

# JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

HAMMADEH ME, ERTAN AK, GÖLZER K, HIPACH M, ROSENBAUM P, SCHMIDT W  
*Chromatinkondensation in vitro als prognostischer Test der  
Befruchtungsfähigkeit von Spermien nach intrazytoplasmatischer  
Spermieninjektion (ICSI) (vorläufige Ergebnisse)*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2000; 10 (3) (Ausgabe  
für Österreich), 8-12*

**Homepage:**

**[www.kup.at/fertilitaet](http://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**



# CHROMATINDEKONDENSATION IN VITRO ALS PROGNOSTISCHER TEST DER BEFRUCHTUNGSFÄHIGKEIT VON SPERMIEN NACH INTRAZYTOPLASMATISCHER SPERMIENINJEKTION (ICSI) (VORLÄUFIGE ERGEBNISSE)

## Summary

The ability of spermatozoa to fertilize oocytes depends on a sequence of events ending ultimately in the decondensation of its chromatin. The aim of this study was to find out the relationship between percentage of chromatin decondensation of spermatozoa in vitro after incubation with SDS/heparine and  $\beta$ -mercaptoethanol in borate solution at various time intervals and chromatin decondensation after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and to determine whether chromatin decondensation in vitro could be used as a predictive test for fertilising capability of spermatozoa after ICSI therapy. 32 infertile couples undergoing ICSI therapy were included in this study. The chromatin decondensation of spermatozoa was analysed after acridine orange staining. The percentage of spermatozoa with

decondensed chromatin increased from  $0.8 \pm 1.9\%$  in the native semen samples to  $6.5 \pm 8.9\%$ ;  $7.9 \pm 9.1\%$  and  $13.2 \pm 18.5\%$  after spermatozoa incubation with SDS/heparine and  $\beta$ -mercaptoethanol for 0.5, 1.0 and 24 hours respectively. On the other hand 204 oocytes were injected. The fertilization and pregnancy rate was  $63.9 \pm 27.0\%$  and  $31.3\%$  respectively. No correlation was found between the percentage of chromatin decondensation in vitro and fertilization or pregnancy rate. Therefore, on the basis from this presented data, the chromatin condensation of spermatozoa in vitro using SDS/heparine and  $\beta$ -mercaptoethanol could not be used as prognostic test for ICSI outcome. More research concerning chromatin decondensation in vitro by using other substance and analysing the spermatozoa chromatin structure in unfertilized oocytes after ICSI are carried out at this time at our laboratory.

und  $\beta$ -Mercaptoethanol für 0,5; 1,0 und 24 Stunden. 204 Eizellen wurden injiziert ( $6,3 \pm 3,7$ ). Die erzielte Befruchtungsrate lag bei  $63,9 \pm 27,0\%$ ; die Schwangerschaftsrate bei  $31,3\%$ . Zwischen der Chromatindekondensation in vitro nach unterschiedlicher Inkubationsdauer und der Befruchtungsrate konnte keine statistisch signifikante Korrelation festgestellt werden. Nach unseren bisherigen Ergebnissen können also weder die Chromatindekondensation in vitro nach Inkubation mit Heparin/SDS/ $\beta$ -Mercaptoethanol noch die morphologische Beurteilung als Vorhersagekriterium für die Befruchtungsfähigkeit von Spermien nach ICSI-Technik herangezogen werden. Weitere Tests zur Untersuchung der Spermienchromatindekondensation mittels anderer Substanzen werden zur Zeit in unserem Labor durchgeführt. Des weiteren laufen Untersuchungen des Spermienchromatins in nicht befruchteten Eizellen, um eine Verbesserung der ICSI-Ergebnisse zu erzielen.

## ZUSAMMENFASSUNG

Eine regelrechte Chromatindekondensation in vitro als Voraussetzung dafür, daß ein Spermium eine Eizelle befruchten kann. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der Chromatindekondensation der Spermien in vitro nach Inkubation mit Heparin/SDS und  $\beta$ -Mercaptoethanol in Boratlösung und der Dekondensation des Spermien-

chromatins nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) besteht. Außerdem wurde untersucht, ob die Chromatindekondensation in vitro als prognostischer Test der Befruchtungsfähigkeit von Spermatozoen nach ICSI eingesetzt werden kann. 32 kinderlose Ehepaare wurden in diese Studie aufgenommen. Der mittlere Prozentsatz unkondensierter Spermien stieg von  $0,8 \pm 1,9\%$  im Nativpräparat auf  $6,5 \pm 8,9\%$ ;  $7,9 \pm 9,1\%$  und  $13,2 \pm 18,5\%$  nach Inkubation in Heparin/SDS

## EINLEITUNG

Die Entwicklung von Spermatozoen zu reifen Spermatozoen wird durch eine Reihe struktureller und chemischer Veränderungen erreicht; dazu zählt der Ersatz lysinreicher Histone durch Protamine. Protamine sind im Gegensatz zu Histonen reich an Arginin und negativ geladen, wodurch ihre engere Bindung an die DNA möglich ist. Das Ergebnis ist eine

Verdichtung des Chromatins, ein Vorgang, der Spermienchromatin-kondensation genannt wird [1]. Eine weitere Kondensation erfolgt während der epididymalen Wanderung der Spermatozoen durch Oxidation der Cystein-Reste und Bildung von Disulphid-Brücken zwischen den Protaminmolekülen. Nach der Ejakulation bindet das in der Samenflüssigkeit enthaltene Zink an die freien Thiol-Gruppen und bewirkt durch Ausbildung einer Quartärstruktur erneut eine Kondensation [2, 3]. Dadurch erreicht das Chromatin eine hohe Stabilität [4, 5]. Diese mehrstufige Stabilisierung des Chromatins scheint eine Art Kompensationsmechanismus darzustellen, da die Spermazellen keine Reparaturenzyme für ihre DNA besitzen [6]. Deshalb sind die Spermien-nuclei von Säugetieren hochstrukturiert und außergewöhnlich stabil [7, 8].

Nach Eindringen des Spermiums in die reife (MII) Eizelle (IVF) oder nach Spermieninjektion (ICSI) kommt es normalerweise zu einer Dekondensation des Spermienchromatins. In manchen Fällen wird jedoch trotz erfolgreicher Spermieninjektion in reife Oozyten nur eine Fertilisationsrate von 0–5% erreicht [9]. Flaherty et al. [10] zeigten, daß bei 11% der injizierten Eizellen eine Dekondensation des Spermienchromatins völlig ausblieb und keine Befruchtung stattfand. Dozortsev et al. [11] berichten sogar von einer Fehlbefruchtung bei bis zu 38% der injizierten Eizellen.

Die Dekondensation des Spermienchromatins im Zytoplasma der Eizelle ist Voraussetzung für eine Befruchtung. Dabei werden die

Disulphid-Brücken der Protamine im Nucleus, wahrscheinlich durch Gluthation, reduziert [12]. Im folgenden werden die Protamine durch embryonale Histone ersetzt [13]. In vitro kann eine Spaltung der S-S-Brücken durch Inkubation gewaschener Spermien in einem Gemisch aus Heparin, Sodiumdodecyl-Sulphal (SDS) und  $\beta$ -Mercaptoethanol induziert werden.

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob 1.) ein Zusammenhang zwischen der Chromatindekondensation der Spermien nach Inkubation in Heparin, SDS und  $\beta$ -Mercaptoethanol und der Dekondensation nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) besteht und ob 2.) die Chromatindekondensation in vitro als prognostischer Test der Befruchtungsfähigkeit von Spermatozoen nach ICSI eingesetzt werden kann.

---

## MATERIAL UND METHODE

---

32 kinderlose Ehepaare, die sich einer ICSI-Therapie in unserer Klinik unterzogen haben, wurden in diese Studie aufgenommen. Bei einem Hauptteil der Paare war männliche Infertilität die Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch.

Nach Verflüssigung und Spermanalyse entsprechend der WHO-Kriterien [14] wurde jedes Ejakulat in zwei Proben geteilt. Mit der ersten Probe wurde nach Aufbereitung mittels Swim-up oder Glaswolle die ICSI an der reifen (MII) Eizelle durchgeführt. Die zweite Probe wurde zehn Minuten mit 800 g zentrifugiert und der Überstand an Seminalplasma abgehoben. Das entstandene

Spermien-Pellet wurde durch zweimaliges Zentrifugieren in Hams F10 gewaschen, danach erfolgte die Inkubation in einem Gemisch aus Heparin, SDS und  $\beta$ -Mercaptoethanol (15 mM Heparin, 1% SDS und 0,1 mM  $\beta$ -Mercaptoethanol in 0,05 M Boratlösung) für 24 Stunden. Unmittelbar nach Zugabe der Testsubstanzen sowie nach 0,5; 1 und 24 Stunden wurden Ausstriche angefertigt, luftgetrocknet und nach 5 Minuten fixiert (Glutardialdehyd (3,5%) plus 1 M PBS). Außerdem wurden mehrere Ausstriche angefertigt, mit Papanicolaou gefärbt und zur morphologischen Auswertung (strict criteria [15]) herangezogen. Die anschließende Beurteilung der Chromatindekondensation erfolgte nach Acridinorange-Färbung unter dem Fluoreszenzmikroskop. Die dekondensierten Spermien zeigten sichtbare Veränderungen im Bereich des Kopfes und färbten sich rot an, nicht-dekondensierte dagegen grün (Auszählung von mindestens 100 Spermien je Objektträger). Die Partnerinnen unterzogen sich einer ovariellen Stimulation, wie bereits beschrieben von Hammad et al. [16].

Eine statistische Analyse der erhaltenen Daten erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests, des  $\chi^2$ -Tests und des Spearman-Korrelationskoeffizienten.

---

## ERGEBNISSE

---

Die mittlere Spermienkonzentration lag vor Aufbereitung bei  $28,0 \pm 24,5$  Mio/ml;  $6,4 \pm 10,9$ % dieser Spermien waren morphologisch normal. Nach Aufbereitung

lag die Spermiedichte bei  $9,3 \pm 8,8$  Mio/ml und die Morphologie bei  $7,3 \pm 9,1\%$ . Bei 11 Patienten erfolgte die Spermienpräparation mittels Glaswollaufbereitung, bei den übrigen ( $n = 21$ ) mit Swim-up-Technik (Tab. 1). Der mittlere Prozentsatz unkondensierter Spermien vor Zufügen der Substanz betrug  $0,8\% \pm 1,9\%$  (rot gefärbt in Acridinorange-Färbung). Nach Inkubation mit Heparin/SDS/ $\beta$ -Mercaptoethanol für 0,5; 1 und 24 Stunden lag die Chromatindekondensation bei  $6,5 \pm 8,9\%$ ;  $7,9 \pm 9,1\%$  und  $13,2 \pm 18,5\%$ .

$2,5 \pm 5,8\%$  des Spermienchromatins dekondensierten in vitro innerhalb der ersten 30 Minuten nach Substanzzugabe;  $1,6\% \pm 8,1\%$  dekondensierten in den folgenden 30 Minuten und  $5,8\% \pm 18,2\%$  in den folgenden 23 Stunden (Tab. 2).

Von den 32 Patientinnen wurden 254 Eizellen entnommen ( $7,9 \pm 5,1$ ), davon befanden sich 204 Eizellen im MII-Stadium und wurden injiziert ( $6,3 \pm 3,7$ ). Die Befruchtungsrate lag bei  $63,9\% \pm 27,0\%$ ; die Schwangerschaftsrate bei  $31,3\%$  (Tab. 3). Bei Analyse

des Zusammenhangs zwischen der Chromatindekondensation in vitro nach verschiedenen Zeitintervallen (0,5; 1 und 24 Stunden) und der Befruchtungsrate konnte keine statistisch signifikante Korrelation festgestellt werden ( $r = -0,049$ ;  $r = -0,185$ ;  $r = -0,031$ ; Tab. 4). Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Befruchtungsrate und Morphologie läßt sich weder vor noch nach Aufbereitung eine statistisch signifikante Korrelation feststellen ( $r = -0,015$  vor;  $r = 0,107$  nach Aufbereitung;  $p > 0,05$ ).

Tabelle 1: Spermiedichte und Morphologie in Abhängigkeit von der Aufbereitungsmethode der Spermien

	Glaswolle	Swim-up	Gesamt
Anzahl der Fälle	11	21	32
Spermiedichte (Mio/ml) vor Aufbereitung (M $\pm$ S)	$41,8 \pm 21,9$	$20,8 \pm 23,0$	$28,0 \pm 24,5$
Spermiedichte (Mio/ml) nach Aufbereitung (M $\pm$ SD)	$14,9 \pm 8,9$	$6,3 \pm 7,3$	$9,3 \pm 8,8$
Morphologisch normale Spermien vor Aufbereitung (%) (strict criteria)	$5,8 \pm 5,3$	$6,7 \pm 13,2$	$6,4 \pm 10,9$
Morphologisch normale Spermien nach Aufbereitung (%) (strict criteria)	$10,2 \pm 13,6$	$5,8 \pm 5,4$	$7,3 \pm 9,1$

Tabelle 2: Chromatindekondensation in vitro zu verschiedenen Zeitpunkten nach Inkubation in Heparin/SDS und  $\beta$ -Mercaptoethanol

Dekondensiertes Chromatin (%)	Glaswolle	Swim-up	Gesamt
Direkt nach Substanzzugabe	$1,6 \pm 2,5$	$5,2 \pm 6,2$	$4,0 \pm 5,4$
Nach 30 min	$5,2 \pm 8,0$	$7,1 \pm 9,4$	$6,5 \pm 8,9$
Nach 60 min	$5,3 \pm 6,6$	$9,3 \pm 10,1$	$7,9 \pm 9,1$
Nach 24 h	$12,7 \pm 23,5$	$13,6 \pm 15,9$	$13,2 \pm 18,5$

Tabelle 3: Befruchtung und Schwangerschaft nach intrazytoplasmatischer Injektion (ICSI)

Anzahl der Fälle	32
Anzahl der gewonnenen Eizellen	254 ( $7,9 \pm 5,1$ )
Anzahl der reifen (injizierten) Eizellen (MII)	204 ( $6,3 \pm 3,7$ )
Befruchtungsrate	$63,9 \pm 27,0\%$
Schwangerschaftsrate	31,3%

Tabelle 4: Korrelation zwischen der Chromatindekondensation zu verschiedenen Zeitpunkten und der Befruchtungsrate

Dekondensiertes Chromatin	Befruchtungsrate % r	p-Wert
Direkt nach Zugabe von Heparin/SDS	-0,149	0,415
nach 30 min	-0,049	0,790
nach 60 min	-0,185	0,311
nach 24 h	-0,031	0,867

## DISKUSSION

Eine regelrechte Chromatindekondensation der Spermatozoen und die Bildung eines männlichen Vorkerns sind Voraussetzung für eine Befruchtung und die normale Embryoentwicklung. Während der Spermio-genese von Säug-tieren findet eine fortschreitende Kondensation des Spermien-chromatins statt; außerdem wer-den Histone durch Protamine ersetzt und S-S-Brücken bzw. S-Zn-S-Brücken zwischen Cystein-resten gebildet [17]. Experimente an Hamstern und Schweinen zeigten, daß die Formation des weiblichen Vorkerns der des männlichen vorangeht; weiterhin fand sich eine Korrelation zwi-

schen der Spermiendekondensation und dem Gehalt an S-S-Brücken im Nukleus [18, 19]. Aus diesem Grund dekondensieren Spermid-Nuklei von Hamstern, die wenige Disulfidbrücken enthalten, schneller als Spermatozoen aus dem kaudalen Anteil der Epididymis, welche die höchste Anzahl dieser Brücken aufweisen [12]. Die Chromatinkondensation in vitro (induziert durch Aktivierung des Intrinsic-Mechanismus) [20] ähnelt dem natürlichen Verhalten des Spermiums im Zytoplasma der Eizelle [21]. Deshalb könnte der Dekondensationstest in vitro zur Beurteilung der Befruchtungsfähigkeit von Spermien herangezogen werden. Die Chromatinkondensation menschlicher Spermien kann in vitro durch Verwendung eines Detergens (z. B. SDS) sowie Disulfidbrücken-reduzierenden Substanzen (z. B. Dithiothreitol,  $\beta$ -Mercaptoethanol) erreicht werden. Eine durch Heparin induzierte Dekondensation wird Untersuchungen zufolge als besonders physiologisch angesehen [22, 23]. In dieser Untersuchung stieg der Anteil dekondensierten Chromatins von  $0,8 \pm 1,9\%$  im Nativausstrich auf  $6,5 \pm 8,9\%$  (812,5%) nach 30 Minuten Inkubation in Heparin/SDS/ $\beta$ -Mercaptoethanol. Nach einer Stunde waren  $7,9 \pm 9,1\%$  (121,5%) dekondensiert und nach 24 Stunden  $13,2 \pm 18,5\%$  (227,6%).

Die Befruchtungsrate nach ICSI lag bei 63,9%, die Schwangerschaftsrate bei 31,3%. Zwischen der Chromatinkondensation in vitro zu verschiedenen Zeitpunkten und der Befruchtungsrate bestand keine Korrelation. Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Studien von Rosenborg et

al. [24] und Liu et al. [25] überein, die auch keinen Zusammenhang zwischen nukleärer Chromatinkondensation und Befruchtungsrate finden konnten. Eine Studie von Gopalkrishnan et al. [26] zeigte, daß Spermien aus Proben, welche eine Dekondensation  $> 70\%$  (SDS/EDTA) aufweisen, eine Eizelle befruchten können, wohingegen bei einer Dekondensation  $< 70\%$  keine Befruchtung stattfand. Die morphologische Beurteilung der Spermien läßt ebenfalls keine Aussage über ihre Befruchtungsfähigkeit zu.

#### Literatur:

1. Hecht NB. Regulation of gene expression during mammalian spermatogenesis. In: Rossant J, Pederson RA (eds). *Experimental approaches to mammalian embryonic development*. Cambridge University Press, New York, 1986; 151–93.
2. Arver S, Eliasson R. Zinc and zinc ligands in human seminal plasma II. Contribution by ligands of different origin to the zinc binding properties of human seminal plasma. *Acta Physiol Scand* 1982; 115: 217–24.
3. Björndahl L, Kvist V. Influence of seminal vesicular fluid on the zinc content of human sperm chromatin. *Int J Androl* 1990; 13: 232–7.
4. Balhorn R. Mammalian protamines: structures and molecular interaction. In: Adolph WK (ed). *Molecular biology of chromosome function*. Springer Verlag New York, Berlin, Heidelberg, 1989; 366–95.
5. Hecht NB. Molecular biology of structural chromosomal proteins of the mammalian testis. In: Adolph KW (ed). *Molecular biology of chromosome function*. Springer, New York, USA, 1989; 396–420.
6. Matsuda Y, Yamada T, Tobar I. Studies on chromosome aberration in the eggs of mice fertilized in vitro after irradiation. I. Chromosome aberrations induced in sperm after X-irradiation. *Mutat Res* 1985; 148: 113–7.
7. Arkhis A, Martinage A, Sautiere P et al. Molecular structure of human protamine 4 (HP4), a minor basic protein

- of human sperm nuclei. *Eur J Biochem* 1991; 200: 387–92.
8. Balhorn R, Corzett M, Mazrimas J et al. Identification of bull protamine disulphides. *Biochem* 1991; 30: 175–85.
  9. Payne D, Flaherty SP, Newble CD et al. The influence of sperm morphology and the acrosome reaction on fertilization outcome after subzonal injection of human spermatozoa. *Hum Reprod* 1994; 9: 1281–8.
  10. Flaherty SP, Payne D, Swann NJ, Matthews CD. Assessment of fertilization failure and abnormal fertilization after intracytoplasmic injection. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 197–210.
  11. Dozortsev D, De Sutter P, Dhont M. Behaviour of spermatozoa in human oocytes displaying one pronucleus after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1994; 9: 2139–44.
  12. Perreault SD. Chromatin remodelling in mammalian zygotes. *Mutat Res* 1992; 296: 43–55.
  13. Leno GH, Mills AD, Philipott A et al. Hyperphosphorylation of nucleoplasm facilitates *Xenopus* sperm decondensation at fertilization. *J Biol Chem* 1996; 271: 7253–6.
  14. WHO. *Laboratory manual for the examination of human semen and semen cervical mucus interaction*. Cambridge University Press, 1999.
  15. Krüger TF, Acosta AA, Simmons KF et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49: 112–7.
  16. Hammadeh ME, Al-Hasani S, Stieber et al. The effect of chromatin condensation and morphology of human spermatozoa on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an intracytoplasmic sperm injection programme. *Hum Reprod* 1996; 11: 2468–71.
  17. Bedford JM. An electron microscopic study of sperm penetration into rabbit egg after natural mating. *Am J Anat* 1972; 133: 165–78.
  18. Perreault SD, Naish S, Zirkin BR. The timing of hamster sperm nuclear decondensation and male pronucleus formation is related to sperm nuclear disulphide bond content. *Biol Reprod* 1987; 36: 239–44.
  19. Ding J, Clarke N, Nagai T et al. Protein and nuclear changes in pig eggs at fertilisation. *Mol Reprod Dev* 1992; 31: 287–96.
  20. Kvist U. Importance of spermatozoa zinc as temporary inhibitor of sperm nuclear chromatin decondensation

ability in man. Acta Physiol Scand 1980; 109: 79–84.

21. Soupart P, Strong PA. Ultrastructural observation on human oocytes fertilized in vitro. Fertil Steril 1974; 25: 11–44.

22. Delgado NM, Huacuja L, Merchant H et al. Species specific decondensation of human spermatozoa nuclei by heparin. Arch Androl 1980; 8: 87–95.

23. Lalich RA, Vendatham S, McCormick et al. Relationship between heparin binding characteristic and ability of human spermatozoa to penetrate hamster ovar. J Reprod Fertil 1986; 86: 297–302.

24. Rosenborg L, Rao KM, Bjorndahl L et al. Changes in human sperm chromatin stability during preparation for in vitro fertilisation. Int J Androl 1990; 13: 287–96.

25. Liu D, Elton RA, Johnstone WIH et al. Spermatozoal nuclear chromatin decondensation in vitro: A test for sperm immaturity. Comparison with results of human in vitro fertilization. Clin Reprod Fertil 1987; 5: 191–201.

26. Gopalkrishnan K, Hinduya IN, Anand Kumar TC. In vitro decondensation of nuclear chromatin of human spermatozoa: assessing fertilising potential. Arch Androl 1991; 27: 43–50.



**Dr. rer. nat. Mohammed Eid Hammadeh**

Geboren 1954 in Syrien. Von 1972 bis 1977 Studium der Veterinärmedizin an der Universität in Aleppo, Syrien. Promotion an der Justus-Liebig-Universität Giessen (1984 bis 1988). Von 1988 bis 1989 Forschungstätigkeit (Immunhistochemische Techniken) an der

Universität Liverpool, GB. 1989 bis 1990 Diplommanagement an der Universität in Kassel. Bis 1995 Tätigkeit in einer Privatpraxis für Frauenheilkunde und Reproduktionsmedizin (IVF/Embryotransfer) in Saarbrücken. Von 1991 bis 1995 Biologiestudium an der Universität des Saarlandes in Homburg.

Seit 1995 Laborleiter an der Universität des Saarlandes in Homburg, Frauenklinik und Poliklinik, Bereich Reproduktionsmedizin.

Forschung und Publikationen im Bereich IVF/ICSI/ET mit den Schwerpunkten Chromatinkondensation, Einflußfaktoren auf die Chromatinkondensation, Eizellbefruchtung und ICSI/IVF-Ergebnisse.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. M. E. Hammadeh

Frauenklinik und Poliklinik, Universitätskliniken des Saarlandes  
D-66421 Homburg/Saar

E-Mail: frmham@med-rz.uni-sb.de



# 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](#)