sei. Als Kompromiß schlugen wir daher dem Ehepaar vor, zu einem vereinbarten Termin eine erneute Spermaprobe zuzulassen, einen Teil dieser Probe jedoch mit dem Wangenabstrich des Mannes einer humangenetischen Untersuchung zuzuführen. Der Mann nahm das Angebot an, erschien jedoch nicht zum vereinbarten Termin.

DIE BEDEUTUNG DER ENDOTHELIALEN DYSFUNKTION IN VARIKÖSEN VENEN

H. Lass, F. Wieser, D. Bonderman*,
S. Rezaie-Majd*, G. Zorn*, M. Ignatescu*,
F. Stonek, E. Haas, C. Schneeberger,
J. C. Huber, I. Lang*

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien;
*Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

Einleitung und Fragestellung: Als Ursache für die Entstehung variköser Venen wer-

den derzeit erhöhter Venendruck, Insuffizienz der Venenklappen und Veränderungen des Gefäßbindegewebes angesehen. Die Hypothese dieser Arbeit war, daß endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS), die durch die Umwandlung von Arginin in Citrullin Stickstoffmonoxid freisetzt und im arteriellen Gefäßsystem eine führende Rolle in der Regulation des Gefäßtonus spielt, auch im venösen System bei der Entstehung von Varizen beteiligt ist.

Material und Methoden: Für die Untersuchung der Endothelfunktion von Venen wurden varikös veränderte Venensegmente von 24 Patienten und gesunde Venenabschnitte von 12 Patienten auf die Expression von eNOS, induzierbarer NOS (iNOS) und Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1) untersucht. Paraffinschnitte dieser Venen wurden mit Trichrom gefärbt, um eine Intimahyperplasie und Fibrose glatter medialer Muskelzellen erkennen zu können. Die Auswertung der immunhistologischen Färbung erfolgte semiquantitativ (0 = keine bis 10 = sehr starke Färbung) von zwei unabhängigen Untersuchern. Parallel dazu wurden die Schnitte mit anti-van Willebrand Faktor (anti-vWF) gefärbt, um Endothelzellen nachzuweisen. Außerdem wurden Endothelzellen von der luminalen Oberfläche aufgeschnittener Venen abgeschabt und für die Bestimmung der eNOS-Enzymaktivität verwendet. Als Kontrollen für endotheliale Dysfunktion wurde PAI-1 aus den Endothelzellsaten bestimmt.

Ergebnisse: Die eNOS-Expression im Endothel variköser Venen zeigte sowohl in der immunhistologischen Untersuchung als auch bei der Bestimmung der eNOS-Enzymaktivität eine signifikante Verminderung. Im Gegensatz dazu wurde iNOS in beiden Gruppen gleich stark exprimiert (**Tabelle 1**).

Diskussion und Zusammenfassung: Unsere Daten zeigen eine Verminderung von eNOS und Erhöhung von PAI-1 Expression als Ausdruck endothelialer

Dysfunktion in varikösen Venen und bieten eine Erklärung für den Verlust der vasomotorischen Funktion und einer Erhöhung der Thrombosegefahr in Varizen.

EMBRYOLOGENFORUM ALPHA-AUSTRIA

M. Moser

Landesfrauenklinik Linz

In vielen Ländern existieren bereits Arbeitsgruppen von Reproduktionsbiologen bzw. Embryologen (z. B. die überregionale „alpha“, mit Sitz in Großbritannien, oder die Arbeitsgemeinschaft für Reproduktionsbiologie in Deutschland). Es sind dies Gruppen, die sich in erster Linie mit Labortechniken auseinandersetzen und in denen nicht nur über Erfolge, sondern auch über Fehlschläge und Probleme und deren Bewältigung durch die Erfahrungen der Gruppenmitglieder diskutiert wird. Nach einer Umfrage bei Laborkräften zeigte sich, daß in Österreich großes Interesse an einer derartigen Gruppe besteht. So habe ich mich entschlossen, eine Interessensgruppe für MTAs, Biologen und Ärzte, die „embryologisch“ tätig sind, ins Leben zu rufen.

Am 19. Mai 2000 fand in der LFK Linz ein erstes informatives Treffen statt, bei dem diskutiert wurde, ob wir ein loses Grüppchen bleiben, oder einen Verein gründen sollten, und wenn Verein, ob auf national beschränkt oder mit internationalem Anschluß. Es wurde dann beschlossen, daß wir unter der Schirmherrschaft von alpha international ein Embryologenforum alpha-austria gründen wollen.

Der Verein hat folgende Ziele zum Inhalt:

1. Bildung einer Interessensgemeinschaft der im IVF-Labor tätigen Fachkräfte mit regelmäßigen Treffen der Vereinsmitglieder, einmal im Frühjahr in Linz, einmal im Herbst anlässlich der Österreichischen IVF-Tagung. Bei den Treffen sollen in erster Linie labortechnische Probleme erörtert werden (subjektive Erfahrungen beim Handling, mit Medien, Geräten, Firmen, Produkten etc., Vergleich von Methoden, Hilfestellung, Tips und Tricks, usw.) und unter jeweils einem gemeinsam

Tabelle 1: Lass H et al.

Parameter	Variköse Vene	Normale Vene
Alter	56,1 ± 4	56,4 ± 3,5
Geschlecht (m/w)	10/14	6/6
eNOS	1,1 ± 1,0	7,0 ± 2
eNOS-Aktivität	138,3 ± 109,8	968,3 ± 900
PAI-1 ng/ml* vWFAktivität%/100	1,3 ± 0,3	0,2 ± 0,07

beschlossenen Thema stehen (z. B. Erfahrungsaustausch über Blastocysten-kulturen, Kryokonservierungen, Qualitätssicherung etc.). Die Vereinsmit-glieder könnten sich auch in kleineren Arbeitsgruppen darauf vorbereiten, ein Gastreferent sollte gewonnen werden, sodaß das Thema gründlich erörtert werden kann.

2. Förderung der wissenschaftlichen Zusammenarbeit auf Laborebene (Wissen und Einverständnis der Vor-stände vorausgesetzt), gemeinsame wissenschaftliche Projekte von 2 oder mehreren Zentren
3. Web-Site: Eine Web-site dient für die Mitglieder als „schwarzes Brett“.
4. Mitgliedschaft bei Alpha international: Es existiert bereits eine internationale Embryologengruppe, sog. Alpha. Die Gesellschaft wurde 1994 in Bourn Hall gegründet und hat sich die Auf-gabe gestellt, die Zusammenarbeit und den Wissensaustausch zwischen den Embryologen zu fördern. Sie bietet eine Web-Site, Internet Konferenzen, alle 2 Jahre eine alpha-Tagung, viertel-jährlich Newsletter. Die Jahresmit-gliedschaft beträgt 50 Pfund. Bei einer Gruppenmitgliedschaft reduziert sich der Beitrag auf 25 Pfund pro Person. Die Gruppe machte den Vorschlag, einen jährlichen Mitgliedsbeitrag von S 1000,- pro Mitglied einzuheben. Von diesem Betrag werden die Grup-penmitgliedschaft für alpha internati-onal und die Kosten für den Verein und die internen Fortbildungstreffen finan-ziert.

SPERMIIENIMMOBILISATION MITTELS 1,48 µm LASER FÜR DIE INTRA-ZYTOPLASMATISCHE SPERMIIEN-INJEKTION

Th. Ebner, M. Moser, R. Wiesinger,
C. Yaman, G. Tews

Landesfrauenklinik Linz

In IVF-Labors hat sich die mechanische Immobilisation mittels Injektionspipette durchgesetzt. In dieser prospektiven Studie wurde diesbezüglich das Potential eines 1,48 µm Diodenlasers untersucht.

Zusätzlich wurde die Befruchtungsrate sowie die weitere Entwicklung der Em-bryonen evaluiert. Für die Studie kamen nur Patienten mit einem Östradiolspiegel von mehr als 2000 pg/ml in Frage, da so eine relative hohe Anzahl an MII-Oozyten erwartet werden konnte. Für die Hälfte der Eizellen wurde Spermien zur Be-fruchtung verwendet, die mittels Lasers unbeweglich gemacht wurden (n = 262), für die restlichen 252 Oozyten wurden herkömmlich immobilisierte Spermato-zoen herangezogen. Die Zeit, die für Identifizierung, Aspiration und Injektion aufgewendet werden mußte, war in der Lasergruppe signifikant kürzer (p < 0,001). Hinsichtlich Befruchtungsrate und Blastozystenbildung konnte kein Unterschied zur herkömmlichen Methode festgestellt werden (p > 0,05). Daraus kann geschlos-sen werden, daß eine Immobilisation mittels eines 1,48 µm Diodenlasers eine potentielle Alternative zur mechanischen Methode darstellt.

EMBRYONALENTWICKLUNG NACH ICSI BEI „NON MALE FACTOR INFERTILITY“ IN RELATION ZUR INJEKTIONSTECHNIK

I. Zech, P. Vanderzwalmen, N. Zech

Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Bregenz

Einleitung: Die Intrazytoplasmische Sper-mainjektion (ICSI) hat sich als sichere Methode zur Überbrückung der männ-lichen Infertilität etabliert. Die Inzidenz kongenitaler Mißbildungen liegt im Normalbereich der Gesamtbevölkerung. Vielfach wird die ICSI auch schon einge-setzt, um das Risiko einer schlechten Fertilisierung nach klassischer IVF zu minimieren. Eine reduzierte Entwicklung von Embryonen zum Blastozystenstadium nach ICSI ist allerdings von mehreren Autoren beobachtet worden. Die Gründe dafür können in einem negativen Einfluß pathologischer Samen, bei Normozoo-spermie in der ICSI-Prozedur selbst oder in der Tatsache, daß physiologische Vor-gänge ausgeschaltet sind, liegen. Mögli-che negative Auswirkungen der ICSI-Prozedur per se können vor der Injektion (Hyaluronidase), während der Manipula-tion beim Pipettieren, bei der ICSI (PVP), durch die Größe der Pipette, durch das

Fehlen einer Membranfusion, oder durch eine Asynchronie zwischen der Eizell-aktivierung und der Spermmainjektion resultieren. Die Existenz einer zytoplas-mischen Polarität wird von mehreren Autoren beschrieben. Im Rahmen der üblichen ICSI-Technik wird während des Injizierens eines Spermatozoons auf diese Polarität keine Rücksicht genom-men. Ziel der Studie ist es, zu analysie-ren, ob

1. ein Unterschied in der Embryonal-entwicklung zu Blastozysten nach konventioneller IVF oder nach ICSI zu beobachten ist und
2. die Eizell-Polarität einen Einfluß auf das Ergebnis nach ICSI hat, insbeson-dere jedoch, ob die Eizellenmanipula-tion mit verschiedenen Injektionstech-niken einen Einfluß auf die weitere Entwicklung der Embryonen hat.

Material und Methode: Teil 1: In einer zunächst retrospektiven und anschlie-ßend prospektiv randomisierten Studie wurde nach Einwilligung der Patienten an alternierenden Eizellen entweder ICSI oder IVF vorgenommen und die Ferti-lisierung, die Qualität der Zygote am Tag 1 und der Embryonen am Tag 2, 3 und 5 beurteilt. Teil 2: Der Effekt der Zytoplasma-aspiration und Spermatozoondeposition in Relation zu zwei klar unterschied-lichen Zonen in der Eizelle, welche die mitochondriale Konzentration widerspie-gelt (granuläre Fläche bzw. Areal ohne Granulationen) wird untersucht.

Ergebnisse:

Ad. 1. Im Vergleich: Klassische IVF zu ICSI zeigte sich, daß die Embryonalent-wicklung nach ICSI in „non male factor-Patienten“ negativ beeinflusst wird. In der retrospektiven Studie war ein signifikanter Unterschied in der Embryonalentwick-lung bis zum Tag 3 zu beobachten. In der prospektiven randomisierten Studie zeigte sich nach ICSI eine Tendenz zu einer niedrigeren Blastozystenbildung. Ad. 2. Nach Injektion in verschiedene Regionen konnte nachgewiesen werden, daß eine höhere Rate an Blastozysten dann resultiert, wenn diese in die agra-nuläre Region erfolgt.

Zusammenfassung: Es scheint, daß die ICSI-Technik möglicherweise einen nega-tiven Einfluß auf die Embryonalentwick-lung bis zum Blastozystenstadium hat. Die Injektion von Spermatozoen in die agranuläre Region scheint die Technik

der Wahl zu sein, da damit die Rate an Blastozysten signifikant höher war, als nach Injektion in den granulären Teil.

THE EFFECT OF MULTIPLE PIPETTES USE ON THE OUTCOME OF THE ICSI PROCEDURE

D. Kastelic

Women's Hospital, Postojna, Slovenia

When performing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) it is customary to use one injection pipette for sperm selection, immobilisation and injection. The objective of this prospective randomized study was to document the relationship between fertilization rates, embryo quality, pregnancy rates, and blastocyst development of the remaining embryos in cycles when one pipette was used for the whole procedure vs. cycles where the pipettes were changed at intervals.

In this study 58 patients (in 60 cycles) who had 6 or more oocytes retrieved and who required ICSI due to severe male infertility were randomly allocated into two groups. In group 1 ICSI was performed using one injection pipette for sperm selection, immobilization, sperm aspiration and oocyte injection. In group 2 one injection pipette was used for sperm selection and immobilization, then the pipette was replaced for injection. This pipette was changed after every four oocytes injected.

There were no statistically significant differences in the clinical data of the patients or in the number of injected MII oocytes between the two groups. Fertilization rates were significantly lower in group 1 (63,7%) where a single pipette was used, than in group 2 (73,4%) where the injection pipette was changed. The number of oocytes which remained intact after injection did not differ significantly between the two groups; 97% in group 1 and 95% in group 2. Similarly, there was no statistical difference in embryo cleavage (96 vs. 92%), morphological score, pregnancy rates (36,7 vs. 36,7%) or implantation rates (13,1 vs. 16,5%) between groups. The percentage of "spare" embryos developing to blastocyst by day 5 was not statistically different (9,5 vs. 12,5%).

It can be concluded that using one injection pipette for an entire ICSI procedure resulted in poorer fertilization rates, but there was no apparent effect on cleavage rates and pregnancy rates. It is possible that the greatest benefit is obtained from changing the injection pipette once – after all sperms have been immobilized and transferred to PVP. When more embryos are produced due to a higher fertilization rate, it increases the chance of the patient for pregnancy per cycle including the chance following freezing-thawing. The observations reported from this study are based on a small number of cycles and a more extensive study would be required to evaluate the potential gain in fertilization, embryo quality and implantation from changing the injection pipette during ICSI procedure. The study would need to be extended in order to establish whether using the same injection pipette for sperm selection, immobilization and injection for all oocytes for an individual patient has negative influence on the developmental capacity of the injected oocytes.

IVF/ICSI UNTER 5 % O₂, 5 % CO₂ UND 90 % N₂ IM K-MINK-1000 MINI-INKUBATOR

P. Kemeter, K. Lietz, G. Griesinger

Institut für Reproduktionsmedizin und Psychosomatik der Sterilität, Wien

Obwohl die O₂-Konzentration in den Reproduktionsorganen der Frau etwa 5% beträgt, wird von vielen IVF-Zentren die O₂-Konzentration der Luft, nämlich 21%, für die Eizell- und Embryokultivierung verwendet. Im Gegensatz zur CO₂-Konzentration, die den pH-Wert im Kulturmedium determiniert und bei 5% liegen muß, damit der pH physiologische Werte erreicht, hat sich die unphysiologisch hohe O₂-Konzentration bisher nicht nachteilig auf die Fertilisations- und Implantationsrate ausgewirkt. Man verzichtet gerne auf die O₂-Downregulation im Inkubator, weil sie große Mengen an N₂ für die Verdrängung der Luft zur Senkung des O₂ verschlingt. Nun hat aber die in den letzten Jahren zunehmend durchgeführte Verlängerung der Embryokultivierung bis zum Blastozystenstadium (Tag 5–6) doch gezeigt, daß sowohl bei Tieren, als auch beim Menschen, die

morphologischen Kriterien einer guten Embryoqualität ansteigen, wenn man den O₂-Gehalt im Kulturgas auf 5% reduziert.

Um die komplizierte Steuerung von CO₂ und O₂ im Inkubator zu umgehen, wurde nun in Australien der K-MINK 1000 Mini-Inkubator entwickelt, der mit einem fixen Gemisch aus O₂ und CO₂ aus nur einer Gasflasche versorgt wird. Die Kulturkammern sind so klein und flach, daß sie gerade die Multidish-Schälchen aufnehmen können. Dadurch ist der Verbrauch an Gasgemisch sehr gering. Zudem bewirkt der direkte Kontakt des geheizten Inkubatorbodens und -deckels mit den Schälchen, daß die Temperatur (37°C) viel konstanter gehalten werden kann als bei herkömmlichen Inkubatoren.

Die ersten Ergebnisse eines prospektiv-randomisierten Vergleichs des K-MINK 1000 mit unseren herkömmlichen Inkubatoren werden präsentiert.

NEUE MOLEKULARBIOLOGISCHE ANALYSE-TOOLS IN DER REPRODUKTIONSMEDIZIN

K. Zehethofer, B. Ronacher, F. Winner, C. Mittermayr

Lambda GmbH, Labor für molekularebiologische DNA-Analysen, Freistadt

Der Trend bei den molekularebiologischen Labortechniken geht im verstärkten Maße in Richtung Automatisierung, parallele Probenbearbeitung und High-Throughput-Systeme (HTS). Exemplarisch wird das am Einsatz von Mikrosatelliten, von Short-Tandem-Repeats (STR) zur eindeutigen Klärung von Abstammungsfragen aufgezeigt. Sporadisch treten Fälle auf, bei denen Patienten Zweifel äußern, ob bei einer IVF die von ihnen gespendeten Eizellen und Spermien zusammengebracht wurden, oder ob möglicherweise eine Verwechslung aufgetreten ist. Mit dem Einsatz einer Multiplex-PCR, in der simultan 15 STR-Loci (CSF1PO, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, FGA, Penta D, Penta E, TH01, TPOY, vWA) und der Amelogenin-Locus (Geschlechtsbestimmung) amplifiziert werden, können solche Fälle eindeutig gelöst werden.

Diese Standardmethode wird nun durch den Einsatz von BioChips (Microarrays) erweitert. Durch die Verwendung von sogenannten SNP's (Single-Nucleotide-Polymorphisms) für forensische Zwecke wurde bereits ein Chip mit ca. 1.500 SNP's entwickelt, wodurch die Analyse-dauer drastisch reduziert und der Proben-durchsatz erhöht wird. Beide Methoden, DNA-Typisierung mittels STR- und SNP-Techniken, werden verglichen und ein Ausblick auf die Einsatzmöglichkeiten von BioChips gegeben.

VITRIFIKATION VON DER EIZELLE BIS ZUM BLASTOZYSTEN

N. Zech, P. Vanderzwalmen, A. Stecher, H. Zech

Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Bregenz

Einleitung: Die Kryokonservierung von Embryonen vom Vorkernstadium (VK-Tag 1) bis zu 8–10-Zellstadium (Tag 3) ist klinische Routine. Adaptierte Techniken in Kombination mit „Slow Freezing“ ermöglichen auch das Überleben von Blastozysten (BL). Reproduzierbar gute Auftauraten nach Konservierung von BL konnten durch Vitrifikation in Kombination

mit speziellen Straws („Hemi Straw“, HS) erzielt werden. Diese ultraschnellen Vitrifikationstechniken, welche einen direkten, kurzen Kontakt des zu tiefgefrierenden Objektes mit dem flüssigen Stickstoff gewährt, kann auch zur Konservierung von Eizellen in verschiedenen Entwicklungsstadien eingesetzt werden.

Material und Methode: Germinalvesikel (GV)-Eizellen (EZ), EZ in MI und MII, VK, 4–10-Zell-Embryonen (Tag 2/3), Morulae (M-Tag 4) sowie BL (Tag 5 und 6) wurden in einfachen und sequentiellen Medien (Scandinavian IVF) kultiviert, vor der Kryokonservierung in einer Mischung aus DMSO und Ethylenglykol äquilibriert und mittels des HS-Systems vitrifiziert.

Ergebnisse: siehe **Tabelle 2**.

Diskussion: Die Vitrifikation in speziellen Straws (HS), mit definierten Kryoprotektiva als auch Äquilibrierungs- und Inkubationszeiten entwickelt sich zu einer klinisch bedeutenden Technik und verhilft damit zu neuen Therapieangeboten in der Reproduktionsmedizin.

EMBRYOTRANSFER IM BLASTOZYSTENSTADIUM – BISHERIGE ERFAHRUNGEN UND ERGEBNISSE AN DER UNIV.-FRAUENKLINIK IN GRAZ

W. Mahnert, J. Auner, J. Boritsch, A. Giuliani, R. Brückler, I. Oreskovic, W. Urdl

Klin. Abt. f. Gynäkol. Endokrinologie u. Fortpflanzungsmedizin, Geburtshilflich gynäkologische Univ.-Klinik, Graz

Die Entwicklung sequenzieller Medien erlaubt die Kultivierung der Embryonen bis in das Stadium entwicklungsfähiger Blastozysten, bietet bessere Selektionskriterien und minimiert die höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften durch einen Transfer von nur mehr zwei Embryonen.

Welchen Einfluß die Einführung des Blastozystentransfers auf das Patientenkollektiv der Grazer Univ.-Frauenklinik hat, wurde an 150 Behandlungszyklen, die zwischen Jänner und Juni 2001 durchgeführt wurden, retrospektiv untersucht. Sequenzielle Medien der Firmen Cook und Vitrolife (G2.2 als auch CCM-Medium) gelangten zur Anwendung. Am 3. Tag nach der Fertilisierung wurden die Embryonen in der Regel weiter kultiviert,

Tabelle 2: Zech N et al., Ergebnisse

Typ	Nr vitrifiziert	Nr intakt nach Auftauen	Entwicklung nach 24h	Weitere Entwicklung
UNREIFE EZ				
GV	24	17 (71 %)	7 MII (29 %)	
MI	13	10 (59 %)	6 MII (46 %)	
MI EIZELLE				
IVM GV	12	8 (67 %) ICSI	4 x 2 PN (33 %)	1 x 2 Zeller, 2 x 4 Zeller
IVM MI	9	7 (78 %) ICSI	3 x 2 PN (33 %)	1 x 2 Zeller, 2 x 4 Zeller
Unbefruchtete MII	27	20 (74 %)		
Nicht inseminierte MII	29	23 (79 %) ICSI	17 x 2 PN (59 %)	13 x 2 Zeller, 4 x 4 Zeller
1 PN UND 3 PN				
1 PN	8	6 (75 %)	2 x 2–4 Zeller (50 %)	
3 PN	11	9 (82 %)	6 x 2–4–6 Zeller (55 %)	
EMBRYONEN TAG 2/3				
Von 1 PN	2	1 (50 %)	1 (50 %)	
Von 3 PN	12	12 (100 %)	6 (50 %)	
> 50% Fragmentierungen	28	22 (79 %)	18 (64 %)	
Nach Entwicklungsstop	56	42 (75 %)		
BLASTOZYSTEN TAG 4–6				
		Nr transferiert	% Implantation/BL	
Nr vitrifiziert	54	42 (78 %)	12/42 (28,5 %)	

wenn mehr als 2 Embryonen guter Qualität (< 20 % Fragmente, 6–8-Zellstadium) vorhanden waren. Die Blastozystenqualität wurde nach dem Beurteilungsschema von David K. Gardner durchgeführt. Die **Tabelle 3** zeigt die Ergebnisse im Überblick.

Der Einfluß der Blastozystenqualität (**Tabelle 4**), der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion und der Blastozystenanzahl auf die Schwangerschaftsrate wird im Detail diskutiert.

FETAL-OUTCOME NACH TRANSFER VON BLASTOZYSTEN IM RAHMEN EINES IN VITRO-FERTILISIERUNGS- (IVF) PROGRAMMES

K. Pfau, N. Zech, H. Zech, P. Schwärzler

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Innsbruck; Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Bregenz

Einleitung: Die Einführung des Blastozystentransfers im Rahmen von in vitro-Fertilisierungsprogrammen Ende der 90er Jahre hat eine neue Epoche im Bereich der assistierten Reproduktionsmedizin eingeleitet.

Methode: Ziel unserer Arbeit war es, das fetale Outcome nach Transfer von Embryonen im Blastozysten-Stadium im Rahmen eines IVF-Programmes zu untersuchen. Im Zeitraum von Dezember 1998 bis einschließlich April 2000 wurden alle konsekutiven Zyklen im Institut, in welchen eine Blastozystenkultur möglich schien (> 7 Eizellen), analysiert. Die Daten wurden mittels Fragebogen, geburtshilflichem und pädiatrischem Entlassungsbefragungsbrief erhoben. Dabei wurden die Patientinnen in eine Behandlungsgruppe (= Blastozystentransfer d5) und eine Kontrollgruppe (= Transfer d2–d3) eingeteilt. Endpunkte der Studie waren: „Baby-take-home-rate“, mütterliche und fetale Komplikationen, sowie kindliche Mißbildungen.

Ergebnisse: 1253 Zyklen wurden insgesamt ausgewertet. Die „Baby-take-home-rate“ aller Zyklen betrug 33,5 %. Von den Lebendgeborenen waren 71 % Einlinge, 27,6 % Zwillinge und 0,9 % Drillinge. Die Abortrate betrug 5,6 %. Die Totgeburt rate betrug 0,25 %, die Rate für IUFT ebenfalls 0,25 %. Die Anzahl der transferrierten Embryonen betrug in der Behandlungsgruppe $1,96 \pm 0,29$ und in der Kontrollgruppe $2,07 \pm 0,51$. Die „Baby-take-home-rate“ in der Behandlungsgruppe (Blastozystentransfer) betrug 41 %, in der Kontrollgruppe (Transfer d2–d3) 25,6 %. Die Fehlbildungsrate war

insgesamt 3,3 %, wovon 0,9 % auf kardiale Fehlbildungen und 2,4 % auf andere Fehlbildungen entfielen.

Diskussion: Die Daten zeigen, daß mit der Anwendung des Blastozystentransfers eine signifikante Steigerung der „Baby-take-home-rate“ und im weiteren auch eine Verminderung der Anzahl der transferrierten Embryonen erzielt werden kann. Die Methode bietet auch die Möglichkeit einer einfachen, nicht-invasiven Selektion der Embryonen für den Transfer. Die vorliegenden Daten zeigen, daß ein Anstieg der Mißbildungsfrequenz nach Blastozystenkulturen sehr unwahrscheinlich erscheint.

BLASTOZYSTENKULTUR – PRAKTISCHES VORGEHEN – UNTERSUCHUNGEN ZUM „FETAL OUTCOME“

H. Zech, P. Vanderzwalmen, N. Zech, K. Pfau*, P. Schwärzler*

Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Bregenz;
*Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Innsbruck

Einleitung: Die in vitro-Kultur von Embryonen in sequentiellen Medien erlaubt die Beurteilung deren Entwicklung bis zum Blastozystenstadium. Nach dem Transfer von Blastozysten (BL) guter Qualität beträgt die Implantationsrate (IR) pro Embryo 35–40 %. Ziel unserer Untersuchungen war es, zu überprüfen, ob sich das „Fetal Outcome“ (inkl. der Mißbildungsrate) nach BL-Kultur (Studiengruppe) im Vergleich zu Kulturen bis zum Tag 3 (8–10-Zeller) (Kontrollgruppe) und Kindern nach Spontankonzeption unterscheidet.

Material und Methode: Die Kultur (in Scandinavian IVF) bis zum Vorkernstadium (VK) nach IVF oder ICSI erfolgte in IVF 50-Medien. Am Tag 1 wurde in G1.2, am Tag 3 in G2.2 oder CCM-Medium umgebettet. Zwischen Tag 1–3 wurden max. 3, von Tag 4–6 (BL) max. 2 Embryonen transferiert, die restlichen kryokonserviert.

Ergebnisse: Die Implantationsrate (IR) pro BL betrug 39 % bei Frauen < 30 Jahre,

Tabelle 3: Mahnert et al.

Behandlungszyklen gesamt	150	
Embryotransfers gesamt	143	
Parameter	Blastozystentransfer	Transfer Tag 2/3
Anzahl der Behandlungszyklen	97	46
Alter (Jahre)	32,4 (22 bis 44)	36,7 (26 bis 42)
Anzahl der fertilisierten Eizellen (2PN)	11,1	4,5
Anzahl der transferrierten Embryonen	2,1	2,3
Blastozystenentwicklung (%)	39,6	–
Klinische Schwangerschaftsrate (%)	27,8	26,1
Implantationsrate (%)	17,7	13,3

Tabelle 4: Mahnert et al.

Behandlungszyklen gesamt	97		
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
	2 Blastozysten ≥ 3 AA	1 Blastozyste ≥ 3 AA	Blastozysten < 3 AA
Anzahl der Transfers	17	29	51
Klinische Schwangerschaften n (%)	6 (35,3)	9 (31)	12 (23,5)

27 % zwischen 30–37 Jahren, und 18 % bei > 37 Jahren. Die „Baby Take Home Rate“ nach BL-Transfer betrug 41 %, in der Kontrollgruppe 25,6 %. Ein signifikanter Unterschied im „Fetal Outcome“ zwischen der Studiengruppe, der Kontrollgruppe und Spontankonzeptionen konnte nicht beobachtet werden.

Diskussion: Nach BL-Kultur konnte eine signifikante Steigerung der Schwangerschaftsrate trotz Transfers von maximal 2 Embryonen erzielt werden. Komplikationen durch höhergradige (> 2) Mehrlinge konnten so vermieden werden, das „Fetal Outcome“ war nicht negativ beeinflusst.

„LOW RESPONSE“ – VERGLEICHENDE ANWENDUNGSBEOBACHTUNG DER STIMULATIONSPROTOKOLLE UNTER VERWENDUNG EINES „MULTIPLE DOSE“-GNRH-ANTAGONISTEN VERSUS EINES GNRH-ANALOGON IM „SHORT PROTOCOL“

M. Sommergruber, T. Ebner, C. Yaman, J. Hartl, M. Moser, G. Tews

Landesfrauenklinik Linz

Zielsetzung und Einleitung: Das Management und die Erstellung geeigneter Stimulationsprotokolle für „low responder“ in den Assistierten Reproduktionsmedizin-Techniken (ART) ist ein bis heute nicht endgültig gelöstes Problem. Bisherige Stimulationsprotokolle unter Verwendung des „flare-up“-Effekts der Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) Agonisten haben nur bedingt die gewünschten Resultate gebracht, wobei auch eine mögliche direkte negative Wirkung durch ihre Rezeptoren an den Ovarien diskutiert wurde. Andererseits induziert der GnRH-Antagonist aufgrund der kompetitiven Hemmung des endogenen GnRH auf der Rezeptorebene eine rasche und reversible Reduktion der LH-Sekretion, ohne mit der hypophysären Kompetenz langfristig zu interferieren, ein Faktor, der für die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation (COH) im Kollektiv der „low responder“ von Bedeutung sein kann.

Material und Methodik: Insgesamt wurden in einem Zeitraum von 9 Monaten 63 Zyklen (48 Patientinnen) in die prospek-

tive Anwendungsbeobachtung inkludiert. Einschlusskriterien waren der Wert des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) > 10 IU/ml und/oder ≤ 3 gewonnene Eizellen im Rahmen eines Vorversuches sowie ein body mass index (BMI) zwischen 24 und 32. Ausschlusskriterien ergaben sich bei nachgewiesener Uterusanomalie, Azoospermie und Alter > 42 a. Die Patientinnen wurden verblindet in 2 Gruppen unterteilt, wobei in beiden Fällen ein „step down protocol“ unter Verwendung eines hHMG-Präparates (Menopur®) ab dem 3. Zyklustag mit einer Startdosis von 450 IE gewählt wurde, mit anschließender Dosisreduktion auf 300 IE nach 2 Tagen und individueller Dosisanpassung ab dem 6. Stimulationstag. Gruppe I (n = 40) erhielt ab dem 6. Stimulationstag den GnRH-Antagonisten Cetrorelix 0,25 mg (Cetrotide®) nach dem „multiple dose“-Regime. In der Gruppe II (n = 23) wurde ab dem 1. Zyklustag das GnRH-Analogon Triptorelin 0,1 mg (Decapeptyl®) appliziert. Die beiden Kollektive zeigten hinsichtlich des Alters, des basalen FSH-Wertes, der Kinderwunschdauer und der Anzahl der Vorversuche keine signifikanten Unterschiede. In der Gruppe I konnten 27 Zyklen (67,5 %), in der Gruppe II 12 Zyklen (52,2 %) bis zum Embryotransfer geführt werden.

Ergebnisse: In der Gruppe I traten 7 klinische Schwangerschaften ein (25,9 %), in der Gruppe II keine (0 %), $p = 0,05$. In den beiden Gruppen konnten hinsichtlich der Werte von Östradiol (E_2) und Progesteron (P) am Tag der β -HCG-Applikation keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, ebenso in bezug auf die Anzahl der gewonnenen Eizellen und der Follikelgröße > 16 mm, den E_2 /Oozytenkoeffizienten, die Endometriumdicke sowie den Verbrauch an Menopur® in IE. Auffallend waren signifikant höhere Werte des Luteinisierenden Hormons (LH) in Gruppe II und eine signifikant höhere Zahl an transferierten Embryonen in Gruppe I. Hinsichtlich der Qualität der gewonnenen Oozyten und der Embryonen konnten ebenso keine statistisch signifikanten Werte eruiert werden.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die Ergebnisse werden bezugnehmend auf die unterschiedliche Anzahl der eingetretenen Schwangerschaften in Hinblick auf die signifikant unterschiedlichen Parameter LH und Anzahl der transferierten Embryonen bei gleicher Oozyten- und Embryoqualität diskutiert werden. Es

handelt sich bei dieser Arbeit um eine präliminäre Studie, sodaß eine endgültige Aussage bei erhöhter Fallzahl sicherlich mehr Relevanz zeigen wird. Ein Trend zu einem Vorteil der Anwendung eines GnRH-Antagonisten im Rahmen eines Stimulationsprotokolls bei „low responder“ ist jedoch zu bemerken.

RESULTS OF A MULTI-COUNTRY MULTICENTRE RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF HIGHLY PURIFIED MENOTROPHIN AND FOLLITROPIN ALPHA IN 727 PATIENTS UNDERGOING IVF/ICSI

L. D. Klentzeris

Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital of Wales, Cardiff, UK

Introduction: Gonadotrophin preparations are widely used for ovarian stimulation in anovulatory cycles and during implementation of advanced reproductive techniques such as IVF and ICSI. Some of the controversial issues surrounding the use of gonadotrophins include the effects of and the need for LH in regimens of follicular stimulation and the relevance of the gonadotrophin production methods (human derived vs genetically engineered). The purpose of this study was to assess and compare the effectiveness and safety of rFSH and highly purified (Hp) Human Menopausal Gonadotrophin in women undergoing IVF/ICSI treatments. The present study is the largest clinical trial to date comparing efficacy and safety of rFSH and HpHMG.

Subjects and methods: A total of 727 women who satisfied the entry criteria, at the pre-study assessment, were randomised to receive either HpHMG (n = 373) or rFSH (n = 354). The long down regulation protocol was employed for ovarian preparation prior to oocyte recovery. A GnRH agonist (Buserelin) was administered subcutaneously from day 21 of the preceding cycle. When the state of hypogonadotrophic hypogonadism was achieved (Estradiol concentration < 200 pmol/L) follicular stimulation was initiated

with 225 IU of either HpHMG (MFK-Ferring) or rFSH (Gonal-F Serono). Both drugs were administered subcutaneously. On day 6 of stimulation the dose of gonadotrophins was readjusted, if necessary. HCG was administered when at least 3 follicles with a mean diameter of > 16 mm were seen on the scan and 36 hours later oocyte recovery was performed. The maximum of three embryos were transferred into the uterus. Patients with a positive pregnancy test received an ultrasound scan at 4 and 10 weeks following oocyte retrieval. The primary efficacy endpoint was the ongoing pregnancy rate. Secondary efficacy endpoints included: number of ampoules of HpHMG and rFSH; days of gonadotrophin stimulation; number of follicles developed; number of oocytes retrieved; number of embryos transferred and concentration of peripheral estradiol on the day of commencement of stimulation, on day 6 of stimulation and on the day of HCG administration. Safety of gonadotrophin treatment was assessed by recording frequency and severity of systemic and local adverse effects, miscarriage rate and frequency of OHSS types II and III.

Results: At 12 weeks gestation, the ongoing pregnancy rates were very similar in both groups; 23.8% in the HpHMG group and 21.1% in the rFSH group. The duration of stimulation, the number of ampoules used, the number of follicles with a mean diameter > 16 mm, the number of oocytes retrieved and the number of embryos transferred did not differ significantly between the two groups. On the day of HCG administration the concentration of estradiol was significantly higher ($p = 0.001$) in the HpHMG group. Both parameters, frequency and severity of OHSS were comparable between the two treatment groups as it was the incidence of miscarriage. Both drugs were well tolerated with regard to local side effects at the site of injection.

Conclusion: The results indicate that HpHMG is at least as effective as rFSH when used in IVF/ICSI cycles. The safety profile of the two gonadotrophins is very comparable. HpHMG offers a balanced alternative to rFSH when efficacy, safety and tolerability are considered.

Samstag, 6. Oktober 2001

AUSWIRKUNGEN DES ALTERUNGSPROZESSES DES MANNES AUF SPERMIODIAGRAMMPARAMETER, FERTILITÄT UND GENETIK

E. Plas, P. F. Engelhardt, K. Daha, H. Pflüger

Abteilung für Urologie, Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz

Verschiedene Veränderungen wurden mit dem Alterungsprozeß des Mannes in Verbindung gebracht, wobei Änderungen der männlichen Fertilität im Alter unterschiedlich diskutiert wurden. Während altersassoziierte Veränderungen des Endokrinums beim Mann mehrfach nachgewiesen wurden, gibt es nur wenige Daten zur Fertilität im Alter.

Wir untersuchten anhand einer Literaturübersicht zwischen 1966 und 2001 das Auftreten morphologischer Änderungen im alternden Hoden und deren möglichen Einfluß auf die Spermiogenese, Spermiodiagrammparameter sowie Spermatozoenfunktion. Des weiteren wurde die Beeinflussung des paternalen Alters auf die Befruchtungsraten analysiert. Zusätzlich wurde nach möglichen Auswirkungen des paternalen Alters auf chromosomale oder genetische Veränderungen bei den Nachkommen gesucht.

Charakteristische altersbezogene testikuläre Veränderungen sind die Verminderung der Leydig-Zellen, arteriosklerotische Veränderungen, die Verdickung und hernienähnliche Aussackungen der Basalmembran der Tubuli seminiferi sowie fibrotische Verdickungen der Tunica albuginea. Diese Veränderungen bedingen aber keine Verlängerung der Spermiogenese oder Änderungen der Spermienzellmorphologie und Funktion. Kontroversielle Resultate liegen bezüglich der Spermienmotilität, des Ejakulatvolumens und Veränderungen der Spermienanzahl beim alternden Mann vor, wobei wahrscheinlich lediglich die Beweglichkeit der Samenzellen mit zunehmenden Alter abnimmt. Bisher vorliegende Untersuchungen konnten keine Abhängigkeit der Befruchtungsraten in Relation zum paternalen Alter nachweisen. Andererseits

wurden vermehrt strukturelle chromosomale Veränderungen der Spermien bei älteren Männern beobachtet, hingegen konnte keine Zunahme numerischer chromosomaler Abnormalitäten der Spermatozoen nachgewiesen werden. Andererseits steigt das Risiko der Nachkommen, bei zunehmendem paternalen Alter eine autosomal dominante Erkrankung zu erleiden.

Trotz mangelnder Longitudinalstudien kann anhand der bisherigen Datenlage davon ausgegangen werden, daß es beim alternden Mann nur zu einer Beeinträchtigung der Motilität bei annähernd unveränderter Spermatozoendichte und Morphologie kommt. Der gesunde alternde Mann bleibt zeugungsfähig, wobei die Befruchtungsraten unabhängig vom paternalen Alter sind, aber mit steigendem Alter des Mannes die Nachkommen ein höheres Risiko haben, eine genetisch autosomal dominante Erkrankung zu erleiden.

SCHILDDRÜSENDIAGNOSTIK BEI DER INFERTILITÄTSABKLÄRUNG DES MANNES

H. Trummer, S. Ramschak-Schwarzer, J. Haas, H. Habermann

Universitätsklinik für Urologie Graz

Für eine normale Hodenentwicklung ist eine intakte Schilddrüsenfunktion notwendig. Die Auswirkungen einer postpubertären Schilddrüsenfunktionsstörung auf die männliche Fertilität werden kontrovers diskutiert. Der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenantikörpern und Ejakulatparametern ist noch weitgehend unbekannt. Ziel der Studie ist es, die Inzidenz der Schilddrüsenunter- und -überfunktion, sowie das Vorhandensein von Schilddrüsenantikörpern bei Männern mit Kinderwunsch und deren Auswirkungen auf die Ejakulatparameter zu untersuchen.

Die Untersuchung wurde prospektiv an 305 Männern durchgeführt, die wegen Kinderwunsches abgeklärt wurden. Zusätzlich zu den Standarduntersuchungen (uro-andrologischer Status, Spermiodiagramme, Hormonbestimmung: FSH, LH, Prolaktin, Testosteron) wurden die Schilddrüsenhormone ft_4 , ft_3 , $bTSH$

und die Schilddrüsenantikörper TRAK, TPO und TG-AK bestimmt. Mit einem Statistik Software Programm (SPSS) wurden Korrelationen (Pearson-Spearman) zwischen Schilddrüsen- und Ejakulatparametern untersucht.

Das Durchschnittsalter betrug 31,9 Jahre und die mittlere Kinderwunschdauer 3,1 Jahre. 126 (41 %) der untersuchten Männer hatten eine Normozoospermie. Bei 10 (3,3 %) Männern wurde ein pathologischer bTSH-Wert gemessen (9 x latente Hypothyreose und 1 x latente Hyperthyreose). fT4 war bei 12 Männern erniedrigt und fT4 und fT3 waren bei 12 Patienten erhöht. Eine Korrelation zwischen den Schilddrüsenhormonen und den Ejakulatparametern konnte nicht festgestellt werden. Positive Schilddrüsenantikörper wurden bei 21 (6,9 %) Männern gefunden. (TGA: n = 8, TPO: n = 10, TGA und TPO: n = 2 und TRAK: n = 3). Korrelationen konnten zwischen TPO und Asthenozoospermie ($p = 0,032$) sowie TPO und pathologischem Spermogramm ($p = 0,036$) gefunden werden.

Schilddrüsenfunktionsstörungen sind bei Männern mit Fertilitätsproblemen selten und nicht ursächlich für Veränderungen der Ejakulatparameter verantwortlich. Eine routinemäßige Bestimmung der Schilddrüsenhormone bei Fertilitätspatienten ist daher nicht indiziert. Positive TPO-Antikörper korrelieren signifikant mit der Motilität und einer Pathospermie insgesamt. Da eine spezifische Therapie bei positiven Antikörpern aber nicht zur Verfügung steht, erscheint die Bestimmung derzeit nur in Studien sinnvoll.

EINFLUSS DER ELEKTRO- MAGNETISCHEN WELLEN AUF DIE SPERMIENMOTILITÄT

M. Davoudi, C. Brössner, W. Kuber

Urologische Abteilung, LKH Oberwart

Einleitung: Unter hochfrequenten elektromagnetischen Wellen versteht man elektromagnetische Schwingungen mit Frequenzen ab 30.000 Hz, wie sie z. B. in GSM-Handys Verwendung finden. Es wird zwischen thermischer und nicht-thermischer Wirkung der elektromagnetischen Wellen unterschieden. Thermische Wirkung bedeutet Wärmeentwicklung

aufgrund der Einstrahlung. Andererseits werden auch athermische Wirkungen befürchtet, die trotz Einhaltung von Grenzwerten zur Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen führen könnten. Ziel unserer Studie ist es, den Einfluß von GSM-Handy's auf die Motilitätsparameter zu evaluieren.

Material und Methode: Es wurde von den Patienten, die wegen Kinderwunsch unsere Ambulanz besucht haben, diejenigen selektioniert, welche laut Anamnese im Besitz eines Handys sind und es 5 Tage vor dem 1. Spermogramm nicht benutzt hatten. Bei diesen Patienten wurde beim 1. Spermogramm eine Normozoospermie festgestellt. Alle Patienten waren körperlich und anamnestisch gesunde Personen und wurden nach dem 1. Spermogramm aufgefordert, fünf Tage vor dem nächsten Spermogramm intensiv ihr Handy bei sich zu tragen (6 Stunden/Tag). Wir haben die Motilitätsparameter des 2. Spermogrammes (Motilitätskriterien nach WHO) mit den Motilitätsparameter des 1. Spermogrammes verglichen. Die subjektive Beeinflussung wurde ausgeschaltet, indem alle Untersuchungen von einer Person ohne Kenntnis des 1. Spermogrammes durchgeführt wurden.

Resultate: Bei allen Probanden kam es zu einer signifikanten Reduzierung der schnellbeweglichen Spermatozoen ($p = 0,00297$), meistens zugunsten langsambeweglicher Spermatozoen. Bei einem Patienten, der beim 1. Spermogramm grenzwertige Motilitätsparameter zeigte, konnte eine Asthenozoospermie festgestellt werden.

Diskussion: Die Rolle der elektromagnetischen Wellen und ihre Wirkung auf die Zellbiologie ist untersucht worden. Dabei wurde bewiesen, daß die elektromagnetischen Wellen einen Effekt auf Zellmembranen sowie auf Kalziumkanäle haben [Blackmann]. Auch der Biophysiker Warnke (Univ. des Saarlandes) konnte nachweisen, daß bereits minimale elektromagnetische Felder die Zellmembran nachhaltig stören. Dies betrifft besonders die Energieproduktion der Zelle durch das ATP, sodaß die Zellmembranpumpen, welche für die Aufrechterhaltung des Zellmilieus zuständig ist und durch ATP ihre Energie bezieht, teilweise oder völlig ausfällt. Wie wir wissen, spielen für die Spermatozoenbeweglichkeit die Kalziumkanäle [Kanwar et al. 1993] sowie ATP eine Rolle.

AKROSOMREAKTION — NEUES TESTVERFAHREN ZUR EVALUIERUNG DER FERTILITÄT

A. Jungwirth, B. Esterbauer, A. Straberger, T. Wasserer, N. Schmeller

Landeslinik für Urologie und Andrologie, Salzburg

Einleitung: Die Akrosomreaktion bezeichnet die aktive Freisetzung von Akrosin mittels Exozytose nach der Fusion von Spermien mit der Zona pellucida. Sie ist somit einer der wenigen Spermogrammparameter, welcher die Funktionalität und die Befruchtungsfähigkeit von Spermien untersucht.

Material und Methoden: Im Rahmen von Untersuchungen an fertilen Männern (ad Vasektomie; n = 16) und von Patienten mit Kinderwunsch (n = 25) wurde die Validität dieses Funktionsparameters ermittelt. Mit der Akrosomreaktion wird die Differenz der spontan stattgehabten Aktivierung des Akrosoms und der artifiziell induzierten Aktivität verglichen (D-AR). Diese Aktivierung erfolgt entweder mittels der Niedrigtemperatur-Stimulation oder durch eine Kalzium-Ionophor-Stimulation. Als Normwert für die Niedrigtemperatur-Stimulation gilt ein D-AR-Wert > 7,5 %, für die Kalzium-Ionophor-Stimulation ein D-AR > 12 %.

Resultate: Der durchschnittliche D-AR-Wert lag bei den fertilen Männern bei 8,1 % bzw. 13,9 % (für Niedrigtemperatur- bzw. Ca-Ionophor-Methode), bei Männern mit gestörter Fertilität lagen die Werte bei 5,0 % bzw. 7,6 %, also deutlich unterhalb der normalen Grenzwerte. Die Separation von Spermien über einen Dichtegradienten verdoppelte die Zahl der aktivierbaren Spermien (D-AR 18,3 % vs. 9 %). Eine valide Korrelation der Akrosomreaktion zu verschiedenen Spermogrammparametern konnte aufgrund der geringen Patientenzahl noch nicht ermittelt werden. Bemerkenswert war aber die intraindividuelle Schwankung, welche ev. noch auf methodische Probleme hinweist.

Diskussion: Im Rahmen der Abklärung der idiopathischen Infertilität könnte die Evaluierung der Akrosomreaktion eine große Rolle spielen. Wenn Spermien

mangels zu geringer Reaktionsfähigkeit des Akrosoms die Zona pellucida nicht durchdringen können, so ist eine Fertilisierung sehr unwahrscheinlich. Auch die Entscheidung IVF versus ICSI könnte mittels dieses Funktionsparameters erleichtert werden. Es bedarf noch einer größeren Patientenanzahl, um den wirklichen Wert dieser Untersuchung beurteilen zu können.

ELEKTROEJAKULATION BEI ANEJAKULATION: EINE SINNVOLLE ALTERNATIVE ZUR TESE

E. Plas, P. F. Engelhardt, K. Daha, H. Pflüger

Abteilung für Urologie, Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz

Die Ursache für Anejakulation ist in den meisten Fällen posttraumatisch oder postoperativ nach Eingriffen im kleinen Becken oder im Retroperitoneum des Mannes. In der überwiegenden Mehrzahl weisen diese Männer eine normale oder gering beeinträchtigte Spermiogenese auf, sodaß mittels TESE zumeist ausreichend Spermatozoen für eine ICSI gewonnen werden können. Es stellt sich die Frage, ob die operative Gewinnung von Spermatozoen mittels TESE bei diesen Patienten sinnvoll ist oder die rektale Elektroejakulation eine gute Alternative darstellt.

Wir präsentieren unsere Erfahrungen mit der rektalen Elektroejakulation analog Seager anhand von 40 Patienten, die wegen Anejakulation (39 x komplette/inkomplette Querschnittsläsionen, 1 x nach retroperitonealer Lymphadenektomie bei Hoden-TU) zur Gewinnung von Spermatozoen für eine assistierte Reproduktion durchgeführt wurden. Bei allen Patienten wurde vor dem Eingriff ein Harnbefund erhoben und die Blase mittels Einmalkatheterismus mit 15 ml Medium (Spermeprep®) aufgefüllt. Nach erfolgter Stimulation wurde die Blase nochmalig auskatheterisiert und mit 0,9 % NaCl ausgespült, wobei alle Präparate für eine Samenpräparation aufbewahrt wurden.

Die Elektroejakulation erfolgte in allen Fällen als ambulanter Eingriff und wurde wegen der Gefahr der autonomen Dysregulation unter engmaschigem Blutdruck-

monitoring durchgeführt. Lediglich bei einem Patienten nach Hoden-TU erfolgte die Stimulation in Allgemeinnarkose. In beinahe allen Fällen (98 %) konnte ein antegrades und/oder retrogrades Ejakulat erzielt werden, wobei die Spermatozondichte und Motilität in den meisten Fällen für eine Kryokonservierung ausreichend waren. Lediglich bei einem Patienten (2 %) mit tiefer Querschnittläsion konnte kein Ejakulat erlangt werden. In diesem Fall wurde eine diagnostische Hodenbiopsie durchgeführt, wobei sich ein Sertoli cell only-Syndrom beidseits nachweisen ließ und mittels TESE keine Spermatozoen gewonnen werden konnten. Die rektale Elektroejakulation dauerte durchschnittlich 10 min, wobei die Patienten den Eingriff in allen Fällen problemlos tolerierten und ein Abbruch wegen Schmerzen, starken Muskelkontraktionen oder deutlichem Blutdruckanstieg in keinem Fall erfolgte.

Die rektale Elektroejakulation analog Seager ist eine minimal invasive und sichere Methode zur Gewinnung von vitalen Spermatozoen für die assistierte Reproduktion. Sie stellt bei anejakulatorischen Patienten unabhängig der Genese der Ejakulationsstörung die Methode der Wahl zur Gewinnung von Spermatozoen dar. Die operative Gewinnung von Spermien mittels TESE ist bei diesen Patienten nur in vereinzelten Fällen erforderlich und sollte erst nach erfolgloser Elektroejakulation empfohlen werden.

BIOVERFÜGBARKEIT VON SEXUAL- STEROIDEN BEIM ÄLTEREN MANN

A. Zeitelberger, C. Bieglmayer*,
G. Lunglmayr

Abteilung für Urologie, A.ö. Krankenhaus Mistelbach/Zaya;

*Institut für Chemische und Medizinische Labordiagnostik (Bereich Hormonanalytik) der Universität Wien

Problematisierung: Der altersbedingte Anstieg des SHBG führt zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Sexualsteroiden. Direkte Analysen der freien (Äquilibriumdialyse) oder n-SHBG gebundenen Fraktionen (Ammoniumsulfatfällung) sind aufwendig und werden nur in wenigen Laboratorien durchgeführt. Eine Alternative für die Praxis ist die Berechnung der

bioverfügbaren zirkulierenden Hormone aus der Gesamtkonzentration und dem SHBG.

Krankengut und Methodik: Bei 157 Männern im Alter zwischen 41 und 87 Jahren wurden zwischen 8.00 und 10.00 Uhr zwei Blutabnahmen im Abstand von 20 Minuten durchgeführt und die Konzentrationen des Testosterons, SHBG und 17-Beta-Östradiols in den gepoolten Sera bestimmt. Die freie und bioverfügbare (freies – Alb. gebundenes Steroid) Konzentration des Testosterons und Östradiols wurden nach dem Modell von Bartsch et al. (1980) aus dem Gesamttestosteron und SHBG berechnet. Die Kalkulation beruht auf der Grundlage, daß Beziehungen zwischen Steroid und Bindungsprotein dem Massenwirkungsgesetz folgen. Frühere Analysen ergaben eine Übereinstimmung der direkt gemessenen mit den kalkulierten Werten.

Ergebnisse:

- Mit höherem Alter sinkt das bioverfügbare Testosteron deutlicher als das Gesamttestosteron.
- Bei gleichen Werten für Gesamttestosteron nimmt die Abweichung des bioverfügbaren Testosterons bei Männern über dem 60. Lebensjahr deutlich zu.
- Die Konzentrationen des 17-Beta Östradiols ändern sich im Alter nicht signifikant. Dagegen fällt das bioverfügbare 17-Beta-Östradiol altersassoziiert ab.

Schlußfolgerungen: Die Berechnungen ergaben, daß die individuell unterschiedlichen SHBG-Spiegel bei älteren Männern die Bioverfügbarkeit der Steroide relevant beeinflusst. Messungen des Gesamttestosterons sind daher bei Männern über dem 60. Lebensjahr weniger genau als das bioverfügbare Testosteron. Während das Gesamtöstradiol keine altersassoziierten Veränderungen zeigte, wies die Kalkulation der bioverfügbaren Fraktion auf eine relative Hypöstrogenität bei älteren Männern hin.

BIOTECHNOLOGY IN REPRODUCTIVE MEDICINE

K. Illmensee

Department of Gynaecology and Obstetrics, University of Innsbruck

Diagnosis: With the introduction and first application of preimplantation genetic diagnosis (PGD) about a decade ago, reproductive medicine has reached new frontiers for medical diagnostic interventions. For couples with inherited defective genes or chromosomal anomalies and being enrolled in assisted reproduction programmes, PGD has been developed to detect such heritable aberrations. If there is genetic and medical indication for the performance of PGD, the severity of the disease in question, available therapy options, the prognosis of the hereditary disease as well as the presumed risk of the diseased gene being inherited by the offspring must be thoroughly investigated and clarified by genetic counseling. The application of PGD lies in the area of assisted reproduction and should be made available to couples with an elevated risk of having children with severe diseases of heritable origin. Another potential application of PGD might be envisaged for older women with significantly elevated and age-related risk for chromosomal aneuploidy during oocyte-meiosis. Undoubtedly, PGD has also its applicability in ethnic groups with an accumulated high frequency of specific types of gene mutations. In the Eurasian population cystic fibrosis (CF) and spinal muscular atrophy (SMA) with a 1 in 50 ratio for heterozygotic carriers are the most frequent autosomal recessive gene defects, in the Mediterranean region thalassemia and hemophilia shows an elevated frequency, in the Jewish population the heritable Tay-Sachs disease is preferentially elevated, and in the African-American population sickle cell anemia with an elevated frequency of about 8% carrier status is a severe progressive disease and one of the most common genetic disorders.

PGD offers the early examination of genetic defects on biopsied polar bodies of the egg cells and biopsied blastomeres of the developing preimplantation embryos. In addition, biopsied trophoblast cells from blastocysts can be submitted

to PGD. The great advantage of PGD resides in the early embryonic detection of parentally transmitted genetic and chromosomal anomalies before embryo transfer in utero. Only maternally contributed defects can be examined on the polar bodies of oocytes and fertilized eggs, whereas paternally and maternally derived defects can be both detected on blastomeres or trophoblast cells of preimplantation embryos. Without PGD, these defects can certainly be detected on cells of biopsied chorionic villus sampling during the 11th week of pregnancy or on harvested cells from amniocentesis about four weeks later. The presence of genetic and chromosomal anomalies represents a medical implication for legal abortion. With PGD, however, this physiological and psychological trauma of an induced abortion for couples with inborn errors at risk for heritable transmission and enrolled in assisted reproduction programmes can almost entirely be prevented, since only the healthy and not the genetically defective embryo will be transferred in utero following IVF or ICSI treatment.

Sexing of embryos via PGD might be useful for those ICSI-enrolled couples with an infertile male partner carrying Y chromosome deletions that are responsible for his infertility. This defective Y chromosome will be transmitted to the ICSI sons becoming again infertile but not to the daughters. PGD should also be performed in those cases where Klinefelter (XXY) patients are enrolled in the assisted reproduction programme to avoid the transmission of sex chromosomal aneuploidy to the offspring. PGD performed on polar bodies for cytogenetic screening of common aneuploidies has led to the birth of healthy children.

With highly sophisticated micromolecular cloning techniques such as polymerase chain reaction (PCR) or fluorescence in situ hybridisation (FISH), the biopsied cells can be analysed within a few hours in order to determine the presence or absence of the hereditary gene defects or chromosomal alterations. Using molecular probes for X and Y chromosomes it is possible to reveal the sex of the embryos. In case of hereditary diseases where the defective genes are located on the maternal chromosomes it is important to sex embryos since male (XY) embryos may carry the genetic defects on the maternally inherited X chromosome in a hemi-

zygous fashion, leading to the phenotypic expression of the genetic defect. Female (XX) embryos, on the other hand, can be considered as balanced carriers since they may contain the defective maternal X chromosome together with the inherited normal paternal X chromosome.

Concerning structural chromosomal anomalies, balanced reciprocal translocations are quite frequently observed in one of every 500 live births. Phenotypically normal carriers of such translocations may have an elevated risk of transmitting unbalanced chromosomal segments to the offspring. New screening techniques have been developed for PGD to visualize the translocated region on metaphase chromosomes using breakpoint specific probes or sub-telomeric probes for the segments involved in a given translocation. The more new probes will become available for detecting specifically chromosomal anomalies, the more chromosomal rearrangements including inversions and deletions will be amenable to cytogenetic analysis in PGD. The same holds true for molecular probes that specifically recognize genetic alterations. Currently quite a number of heritable diseases and inborn metabolic dysfunctions caused by a single gene defect can be examined via PGD and this diagnostic repertoire will certainly be increased over the next years. PGD is becoming a powerful technique in assisted reproduction and provides a unique opportunity for carrier couples with the desire for a healthy child to avoid the painful decision of whether to abort a genetically or chromosomally affected fetus.

Pharmaceuticals: Rapid progress in basic research on mammalian gene technology such as excision of genes of genomic DNA with the help of specific restriction enzymes and molecular cloning with suitable retroviral vectors, incorporation of specific expression sequences and functional integration of cloned human genes in cultured mammalian cells have revolutionized the pharmaceutical industry. Some of these new molecular technologies in genetic engineering have been successfully combined with farm animal cloning in order to create transgenic animals carrying an integrated foreign gene in its genome that can heritably be transmitted in a Mendelian fashion to subsequent generations of progeny.

Another route of transfection has been chosen to introduce foreign DNA into sperm which after fertilisation will be integrated into the developing embryo and maintained in transgenic animals. However, the percentage of stable DNA integration into sperm is rather low and unpredictable, and random-insertion seems to be the rule. Nevertheless, transgenic pigs carrying the human decay accelerating factor have recently been produced via sperm-mediated gene transfection.

A more promising but rather complex approach to cloning of transgenic farm animals synthesizing human gene products is referring to the transfection of cultured somatic cells with foreign genes and their clonal selection and expansion in vitro. The transfected cells can be analyzed for the presence and integration site of the particular transgene within their genome. Such cells can then be used for nuclear transfer into enucleated oocytes to produce clonally derived transgenic animals. Depending on the sex-chromosomal composition of the cultured nuclear donor cells, the cloned transgenic offspring will be entirely either females or males. This of course means, as an example, that cultured XX cells will be required for their genomic transfection if the biopharmaceutical protein is supposed to be harvested from the milk of cloned cows. This strategy has already been applied successfully to create cloned transgenic sheep, goat and cattle in utilizing genetically transfected cells for cloning. Several recombinant human proteins are efficiently produced in cloned livestock and can be taken as biologically functional components for a wide range of human pharmaceutical applicabilities including reproductive medicine.

Therapy: Recently it has become possible to successfully culture embryonic cells from 5 to 6 days old human preimplantation embryos and primordial germ cells from 5 to 9 weeks old aborted human embryos in suitable nutritional media. Embryonic stem (ES) cells and primordial germ (PG) cells remain diploid and conserve their embryonic and proliferative characteristics over many cell divisions in culture. ES cells are derived from the inner cell mass (ICM) of cultured human blastocysts produced by in vitro fertilization for clinical purposes in assisted reproduction and donated by patients.

When blastocysts hatch from the zona pellucida and outgrow with their externally surrounding trophoblast cells, internal clusters of ICM cells can be isolated and cultured separately. Human ES cell lines can be established by selecting and expanding individual ICM colonies of uniform and undifferentiated morphology. Human embryo-derived ES cells may be employed for future therapeutic purposes to reconstitute defective organ systems since they are capable of differentiating into a variety of tissues and possess a large regenerative potential. Therapeutic cloning with the aid of assisted reproduction technologies for the extraction and expansion of human ES cells will open up novel and quite controversial applicabilities for transplantation medicine. Therapeutic cloning may be performed by utilizing donated preimplantation embryos from IVF and ICSI programmes or by creating embryos via nuclear transfer from adult somatic cells into enucleated oocytes. The latter concept would offer a unique opportunity to establish patient-specific stem cells for regenerative therapy.

In the non-human primate system, ES cells from rhesus monkey blastocysts were successfully established prior to human ES cells and showed similar morphological, biochemical and developmental features including a quite comparable variety of differentiated cell types. In addition, neural tissue differentiation could be observed morphologically and confirmed biochemically through the presence of neurofilament proteins and glial fibrillary acidic protein. It was proposed to utilize rhesus monkey ES cell lines as model system to investigate human differentiation and develop therapeutic cloning strategies for human diseases. Non-human primate ES cells reflect favorably our own cellular behaviour and will provide an unique opportunity to test the safety and efficiency of therapeutic cloning for the treatment of specific diseases or organic lesions through in situ transplantation and application of clonally derived embryonic stem cells. Having safely developed the various strategies for therapeutic cloning in model systems, there will be envisaged for the future a wide range of applications for human reproductive medicine that ultimately will help establish novel approaches for the treatment of patients via stem cell therapy.

Perspectives: Recent progress in pharmaceutical cloning of transgenic farm animals has led to tremendous commercial opportunities. Quite a number of human gene products are already being synthesized in cloned livestock for pharmaceutical and therapeutic purposes and are already being tested in various phases of clinical trials. This biomedical repertoire will certainly increase over the next years as the demands on human pharmaceutical proteins, vaccines, drugs, and hormones will steadily be growing worldwide. Genetically engineered organs and tissues from transgenic farm animals designed for xenotransplantations may be envisaged for future therapeutic applications in human transplantation medicine. With respect to human therapeutic cloning by means of developing cloned embryos in assisted reproduction, a novel discipline of biotechnology dedicated to stem cell therapy in regenerative medicine for a variety of human diseases will emerge for the benefit of patients' health. Our society will have to set up the medical, legal and ethical rules concerning human cloning. It is fairly predictable that the future will bring a wealth of exciting new applications in the area of medical, therapeutic, and pharmaceutical biotechnology which in the first instance should prove to be advantageous for patients and which at the same time will result in further progress of reproductive medicine.

EMBRYONALE UND ADULTE STAMMZELLEN — „ROHSTOFF“ FÜR REGENERATIVE MEDIZIN?

A. D. Ho

Abteilung Innere Medizin V (Schwerpunkte Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie) der Universität Heidelberg

Einleitung: Die jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der Stammzell- und Molekularbiologie haben in den vergangenen Monaten eine neue Dimension erreicht. Besonders die Ergebnisse der Stammzellforschung wecken Hoffnung auf ein nahezu unbegrenztes Anwendungspotential von Stammzellen in der regenerativen Medizin. Ergebnisse aus Tierversuchen mit embryonalen und post-embryonalen (adulten) Stammzellen lassen die Vermutung zu, daß in einer nicht allzu fernen Zukunft für die Trans-

plantation geeignete Spenderzellen vieler Organsysteme in Zellkulturverfahren hergestellt werden können. Dieser Beitrag setzt sich kritisch mit den bisherigen Forschungsergebnissen an embryonalen und adulten Stammzellen auseinander. Er hinterfragt insbesondere die potentiellen Vor- und Nachteile von embryonalen und post-embryonalen Stammzellen.

Stammzellen als „Ersatzteillager“ für den Baukasten Mensch? Durch die Entwicklung von Verfahren zur Kultur humaner Stammzellen aus menschlichen Embryonen, die *in vitro* befruchtet wurden, hat die Stammzellforschung seit Ende 1998 einen stürmischen Aufschwung genommen. Diese Methode eröffnete völlig neue Perspektiven für Gewebe- und Organersatz. Embryonale Stammzellen scheinen grundsätzlich zur Züchtung von Gewebe oder gar Organen geeignet zu sein. Allerdings wirft die Gewinnung von Stammzellen aus „geopferten“ Embryonen viele ethische, moralische und rechtliche Fragen auf.

Ethisch und moralisch wenig strittig, aber ebenso interessant, ist die Verwendung von sogenannten adulten Stammzellen. Auch diese aus dem erwachsenen Organismus, z. B. aus dem Knochenmark gewonnenen Stammzellen, scheinen ein annähernd unbegrenztes Differenzierungspotential zu besitzen.

Was ist eine Stammzelle? Stammzellen sind Mutterzellen oder Meisterzellen, aus denen sich andere Zellen im Organismus ableiten. Sie zeichnen sich durch ihre duale Fähigkeit, d. h. zur unbegrenzten bzw. dauerhaften Selbsterneuerung und zur Produktion hochdifferenzierter Nachkommenzellen aus. Am Beginn der Entwicklung eines Säugerorganismus steht eine einzige totipotente, embryonale Stammzelle. Aus *totipotenten* Stammzellen entwickeln sich zunächst sogenannte *pluripotente* Stammzellen und hieraus Vorläuferzellen. Erst am Ende des Entwicklungsweges finden sich terminal differenzierte Zellen, welche verschiedene Organsysteme bilden.

Am Anfang war die Blutstammzelle: Die moderne Stammzellforschung begann 1963 mit der Entdeckung von Blutstammzellen. Im Mausmodell wurde erstmals die Existenz von pluripotenten Blutstammzellen im Knochenmark bewiesen. Ausgehend von diesen Versuchen wurde die bis heute gültige Definition von Stammzellen geprägt:

Stammzellen weisen sowohl die Eigenschaft der unbeschränkten Selbsterneuerung als auch der Ausreifung in verschiedene Gewebe- oder Zelltypen auf. Erst in den letzten Jahren wurden Stammzellen auch in Geweben identifiziert, die normalerweise eine sehr beschränkte Regenerationsfähigkeit aufweisen wie Gehirn und Leber.

Entwicklungspotential der embryonalen und adulten Stammzellen: Aus bis zu 7 Tagen alten Embryonen können sog. embryonale Stammzellen (ES) gewonnen werden. Daraus haben mehrere Arbeitsgruppen Zell-Linien etabliert, so daß jede dieser Zell-Linien eine fast unerschöpfliche Quelle für Forschungs- und evtl. Behandlungszwecke darstellen könnte. Auch aus den Urkeimzellen während der fötalen Entwicklung können sog. „embryonal germ“ (EG) Zellen abgeleitet werden. Menschliche EG-Zellen besitzen ähnliche Potentiale wie ES-Zellen. Den ES- und EG-Zellen gegenüber lassen sich adulte Stammzellen aus Geweben eines Erwachsenen (z. B. aus dem Knochenmark), aus fötalen Geweben oder Nabelschnurblut isolieren.

Die Entwicklungspotentiale der embryonalen Stammzellen (ES-Zellen, EG-Zellen) und post-embryonalen Stammzellen sind erheblichen Unterschieden ausgesetzt. Generell nimmt die Selbsterneuerung und das entwicklungsbiologische Potential mit dem ontogenetischen Alter ab.

Die ES-Zellen und EG-Zellen eignen sich wahrscheinlich besonders für Zellersatzstrategien bei Geweben, die nur ein sehr eingeschränktes Regenerationsvermögen aufweisen. Dies trifft insbesondere für das Nervensystem zu. Ein vielversprechender Weg ist die *in vitro*-Differenzierung Insulin-bildender Zellen (Inselzellen der Bauchspeicheldrüse) zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Reprogrammierung adulter Stammzellen: In jüngster Zeit hat sich herausgestellt, daß adulte Stammzellen aus vielen Organsystemen nicht nur Zellen des entsprechenden Organs hervorbringen können, sondern auch Zellen anderer Gewebe oder Organe. Aus dem Knochenmark wurden zum Beispiel nicht nur neue Blutzellen abgeleitet, sondern auch Zellen verschiedener Körpergewebe wie Knochen, Knorpel, Sehnen, Muskeln und Leber. Die Bildung von Nervenzellen wurde ebenfalls berichtet.

Embryonale versus post-embryonale (adulte) Stammzellen: Die Konzentration pluripotenter Stammzellen im erwachsenen Organismus ist extrem gering. Im Gegensatz zu einer sehr limitierten Verfügbarkeit der adulten Stammzellen stellen die embryonalen Stammzellen aus etablierten embryonalen Stammzelllinien eine fast unerschöpfliche Quelle dar. Bei den Tiermodellen, wo derartige Plastizität demonstriert werden konnte, handelt es sich fast ausschließlich um Transplantate aus angereicherte Zellen eines Spendertiers, das für das Empfängertier geopfert wurde. Zur Zeit ist es daher fragwürdig, ob adulte Stammzellen für solche Zwecke von klinischer Relevanz sein könnten.

Andererseits birgt die Verwendung von ES-Zellen außer ethische Probleme auch einige Gefahren in sich. Im Tierversuch wurden Teratome oder Teratokarzinome nach Transplantation von Spenderzellen mit unreifen embryonalen Zellen induziert. Der Einsatz spezieller Kulturbedingungen, die die Entwicklung eines gewünschten Differenzierungsweges favorisieren und eine längere Haltung in Zellkultur können diese Gefahr zumindest im Tierversuch beseitigen. Des Weiteren kann eine Transplantation von aus ES-Zellen abgeleiteten Spenderzellen in einem erwachsenen Organismus zu Abstoßungsreaktionen führen.

Ob sich aus menschlichen ES-Zellen Spenderzellen gewinnen lassen, wird zur Zeit intensiv untersucht und bleibt unbekannt. Nur durch Forschungsarbeiten an menschlichen ES-Zellen lassen sich solche Informationen ableiten.

Eine dritte Alternative – Stammzellen aus Nabelschnurblut und aus Föten? Nabelschnurblut, das normalerweise nach der Geburt entsorgt wird, enthält eine begrenzte Anzahl von Blutstammzellen und pluripotenten Stammzellen. Nabelschnurblut enthält jedoch keine ausreichende Zahl von Stammzellen, um auch größere Kinder und Erwachsene zu behandeln.

Fetale Gewebe kommen potentiell auch als Quelle pluripotenter Stammzellen in Frage. In eignen Untersuchungen konnten wir das hohe Proliferations- und Selbsterneuerungspotential fetaler Knochenmarks- und Leberzellen gegenüber adultem Knochenmark demonstrieren. Ob das Plastizitätspotential mit den Selbsterneuerungs- und Proliferations-

potentialen korreliert, wird zur Zeit in unseren Laboratorien intensiv untersucht. Eventuell stellen diese Stammzellen eine Alternative für die regenerative Medizin dar.

Die Gewinnung von fetalen Stammzellen (und auch EG-Zellen) beschränkt sich auf abortiertes Gewebe aus Feten während eines sehr engen Entwicklungsfensters. Da in der Regel nur aus medizinischen Gründen ein Abort induziert wird, ist solches Material möglicherweise mit zellulären Schäden assoziiert und nur bedingt für die Gewinnung therapeutisch einsetzbarer Spenderzellen geeignet.

Schlußfolgerung: Die gewonnenen Kenntnisse aus der Stammzellforschung seit 1999 lassen die Hoffnung aufkommen, daß wir nun am Beginn einer neuen Ära der regenerativen Medizin stehen. Auf unterschiedlichen Wegen können menschliche Stammzellen gewonnen werden. Wegen ihrer enormen Selbsterneuerungsfähigkeit und des entwicklungsbiologischen Potentials eignen sich die embryonalen Stammzellen wahrscheinlich für Zellersatzstrategien bei Geweben, die nur ein sehr eingeschränktes Regenerationsvermögen aufweisen. Die Stammzellen vom Erwachsenen-Organismus können auch neue Differenzierungswege „erlernen“ und sind in ihrem Entwicklungspotential äußerst vielseitig. Wegen der Spärlichkeit dieser Zellen sind sie jedoch schwer zu finden. Die Reprogrammierung dieser adulten Stammzellen zu anderen, höheren Differenzierungsphasen gelingt bei verschiedenen Zellen unterschiedlich gut. Hinzu kommt, daß die Selbsterneuerungsfähigkeit solcher Stammzellen äußerst gering ist.

FOLLOW-UP VON 100 ERSTGESPRÄCHEN IM PSYCHOSOMATISCH ORIENTIERTEN INSTITUT FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN

P. Kemeter, J. Fiegl, K. Leeb, T. Scholl

Institut für Reproduktionsmedizin und Psychosomatik der Sterilität, Wien

Seit 1985 führen wir das Erstgespräch mit dem Kinderwunsch (KW) –Paar ge-

meinsam, nämlich der Erstautor (Gynäkologischer Endokrinologe und Reproduktionsmediziner) mit der Zweitautorin (Psychotherapeutin, Systemikerin). Es ging uns nun darum herauszufinden, wie es den Paaren längere Zeit nach dem Erstgespräch in puncto Kinderwunsch geht. Zu diesem Zweck haben wir 12 bis 62 Monate (Median: 32) nach dem Erstgespräch ein Telefoninterview mit den Betroffenen durchgeführt, um zu erfahren, was sich in puncto KW inzwischen ereignet hat und wie die Zukunftsperspektiven der Betroffenen, was den KW betrifft, sind.

Ergebnisse: Die größten Gruppen waren die Beratungsgruppe (Gruppe 1, n = 43) und die IVF/ICSI-Gruppe (Gruppe 2, n = 39). Gruppe 1 wurde ausschließlich beraten und 11 von 43 wurden danach spontan schwanger (25,6%). Gruppe 2 wurde bei uns mit IVF/ICSI behandelt und 20 von 39 wurden dadurch schwanger (51,3%). In Gruppe 1 war die Rate an pathologischen oder Risikoschwangerschaften (Mehrlingen) 18%, in Gruppe 2 35%. Für 62% blieb das Erstgespräch und die Betreuung in angenehmer bis sehr angenehmer Erinnerung. Nur 13% waren nicht zufrieden und wechselten zu anderen Zentren oder Ärzten. 48 der 100 Interviewten gaben an, daß sich ihr Verhalten in puncto KW nach dem Erstgespräch geändert hätte, insbesondere sei das Sexualverhalten spontaner geworden. 56 hatten nach wie vor keine Kinder, doch planten 25 von ihnen weitere Behandlungen oder adoptierten, während 31 resignierten. Letztere litten eindeutig mehr unter ihrer Situation als erstere.

IVF-FONDS-GESETZ UND IVF-REGISTER – ÄNDERUNGEN NACH EINEM JAHR ERFAHRUNG IN ÖSTERREICH

F. Fischl

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

Mit Jänner 2000 wurde in Österreich das IVF-Fonds-Gesetz eingeführt, das unter bestimmten Voraussetzungen 70% der

Kosten für eine IVF/ICSI-Behandlung übernimmt. Damit verbunden war eine Meldepflicht an das ÖBIG (Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen), das von diesem Zeitpunkt an ein Österreich-weites prospektives IVF-Register führt.

Alle öffentlichen und auch alle privaten Zentren, bis auf eines, das freiwillig auf einen Vertrag verzichtet hat, haben im ersten Jahr einen auf 15 Monaten befristeten Vertrag erhalten. Grundvoraussetzung war die Erfüllung entsprechender Qualitätskriterien, die von der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie erarbeitet wurden. Für eine Verlängerung des Vertrages war im ersten Jahr eine Schwangerschaftsrate von 12% pro Punktion gefordert, sowie eine Mindest-Punktionszahl von 50.

Für die Patienten/innen gilt als Alterslimit bis zum Erreichen des 40. Lebensjahr für die Frau, bzw. das 50. Lebensjahr für den Mann. Als Indikation gelten beidseitiger Tubenverschluß oder funktionsunfähige Tuben bzw. eingeschränkte Samenqualität entsprechend den WHO-Kriterien, entweder die Quantität, die Motilität, die pathologische Formen betreffend.

Insgesamt werden vier Versuche pro erzielter Schwangerschaft zu je 70% getragen, je 30% verbleiben als Selbstbehalt und sind von den Kinderwunschpaaren selbst zu bezahlen. Dies betrifft sowohl die dafür benötigten Medikamente, wie auch die medizinische Behandlung. In den ersten drei Monaten dieses Jahres wurden die Daten evaluiert und z. T. ausgewertet. Bei den Neuverhandlungen im ersten Quartal wurden dann die Qualitätskriterien für das heurige Jahr auf 18% Schwangerschaftsrate pro Punktion angehoben. Die neuen Verträge wurden unbefristet ausgestellt, mit jährlicher Evaluierung der Erreichung der Qualitätskriterien in den ersten 3 Monaten des Folgejahres. Änderungen im IVF-Register, Festlegung des Vorgehens bei Nichterreichen der Qualitätskriterien, weitere jährliche Anhebung der Qualitätskriterien, Einbindung von neuen Instituten u.ä.m. wird in diesem Vortrag detailliert dargelegt.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

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](#)