

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

EBNER T, COSTAMOLING W, DUNZINGER M, MOSER M, SOMMERGRUBER M, TEWS G
Zwillingschwangerschaft nach testikulärer Spermienextraktion

*Journal für Fertilität und Reproduktion 1998; 8 (2) (Ausgabe für
Österreich), 16-19*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

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

T. Ebner, M. Moser, M. Sommergruber, M. Dunzinger, W. Costamoling, G. Tews

ZWILLINGSSCHWANGERSCHAFT NACH TESTIKULÄRER SPERMIENEXTRAKTION

Summary

For barren couples with male factor infertility, when no spermatozoa are found in the ejaculate because of vas deferens dysfunction, testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection often is the only method to achieve pregnancy. The share of azoosperm patients in the Landesfrauenklinik Linz makes up to 10 %. In the present case a epididymovasooanastomosis was carried out, but the postoperative ejaculate showed no improvement. A biopsy of the right testis, taken on the day of egg collection, revealed sufficient spermatozoa (6 Mio/ml). Controlled ovarian hyperstimulation was realized with 33 ampoules of human menopausal gonadotrophin following a down-regulation with a GnRH-ago-

nist. Since the patient was stationed because of a Bartholinian abscess on the day of follicle puncture, aspiration of the oocytes was performed by means of laparoscopy. 58 % of the oocytes at second metaphase were fertilized. Four day 3-embryos at 2- to 8-cell stage were replaced and lead to a twin pregnancy. The human chorionic gonadotrophin blood concentration on day 18 after intrauterine transfer showed 357 mU/ml, while the progesterone blood concentration was more than 40 ng/ml. Ultrasonic examination at 7 weeks of gestation showed two intrauterine sacs containing two fetuses with positive heart activity. Two healthy girls were delivered by Caesarean section at week 37 of gestation with a birth weight of 2180 g and 1810 g respectively.

[1, 2] gelang es nun endlich, auch Patienten mit sehr wenigen, teils unbeweglichen und morphologisch mißgestalteten Spermien im Ejakulat (hochgradige Oligoasthenoteratozoospermie) den langersehnten Kinderwunsch zu erfüllen.

Zusätzlich eröffneten sich für Patienten, die an Azoospermie leiden, völlig neue Perspektiven, indem man Spermatozoen entweder aus dem Nebenhoden mittels Aspiration [3] oder aus Hodenbiopsien [4] gewinnt und intrazytoplasmatisch injiziert [5, 6]. Bezüglich der Befruchtungs-, Teilungs- und Schwangerschaftsrate spielt es anscheinend keine Rolle, ob die Azoospermie von einer fehlerhaften Spermatogenese oder von funktionsunfähigen Samenleitern herrührt [7]. Trotz der meist geringen Anzahl bzw. schlechten Motilität testikulärer Spermatozoen ist man nach ersten Erfolgen [8] dazu übergegangen, diese zu kryokonservieren, um dem infertilen Mann einen mehrmaligen Eingriff zu ersparen.

Folgender Fall handelt von einem infertilen Patientenpaar mit der Diagnose obstruktive Azoospermie, dessen Fall interessant erscheint, da trotz des Auftretens massiver Komplikationen eine intakte Zwillingschwangerschaft eintrat.

ZUSAMMENFASSUNG

Immer häufiger ist für sterile Paare, bei denen der Mann an obstruktiver Azoospermie leidet, die Extraktion testikulärer Spermatozoen (TESE) für die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) die einzige verbleibende Möglichkeit, den Kinderwunsch zu erfüllen. Im vorliegenden Fall zeigte sich beim Patienten trotz Epididymovasooanastomose keine Verbesserung des postoperativen Spermioграмms. Mittels am Punctionstag durchgeführter Hodenbiopsie konnten jedoch genügend Spermatozoen gewonnen werden (6 Mio/ml). Die Partnerin wurde nach einer Suppression der endogenen Hormonproduktion mit einem GnRH-Agonisten mit insgesamt 33 Ampullen humanem menopausalem Gonadotropin (HMG) stimuliert. Da die Patientin am Punctionstag

wegen eines Bartholinischen Abszesses stationär aufgenommen wurde, erfolgte die Punction der Follikel mittels Laparoskopie. Von den 12 gewonnenen Oozyten konnten 7 mittels ICSI befruchtet werden. Am dritten Tag nach der Punction wurden vier 2–8-zellige Embryonen intrauterin transferiert. 18 Tage später zeigte sich ein Blut-HCG-Wert von 357 mU/ml sowie ein Progesterongehalt von mehr als 40 ng/ml. Die folgenden Ultraschalluntersuchungen zeigten 2 Embryonen mit positiver Herzaktion. 2 gesunde Mädchen mit einem Geburtsgewicht von 2180 g bzw. 1810 g wurden in der 37. Schwangerschaftswoche per Kaiserschnitt entbunden.

EINLEITUNG

Mit der Einführung der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion in die Assistierte Reproduktion

FALLSTUDIE

Das erwähnte Ehepaar litt seit über drei Jahren an einer primären Sterilität, als es im April letzten Jahres an die Landesfrauenklinik Linz überwiesen wurde.

Hysteroskopische und pelviskopische Abklärungsuntersuchungen zeigten bei der 30jährigen Frau einen unauffälligen Befund der inneren Genitalien. Der Hormonstatus war normal.

Bei ihrem 33jährigen Partner lautete die Diagnose Azoospermie bei normalem FSH-Wert. Ansonsten war der andrologische Status völlig unauffällig. Da eine Epididymovasoanastomose keine Verbesserung des postoperativen Spermioграмms erbrachte, mußten testikuläre Spermatozoen für eine intrazytoplasmatische Injektion herangezogen werden.

Nach einem aufklärenden Gespräch erklärte sich das Paar mit einer testikulären Spermienextraktion und ICSI als Therapie einverstanden.

Analog dem langen Protokoll von Smitz et al. [9] wurde ab dem 23. Zyklustag die endogene Hormonproduktion der Patientin durch die tägliche Gabe von 0,1 mg eines GnRH-Agonisten (Decapeptyl®, Ferring, Deutschland) unterdrückt. Die anschließende Stimulation der Ovarien erfolgte über 11 Tage mit insgesamt 33 Ampullen HMG (Humegon®, Organon, Holland). Als der Leitfollikel 19 mm erreicht hatte und der Östradiolspiegel im Blut auf 3060 pg/ml gestiegen war, wurde bei der Patientin mittels 10.000 i.m. injizierten Einheiten hCG (Pregnyl®, Organon, Holland) der Eisprung induziert, um 36 Stunden später transvaginal die Follikelpunktion durchführen zu können.

Da die Patientin jedoch am Punktionstag mit starken Schmer-

zen im Bereich des linken Labiums in der Landesfrauenklinik eintraf und wegen eines Bartholinischen Abszesses stationär aufgenommen werden mußte, wurde kurzfristig entschieden, die Follikel mittels Laparoskopie zu punktieren. Gleichzeitig nahm man eine Inzision des Abszesses mit anschließender antibiotischer Therapie (Mefoxitin®) vor.

Zur gleichen Zeit wurden dem Gatten in der Urologischen Abteilung der Barmherzigen Schwestern in Linz aus dem rechten Hoden drei Gewebeproben entnommen, mit Sperm Preparation Medium (MediCult, Dänemark) aufbereitet und auf schnellstem Wege in die Landesfrauenklinik überstellt.

Da dem mikroskopischen Befund nach eine genügende Anzahl an beweglichen Spermien zu erwarten war (6 Mio/ml, 21% vital, 1% ortsbeweglich), wurde ein Teil der gepoolten Proben kryokonserviert (Sperm Freeze, Ferti Pro, Belgien), während der Rest zur weiteren Verwendung aufbereitet wurde.

Dazu wurde das Hodengewebe mit IVF-50 Medium (Scandinavian IVF Science AB, Schweden) mehrmals im Verhältnis 1: 1 gewaschen und anschließend mit 2000 U/min zentrifugiert (EBA 3S, Hettich, Deutschland). Das so gewonnene Pellet wurde mit wenigen Tropfen IVF-50 Medium resuspendiert und in 20 µl-Mediumtropfen in eine Falcon 1006-Petrischale (Becton Dickinson, USA) eingebracht. Die Tropfen wurden mit Ovoil-150 (Scandinavian IVF Science AB, Schweden) überschichtet. Um ein gezieltes

Immobilisieren der beweglichen testikulären Spermien zu garantieren, wurde zusätzlich ein Tropfen Polyvinylpyrrolidon (PVP, MediCult, Dänemark) vorbereitet.

Von den 12 gewonnenen Oozyten befanden sich, wie sich nach einer enzymatischen Behandlung mit Hyaluronidase (80 IU/ml, MediCult, Dänemark) zeigte, 10 im Metaphase II-Stadium und kamen so für eine intrazytoplasmatische Injektion in Frage. Diese Eizellen wurden in 10 µl-Mediumtropfen ebenfalls in die Petrischale gegeben.

Die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion erfolgte unter einem Invertmikroskop mit Hoffmann-Kontrast bei 200-facher Vergrößerung (IX 50, Olympus, Österreich). Mittels hydraulisch gesteuerter Mikromanipulation (Luigs und Neumann, Deutschland) wurden mit einer Injektionspipette (Transfertips, Eppendorf, Deutschland) aus einem Tropfen mit aufbereiteter Biopsie bewegliche Spermien aspiriert, in den PVP-Tropfen gebracht und dort mit einem gezielten Schlag auf die Geißel immobilisiert, ehe sie mit dem Schwanz zuerst neuerlich aufgesogen wurden.

Mit einer Haltepipette (Vacutips, Eppendorf, Deutschland) brachte man die Oozyten so in Position, daß sich der Polarkörper in 6 Uhr-Stellung befand. Die Injektionspipette wurde nun bei 3 Uhr an die Zona pellucida herangeführt und diese vorsichtig durchstoßen. Um sicher zu stellen, daß auch das Oolemma durchbrochen wurde, erfolgte eine kurze Aspiration mit der Injektionspipette, ehe das Spermato-

zoon im Zytoplasma, nahe der meiotischen Spindel, deponiert wurde.

Insgesamt konnten so 7 Eizellen befruchtet werden (70 %). Zwei Oozyten bildeten drei Vorkerne und wurden separiert.

Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Patientin wurde der Embryotransfer für den dritten Tag nach der Punktion fixiert. Insgesamt wurden vier Embryonen – ein 2- bzw. ein 4-Zeller mit sehr guter Qualität (A) sowie ein 6- und ein 8-Zeller mit 20 % Fragmenten (B) – in 5 µl IVF-50 Medium aufgenommen und mittels eines Transferkatheters (Wallace, SimCare, England) intrauterin plaziert.

18 Tage später zeigte sich ein Blut-HCG-Wert von 357 mU/ml sowie ein Progesterongehalt von mehr als 40 ng/ml. Die folgenden Ultraschalluntersuchungen zeigten 2 Embryonen mit positiver Herzaktion. Da es um die 15. Schwangerschaftswoche (SSW) zu Schmierblutungen kam, wurde eine Cerclage nach McDonald gelegt. Die Zwillinge wurden in der 37. SSW wegen vorzeitiger Wehentätigkeit per Kaiserschnitt entbunden. Aufgrund der niedrigen Geburtsgewichte von 2180 g bzw. 1810 g wurden die Zwillinge für eine Woche zur Beobachtung in die Kinderklinik überstellt.

DISKUSSION

Laut Hull et al. [10] findet man bei 2 % aller infertilen Männer keine Spermien im Ejakulat, wobei es sich in der Hälfte aller

Fälle um eine obstruktive Azospermie, zurückzuführen auf ein bilaterales Fehlen oder einen beidseitigen entzündungsbedingten Verschluss des *Vas deferens*, handeln soll. In manchen IVF-Labors kann jedoch diese Patientengruppe bis zu 20 % ausmachen [11]. Von allen infertilen Männern, die 1997 in der Landesfrauenklinik Linz vorsprachen, litten 8 % an obstruktiver Azospermie.

Im vorliegenden Fall kamen für die intrazytoplasmatische Spermieninjektion ausschließlich testikuläre Spermatozoen in Frage [6], da weder im postoperativen Ejakulat – Zustand nach Epididymovasoanastomose – noch im vernarbten Nebenhoden Spermatozoen gefunden werden konnten. Auf eine genetische Untersuchung wurde aufgrund der vollständigen Spermatogenese bei unauffälligem FSH verzichtet.

Auffällig war, daß entgegen den Literaturangaben [12] der Prozentsatz jener Oozyten mit 3 Pronuklei deutlich erhöht war. Da sowohl *in vivo* [13] als auch *in vitro* [14] beschrieben ist, daß sich solchermaßen befruchtete Eizellen zwar einnisten, aber zu einer gestörten Gravidität führen können, wurden diese triploiden Zygoten separiert. Es ist bekannt, daß die Gabe von mehr als drei Embryonen in der Altersgruppe bis 35 Jahre die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft signifikant erhöht [15]. Trotzdem erhielt die Patientin aufgrund des Teilungsstadiums (teilweise nur 2–4 Blastomeren am dritten Tag nach der Punktion) und der teilweise verminderten Qualität der Embryonen

[16] vier 2–8 Zeller intrauterin transferiert. Nachdem die Patientin in der 15. SSW über ein verstärktes Ziehen im Unterbauch sowie Schmierblutungen klagte, wurde vorbeugend eine Cerclage nach McDonald gelegt und die Frau vorzeitig in Mutterschutz geschickt. Die Zwillingsschwangerschaft konnte so bis in die 37. SSW gehalten werden, ehe die beiden Mädchen wegen vorzeitiger Wehentätigkeit per Kaiserschnitt entbunden werden mußten.

Literatur

1. Palermo GP, Joris H, Devroey H, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17–8.
2. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H et al. High fertilization and implantation rates after intra-cytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993; 8: 1061–6.
3. Temple-Smith PD, Southwick GJ. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from epididymis. *J in vitro fertil Embryo Transfer* 1985; 2: 119–22.
4. Brackett BG, Hall JL, Oh YK. In vitro fertilization ability of testicular, epididymal and ejaculated rabbit spermatozoa. *Fertil Steril* 1978; 29: 571–82.
5. Schoysman R, Van der Zwalm P, Nijs M et al. Successful fertilization by testicular spermatozoa in an in-vitro fertilization programme (letter). *Hum Reprod* 1993; 8: 1339–40.
6. Tournaye H, Devroey P, Liu J et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new affective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1994; 61: 1045–51.
7. Devroey P, Nagy P, Tournaye H et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1996; 11: 1015–8.

8. Romero J, Remohe J, Minguez Y et al. Fertilization after intracytoplasmatic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Fertil Steril* 1996; 65: 877–9.

9. Smitz J, Devroey P, Braeckmans P et al. Management of failed cycles in an IVF/ GIFT programme with the combination of a GnRH analog and hMG. *Hum Reprod* 1987; 2: 309–14.

10. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ et al. Population study of causes, treatment and outcome of infertility. *Br Med J* 1985; 291: 1693–7.

11. Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z et al. Use of assisted fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8: 1784–5.

12. Gil-Salom M, Romero J, Minguez Y et al. Pregnancies after intracytoplasmatic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996; 11: 2496–501.

13. Uchida I, Freeman V. Triploidy and chromosomes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 65–9.

14. Staessen C, Van Steirteghem AC. The chromosomal constitution of embryos developing from abnormally fertilized oocytes after intracytoplasmatic sperm injection and conventional *in-vitro* fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 321–7.



Mag. Dr. rer. nat. Thomas Darryl Ebner

Geboren 1966 in Toronto, Canada. 1985 Studium der Zoologie und Biochemie an der Paris Lodron Universität Salzburg (Prof. H. Adam). 1992 Sponsion (Thema: Die jahreszeitliche Abhängigkeit der Schmerzperzeption während einer Bad Hofgasteiner Unterwasserkur). 1994 Promotion (Thema: Prognose- und Diagnosefaktoren beim nicht kleinzelligen Bronchuskarzinom unter besonderer Berücksichtigung der neuroendokrinen Differenzierung). Ab 1994 Assistent am Institut für Tierphysiologie an der Universität Salzburg. 1996 Forschungsaufenthalte in der Landesfrauenklinik Linz (Dr. Moser) und dem Centre Hospitalier Universitaire Vaudois in Lausanne (Dr. Senn). Seit 1.1.97 Reproduktionsbiologe an der Landesfrauenklinik Linz.

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Ebner
Landesfrauenklinik Linz
A-4020 Linz, Lederergasse 47

15. Svendsen TO, Jones D, Butler L, Muasher SJ. The incidence of multiple gestations after *in vitro* he-fertilization is dependant on the number of embryos transferred and maternal age. *Fertil Steril* 1996; 65: 561–5.

16. Veeck LL. The morphological assessment of human oocytes and early conception. In: Keel BA, Webster BW (eds.). *Handbook of the Laboratory Diagnosis and Treatment of Infertility*. CRC Press, Boca Raton, 1990; 353–69.

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](#)