

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



**Aktuelles in der Reproduktionsmedizin. Eine gemeinsame  
Publikation der Deutschen Gesellschaft für  
Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin  
(DGGEF) e.V.**

Ludwig M, Behre HM, Bühler K, Köhn F, Michelmann HW  
Montag M, Nawroth F, von Otte S, Rabe T, Thaele M  
Uszkoreit M, Weigel M  
*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2008; 5 (4), 193-201

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

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

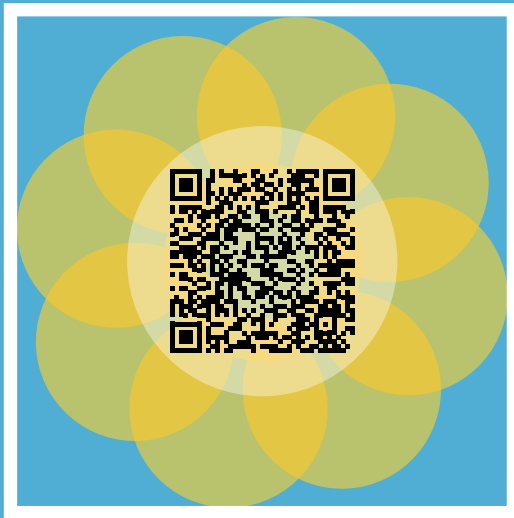
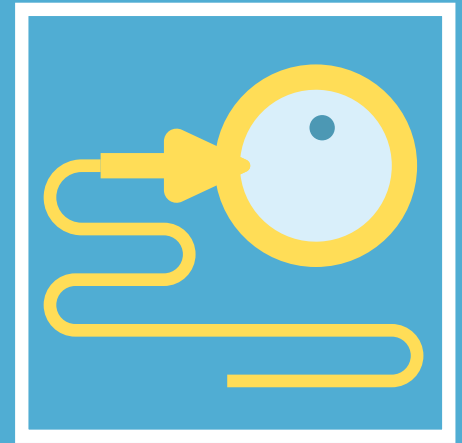
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

# Call for Abstracts

## 10. DVR-KONGRESS

20.09.-22.09.2023



### World Conference Center BONN

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam

PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff

Prof. Dr. med. Nicole Sänger

### PROGRAMM JETZT ONLINE!

Download und weitere Informationen unter

[www.DVR-KONGRESS.de](http://www.DVR-KONGRESS.de)

## BACK TO THE FUTURE

# Aktuelles in der Reproduktionsmedizin

## Eine gemeinsame Publikation der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V.

unter Mitarbeit von\*

M. Ludwig (federführend), H. M. Behre, K. Bühler, F. Köhn, H.-W. Michelmann, M. Montag, F. Nawroth, S. von Otte, T. Rabe, M. Thaele, M. Uszkoreit, M. Weigel

### Vorwort

Die Idee dieses Manuskriptes war eine kurze, knappe, übersichtliche Darstellung einer Reihe relevanter Punkte, die aktuell gefragt sind. Für jeden, der sich interessiert, sei es ein Laie, ein ärztlicher Kollege oder ein Journalist.

Insofern erhebt das Manuskript nicht den Anspruch auf einen aktuellen Review der gesamten Reproduktionsmedizin. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2008; 5 (4): 193–201.**

### Qualitätskontrolle und Stand der Therapien: Deutsches IVF-Register (D·I·R)

K. Bühler, M. Ludwig

Gemäß der (Muster-)Richtlinie der Bundesärztekammer ist jedes, die Techniken der ART durchführende Zentrum verpflichtet, seine Daten dem Deutschen IVF-Register zu melden (D·I·R). Dieses ermöglicht eine aktuelle Übersicht des jeweiligen Standes der Therapien mit IVF, ICSI und Kryokonservierung in Deutschland durch die Veröffentlichung in einem Jahrbuch. Es wird jährlich im November für das jeweils vorangehende Jahr herausgegeben. Die Besonderheit des D·I·R liegt darin, dass die Möglichkeit besteht, prospektiv erfasste Daten gesondert zu selektieren und auszuwerten. 2005 lagen prospektive Daten in 84,87 % aller Behandlungen vor; bei den Stimulationszyklen liegt der Anteil seit Jahren über 90 %; in 2005 bei 91,56 % aller dokumentierten IVF- bzw. ICSI-Zyklen.

Seit 1996 werden die Gremien direkt von den Mitgliedern gewählt (Tab. 1).

Der aktuelle Stand wird in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Leitung des Deutschen IVF-Registers

<b>Vorstandsvorsitzender</b>	Dr. med. K. Bühler
<b>Vorstand</b>	PD Dr. med. Monika Bals-Pratsch Dr. med. K. Bühler PD Dr. med. M. S. Kupka
<b>Kuratorium</b>	Dipl. Biol. Verona Blumenauer Dr. med. K. Fiedler Dr. med. C. Gnath Dr. med. L. Happel PD Dr. med. J. S. Krüssel
<b>Bisherige Vorsitzende</b>	Prof. Dr. med. F. Lehmann (1982–1992) Prof. Dr. med. H.-K. Rjosk (1993–1995) Prof. Dr. med. R. Felberbaum (1996–2007)

**Tabelle 2:** Aktueller Stand von IVF, ICSI und Kryokonservierung im Jahr 2006 (Nach [1]).

Behandlung	IVF	ICSI	Kryo-ET
Zyklen mit durchgeführter Eizelltherapie bzw. mit Auftauen von PN-Zellen	10.935	27.633	14.998
Zahl gewonnener Eizellen (MW)	9,6	–	–
Fertilisationsrate pro Eizelle (%)	58,5	65,8	–
Fertilisationsrate pro Therapiezyklus (%)	92,8	96,8	–
Embryotransfers (% pro Follikelpunktion bzw. Auftauen)	97,2	96,9	95
Transferierte Embryonen (MW)	2,1	2,1	2,1
Klinische Schwangerschaften (% pro Embryotransfer)	29,9	27,8	18,2
Mehrlinge (% aller Schwangerschaften)	22,4	20,3	14,9
... Zwillinge (% aller Schwangerschaften)	21,5	19,3	14,4
... Drillinge (% aller Schwangerschaften)	0,9	0,9	0,5
... Vierlinge (% aller Schwangerschaften)	0	0	0
Abortrate (% aller Schwangerschaften)	19,6	18,9	23,4
Extrauterin graviditäten (% aller Schwangerschaften)	2,2	1,6	2,3

Auf die Angabe der Geburtenrate wird hier verzichtet, da sie erst nach 2–3 Jahren und Sammlung aller Daten korrekt angegeben werden kann.

\* Autorenverzeichnis siehe im Anhang

Eingegangen: 30.10.2007; akzeptiert nach Revision: 14.07.2008

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Michael Ludwig, Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und Pränatale Medizin, D-22767 Hamburg, Lornsenstraße 4–6; E-Mail: michael.ludwig@endokrinologikum.com

## Aktueller Stand der Vergütung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen

M. Thaele, M. Uszkoreit

### Gesetzlich Versicherte

Der Gesetzgeber hat die Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Maßnahmen der sogenannten „Künstlichen Befruchtung“ durch den § 27a des Sozialgesetzbuches V (SGB V) als Sachleistung festgelegt. Ärzte und ärztlich geleitete Institutionen, die solche Leistungen für gesetzlich Versicherte erbringen wollen, müssen neben der Erlaubnis nach dem Berufsrecht eine Genehmigung nach § 121a SGB V durch die zuständige Landesbehörde haben. Nach den aktuellen Vorstellungen des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) ist ferner eine „Hersteller-Erlaubnis“ nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) erforderlich.

Die Einzelheiten zur Durchführung der medizinischen Maßnahmen werden durch die Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses (gBA) geregelt.

Anspruch auf Sachleistung für IUI, IVF oder ICSI haben gesetzlich Versicherte wenn:

- das betroffene Paar miteinander verheiratet ist
- die Frau nicht jünger als 25 und nicht älter als 40 Jahre ist
- der Mann nicht jünger als 25 und nicht älter als 50 Jahre ist
- beide Ehepartner HIV-negativ sind
- die Höchstzahl der Behandlungen im jeweiligen „Reproduktionsfall“ nicht verbraucht ist

Bei der Frau sollte Rötelschutz bestehen und eine Untersuchung auf HbsAg muss erfolgt sein. Bei Inseminationen mit hormoneller Stimulation und IVF oder ICSI muss eine Beratung durch eine(n) Ärztin/Arzt, die/der nicht selbst die Maßnahme durchführt, durch Bescheinigung dokumentiert sein. Die Leistung kann nur auf Überweisung in Anspruch genommen werden.

Bei Zustand nach freiwilliger Sterilisation besteht grundsätzlich kein Anspruch auf Leistung der GKV, wobei Ausnahmeentscheidungen möglich sind.

Der Anspruch der gesetzlich Versicherten ist begrenzt:

- bis zu 8 Zyklen IUI ohne hormonelle Stimulation (= 1 Reproduktionsfall)
- bis zu 3 Zyklen IUI mit hormoneller Stimulation (= 1 Reproduktionsfall)
- bis zu 3 Zyklen IVF oder ICSI (= 1 Reproduktionsfall)

IVF und ICSI dürfen nur alternativ angewendet werden. Ausnahmen bedürfen der Genehmigung durch die Krankenkasse. Dies ist insbesondere dann schwierig, wenn sich am Tag der Follikelpunktion und beantragter IVF ein deutlich eingeschränktes Spermogramm zeigt. Diese Fälle sind durch die GKV momentan nicht geregelt und können nur über einen Selbstzahlerstatus abgerechnet werden.

Nach einer Entscheidung des Bundessozialgerichtes sind Maßnahmen der Kryokonservierung und anschließende Lagerung von der Sachleistung ausgeschlossen.

Vor Beginn der Maßnahmen ist bei der/den Krankenkasse/n ein Behandlungsplan zur Genehmigung einzureichen.

Nach Geburt eines Kindes entsteht ein erneuter Anspruch. Nach einer klinischen Schwangerschaft, die nicht zu einer Geburt führt, zählt der Behandlungszyklus, bei dem diese Schwangerschaft entstanden ist, nicht für die limitierte Gesamtzahl der Behandlungszyklen des „Reproduktionsfalles“.

Die GKV übernimmt maximal 50 % der Kosten, der übrige Teil ist der „Eigenanteil“ der Patienten.

Der Bewertungsausschuss bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) hat einen Katalog der Leistungen festgelegt, die der 50 %-Regelung unterworfen und nach Maßgabe der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) bei der Abrechnung zu kennzeichnen sind. Diese Leistungen (50 %) sollen extrabudgetär mit einem festen Punktwert honoriert werden.

### Privat Versicherte

Nach der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes (BGH) vom 17.12.1986 (IVa ZR 78/85) müssen die pri-

vaten Krankenversicherungen die Kosten für mehrere Behandlungen erstatten, wenn eine ausreichende Aussicht auf Erfolg besteht und andere Maßnahmen nicht erfolgversprechend oder nicht zumutbar sind. Nach freiwilliger Sterilisation besteht kein Kostenerstattungsanspruch. Kryokonservierungsmaßnahmen werden nicht erstattet.

Es gibt weder eine festgeschriebene Höchstgrenze für die Anzahl der zu erstattenden Zyklen noch eine Altersbegrenzung. Allerdings sind in verschiedenen Gerichtsentscheidungen Beschränkungen angeführt worden. Bis jetzt ist nicht endgültig entschieden, ob private Krankenversicherungen eine Erstattung verweigern dürfen, wenn das betroffene Paar nicht miteinander verheiratet ist.

Nach einer neueren Entscheidung des BGH (IV ZR 113/04) vom 21.09.2005 darf die private Krankenversicherung ihre Erstattungsleistung für weitere Kinder nach der Geburt eines ersten Kindes nicht verweigern.

Es treten immer wieder Probleme bei der Erstattung auf, wenn völlig zu Recht bei einzelnen Leistungen begründete Schwellenwertüberschreitungen in Rechnung gestellt werden. Ebenso versuchen einige private Versicherer die Anzahl der jeweils behandelten Eizellen, d. h. die dafür geforderte Erstattung, zu begrenzen. Diese Vorgehensweise ist durch nichts sachlich begründet und entspricht auch nicht den Empfehlungen der Bundesärztekammer, die vom Verband der privaten Krankenversicherung e.V. (PKV) und dem BMG konsentiert wurden.

Inzwischen haben sich einige „Quasi-Privat-Versicherungen“ (Krankenversorgung der Bundesbahnbeamten (KVB), Postbeamten Krankenkasse [PbeaKK], Beihilfe) den Regelungen des SGB V, §27a angeschlossen und die Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses per Satzung für sich und ihre Versicherten übernommen (s. Kapitel „Gesetzlich Versicherte“).

Soldaten und Soldatinnen der Bundeswehr sind heute von der Kostenübernahme für jegliche Maßnahmen der assistierten Reproduktion ausgeschlossen.

Paare in unterschiedlichen Versicherungssystemen

Für Paare, bei denen einer gesetzlich und der andere privat versichert ist, ist es zum Teil schwierig bis unmöglich, eine vollständige oder auch nur teilweise Kostentragung durch ihre Krankenkasse/Krankenversicherung zu erhalten. Grund ist, dass 2 sehr unterschiedliche Versicherungssysteme aufeinander treffen. Es gibt allerdings für beide Systeme inzwischen höchstrichterliche Entscheidungen, die für bestimmte Fälle relativ klare Regelungen geschaffen haben. Dazu gehören die Entscheidungen des BGH (IV ZR 25/03 v. 3.3. 2004) zum Verursacher-Prinzip und zum Anspruch des privat versicherten Mannes auf vollständige Erstattung der gesamten Behandlungskosten, wenn aufgrund seiner Subfertilität eine Behandlung mittels ICSI erforderlich ist. Im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung sind die Entscheidung des BSG zur Frage des Leistungsanspruches der gesetzlich Versicherten für assistierte Reproduktion bei privatem Versicherungsstatus des Ehepartners zu berücksichtigen und die Entscheidung des BSG vom 21.02. 2006 (BSG B1 KR 29/04R), die klar stellt, dass IVF und ICSI zwei unterschiedliche Behandlungsmethoden sind

– „IVF ist kein Minus von ICSI“ (Tab. 3).

**Aktueller Stand der Diskussion zu Risiken in der Schwangerschaft und bei Geburt nach assistierter Reproduktion**

M. Ludwig

Von Beginn ihrer Einführung an war die ICSI als besonders invasive Form der assistierten Reproduktion kritisch bzgl. der Gesundheit der gezeugten Kinder geprüft worden.

Aktuell kann man davon ausgehen, dass

- Schwangerschaften nach konventioneller IVF und ICSI in ähnlicher Weise verlaufen, dass aber mehr Komplikationen zu erwarten sind im Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften [2],
- Fehlbildungen in Schwangerschaften nach ICSI häufiger zu erwarten sind im Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften, dass aber auch hier kein Unterschied besteht zu einer konventionellen IVF [2],
- die postpartale physische und psychomotorische Entwicklung Reifgebo-

rener so verläuft wie nach Geburten aus Schwangerschaften nach Spontankonzeption [3].

Erkrankungen, die auf epigenetischen Veränderungen beruhen (z. B. Angelman-Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom), finden sich möglicherweise gehäuft nach Verfahren einer Kinderwunschbehandlung [4]. Das absolute Risiko bleibt allerdings weiterhin niedrig. Auch hier lässt sich kein spezifisch auf ICSI fixiertes Problem erkennen.

Die genannten Risikoerhöhungen sind wahrscheinlich durch nicht-identifizierbare Faktoren, die auch mit einer Subfertilität assoziiert sein können, bedingt, wobei eine genauere Zuordnung zu z. B. einer bestimmten genetischen Disposition nicht möglich ist. Andere diskutierte Auslöser sind die In-vitro-Kultur und die ovarielle Stimulation [4].

Zur Übersicht s. a. [4].

**Datenlage zum onkologischen Potenzial und zur langfristigen gesundheitlichen Gefährdung von Stimulationsmedikamenten**

M. Ludwig

Die Klärung der Frage eines erhöhten onkologischen Potenzials endokriner Therapien (Hormonstimulation) im Rahmen der Kinderwunschbehandlung liegt noch nicht endgültig vor. Das Problem der durchgeführten Studien liegt darin, dass eine Patientin mit Kinderwunsch aufgrund ihrer Kinderlosigkeit ein primär erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome hat und aufgrund der häufigen Zyklusstörungen ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome.

Diskutiert wird nach wie vor das Risiko von Borderline-Tumoren des Ovars, epitheliale Ovarialkarzinome scheinen nicht gehäuft aufzutreten. Dieser Hinweis beruht v. a. auf Daten für Clomifen, wenn dieses Präparat über mehr als 12 Zyklen angewendet wird [5]. Auch wenn diese Daten nicht unwidersprochen sind, wird auch in der Cochrane-Datenbank empfohlen, auf ein mögliches Risiko von Ovarialkarzinomen bei Anwendung von Clomifen hinzuweisen [6].

Tabelle 3: Tabellarische Übersicht der verschiedenen Versicherungen	
Frau gesetzlich versichert (GKV)	Mann privat versichert (PKV)
<b>IVF tubarer Faktor, Endometriose etc.</b>	
Abrechnung IVF EBM GKV ( <i>Behandlungsplan</i> )	Abrechnung Sperma-Labor GOÄ PKV PKV kann Erstattung verweigern – Selbstzahler
<b>ICSI männliche Subfertilität</b>	
bis auf Ausnahmen: Erstattung über PKV des Mannes; <i>Erstattungsanspruch an GKV für Maßnahmen am Körper der Frau und für extrakorporale Maßnahmen, falls PKV des Mannes zu Recht Erstattung verweigern kann (vertraglicher Ausschluss, Bundeswehr), Abrechnung nur nach GOÄ möglich!</i>	Abrechnung gesamt GOÄ PKV ( <i>empfehlenswert zuvor Antrag an die PKV</i> ) gem. BGH-Urteil
Frau privat versichert (PKV)	Mann gesetzlich versichert (GKV)
<b>IVF tubarer Faktor, Endometriose etc.</b>	
Abrechnung IVF GOÄ PKV ( <i>empfehlenswert: zuvor Antrag an die PKV</i> )	Ggf. Abrechnung EBM Nr. 08540 (Sperma-Labor) GKV ( <i>Behandlungsplan</i> )
<b>ICSI männliche Subfertilität</b>	
Kein Erstattungsanspruch gegenüber PKV! – Selbstzahler für Medikamente und ggf. für Maßnahmen am Körper der Frau (evtl. aber Beihilfefähig)	Abrechnung EBM Nr. 08540 GKV Erstattungsanspruch an GKV für extrakorporale Maßnahmen gem. BSG-Urteil, Abrechnung nur nach GOÄ möglich! ( <i>Behandlungsplan nach EBM für 08540; nach GOÄ für extrakorporale Maßnahmen</i> )
Bei „Mischversicherten“ – also ein Partner PKV, der andere GKV, ergeben sich gesonderte Regulationen, die im Einzelfall geklärt werden müssen, da eine gesetzliche Regelung in aller Regel der Fälle nicht vorliegt.	

In Hinblick auf das Endometriumkarzinom, das Mammakarzinom und das Zervixkarzinom besteht offenbar kein erhöhtes Risiko. Auch bezüglich benignen hormonabhängiger Erkrankungen (z. B. Myome, Ovarialzysten) gibt es im Langzeit-Follow-up von IVF-Patientinnen keine Hinweise auf ein erhöhtes Risikopotenzial [7].

## Polkörperdiagnostik und Polkörper screening – aktueller Stand in Deutschland

M. Montag

Die Polkörperdiagnostik (PKD) wurde 1990 erstmals vorgestellt [8]. Sie ermöglicht die indirekte Untersuchung der genetischen bzw. chromosomalen Konstitution der Eizelle. In Hinblick auf den engen Zeitrahmen des deutschen Embryonenschutzgesetzes ermöglicht nur die PKD eine chromosomale/genetische Untersuchung vor der Verschmelzung des männlichen und weiblichen Vorkerns. International ist die PKD im Vergleich zur Präimplantationsdiagnostik am Embryo von geringerer Bedeutung. Die Aussagekraft der PKD ist generell begrenzt, da sich sowohl im 1. als auch im 2. Polkörper nur überschüssige mütterliche DNA aus der Eizelle befindet. Die männliche Seite kann bei der Polkörperbiopsie im Gegensatz zur Embryobiopsie nicht bewertet werden. Die Diagnostik genetischer Erkrankungen mittels der PKD ist aus verschiedenen Gründen problematisch und wird derzeit nur noch von einem Zentrum in Deutschland angeboten. Diesen Nachteilen der PKD steht jedoch gegenüber, dass bei der Blastomerenbiopsie ein Trauma für den Embryo nicht ausgeschlossen werden kann. Vergleichende Untersuchungen zu beiden Verfahren liegen bisher weltweit noch nicht vor.

Die PKD beinhaltet im Wesentlichen die Entnahme des 1. und 2. Polkörperchens der Eizelle, die beide für die weitere Entwicklung des entstehenden Embryos entbehrlich sind. Die Entnahme muss unter mikroskopischer Kontrolle und mithilfe spezieller Mikromanipulatoren erfolgen. Die die Eizelle umgebende Hülle, die sogenannte Zona pellucida, wird

mittels feiner Glaskapillaren oder eines Lasers eröffnet und die Polkörper mit einer Biopsiekapillare entnommen. Das chromosomale bzw. genetische Material der Polkörper steht dann für diagnostische Untersuchungen zur Verfügung.

Das größte Einsatzgebiet der PKD ist zurzeit die Aneuploidie-Testung von numerischen Chromosomen-Fehlverteilungen in Eizellen. Numerische Chromosomen-Fehlverteilungen zeigen eine deutliche Zunahme mit steigendem mütterlichem Alter. Beim Einsatz der PKD zur Aneuploidie-Testung liegen für Deutschland noch keine gesammelten Daten vor. Dieses erschwert natürlich eine Aussage bezüglich eines möglichen Vorteils der PKD zur Aneuploidie-Testung als unterstützende Maßnahme bei der Kinderwunschbehandlung. Unsere eigenen Erfahrungen zeigen, dass der Einsatz der PKD bei definierter Patientengruppe durchaus sinnvoll ist. Dieses trifft insbesondere auf Frauen zu, bei denen neben einem erhöhten mütterlichen Alter zusätzlich bereits mehrere erfolglose Kinderwunschbehandlungen durchgeführt wurden. In dieser Patientengruppe ist die sogenannte Implantationsrate gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant höher und die Geburtenrate zeigt einen deutlichen Trend zu besseren Ergebnissen [9].

Die PKD zur Diagnostik von mütterlichen strukturellen Chromosomen-Aberrationen, den sogenannten Translokationen, wird nur von wenigen Zentren in Deutschland angeboten. Die Translokationsdiagnostik ist technisch aufwendig und beinhaltet unter anderem eine individuelle Testetablierung für die betroffenen Chromosomen der Frau, die Trägerin einer balancierten Translokation ist. Die Erfolgsraten liegen unter denen für die Aneuploidiediagnostik und sind vergleichbar mit den Ergebnissen die seitens des ESHRE PGD Consortiums (Arbeitsgruppe für Präimplantationsdiagnostik zur Sammlung der Daten europäischer und außer-europäischer Zentren der European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) veröffentlicht werden.

Neuere Entwicklungen, insbesondere zum Nachweis einer größeren Zahl von Chromosomen bei der Aneuploidietestung, werden derzeit an weni-

gen Zentren experimentell erprobt. Hierzu gehört die sogenannte Comparative Genomische Hybridisierung (CGH) und die Chiptechnologie. Beide Verfahren ermöglichen theoretisch einen Nachweis für alle Chromosomen, sind jedoch aus verschiedenen Gründen in der Routine noch nicht uneingeschränkt einsetzbar.

In Deutschland ist die PKD zur Aneuploidie-Testung eine gute Option und insbesondere in Hinblick auf die ausschließliche Diagnostik von mütterlich bedingten Fehlverteilungen in der Eizelle der PGD am Embryo vorzuziehen. Die PKD ist weniger gut bzw. stark eingeschränkt für die Diagnostik genetischer Erkrankungen geeignet. Weitere Studien und weitere technische Entwicklungen sind erforderlich, um künftig bei Patienten mit Kinderwunsch zu einer effektiven Verbesserung der PKD zu kommen.

Literatur: [10, 11].

## Assisted hatching – Standard bei welcher Indikation?

M. Montag

Die Technik des Assisted hatching wurde erstmals 1990 beschrieben. Durch die Erzeugung einer künstlichen Öffnung in der Zona pellucida des heranwachsenden Embryos soll gewährleistet werden, dass der Embryo im Blastozystenstadium zuverlässig aus der Zona pellucida ausküpft. Dies ist eine wesentliche Vorbedingung für eine erfolgreiche Implantation und den Eintritt einer Schwangerschaft. Beim Assisted hatching wird die Zona pellucida partiell eröffnet oder über ein Viertel des Zona-Umfangs ausgedünnt. Dies kann mit einem kontaktfreien Laser oder mit saurer Tyrodelösung erfolgen. Eine prospektive Studie und eine Metaanalyse belegen einen Trend zu höheren Implantations- und Schwangerschaftsraten für Assisted hatching bei erhöhtem mütterlichem Alter (> 38 Jahre) und bei wiederholtem Implantationsversagen trotz Transfer guter Embryonen. Eine weitere Indikation ist das Vorhandensein einer auffallend dicken Zona pellucida. Diese Indikationen lassen eine standardmäßige Anwendung des Assisted hatching sinnvoll erscheinen.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Assisted hatching nach Kryokonservierung die Schwangerschaftsrate nicht verbessert. Unter In-vivo-Bedingungen sind embryonale und uterine Faktoren am Hatching-Prozess beteiligt. Die genauen physiologischen Abläufe und deren mögliche Störungen bei Sterilitätspatientinnen sind jedoch noch nicht geklärt.

Literatur: [12, 13].

### Blastozystenkultur in Deutschland: eine sinnvolle Strategie?

M. Montag

International wird in der assistierten Reproduktion zunehmend die verlängerte Embryokultur mit anschließendem Transfer von Blastozysten am Tag 5 oder 6 eingesetzt. Ziel dieses Vorgehens ist es, auf der Ebene der Blastozysten die Embryonen mit dem höchsten Implantationspotenzial zu erkennen und für den Transfer auszuwählen. In Hinblick auf Implantations- und Schwangerschaftsraten berichteten einige Studien von sehr guten Erfolgen nach dem Transfer von selektierten Blastozysten am Tag 5, während in anderen Studien kein signifikanter Vorteil erkennbar war. Widersprüchliche Ergebnisse wurden auch bzgl. der Geburtenrate nach Blastozystenkultur berichtet. Insbesondere bei Behandlungszyklen, bei denen die Qualität der Embryonen am Tag 3 nicht optimal war, wurden mit einem Transfer am Tag 3 bessere Ergebnisse erzielt als nach verlängerter Kultur mit Transfer am Tag 5. Damit ist der Vorteil einer verlängerten Embryokultur mit anschließender Auswahl im Blastozystenstadium international noch nicht hinreichend bewiesen. Bei Behandlungszyklen ohne die Möglichkeit einer zusätzlichen Embryonenauswahl erscheint die Blastozystenkultur derzeit in der Regel nicht sinnvoll. Vor dem Hintergrund des deutschen Embryonenschutzgesetzes (ESchG) ist allerdings die Blastozystenkultur – nach vorangehender Selektion im Stadium der Vorkernstadien – nicht verboten.

Literatur: [14, 15].

### Assistierte Reproduktion bei Paaren mit diskordantem Infektionsstatus bezüglich Hepatitis B, Hepatitis C und HIV

M. Weigel

In Deutschland sind etwa 1 Million Menschen chronisch mit Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV infiziert, die Mehrzahl davon im reproduktiven Alter. Bei Kinderwunsch und insbesondere vor Assistierter Reproduktion ist zu differenzieren, welcher Partner infiziert ist: Bei einer Infektion der (Ehe-)Frau ist vor allem das kindliche Infektionsrisiko relevant, da der gesunde Partner durch die Behandlung nicht infektionsgefährdet ist (Tab. 4). Ist der (Ehe-)Mann infiziert, muss vor allem das Infektionsrisiko für die gesunde Partnerin abgewogen werden (Tab. 5).

Bei Hepatitis B kann der gesunde Partner durch eine erfolgreiche Impfung geschützt werden. Die Simultanimpfung aller Neugeborenen HBs-Ag-positiver Mütter reduziert das Risiko einer materno-fetalen Übertragung auf weniger als 5 %. Die mittelfristige Prognose konnatal infizierter Kinder ist günstig. Eine paterno-fetale Virustransmission durch infizierte Spermien ist nach dem derzeitigen Wissensstand aber nicht völlig auszuschließen.

Bei Hepatitis C ist das sexuelle Transmissionsrisiko gering, seine zuverlässige Prävention erfordert aber den Gebrauch von Kondomen. Das materno-fetale Übertragungsrisiko beträgt 3–5 %, die Prognose konnatal infizierter Kinder ist jahrzehntelang günstig. Bei infizierten Männern ist eine zweistufige Spermienaufbereitung zur Viruselimination erforderlich.

Bei HIV erfordert der zuverlässige Schutz des gesunden Partners strikten Kondomgebrauch. Durch die Kombination von antiretroviraler Therapie in der Schwangerschaft, primärem Kaiserschnitt, neonataler antiretroviraler Prophylaxe und Stillverzicht kann die perinatale Infektionsrate auf unter 2 % gesenkt werden. Ohne Therapie ist die Prognose infizierter Kinder jedoch ungünstig, was potenziell haftungsrechtliche Probleme aufwerfen mag. Bei infizierten Männern können durch spezielle Aufbereitungstechniken motile Spermien gewonnen und nach hochsensitiver Testung für Verfahren der assistierten Reproduktion verwendet werden.

Bei Beachtung der üblichen Standards besteht bei reproduktionsmedizinischer Behandlung chronisch Hepatitis B-, C- oder HIV-Infizierter weder ein nennenswertes Risiko für das Laborpersonal noch für Mitpatientinnen. Unter definierten Voraussetzungen gilt dies auch für Kryokonservierung und Lagerung.

**Tabelle 4:** Materno-fetale Transmission bei HBV-, HCV- und HIV-Infektion

	HBV	HCV	HIV
Vertikale Transmission • ohne Intervention • mit Intervention*	> 90 % < 5 %	3–5 % fraglich	20–25 % < 2 %
* etablierte Strategie zur Risikoreduktion	neonatale Simultanimpfung	keine	antiretrovirale Therapie + prim. Sektio + Stillverzicht + neonatale Prophylaxe
Neonatale Infektion • Krankheitswert im Kindesalter • Persistenz	sehr selten > 90 %	sehr selten 50–60 %	meistens 100 %

**Tabelle 5:** Virusnachweis im Ejakulat und Spermienaufbereitung bei HBV, HCV, HIV

	HBV	HCV	HIV
Virusnachweis • Seminalplasma • Rundzellfraktion • Spermien • Genom integriert?	ja ja ja ja	ja ja? nein nein	ja ja nein nein
Spezielle Aufbereitung	nein (Impfung der Partnerin)	Dichtegradient + Swim-Up	Dichtegradient + Swim-Up + Testung

## Habituelle Aborte – evidenzbasierte Standards

F. Nawroth

Die Diagnostik und Therapie bei Patientinnen mit habituellen Aborten lässt sich durch zunehmend vorhandene Studienergebnisse heute wesentlich rationalisieren (Tab. 6). Insbesondere auch aus Kostengründen sowie zur Vermeidung eines Überakzionismus mit entsprechender Belastung der Paare ist eine Rationalisierung entsprechend der vorhandenen Evidenz bedeutsam. Hinsichtlich einiger Fragestellungen besteht allerdings weiterer Klärungsbedarf. Hintergrund aller Überlegungen zur Diagnostik und Therapie muss das Wissen um die Tatsache sein, dass bei allem verständlichen Leidensdruck die Geburt eines gesunden Kindes noch immer den wahrscheinlichsten Endpunkt darstellt.

Aus einer aktuellen kontrollierten Studie wurde geschlussfolgert, dass die Summe der mutierten Thrombophilie-Gene entscheidender ist als das einzelne spezifisch mutierte Gen [17].

## Andrologie – aktuelle Entwicklungen

F. Köhn, H. M. Behre

### Berufspolitische Neuigkeiten

Die in der Musterweiterbildungsordnung verankerte führungsberechtigte Zusatzweiterbildung Andrologie ist mittlerweile in die entsprechenden Weiterbildungsordnungen der Landesärztekammern aufgenommen worden.

### Neuigkeiten in der Diagnostik

Die vollkommen überarbeitete Neuauflage des WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des Ejakulats wird voraussichtlich Anfang 2009 erscheinen.

### Lebensführung und männliche Infertilität

Eine Assoziation zwischen Nikotinkonsum und reduzierter Ejakulatqualität ist seit Jahren bekannt. Es konnte gezeigt werden, dass Nikotinkonsum von Männern vor ICSI und IVF die Schwangerschaftsraten ihrer nicht rauchenden Frauen negativ beeinflusst [18].

**Tabelle 6:** Empfehlungen zur sinnvollen Diagnostik bei habituellen Aborten und aktueller Stand der Evidenz der jeweiligen Therapie (EbM-Klasse I) [16].

	Sinnvolle Diagnostik	Therapie	Eindeutige Evidenz für die Therapie? (EbM-Klasse I)
Anatomische Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnostische Hysteroskopie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>operative Hysteroskopie (Adhäsion, Septum, Myom)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nein</li> </ul>
Genetische Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>genetische Beratung/ Chromosomenanalyse beider Partner sowie des Abortmaterials</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>–</li> </ul>
Endokrine Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>TSH, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, Schilddrüsen-AK</li> <li>Lutealinsuffizienz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Einstellung der Schilddrüsenfunktion</li> <li>HCG oder Progesteron (oral oder vaginal oder i. m.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nein</li> <li>ja (weitere RCT aber erforderlich)</li> </ul>
Thrombophilie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperhomozysteinämie</li> <li>Antiphospholipid-AK/ Lupus-Antikoagulanz/ β<sub>2</sub>-Glykoprotein I-AK</li> <li>Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombin, Protein S (Protein C, Antithrombin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub></li> <li>100 mg ASS + unfraktioniertes Heparin</li> <li>Heparin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nein</li> <li>ja (weitere RCT aber erforderlich)</li> <li>ja (weitere RCT aber erforderlich)</li> </ul>

### Therapie männlicher Fertilitätsstörungen

Ein wesentlicher Durchbruch in der medikamentösen Therapie männlicher Fertilitätsstörungen ist auch in den vergangenen Jahren nicht gelungen. Dennoch haben Studien die Diskussion über die Effektivität schon bekannter Therapieregime belebt. So konnte in einer kontrollierten Studie demonstriert werden, dass Tamoxifen in Verbindung mit oralem Testosteron-Undecanoat die Ejakulatqualität der behandelten Männer und die Schwangerschaftsraten ihrer Frauen signifikant erhöht [19]. Untersuchungen zur Pathogenese testikulärer Schäden und der Rolle von Mastzellen und Fibroblasten geben Hinweise auf potenziell innovative Therapiemöglichkeiten z. B. mit COX-2-Inhibitoren oder Mastzellblockern [20].

### Malignome und männliche Fertilität

Die Kryokonservierung ejakulierter Spermatozoen von Männern mit malignen Erkrankungen (z. B. Hodentumore) vor weiterführender Therapie (z. B. Chemotherapie oder Radiatio) ist ein etabliertes Verfahren der Fertilitätsprophylaxe. Schwangerschaften mit Spermatozoen, die fast 30 Jahre eingefroren waren, sind mittlerweile beschrieben worden. In zukünftigen Strategien wird auch diskutiert werden müssen, ob man bei Kindern durch Hodenbiopsie und Entnahme testikulärer Zellen mit späterer Autotransplantation von germinalen Stamm-

zellen die Fertilität langfristig erhalten kann.

### Qualitätssicherung in der Andrologie

Das Qualitätssicherungsprogramm der Deutschen Gesellschaft für Andrologie ist bundesweit etabliert; knapp 200 andrologische Labors nehmen an dieser Maßnahme der externen Qualitätssicherung teil. Ein Lerneffekt der teilnehmenden Zentren ist zwischenzeitlich belegt worden.

### Altershypogonadismus

Unter der Führung der Internationalen Gesellschaft für Andrologie (ISA) wurden 2005 aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Therapieüberwachung des Altershypogonadismus publiziert, die eine weltweit hohe Akzeptanz gefunden haben [21].

## Ausblicke

### In-vitro-Maturation (IVM)

S. von Otte

Die Grundlage der In-vitro-Maturation (IVM) von Eizellen ist die Reifung vom Germinalvesikelstadium (GV) zur Metaphase 2 in vitro. Die Entwicklung von Methoden zur transvaginalen Aspiration kleiner antraler Follikel (meist 5–12 mm Durchmesser) bei normozyklischen oder PCO-Patientinnen in Kombination mit Tech-



niken zur In-vitro-Reifung unreifer Oozyten eröffnet die Perspektive einer Anwendung in der humanen assistierten Reproduktion als neues Behandlungskonzept bei unerfülltem Kinderwunsch.

Die IVM beinhaltet den Verzicht auf die bisher übliche hochdosierte und mehrtägige hormonelle Stimulation der Ovarien mit injizierbaren Gonadotropinen. Diese wird heute bei konventioneller In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Intrazytoplasmatischer Spermatozoeninjektion (ICSI) zur Induktion einer polifollikulären Reaktion mit Reifung multipler Oozyten in vivo angewandt. Meist ist die Stimulation über wenige Tage mit einer geringeren Dosis ausreichend. Dadurch wird das Risiko eines ovariellen Überstimulationssyndroms reduziert, Kosten für die Gonadotropine werden reduziert. Zu Nachteilen zählen die heute noch niedrigeren Schwangerschaftsraten und die begrenzten Daten zur Entwicklung der nach IVM geborenen Kinder.

In jüngerer Zeit wurde von mehreren internationalen Arbeitsgruppen berichtet, dass die Gewinnung unreifer Eizellen zur IVM eine erfolgreiche Behandlungsoption mit akzeptablen Schwangerschaftsraten von 20–25 % pro Transfer sowohl für normozyklische als auch für Frauen mit polyzystischen Ovarien darstellen kann [22]. Die meisten Kliniken berichten jedoch über deutlich niedrigere Erfolge.

In Deutschland begannen die Universitätsfrauenklinik Lübeck und Heidelberg Anfang 2005 erstmals mit der Etablierung des Verfahrens der In-vitro-Maturation sowohl bei PCOS- als auch normozyklischen Patientinnen (Lübeck) bzw. ausschließlich PCOS-Patientinnen (Heidelberg). An beiden Standorten wurden bisher mehrere Schwangerschaften erzielt. Die erste Geburt nach diesem Verfahren fand im Dezember 2005 in Lübeck statt [23].

### **Kryokonservierung von nicht fertilisierten Eizellen in der Metaphase II**

*F. Nawroth*

Als Indikationen gelten:

- die erfolgte Follikelpunktion und erfolglose Ejakulatgewinnung oder

Azoospermie bei gleichzeitig nicht möglicher oder nicht gewünschter akuter TESE,

- der Fertilitätsverlust vor onkologischen Therapien bei partnerlosen Patientinnen (z.B. auch im Zusammenhang mit der IVM).

Die Überlebensraten unbefruchteter Zellen lagen nach konventioneller Kryokonservierung in der größten Statistik eines einzelnen Zentrums mit 43,3 % relativ niedrig. Mit 51,5 % bzw. 86,0 % wurde aber eine gute Fertilisierungs- und Teilungsrate nach ICSI erreicht. Die Implantationsrate lag bei 12,3 % [24]. Eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten ist durch die Vitrifikation zu erwarten. Erste Untersuchungen zeigten hier mit 2 unterschiedlichen Protokollen Raten von 73 bzw. 81 % [25, 26]. Die Fertilisierungsraten aufgetauter Metaphase-II-Oozyten sind nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) höher als nach konventioneller In-vitro-Fertilisation (IVF) [27].

### **Kryokonservierung von Ovargewebe**

*F. Nawroth*

Als Indikationen gelten:

- Prävention der Fertilität bei onkologischen Erkrankungen vor geplanten Operationen und/oder Chemotherapien und/oder Strahlentherapien,
- Prävention der Fertilität bei gutartigen Erkrankungen, deren Therapie zu einem irreversiblen Fertilitätsverlust führt (z. B. beidseitige Ovariectomie bei schwerer Endometriose).

Neben der konventionellen langsamen Kryokonservierung kann das Gewebe auch vitrifiziert werden, wobei mit ersterer Methode umfangreichere Untersuchungen vorliegen und erste Schwangerschaften erreicht wurden. Das aufgetaute Gewebe kann auto- (ortho- oder heterotop) oder xeno-transplantiert werden. Die vollständige IVM ist aufgrund unzureichender Kultursysteme aktuell noch nicht möglich.

Aktuell sind nur wenige Schwangerschaften veröffentlicht. Die ersten publizierten waren: eine Spontanschwangerschaft/Geburt [28], eine IVF-Schwangerschaft/Geburt [29] sowie eine Spontanschwangerschaft/Abort [30] nach orthotoper Auto-

transplantation des aufgetauten und zuvor langsam eingefrorenen Ovarialgewebes.

Nach kritischer Aufklärung der Patientin über den aktuellen Stand der Kryokonservierung von Ovarialgewebe, die noch zu lösenden Problemen sowie die noch begrenzten Erfahrungen nach Transplantation kann diese Methode in der Routine angeboten werden.

Über das deutsche Netzwerk „Ferti-protect“ können die Aktivitäten verschiedener Zentren, die in diesem Bereich arbeiten, gebündelt und optimiert werden. Dieses Netzwerk steht unter der Leitung von **Prof. Dr. med. Michael von Wolff**, Universität Heidelberg.

### **Künstliche Aktivierung von Eizellen**

*H.-W. Michelmann*

Die künstliche Aktivierung von Eizellen dient zur Unterstützung der Initiation der Befruchtungskaskade, die durch einen löslichen Spermienfaktor vermittelt wird. Dieser Faktor fehlt z. B. in Spermien von Patienten mit Globozoospermie und ist in runden Spermatozoen nicht immer ausreichend vorhanden. Auch bei einigen Patienten mit fehlender oder stark eingeschränkter Fertilisation nach ICSI ist dieser Spermienfaktor nicht adäquat vorhanden. Durch eine Zusatzbehandlung mit Kalzium-Ionophor oder einem rekombinant hergestellten Aktivierungsfaktor können Eizellen nach der ICSI künstlich aktiviert werden, um so eine weitere Entwicklung hin zum Embryo zu initiieren. Die Aktivierung mit Kalzium-Ionophor muss als experimentell angesehen werden. Im Falle eines klinischen Einsatzes ist der Patient auf diesen Sachverhalt hinzuweisen.

Literatur: [31].

### **Kultivierung von unreifen Spermiovorstufen**

*H.-W. Michelmann*

Kommt es aufgrund von Reifungsstörungen in der Spermio-genese nur zur Ausbildung von Rundspermatozoen, ist eine In-vitro-Reifung zu elongier-

ten Spermatozoiden über eine Zeitdauer von 7–12 Tagen möglich. Die Spermatozoiden werden durch Gradientenzentrifugation nach Hodenbiopsie gewonnen und auf Feeder-Layer in einem Vero-Zell-Kultursystem gereift. Die niedrigen Maturations- (< 10 %) sowie Fertilisationsraten nach dem Einsatz elongierter Spermatozoiden ( $\approx 40\%$ ) machen deutlich, dass es zurzeit keine optimalen Kulturbedingungen für eine Kultivierung unreifer Spermatozoidenvorstufen gibt und die Technik so nicht für die praktische Anwendung geeignet ist.

Literatur: [32].

### Kokultur

*H.-W. Michelmann*

Die Kokultur ist ein Kultursystem, um mit Feeder-Layern die Bedingungen einer In-vitro-Kultur menschlicher Embryonen zu optimieren. Dazu werden Helferzellen des homologen (Granulosa- oder Endometriumzellen) oder heterologen (Vero-Zellen) Systems als Feeder-Layer eingesetzt. Die exakte Rolle der Helferzellen ist nicht klar. Es erfolgt jedoch sowohl eine negative Konditionierung (Entfernen von schädlichen Komponenten aus dem Kulturmedium) als auch eine positive Konditionierung (Freisetzung von embryotrophischen Komponenten) des Kulturmediums. Seit der Einführung von sequenziellen Medien für die Blastozystenkultur hat die Kokultur weitgehend an Bedeutung verloren.

Literatur: [33].

### Elektrofusion

*H.-W. Michelmann*

Die Elektrofusion ist eine nicht-toxische, nicht-invasive Methode zur Fusion von gleichartigen oder unterschiedlichen Zellen oder von Zytoplasten mit Karyoplasten. Sie findet in speziellen Medien in einer Fusionskammer, die mit 2 Elektroden bestückt ist, bei einer Feldstärke von ca. 1 kV/cm und einer Pulsdauer von 50–100 Mikrosekunden statt. Dies führt zu einem reversiblen Zusammenbruch des Membranpotenzials im Bereich des Membrankontakts und der Bildung von Membranporen. Die

sich berührenden Membranen werden wieder zu einer einzigen Membran repariert ohne dass die biologischen Strukturen oder Funktionen der Zellen dabei beeinträchtigt werden. In der Reproduktionsbiologie wird die Elektrofusion zum Klonen von Embryonen eingesetzt (Kerntransfer).

Literatur: [34].

### Zytoplasmtransfer

*H.-W. Michelmann*

Der Zytoplasmtransfer ist ein fragwürdiger, experimenteller Therapieansatz bei älteren ICSI-Patientinnen. Er geht davon aus, dass Oozyten mit reduzierter Entwicklungskompetenz durch die Injektion von Fremdzytoplasma bessere Entwicklungschancen haben. Dabei wird Ooplasm von einer „jungen“ Spenderoozyte auf eine Empfängeroozyte während einer ICSI transferiert. Dadurch entstehen Embryonen, die nach ihrer Herkunft als Mitochondrienhybriden zu bezeichnen sind. Diese Embryonen sind mit zwei unterschiedlichen maternalen mitochondrialen Genomen und mit fremden maternalen RNAs ausgestattet. Ob dies zu Risiken in der Embryonalentwicklung und zu Langzeiteffekten, die im Tierversuch nur wenig untersucht wurden, führt, kann nicht eingeschätzt werden.

Literatur: [35].

### Kerntransfer

*H.-W. Michelmann*

Beim Kerntransfer wird mikromanipulatorisch der Zellkern einer totipotenten oder pluripotenten Blastomere oder ausdifferenzierten somatischen Zelle (Karyoplast) mit dem Zytoplasma einer entkernten, sekundären Oozyte (Zytoplast) per Elektrofusion fusioniert. Durch diesen Vorgang entstehen klonierte Embryonen, die entweder ausgetragen werden (reproduktives Klonen) oder als Lieferant embryonaler Stammzellen (therapeutisches Klonen) dienen. Klonierte Embryonen sind sowohl nukleäre Klone als auch genetische Chimären (Kern-DNA aus somatischen Zellen und mitochondriale DNA aus Oozyten).

Reproduktives Klonen wird als Technik international strikt abgelehnt.

Literatur: [36].

### Polarisationsmikroskopische Beurteilung der Zona pellucida – Zona-Imaging

*M. Montag*

Ein wesentliches Element im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung mithilfe der assistierten Reproduktion ist die Auswahl der Eizellen oder Embryonen für den Transfer. Diese erfolgt unter Berücksichtigung von unterschiedlichen prospektiven Kriterien wie z. B. Vorkernbeurteilung oder Embryoentwicklung. Ein relativ neues prognostisches Verfahren ist das sogenannte „Zona-Imaging“, welches nach polarisationsmikroskopischer Beurteilung der Zona pellucida einen Rückschluss auf die Qualität der Eizelle erlaubt. Neuere Daten zeigen, dass nach Transfer von Embryonen aus Eizellen die nach Zona-Imaging als gut beurteilt wurden, sehr hohe Implantations- und Schwangerschaftsraten erzielt werden können.

In jedem Falle rechtfertigen die ersten vorliegenden Ergebnisse, das Zona-Imaging bzgl. seiner prognostischen Bedeutung weiter zu untersuchen.

Literatur: [37].

## Anhang

### Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. Hermann M. Behre  
Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie  
Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Ernst-Grube-Straße 40, D-06120 Halle

Dr. med. Klaus Bühler  
Gynäkol. Endokrinologie & Reproduktionsmedizin  
GMP Dres Müseler-Albers/Arendt/Bühler/Schill  
Kinderwunschzentrum Langenhagen & Wolfsburg  
Ostpassage 9, D-30853 Langenhagen (bei Hannover)

Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn  
Andrologikum München  
Burgstraße 7, D-80331 München

Prof. Dr. med. Michael Ludwig  
Endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwech-  
serkrankungen, Reproduktionsmedizin und  
Pränatale Medizin  
Lorsenstraße 4–6, D-22767 Hamburg

Prof. Dr. sc. agr. Hans-Wilhelm Michelmann  
Georg-August-Universität Göttingen  
Zentrum Frauenheilkunde  
Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe  
Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen

Priv. Doz. Dr. rer. nat. Markus Montag  
Abteilung für Gynäkologische  
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn

Priv. Doz. Dr. med. Frank Nawroth  
Endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwech-  
serkrankungen, Reproduktionsmedizin und  
Pränatale Medizin  
Lorsenstraße 4–6, D-22767 Hamburg

Priv. Doz. Dr. med. Sören von Otte  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
Campus Lübeck  
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Prof. Dr. med. Thomas Rabe  
Universitäts-Frauenklinik  
Voßstraße 9, D-69115 Heidelberg

Dr. med. Michael Thaele  
Gemeinschaftspraxis Thaele-Happel-Giebel  
Zentrum für gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Kaiserstraße 7, D-66111 Saarbrücken

Monika Uszkoreit  
Berufsverband Reproduktionsmedizin (BRZ)  
Torstraße 140, D-10119 Berlin

Prof. Dr. med. Michael Weigel  
Leopoldina-Krankenhaus der Stadt Schweinfurt  
Gustav-Adolf-Straße 8, D-97422 Schweinfurt

## Literatur:

1. Deutsches IVF Register (2007). D.I.R. – Deutsches IVF Register 2006.
2. Ludwig M, Katalinic A. Die deutsche ICSI Follow-up-Studie – Zusammenfassung der Ergebnisse publizierter Arbeiten und Einordnung in die aktuelle Studienlage. *J Reprod Endocrinol* 2005; 2: 151–62.
3. Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Postnatal health and development of children born after assisted reproduction: A systematic review of controlled studies. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 3–25.
4. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007; 370: 351–9.
5. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771–6.
6. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* CD000056, 2000.
7. Klip H, van Leeuwen FE, Schats R, Burger CW. Risk of benign gynaecological diseases and hormonal disorders according to responsiveness to ovarian stimulation in IVF: a follow-up study of 8714 women. *Hum Reprod* 2003; 18: 1951–8.

8. Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Hum Reprod* 1990; 5: 826–9.

9. van der Ven K, Montag M, van der Ven H. Polkörperdiagnostik – ein Schritt in die richtige Richtung? *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 11: 190–6.

10. Montag M, Limbach N, Sabarstinski M, van der Ven K, Dorn C, van der Ven H. Polar body biopsy and aneuploidy testing by simultaneous detection of six chromosomes. *Prenat Diagn* 2005; 25: 867–71.

11. Montag M, van der Ven K, Dorn C, van der Ven H. Outcome of laser-assisted polar body biopsy and aneuploidy testing. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 425–29.

12. Primi MP, Senn A, Montag M, van der Ven K, Mandelbaum J, Veiga A, Barri P, Germond M. A European multicentre prospective randomized study to assess the use of assisted hatching with a diode laser and the benefit of an immunosuppressive/antibiotic treatment in different patient populations. *Hum Reprod* 2004; 19: 2325–33.

13. Edi-Osagie E, Hooper L, Seif MW. The impact of assisted hatching on live birth rates and outcomes of assisted conception: a systematic review. *Hum Reprod* 2003; 18: 1828–35.

14. Coskun S, Hollanders J, Al-Hassan S, Al-Sufyan H, Al-Mayman H, Jaroudi K. Day 5 versus day 3 embryo transfer: a controlled randomized trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 1947–52.

15. Van der Auwera I, Debrock S, Spiessens C, Afschrift H, Bakelants E, Meuleman C, Meeuwis L, D'Hooghe TM. A prospective randomized study: day 2 versus day 5 embryo transfer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1507–12.

16. Nawroth F. Habituelle Aborte – Diagnostik und Therapie. *Frauenarzt* 2006; 47: 300–5.

17. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 360–8.

18. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schrader G, Rickert-Fohring M, Gassner P, Behre HM, Greb RR, Kiesel L, Nieschlag E. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl 3): 1550–4.

19. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoloulos S, Koukkou E, Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2003; 80: 914–20.

20. Mayerhofer A, Meineke V, Weidinger S, Köhn FM, Frungieri MB. Hodenmastzellen und männliche Infertilität. *J Reprod Endocrinol* 2004; 1: 6–8.

21. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, andEAU recommendations. *Int J Androl* 2005; 28: 125–7.

22. Rao GD, Tan SL. In vitro maturation of oocytes. *Semin Reprod Med* 2005; 23: 242–7.

23. von Otte S, Schöpfer B, Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Al-Hasani S, Diedrich K. Die In-vitro-Maturation – eine neue Chance für die assistierte Reproduktion? *Die In-vitro-Maturation – eine neue Chance für die assistierte Reproduktion? Frauenarzt* 2006; 47: 108–15.

24. Borini A, Lagalla C, Bonu MA, Bianchi V, Flamigni C, Coticchio G. Cumulative pregnancy rates resulting from the use of fresh and frozen oocytes: 7 years' experience. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 481–6.

25. Liebermann J, Tucker MJ, Sills ES. Cryoloop vitrification in assisted reproduction: analysis of survival rates in > 1000 human oocytes after ultra-rapid cooling with polymer augmented cryoprotectants. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 125–9.

26. Nawroth F, Rahimi G, Isachenko E, Isachenko V, Liebermann M, Tucker MJ, Liebermann J. Cryopreservation in assisted reproductive technology: new trends. *Semin Reprod Med* 2005; 23: 325–35.

27. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Primavera MR, Rocchetta G, Ciotti PM, Magrini O, Seracchioli R, Venturoli S, & Flamigni C. Technical aspects of oocyte cryopreservation. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 169: 39–42.

28. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van LA. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.

29. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 318–21.

30. Demeestere I, Simon P, Buxant F, Robin V, Fernandez SA, Centner J, Delbaere A, Englert Y. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report. *Hum Reprod* 2006; 21: 2010–4.

31. Chi HJ, Koo JJ, Song SJ, Lee JY, Chang SS. Successful fertilization and pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and oocyte activation with calcium ionophore in a normozoospermic patient with extremely low fertilization rates in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2004; 82: 475–7.

32. Hoepfner AS, Schultze-Mosgau A, Schöpfer B, Drechsler T, Jocham D, Diedrich K, Al-Hasani S. Rundspermatiden und die klinische Anwendung – gibt es eine Indikation für die Rundspermatideninjektion und die In-vitro-Maturation? *J Reprod Endocrinol* 2004; 1: 37.

33. Thibodeaux JK, Godke RA. Potential use of embryo coculture with human in vitro fertilization procedures. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 665–77.

34. Sukhorukov VL, Reuss R, Zimmermann D, Held C, Muller KJ, Kiesel M, Gessner P, Steinbach A, Schenk WA, Bamberg E, Zimmermann U. Surviving high-intensity field pulses: strategies for improving robustness and performance of electrotransfection and electrofusion. *J Membr Biol* 2005; 206: 187–201.

35. Cohen J, Scott R, Alikani M, Schimmel T, Munne S, Levron J, Wu L, Brenner C, Warner C, Willadsen S. Ooplasmic transfer in mature human oocytes. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 269–80.

36. Takeuchi T, Ergun B, Huang TH, Rosenwaks Z, Palermo GD. A reliable technique of nuclear transplantation for immature mammalian oocytes. *Hum Reprod* 1999; 14: 1312–7.

37. Montag M, Schimming T, Köster M, Zhou C, Dorn C, Rösing B, van der Ven H, van der Ven K. Oocyte zona birefringence intensity is associated with embryonic implantation potential in ICSI cycles. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 239–44.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)