JOURNAL FÜR
FERTILITÄT UND REPRODUKTION

KUPKA MS, DORN C, RICHTER O, SCHMOLLING J, VAN DER VEN H

Therapieplanung und Zyklusmonitoring bei der assistierten Reproduktion

Journal für Fertilität und Reproduktion 1999; 9 (2) (Ausgabe für Österreich), 7-16

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

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

Indexed in EMBASE/
Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

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

M. Kupka, C. Dorn, O. Richter, J. Schmolling, H. H. van der Ven

THERAPIEPLANUNG UND ZYKLUSMONITORING BEI DER ASSISTIERTEN REPRODUKTION

Summary

Assisted reproductive techniques (ART) had improved remarkable during the last years. Specially in cases of andrological subfertility the minimum limits of spermatozoon quality for treatment decreased. Intracytoplasmatic sperm injection (ICSI) and different techniques of minimal invasive sperm aspiration (MESA microsurgical epididymal sperm aspiration, TESE testicular sperm extraction) has been established. Therefore not even the diagnostic but also therapeutic possibilities changed. Improvements in pharmacological developments also changed the hormonal stimulation protocolls for different types of reproductive treatments. According to this recombinant produced gonadotropins and gonadotropin releasing hormone antagonists have to be mentioned. The abstract will give a short overview of the different techniques in assisted reproduction.

Keywords: Infertility, male, female, overview, ICSI, MESA, TESE, insemination, quality management

ZUSAMMENFASSUNG

Die Techniken der assistierten Reproduktion (ART) haben in den letzten Jahren eine bemerkenswerte Weiterentwicklung erfahren. Besonders im Bereich der andrologischen Subfertilität haben sich Indikationsstellung und Mindestanforderungen an Spermatozoonparameter geändert. Neben der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) sind minimalinvasive und operative Verfahren zur Spermatozoongewinnung (MESA, TESE etc.) etabliert worden. Somit hat sich nicht nur das diagnostische, sondern auch das therapeutische Spektrum gewandelt. Daneben haben Weiterentwicklungen im pharmazeutischen Bereich die hormonellen Stimulationskonzepte beeinflußt. Rekombinant hergestellte Gonadotropine und die Einführung echter Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten sind hier zu nennen. Es wird im folgenden ein kurzer Überblick der verschiedenen Therapieverfahren und deren Monitoring aus gynäkologischer Sicht gegeben.

EINLEITUNG

Im Jahr 1999 liegt es nahe, über die unterschiedlichen Methoden der assistierten Reproduktion zu sprechen – Louise Brown, das erste IVF Baby, wurde vor 20 Jahren geboren [1]. In der Zwischenzeit haben die technischen Entwicklungen einen rasanten Fortschritt genommen, jedoch auch die wichtige Diskussion über ethische, rechtliche und volkswirtschaftliche Aspekte der Reproduktionsmedizin. Zahlreiche Übereinkünfte bezüglich therapeutischen Strategien und Indikationsstellungen sind getroffen worden. Zur Ausübung der gynäkologischen Therapieschritte im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung ist nun eine zweijährige Zusatzausbildung (fakultative Weiterbildung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin) nach Facharzterlangung erforderlich. Dies dokumentiert nicht zuletzt den Stellenwert, den die Reproduktionsmedizin inzwischen einnimmt. Hierbei muß das Miteinander zwischen Gynäkologie, Dermatologie, Urologie, Andrologie, Labormedizin, Psychosomatik und Patientenselbsthilfegruppen weiter gefördert werden.

Schlagworte wie Qualitätssicherung, Leitlinien und Managed Care sind inzwischen fester Bestandteil auch eines reproduktionsmedizinischen Behandlungsablaufes geworden. Die Analyse von Strukturen, Prozessen und Ergebnissen ist fest implementiert. Anerkennungen reproduktionsmedizinischer Zentren nach der ISO DIN 9001 werden immer häufiger.

So ist auch die Etablierung des Deutschen IVF-Registers an der Ärztekammer Schleswig-Holstein als wichtiges Element zur internen und externen Erhaltung und Sicherung der Qualität zu werten. Welche Entwicklungsdynamik allein im Bereich der in-vitro-Fertilisation innerhalb von 15 Jahren zu beobachten war, veranschaulicht nachstehende Abbildung 1. Hier spiegelt sich auch die zunehmende gesundheitsökonomische Diskussion wieder, da Leistungserstattungen der gesetzlichen Krankenversicherungen immer wieder beschnitten werden sollen (Abb. 1).

Die unterschiedlichen Formen der Therapieansätze im Bereich der assistierten Fertilisation sollen im folgenden besprochen werden.

METHODEN

Durch eine umfangreiche Anamneseerhebung, die als Paargespräch durchgeführt werden sollte, gelingt häufig schon die Richtungsbestimmung bezüglich Therapieempfehlung und Planung weiterer diagnostischer Schritte. Bei der Krankengeschichte sollten auch internistische Risiken und familiäre Belastungen einschließlich bekannter genetischer Aberrationen erfragt werden. Vorbehandlungen, frühere Schwangerschaften und Berichte über Operationen im gynäkologischen Bereich sind von besonderem Interesse.

Eine Abklärung des Tubenfaktors ist frühzeitig anzustreben. Hierbei können die Hysterosalpingographie, die ultrasonographische Funktionskontrolle mittels spezieller echogener Milchzuckerlösung (Echovist®), oder die klassische Laparoskopie mit Blauprobe empfohlen werden. Transvaginal durchführbar ist ebenfalls die Tuboskopie mittels feinlumiger Spezialkatheter mit Optik und Lichtleitung, jedoch ist dieses Verfahren eher als Ergänzung zu den genannten Maßnahmen zu betrachten [2].

Da der andrologische Faktor bei ungewollt kinderlosen Paaren bei nahezu 40 % liegen kann, ist eine eingehende andrologisch-urologische Abklärung mit Basisspermiogramm und mikrobiologischer Untersuchung zwingend erforderlich. Hierbei ist die Beurteilung der Morphologie und Spätmotilität von besonderem Interesse.

Eine endokrinologische Diagnostik der Patientin sollte Aufschluß über eine gegebenenfalls vorliegende Hyperandrogenämie, Hyperprolaktinämie, Schilddrüsendysfunktion, Corpus-luteum-Insuffizienz oder Hinweiszeichen für eine frühzeitige ovarielle Erschöpfung geben. Hierbei ist eine Blutabnahme zwischen dem 3. und 5. Zyklustag am aussagefähigsten.

Die Infektionsdiagnostik schließt einen HIV-Test beider Partner, einen Röteln-Test der Patientin, ein Hepatitis-Screening und die Chlamydien-Diagnostik ein. Der letzte Krebsvorsorgeabstrich sollte nicht älter als drei Monate sein.

In die therapeutischen Überlegungen fließen somit mehrere Faktoren ein. So ist besonders das Alter der Frau, die Information über die Tubenfunktion, die Spermiogrammqualität und mitunter auch der Familienstand richtungsweisend.

In einem abgestuften Behandlungskonzept der assistierten Reproduktionstechniken ist eine Zyklusoptimierung mit Verkehr zum Ovulationsoptimum (VZO) als eine der mildesten Therapieformen etabliert. Dabei kann, je nach Ausgangslage, eine milde ovarielle Stimulation mit Ovulationsinduktion erfolgen. In diesem Falle sollte ein ultrasonographisches Zyklusmonitoring vereinbart werden (kontrollierte ovarielle Stimulation), bei dem nicht nur die Follikelgröße im Verlauf kontrolliert wird, sondern auch die Veränderungen am Endometrium berücksichtigt werden sollten [3]. In einigen Fällen

Abbildung 1: Entwicklung der Anzahl von IVF Behandlungszyklen (Follikelpunktionen) in Deutschland

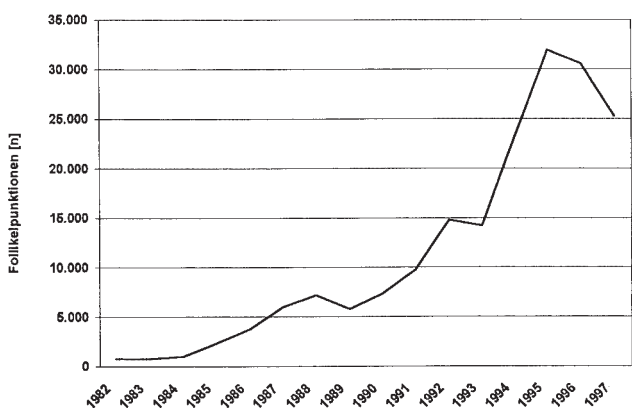


Abbildung 2: Inseminationskatheter nach Kremer/ Delafontaine mit Spritzen-Set

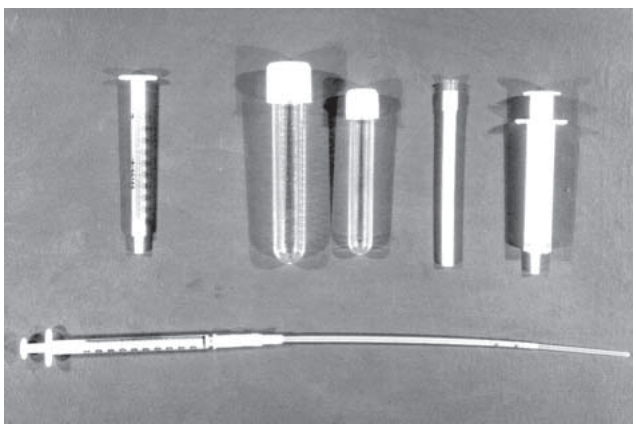


Abbildung 3: Stimulationsprotokoll für die in-vitro-Fertilisation („langes Protokoll“)

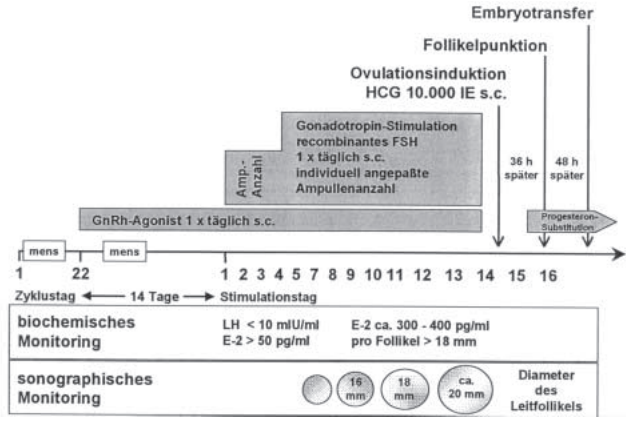
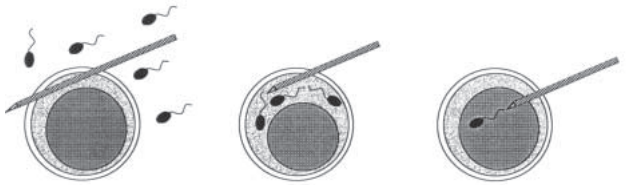


Abbildung 4: Entwicklungsschritte der Mikromanipulationstechniken



PZD
partial zona dissection
Öffnung in Zona pelluzida zum Erleichtern des Durchdringens durch die Spermatozoen
[ca. 1987]

SUZI
subzonal insemination
Spermatozoen werden in den perivitellinen Raum subzonal injiziert
[ca. 1988]

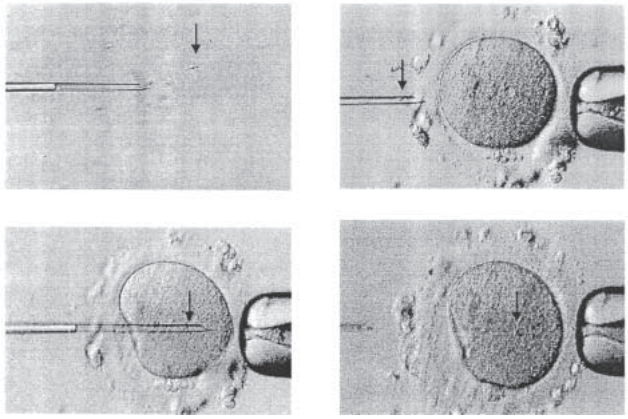
ICSI
intracytoplasatic sperm injection
eine Samenzelle wird direkt in die Eizelle injiziert
[ca. 1992]

ohne hormonelle Stimulation ist aber auch eine Zyklusüberwachung mittels Basaltemperaturkurve ausreichend.

Zeigt die Spermatozoonqualität nach unterschiedlichen Aufarbeitungstechniken (swim-up, Percoll-Gradient, Glaswoll-Filtration) nur geringgradig eingeschränkte Parameter, oder ist eine Spermapassagestörung durch den Zervixschleim anzunehmen, ist eine Insemination (INS) indiziert. Hierbei wird nach kontrolliert ovarieller Stimulation und Ovulationsinduktion mittels sterilem Katheter transzervikal, intrakavitär, aufbereitetes, seminalplasmafreies Spermakonzentrat deponiert. Dabei wird ein Volumen von 0,1–0,5 ml verwendet. Bei einer modifizierten Technik, die „Fallopian tube sperm perfusion“ (FSP) bezeichnet wird, kommt ein größeres Volumen und ein spezieller Katheter zum Einsatz [4]. Dabei wird durch einen Ballon im Zervikalkanal ein Rückfluß der Suspension verhindert und durch das größere Volumen von ca. 2,0 bis 2,5 ml eine Perfusion der Eileiter erreicht (Abb. 2).

Abbildung 5: Mikromanipulator

Abbildung 6: Ablauf einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion



Liegen ausgeprägte andrologische Störungen oder eine Tubenpathologie auf beiden Seiten vor, ist die Indikation für eine in-vitro-Fertilisation gegeben [5]. Auch bei einer bestimmten Anzahl erfolgloser Inseminationsversuche und in einigen Fällen bei idiopathischer Sterilität kann die Durchführung dieser Behandlungsform zur Schwangerschaft führen [6].

Im Jahresbericht des Deutschen IVF-Registers für 1996 werden als Hauptindikation für die IVF-Therapie folgende Verteilungen genannt [7]: Eine tubare Sterilität lag in 52,3 % der Fälle vor, eine andrologische in 23,7 %. Eine Endometriose führte in 5,5 % zur Indikationsstellung, eine idiopathische Sterilität wurde in 8,2 % beobachtet.

Grundprinzip der Therapie ist die Verlagerung des Befruchtungsvorganges außerhalb des weiblichen Körpers. Dabei wird eine kontrollierte ovarielle Superovulation angestrebt, um die Erfolgschancen zu optimieren. Die Stimulationsprotokolle haben sich dabei kontinuierlich weiterentwickelt. So ist die Verwendung von urinärem humanem Menopausen-Gonadotropin (HMG) ersetzt worden durch gentechnisch hergestelltes Follikelstimulierendes Hormon (rekombinantes FSH). Der Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-A) ist in der Urologie noch länger etabliert als in der Reproduktionsmedizin. Hier wird durch den Einsatz dieser um den Faktor 100–200 potenteren Superagonisten eine vorzeitige Luteinisierung durch endogene LH-Sekretion unterdrückt. Ein frühzeitiger Therapieabbruch kann damit verhindert werden. Die neue Generation der echten GnRH-Antagonisten ist bis jetzt nur in klinischen Studien im Einsatz. Hier wird pharmakologisch und pharmakokinetisch noch an der nicht unerheblichen Anzahl histaminbedingter Nebenwirkungen gearbeitet. Ein typisches Stimulationsprotokoll für die in-vitro-Fertilisation zeigt Abbildung 3. Hierbei sind jedoch individuelle Anpassungen möglich und erforderlich, wenn beispielsweise durch eine Basishormonanalyse eine Hyperandrogenämie diagnostiziert wurde oder aufgrund eines erhöhten FSH Wertes (> 15 mIU/ml) von einer low-responder Situation ausgegangen werden muß. Das gezeigte Schema wird als „langes Protokoll“ bezeichnet, da die Suppression bereits im Vorzyklus beginnt und der sogenannte „flaire-up-Effekt“ der GnRH-Agonisten (initiale Gonadotropinausschüttung) nicht ausgenutzt wird (Abb. 3).

Seit der Einführung der Mikromanipulationstechnik hat sich das therapeutische Instrumentarium besonders im Zusammenhang mit schweren andrologischen Störungen erweitert. Zunächst wurde mit der partiellen Zona-Dissektion (PZD) das Durchdringen der Spermatozoon durch eine Öffnung in der Zona pellucida erleichtert [8]. Bei der subzonalen Insemination (SUZI) werden 3–5 Spermatozoen aktiv in den perivitellinen Raum injiziert [9]. Bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) wird eine Samenzelle direkt in die Eizelle injiziert [10–12] (Abb. 4).

Für die Durchführung dieser Eingriffe ist ein Mikromanipulator nötig, der Haltepipetten (80–100 µm Außendurchmesser) und Injektionsnadel (ca. 5 µm Außendurchmesser) steuert. Die auf der Abbildung 5 gezeigte Einheit enthält eine typische Hoffmann-Modulations-Optik, mit der eine definierte Ebene der ca. 100–120 µm großen humanen Oozyte fixiert werden kann. Es wird üblicherweise mit einer 40 bis 100-fachen Vergrößerung gearbeitet. Die durch eine PVP-Lösung (Polyvinylpyrrolidon) motilitätsreduzierten Spermien werden mit der Injektionsnadel einzeln „eingefangen“. Aus Gründen der Antisepsis wird unter einer Ölschicht gearbeitet. Die Grobmechanik ist elektrisch, die Feinmechanik hydraulisch reguliert.

Für die Indikationsstellung zur intrazytoplasmatischen Spermieninjektion gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Medizinisch verbindlich sind momentan die im Konsens getragenen Ausführungen vom „Arbeitskreis Assistierte Fertilisation“ und von der „Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe unter Mithilfe von Experten verschiedener Fachdisziplinen. Eine Indikation zur ICSI ist danach gegeben, wenn bei schwerer männlicher Subfertilität oder aufgrund anderer Gegebenheiten (z. B. IVF ohne Befruchtung) die Herbeiführung einer Schwangerschaft durch andere Behandlungsmethoden ohne ausreichende Aussicht auf Erfolg ist. Es wird darauf hingewiesen, daß zuvor eine genaue Anamnese, insbesondere eine Stammbaumanalyse beider Partner über drei Generationen (u. a. Fehlgeburten, Totgeburten, Personen mit körperlichen oder geistigen Behinderun-

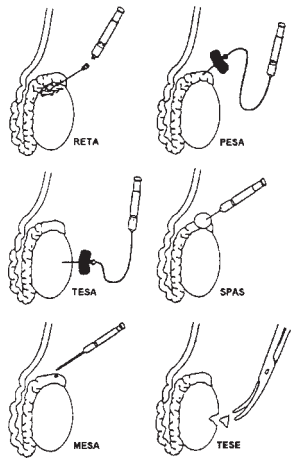
gen, andere Familienmitglieder mit Fertilitätsstörungen) sowie eine Aufklärung des betreffenden Ehepaares über relevante medizinische, juristische und soziale Gesichtspunkte zu erfolgen hat. Eine andrologische Untersuchung ist ebenfalls nötig. Eine Chromosomenanalyse beider Partnern wird empfohlen, wenn eine nicht obstruktive Azoospermie oder schwere Oligoasthenoteratozoospermie vorliegt.

Bei kongenitalem beidseitigem Verschluß der ableitenden Samenwege (CBAVD, congenital bilateral aplasia of vas deferens) sollte eine Beratung des Paares durch einen medizinischen Genetiker erfolgen. In diesem Fall sind eine detaillierte Mutationsanalyse im Gen für die Zystische Fibrose (CFTR Gen) und gegebenenfalls ein Schweißtest sowie eine Ultraschalluntersuchung der Nieren notwendig.

Abbildung 6 zeigt den Ablauf einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion. Die Lokalisation des Spermiums ist jeweils gekennzeichnet. Dabei wird zunächst ein Spermatozoon in die Injektionspipette so eingesogen, daß wenig PVP-Medium in die Pipette strömt und damit später in das Zytoplasma injiziert werden kann. Die Immobilisierung kann durch mechanischen Reiz der Geißel mittels Pipette oder durch Beschuß mit einem winzigen Laserstrahl ergänzt werden. Die Oozyte wird durch die Haltepipette mittels Unterdruck angesaugt und fixiert. Sie wird zuvor enzymatisch (Hyaluronidase) oder mechanisch von Kumuluszellen und Corona radiata gereinigt. Es ist darauf zu achten, die Einstichstelle und den Fixationsbereich so zu wählen, daß der Polkörper nicht beeinträchtigt wird. Die extrem elastische Zona pellucida und das Oolemma wird durchbrochen und das Spermatozoon in das Ooplasma injiziert. Danach erfolgt die Kultivierung in üblicher Weise. Nach 16–18 Stunden sollte bei Fertilisierung das Vorkern-Stadium erreicht sein.

Als Ergänzung der nun fest etablierten extrakorporalen Fertilisierungstechniken sind auch bei zahlreichen Formen der nichtobstruktiven und obstruktiven Azoospermie Erfahrungen mit invasiven Techniken zur Spermatozoen-Gewinnung gemacht worden [13, 14]. Hierbei werden durch mikrochirurgische Operation oder einfache transkutane Injektion aus dem Hoden bzw. Nebenhoden Spermatozoen oder Spermatiden gewonnen. Besondere Bedeutung kommt dabei der Freilegung eines kleinen Kanales des Nebenhodens zur Spermienaspiration (MESA) [15] und der testikulären Spermienextraktion durch Biopsie des Hodengewebes mit anschließender mechanischer bzw. enzymatischer Aufarbeitung und Gewinnung einzelner Spermien bei (TESE) [16]. Abbildung 7 zeigt die momentan üblichen Verfahren.

Abbildung 7: Techniken der artifiziellen Spermatozoengewinnung



RETA rete testis aspiration

PESA percutaneous epididymal sperm aspiration

TESA testicular sperm aspiration

SPAS spermatocele aspiration

MESA microsurgical epididymal sperm aspiration

TESE testicular sperm extraction

ERGEBNISSE

In der Sterilitätsepidemiologie dient der Begriff der Fekundabilität als Ausdruck der monatlichen Wahrscheinlichkeit, bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr junger gesunder Paare schwanger zu werden. Sie wird für den ersten Versuch, eine Schwangerschaft zu erzielen mit ca. 30% angegeben und sinkt nach 12 Monaten auf 12%, nach 24 Monaten auf 8% ab [17]. Als Fekundität wird die Zeit in Monaten bezeichnet, die durchschnittlich bis zum Eintritt einer Schwangerschaft bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr vergeht.

Für den Verkehr zum Ovulationsoptimum (VZO) werden Erfolgsraten bis zu 30% angegeben, wobei detaillierte Angaben zu

einzelnen Indikationsstellungen kaum verfügbar sind [18]. Die Erfolgsraten der Inseminationstechniken (INS) werden sehr unterschiedlich angegeben. Je nach Kollektivselektion werden Werte von 8–13 % genannt. Nach einer europäischen Sammelstatistik von 1988 wird die Erfolgsquote bei reinem Zervixfaktor mit 10,8 % pro Zyklus angegeben [19]. Für die idiopathische Sterilität beträgt die Schwangerschaftsrate in dieser Analyse 12,9 %.

Wird die Technik der Spermaperfusion (FSP) eingesetzt, liegt die Schwangerschaftsrate pro Zyklus zwischen 10 % und 27 % [12]. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit einer Gonadotropinstimulation gegenüber einer Stimulation mit Clomiphencitrat. Des weiteren scheint eine Mindestanforderung an das Spermiogramm formulierbar. Es sollte nach Aufbereitung eine Spermatozoenkonzentration von mindestens 5–7 Millionen pro Milliliter vorliegen.

Das zentrale Deutsche IVF-Register (DIR) für Deutschland zeigte für 1996 noch keine indikationsbezogenen Schwangerschaftsraten. Im eigenen Kollektiv lag bei rein tubarer Sterilität die Schwangerschaftsrate pro Zyklus bei 26 %. Für die andrologisch bedingte Sterilität betrug die Rate 23 %. Dabei ist zu berücksichtigen, daß nur die Hauptdiagnose analysiert wurde. Kombinationen von unterschiedlichen Diagnosen sind nicht gelistet. Tabelle 1 soll vor allem die enormen Spannen der Ergebnisse aufzeigen. Dabei ist z. B. ein Intervall der Schwangerschaftsrate pro Punktion von 7,5 % bis 34,0 % kaum tolerabel. Hier ist eine Überprüfung der Validität der Daten bzw. der Gegebenheiten der entsprechenden Einrichtung zu erwägen.

Bezüglich der Behandlungsergebnisse bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion zeigt die Zusammenstellung des Deutschen IVF-Registers bei 16.233 ausgewerteten Zyklen eine Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion von 21,9 % [7]. Bei der Spermatozoengewinnung mittels Nebenhodenbiopsie (MESA) lag bei 114 ausgewerten Zyklen die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer bei 13,6 %. Die Ergebnisse bei der Hodenbiopsie (TESE) zeigten bei 406 ausgewerteten Zyklen eine Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer von 8,1 %. Eigene Daten aus dem Zeitraum 12/95 bis 07/97 zeigten für die MESA- und TESE-Therapie eine Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer von 30 % bzw. 26 %, bei noch relativ niedrigen Fallzahlen.

Tabelle 1: Vergleich einiger IVF-Parameter: Zentrales IVF-Register – Universitätsfrauenklinik Bonn 1996

	UFK Bonn	Zentrales IVF-Register	
		Spanne	Durchschnitt
Alle Zyklen	818 (2,7 %)	43–2701	566 (total 30.591)
ICSI-Anteil	58,5 %	3,3–89,4 %	73,8 %
Fertilisierung pro Punktion	81,6 %	53,3–94,4 %	79,4 %
Schw.-Rate pro Punktion	24,7 %	7,5–34,0 %	22,9 %
Anteil Frauen ≥ 35 Jahre	35,2 %	9,7–38,9 %	27,3 %
Anteil Frauen > 39 Jahre	9,8 %	2,8–16,7 %	7,7 %

Diskussion

Unterschiedlichste Faktoren nehmen Einfluß auf die Fertilität. Eine Zunahme der ungewollten Kinderlosigkeit ist zu verzeichnen, obwohl die therapeutischen Möglichkeiten eine dynamische Entwicklung erfahren haben. Valide Daten dazu sind nur lückenhaft vorhanden. Seit 1991 fördert das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (BMBF) den deutschen Beitrag zu einer europäischen Studie mit dem Thema Infertilität und Subfekundität (ESIS) [20]. Es handelt sich um eine repräsentative Stichprobe von über 1500 Frauen in drei städtischen und drei ländlichen Bezirken. Die Rate der ungewollten Kinderlosigkeit zeigte sich hierbei als sehr gering. Nur 2,2 % aller befragten Frauen waren unfruchtbar. Weitere 3,7 % warteten zum Zeitpunkt der Befragung länger als 12 Monate auf eine Schwangerschaft. Sterilität wird in vielen Publikationen mit einer Zeitspanne von 12 Monaten nicht eingetretener Schwangerschaft definiert. Die Studie hat jedoch ergeben, daß bei etwa 20 % aller Geburten mehr als ein Jahr bis zur Schwangerschaft gewartet werden mußte. Trotz dieser Einschätzung ist übereinstimmend von vielen Arbeitsgruppen eine steigende Anzahl hilfesuchender Paare zu verzeichnen. Zunehmende Schadstoffbelastung, Verschiebung des Alters, in dem der Kinderwunsch realisiert werden soll und abnehmende Spermaqualität [21] können als mögliche Ursachen genannt werden.

Die neu geschaffenen therapeutischen Ansätze ermöglichen be-

sonders im Bereich der andrologisch bedingten Sterilität eine Hilfestellung auch bei schweren pathologischen Veränderungen. Hier darf jedoch die Diskussion um assoziierte Fragen wie vermutete erhöhte genetische Erkrankungshäufigkeit [22], Präimplantationsdiagnostik und Selektionsmöglichkeiten nicht abgebrochen werden. So begann mit einer Veröffentlichung von Sutcliffe et al. eine wissenschaftliche und emotionale Diskussion über die Risiken der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion [14]. Auch durch eine zahlenmäßig größere Analyse mit weitaus weniger Auffälligkeiten von Kindern, die nach einer ICSI-Behandlung geboren wurden [23], ließ sich kaum der Zweifel ausräumen, noch nicht eindeutig verstandene Selektionsvorgänge bei der Interaktion Oozyte – Spermatozoen durch optische Kriterien ersetzen zu können.

So soll eine groß angelegte Studie alle in Deutschland geborenen ICSI-Kinder pädiatrisch nachuntersuchen lassen, um Mißbildungen genau erfassen zu können. Des weiteren werden im Rahmen des Deutschen IVF-Registers begonnene Therapiezyklen prospektiv erfaßt, um eine höhere Datenvalidität zu erreichen.

Für eine zeitnahe Informationsübermittlung ist die Nutzung neuer Medien unabdingbar [24]. Schlagworte wie Telematik, Telemedizin und Internet sind hier zu nennen. So kann in der Tabelle 2 eine subjektive Auswahl aktueller hilfreicher Internet-Adressen gezeigt werden. Hierbei ist ein Blick nach Amerika nötig. Ob Problemlösungen zu Themen wie Veröffentlichung von Qualitätsberichten reproduktionsmedizinischer Zentren (vergleichende Werbung) oder für jeden einsehbare Information von Samenspendern (Schweigepflicht, Datenschutz, gesetzliche Grauzone) auch in Europa bzw. in Deutsch-

Tabelle 2: Internet-Adressen zu reproduktionsmedizinischen Themen und zum Bereich Qualitätssicherung

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	www.rrze.uni-erlangen.de
British Fertility Society	www.repromed.org.uk/BFS/
Dt. Ges. f. Gynäkologie u. Geburtshilfe	www.med.uni-marburg.de/dggg/
Fertinet (Fa. Serono) (Gute Übersicht, Leitlinien etc., Anmeldung nötig, kostenlos)	www.ferti.net/
Bundesverband Reproduktionsmed. Zentren e.V.	www.repromed.de/
Ärzte-Service (Fa. Organon)	www.organon.de/
International Council on Infertility	www.inciid.org/
Human Reproduction Online	www.oup.co.uk/jnls/humrep/contents/
Reproduktionsmed. Suchmaschine	www.yahoo.com/Health/Reproductive_Health/
National Summary and Fertility Report 1995 Assisted Reproductive Technology (Öffentl. detaillierter Erfolgsbericht)	www.cdc.gov/nccdphp/drh/arts/index.htm
Association of Reproductive Health Professionals	www.arhp.org/arhpframe.html
Atlanta Reproductive Health Center (Lehrbuchartige Infos über Fortpflanzung)	www.ivf.com/
Sperm Bank of California Reproductive Technologies (Bsp. f. kommerzialisiertes Donor-Programm)	www.thespermbankofca/
Pacific Reproductive Services (Bsp. f. kommerzialisiertes Donor-Programm)	www.hellobaby.com/
AG Informationsverarbeitung i. d. Gynäkologie (AIG)	www.aig-online.de
AG d. wissenschaftl. medizin. Fachgesellschaften (AWMF)	www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/
Dt. Ges. f. Medizin. Informatik, Biometrie u. Epidemiologie (GMDS)	www.med.uni-muenchen.de/gmds/gmds.html
Ges. f. Qualitätsmanagement in der Gesundheitsvorsorge e.V. (GQMD)	www.gqmd.de
AG zur Förderung der Qualitätssicherung i. d. Medizin (AQS)	members.aol.com/argeqs/index.html
Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung i. d. Medizin (ÄZQ)	www.dgn.de/kammern_kven/AEZQ/

land übertragbar wären, wird die Entwicklung der nächsten Jahre zeigen.

Allein die Abrufbarkeit von reproduktionsmedizinisch relevanten *Gesetzestexten* (Gesetz zum Schutz von Embryonen, Sozialgesetzbuch V), *Leitlinien* (Arbeitsleitlinien für das IVF Labor der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen), *Richtlinien* (Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung vom Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen), *Empfehlungen* (Empfehlungen zur Durchführung der intrazytoplasmatischen Spermainjektion (ICSI) als Zusatzmaßnahme bei der IVF-ET-Therapie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Empfehlungen zur Durchführung der intrazytoplasmatischen Spermainjektion (ICSI) zur Behandlung der Sterilität des Arbeitskreis „Assistierte Fertilisation" und der Arbeitsgemeinschaft „Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin" unter Mithilfe von Experten verschiedener Fachdisziplinen) und *Stellungnahmen* (Stellungnahme zur Assistierten Reproduktion: Mikroinjektion (ICSI), Fehlbildungsrisiko, ovarielle Stimulation und Ovarialkarzinom der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und des Berufsverbandes der Frauenärzte und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin) und Positionspapiere (Positionspapier über die Möglichkeiten und Grenzen der Fortpflanzungsmedizin in Deutschland von K. Diedrich, B. Runnebaum, R. Ratzel) ist als große Arbeitserleichterung zu werten.

Auch für nicht-ärztliche Nutzer (Patienten) sind umfangreiche Informationsangebote vorhanden. Es ist nicht verwunderlich, daß immer häufiger sehr detaillierte Fragen schon beim ersten Gespräch gestellt werden, die erkennen lassen, daß das weltweite Datennetz immer selbstverständlicher als großes Nachschlagewerk benutzt wird.

Literatur:

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. Lancet 1978; 2: 366.

2. Bauer O, Diedrich K. Endoskopische Techniken in der Steriltätsdiagnostik. In: Diedrich K (ed). Weibliche Sterilität. Springer, Berlin, 1998; 190–225.

3. Ijland MM, Evers JL, Dunselman GA, Hoogland HJ. Endometrial wavelike activity, endometrial thickness, and ultrasound texture in controlled ovarian hyperstimulation cycles. Fertil Steril 1998 70: 279–83.

4. Prietl G, van der Ven HH, Krebs D. Homologous Intrauterine Inseminattion. In: Rabe T, Diedrich K, Runnebaum B (eds). Manual on Assisted Reproduction. Springer, Berlin, 1997; 178–209.

5. Diedrich K, Weiss JM, Felberbaum R. In vitro Fertilisation. In: Diedrich K (ed). Weibliche Sterilität. Springer, Berlin, 1998; 380–407.

6. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998 70: 207–13.

7. Felberbaum R, Dahncke W. Deutsches IVF-Register (DIR): Ergebnisse der Datenerhebung für das Jahr 1996. http://ferti.net/fertinet/users/htxreg/&/fertinet/intmedsec/login.htx Anmeldung erforderlich), bzw. als Drucksache der Ärztekammer Schleswig-Holstein zu beziehen.

8. Cohen J, Malter H, Fehilly C, Wright C. Implantation of embryo after partial opening of oocyte zona pellucida to facilate sperm penetration. Lancet 1988; 2: 162.

9. Ng SC, Bongso A, Chang SI, Sathananthan H. Pregnancy after transfer of sperm under zona. Lancet 1988; 2: 790.

10. Foresta C, Garolla A, Ferlin A, Galeazzi C, Rossato M. Use of intracytoplasmic sperm injection in severe male factor infertility. Lancet 1996; 348: 59–62.

11. Mansour R. Intracytoplasmic sperm injection: a state of the art technique. Hum Reprod Update 1998; 4: 43–6.

12. Palermo G, Joris H, Devroey P, van Sterteghem A. Pregnancies after intracytoplasmatic injection of single spermatozoon into oocyte. Lancet 1992; 17: 340.

13. Tournaye H, Clasen K, Aytoz A, Nagy Z, van Steirteghem A, Devroey P. Fine needle aspiration versus open biopsy for testicular sperm recovery: a controlled study in azoospermic patients with normal spermatogenesis. Hum Reprod 1998; 13: 901–4.

14. Ubaldi F, Camus M, Tournaye H, Clasen K, Nagy Z, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Results of microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA) and testicular sperm extraction (TESE) in azoospermic men using intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Andrologia 1996; 28 (Suppl 1): 71–5.

15. Donovan JF Jr, DiBaise M, Sparks AE, Kessler J, Sandlow JI. Comparison of microscopic epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization with repeat microscopic reconstruction following vasectomy: is second attempt vas reversal worth the effort? Hum Reprod 1998; 13: 387–93.

16. Haberle M, Scheurer P, Muhlebach P, Furst P, Hering F, Hohl MK. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with testicular sperm extraction (TESE) in non obstructive azoospermia – two case reports . Andrologia 1996; 28 (Suppl 1): 87–8.

17. Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod 1986; 1: 111–5.

18. Strowitzki T, Korell M, Thaler CJ, Wolff H. Diagnostisches Vorgehen. In: Strowitzki T (ed). Grundprinzipien der Sterilitätstherapie. Gustav Fischer, Stuttgart, 1996; 102–19.

19. Sunde A, Kahn JA, Molne K. Intrauterine Insemination: a European collaborative report. Hum Reprod 1988; 3: 68–73.

20. Däßler U, Häberlen U, Helfferichc et al. Europäische Studie zur Infertilität und Subfertilität (ESIS) mit deutschem Beitrag zur EG Studie (DESIS). Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie. http://www.bmbf.de./home.htm Suchwort DESIS FOIN Bonn, 17.07.1995 Nr. 21/95. Ungewollt Kinderlos.

21. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Declining semen quality and increasing incidence of testicular cancer: is there a common cause? Environ Health Perspect 1995; 103: 137–9.

22. Morris RS, Gleicher N. Genetic abnormalities, male infertility, and ICSI. Lancet 1996; 347: 1277.

23. Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, van Assche E, Devroey P, van Steirteghem AC, Liebaers I. A follow-up study of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. Hum Reprod 1998; 13 (Suppl 1): 196–207.

24. Seufert R, Lellé R J. Das Internet: Neue Informationensquellen zur Reproduktionsmedizin? Zentralbl Gynakol 1997; 119: 506–8.

Sutcliffe AG, Taylor B, Grudzinskas G, Thornton S, Lieberman B. Children conceived by intracytoplasmic sperm injection [letter]. Lancet 1998; 352: 578–9.

Eingelangt am: 16. 12. 98,
nach Review angenommen am: 26. 3. 99.

Oberarzt Dr. med. Markus S. Kupka

1964 in Bonn geboren. Studium der Humanmedizin an der Universität Köln, Tübingen und Bonn. Promotion 1991 zum Thema: Gonadotropin Stimulation und In vitro Fertilisation mit dem GnRH-Agonisten Decapeptyl-depot (bei Prof. Dr. K. Diedrich, Direktor der Universitätsfrauenklinik Lübeck. Seit 1991 an der Universitätsfrauenklinik Bonn (Direktor Prof. Dr. D. Krebs). 6 Monate Austausch mit Bethesda Krankenhaus Duisburg (Prof. Dr. C. Werner). Seit 1997 Facharzt/Oberarzt.

Fakultative Weiterbildung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (Leitung Prof. Dr. H. H. van der Ven). Schwerpunkte: Reproduktionsmedizin, Medizinische Informatik, Qualitätssicherung, gyn. Brachytherapie.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Markus Kupka
Universitäts-Frauenklinik Bonn
D-53105 Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25
e-mail: Kupka@uni-bonn.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**