



Kinderwunschzentrum Darmstadt



INFORMATIONEN ZUR
ASSISTIERTEN REPRODUKTION:
(künstlichen Befruchtung)

IN VITRO-FERTILISATION (IVF)

INTRACYTOPLASMATISCHE SPERMIENINJEKTION (ICSI)

SPERMIENASPIRATION AUS DEM NEBENHODEN (MESA)

SPERMIENGEWINNUNG DURCH HODENPUNKTION (TESE)

Copyright: Ferticonsult GmbH, Darmstadt
2007

www.ferticonsult.de



Kinderwunschzentrum Darmstadt

Kinderwunschzentrum Darmstadt

> Partnerschaft <

Prof. Dr. med. G. Leyendecker

Dr. med. A. Bilgicyildirim

Dr. med. M. Inacker

> Gynäkologische Gemeinschaftspraxis <

Dr. med. A. Bilgicyildirim

Dr. med. M. Inacker

Kinderwunschzentrum Darmstadt

-Europaarkaden-

Bratustrasse 9

D-64293 Darmstadt

Tel.: +49(0)6151. 500 98 0

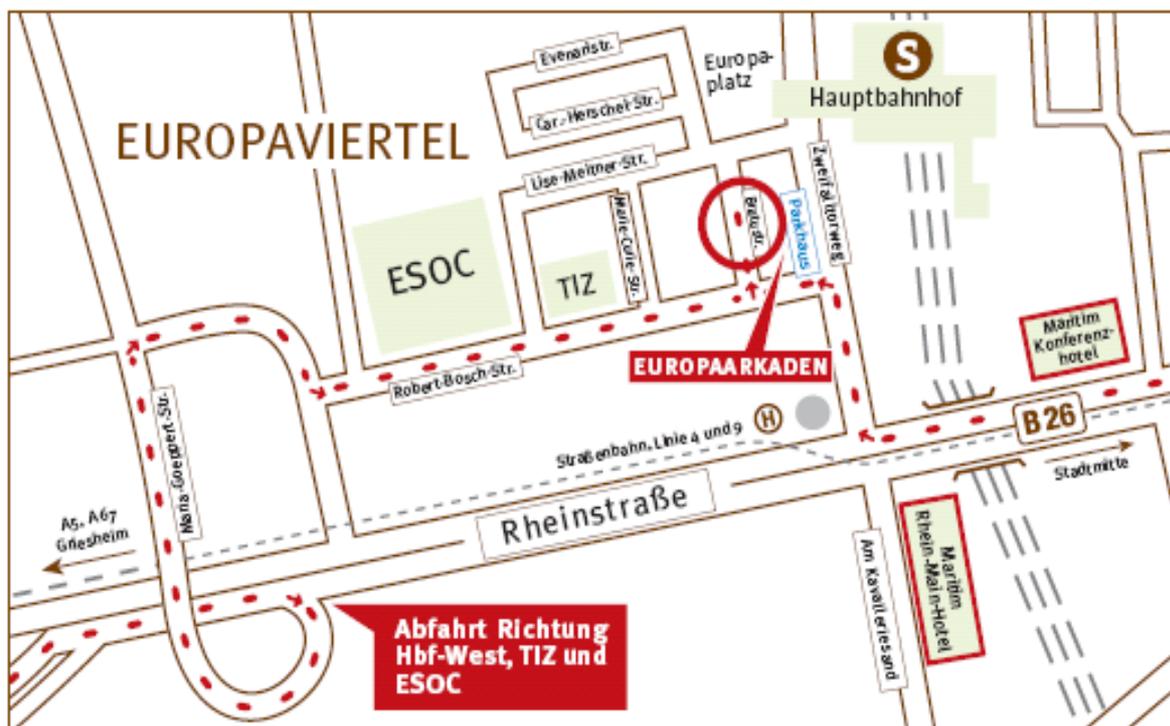
Fax: +49(0)6151. 500 98 500

www.kinderwunschzentrum-da.de

info@kwz-da.de

Unser Leistungsspektrum für Sie:

- Kinderwunschbehandlung
 - Künstliche Befruchtung/In-Vitro-Fertilisation (IVF), ICSI, TESE, Inseminationen, AID
- Kryokonservierung
- Hormonlabor
- Endometriosezentrum
- Endokrinologische Sprechstunde
- Anti-Aging-/Postmenopausensprechstunde
- Durchführung ambulanter und stationärer Operationen im Klinikum Darmstadt
 - Profertilitätsoperationen: Myome, Endometriose, Uterusfehlbildungen
 - Diagnostische und operative Laparoskopien und Hysteroskopien



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
2	Prinzip der Behandlung	6
3	Begriffsbestimmung.....	7
4	Durchführung der Behandlung	9
	4.1 Stimulation des Eizellwachstums.....	9
	4.2 Eizellgewinnung: (s. Abb. 2).....	10
	4.3 Samenaufarbeitung.....	11
	4.4 Samengewinnung und -aufarbeitung bei Azoospermie.....	11
	4.5 Befruchtung und Eizellkultur	12
	4.6 Embryotransfer.....	13
	4.7 Erfolgskontrolle.....	13
5	Beispiel eines Behandlungszyklus.....	14
	5.1 Blockade-Phase	14
	5.2 Stimulationsphase.....	14
	5.3 Aktionsphase	15
	5.4 Expektations-(Warte-)Phase.....	16
6	Beispiel eines Zyklus mit Embryotransfer nach kryokonservierten Eizellen im PN- Stadium („Kryozyklus“)	17
	6.1 Eizellen und Embryonen	17
	6.2 Aufbau der Gebärmutterschleimhaut	17
	6.3 Hormonale Unterstützung der Frühschwangerschaft.....	18
7	Wann sind IVF und ICSI indiziert (Indikationsstellung)?.....	18
	7.1 In-Vitro-Fertilisation (IVF)	18
	7.1.1 Tubare Sterilität.....	19
	7.1.2 Minimalendometriose und idiopathische Sterilität.....	19
	7.2 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	20
	7.2.1 Spermogrammparameter.....	20
	7.2.2 Bedeutung der Spermogrammparameter in der IVF-Behandlung.....	21
	7.2.3 IVF-ICSI-Studie.....	23
	7.2.4 Ergebnis der IVF-ICSI Studie für die Praxis und Indikationsstellung von IVF und ICSI.....	24
	7.2.5 Zusammenfassung.....	26
8	Erfolgsaussichten.....	28
	8.1 Zahl der Follikel	29
	8.2 Zahl der gewonnenen Eizellen	29
	8.3 Gute und schlechte ovarielle Antwort.....	29
	8.4 Fertilisationsrate	30
	8.5 Fertilisationsrate bei IVF und ICSI und in Abhängigkeit vom Alter der Frau.....	30
	8.6 Schwangerschaftsrat:.....	31
	8.7 Mehrlingsschwangerschaften	33
	8.8 Erfolge im Kryozyklus	34
	8.9 Globaler Behandlungserfolg.....	35
	8.10 Die Problematik des Alters.....	35
9	Schwangerschaftsverlauf	36
	9.1 Fehlgeburten.....	36
	9.2 Ist die Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion eine Risikogravidität? ...	36
	9.3 Mehrlingsschwangerschaften	37
	9.4 Vermeidung von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften.....	38
	9.5 Genetisches Risiko für das Kind durch IVF und ICSI	39

10	Möglichkeiten der weiteren Verbesserung der Resultate	40
	10.1 Blastocystentransfer	41
	10.2 Assisted Hatching (gefördertes Schlüpfen des Embryos)	42
11	Komplikationsmöglichkeiten:	43
	11.1 Zystenbildung	43
	11.2 Überstimulation	43
12	Kontinuierliche Qualitätskontrolle	44
13	Das Problem mit der Berufstätigkeit:	45
14	Kooperation mit Praxen, anderen Kliniken und Instituten	45
15	Gesellschaftliche und rechtlich-ethische Aspekte:	46
16	Kosten	48
17	Anhang	49
	17.1 Kurzfassung eines Behandlungszyklus	49
	17.2 IVF-Zyklusmonitoring	49
	17.3 Embryonenschutzgesetz	50
	17.4 BGH-Urteil vom 17.12.1986 zur Kostenerstattung bei In-vitro-Fertilisation	55
18	Glossar	59
19	Das Team	79

Vorwort

Sterilitätsdiagnostik und -therapie sind wesentliche Schwerpunkte der Frauenheilkunde und werden heute unter dem Begriff „Reproduktions- (=Fortpflanzungs)-Medizin“ zusammengefaßt. Dazu gehören die gynäkologische Endokrinologie (Lehre von den Hormonen), Sterilitätsoperationen, die heute meist „minimal invasiv“ (d.h. per Bauchspiegelung) durchgeführt werden und nicht zuletzt die assistierte Reproduktion mit den Methoden von IVF/ET und ICSI. Letztere Methoden haben die Behandlungsmöglichkeiten bei unerfülltem Kinderwunsch erheblich ausgeweitet und somit ganz wesentlich zum Aufschwung und der enormen Bedeutung der Reproduktionsmedizin beigetragen.

Moderne medizinische Methoden sind nicht nur für die Öffentlichkeit im Hinblick auf die Möglichkeit neuer Behandlungsformen von Interesse, sondern, wie andere wissenschaftliche Entwicklungen, die eine Grenze überspringen und in einen neuen Bereich vordringen (z.B. Gentechnologie, humanes Genomprojekt etc.), von höchster gesellschaftspolitischer Brisanz. Im Falle der Reproduktionsmedizin beruht dies auf der Möglichkeit des Zugriffs auf das menschliche Erbmaterial sowie mit dem damit verbundenen potentiellen Mißbrauch. Die Sicherung des Vorteils dieser neuen Methoden für die Behandlung von Funktionsstörungen und Erkrankungen bei gleichzeitiger Vermeidung des Mißbrauchs machte daher eine strikte gesetzliche Regelung erforderlich. Es handelt sich hierbei im wesentlichen um das Embryonenschutzgesetz (EschG) sowie berufsrechtlichen Regelungen, die von den jeweils zuständigen Landesärztekammern erlassen wurden.

Unter dem Aspekt der Qualitätssicherung der Leistung sowie auch unter dem Aspekt des EschG und somit der Verhinderung des potentiellen Mißbrauchs wurde die Notwendigkeit einer gesetzlichen Regelung für die Zulassung zur Ausübung der assistierten Reproduktion gesehen (§ 121 a SGB V). In Hessen und ähnlich auch in anderen Bundesländern entscheidet nach Anhörung der Landesärztekammer das Gesundheitsministerium über die Zulassung einer Arbeitsgruppe zur assistierten Reproduktion. Hierbei müssen bestimmte personelle, fachliche, apparative und räumliche Bedingungen erfüllt sein. Die einzelnen Mitglieder und eventuelle personelle Veränderungen der Arbeitsgruppe müssen dem Ministerium mitgeteilt werden. Ein Anspruch auf Zulassung besteht nicht.

Sehr geehrtes Ehepaar, diese Broschüre informiert Sie über die Behandlungsmethoden der extrakorporalen Befruchtung. Sie ist als Vorbereitung oder als Ergänzung zu einem ausführlichen aufklärenden Gespräch mit Ihrem behandelnden Arzt gedacht. Während der Therapie haben Sie immer wieder Fragen, die Sie möglicherweise bei der erneuten Lektüre beantwortet finden aber auch stets mit Arzt erörtern können.

1 Einleitung

Etwa 15 % aller Ehepaare sind ungewollt kinderlos. Heute steht eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die von operativen Eingriffen über die Hormonbehandlung bis zu den Verfahren der ASSISTIERTEN REPRODUKTION reichen. Unter assistierter Reproduktion versteht man die Verfahren der In-vitro-Fertilisation mit Embryotransfer (Reagenzglasbefruchtung; extrakorporale Befruchtung; IVF-ET), des intratubaren Gametentransfers (GIFT) und des tubarem Embryotransfers (TET). Diese Verfahren zielen primär auf die Behandlung einer nicht anders zu überwindenden Kinderlosigkeit der Frau. TET und GIFT werden heute nicht mehr durchgeführt.

Heute kann auch die Subfertilität bzw. Sterilität des Mannes durch eine Methode der assistierten Reproduktion überwunden werden. Es handelt sich hierbei um eine Sonderform von IVF, wobei ein Samenfaden (Spermatozoon) direkt in die Eizelle der Frau außerhalb des Körpers injiziert wird (intracytoplasmatische Spermieninjektion; ICSI). Bei Sonderformen männlicher Sterilität, der Azoospermie (Fehlen von Samenfäden im Ejakulat), können Samenfäden unmittelbar mikrochirurgisch aus dem Nebenhoden (MESA) oder direkt durch Biopsie aus dem Hodengewebe (TESE) gewonnen werden (s.u.).

Die Sterilitätstherapie setzt eine sorgfältige Diagnostik der zugrundeliegenden Störung voraus, damit in Ihrer individuellen Situation das geeignete therapeutische Verfahren zur Anwendung kommt. Hierbei ist es das Ziel, Ihnen mit den geringst nötigen Mitteln zum Erfolg zu verhelfen. Im Folgenden werden Ihnen die Methoden der assistierten Reproduktion erklärt.

2 Prinzip der Behandlung

Unter normalen Verhältnissen wird die Eizelle (Ovum) nach dem Eisprung (Ovulation) aus dem Eierstock (Ovar) vom Eileiter (Tube) aufgenommen. Im Eileiter treffen Eizelle und Samenfäden zusammen. Dort findet die Befruchtung statt. Der Befruchtungsvorgang ist ein längerer Prozeß, der mit dem Eindringen des Samenfadens in die Eizelle beginnt (Imprägnation). Es entsteht zunächst das sog. Vorkernstadium (Pronukleusstadium; PN-Stadium), bei dem die jeweiligen Kerne mit dem Erbmateriale von Ei- und Samenzelle noch nicht miteinander verschmolzen sind. Erst nach Verschmelzung der Kerne mit Entstehung eines neuen Zellkern und neu geordnetem Erbmateriale ist die Befruchtung (Fertilisation) abgeschlossen. Es ist ein neues Individuum entstanden: der Embryo. 1991 hat der Bundestag das Embryonenschutzgesetz (EschG) verabschiedet. Der Embryo steht unter dem Schutz dieses Gesetzes.

Der Embryo entwickelt sich rasch durch Zellteilung weiter und wandert während dieser Zeit durch den Eileiter in die Gebärmutter (Uterus). Dort nistet sich der Embryo ca. 5-7. Tage nach dem Eisprung in die Gebärmutterschleimhaut ein (Implantation). Etwa 12 Tage nach Ovulation und Befruchtung und etwa 3 Tage bevor eine neue Regelblutung eintreten würde, kann erstmals durch eine Hormonuntersuchung eine beginnende Schwangerschaft festgestellt werden. Dieses im Blut ansteigende und vom implantierten Embryo selbst stammende Hormon (HCG; humanes Choriongonadotropin) unterhält die Funktion des Gelbkörpers (Corpus luteum), indem die Sekretion des für den Erhalt der Schwangerschaft wichtigen Progesterons aufrecht erhalten bleibt. Es ist also der Embryo selbst, der nun die Hormonsteuerung der Schwangerschaft übernimmt.

Von der Befruchtung der Eizelle bis zur Einnistung in die Schleimhaut durchläuft der Embryo mehrere Stadien der Entwicklung, die voneinander unterschieden werden. Die befruchtete Eizelle wird als Zygote bezeichnet. Diese teilt sich rasch und bildet dann das Morula-(Beeren)Stadium, weil der Embryo durch die vielen Zellen wie eine Beere aussieht. Vor der Einnistung bildet sich dann das Bläschen-(Blastula-)Stadium. Diese Unterscheidungen des Präimplantationsembryos gewinnen an Bedeutung, da der Embryotransfer zunehmend in einem späteren Stadium, ja erst im Stadium der Blastocyste vorgenommen wird (s.u.).

Mit Hilfe der extrakorporalen Befruchtung werden Patientinnen mit Kinderwunsch behandelt, die auf natürliche Weise nicht schwanger werden können, weil beide Eileiter infolge von Entzündungen, Verwachsungen oder Endometriose nicht mehr funktionstüchtig sind oder

durch eine Operation entfernt wurden. Die Behandlung kann auch bei eingeschränkter Zeugungsfähigkeit des Mannes und bei langjähriger unklarer Sterilität angewandt werden. Es ist das Ziel der Behandlung, nach der Gewinnung von Eizellen eine Befruchtung außerhalb des weiblichen Körpers mit dem Samen des Ehemannes durchzuführen und die so befruchteten Eizellen (Embryonen) dann in die Gebärmutter einzusetzen. Der Vorgang des Einsetzens der Eizelle in die Gebärmutter wird als Embryotransfer (ET) bezeichnet. Es handelt sich bei IVF-ET daher im Grunde genommen um eine kurzzeitige Überbrückung einer defekten Körperfunktion (hier: Eileiter, Samenfaden) durch eine medizinische Methode und damit um ein Behandlungsprinzip, welches auch in anderen Bereichen der Medizin gilt.

Die Abbildung 1 ist eine schematische Darstellung der Vorgänge der natürlichen und extrakorporalen Befruchtung.

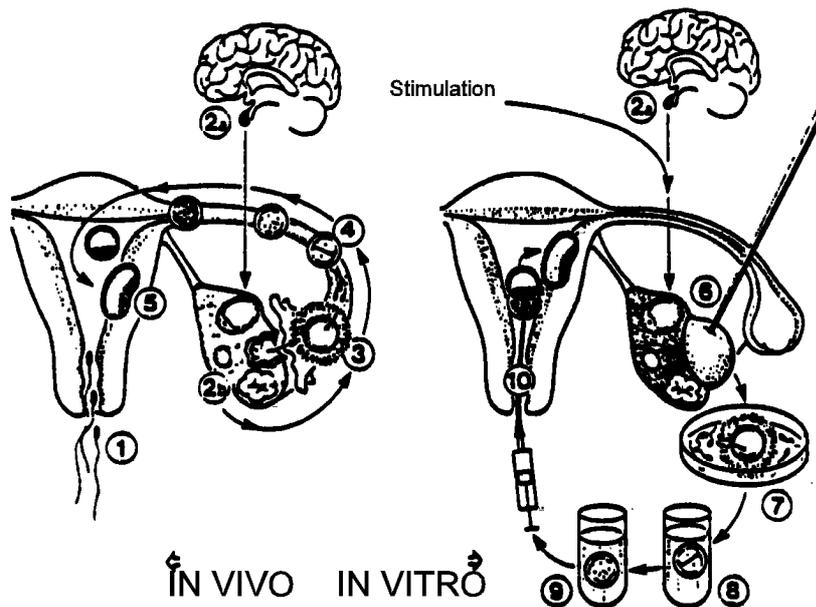
3 Begriffsbestimmung

In-vitro-Fertilisation (IVF): Dies ist die wissenschaftliche Bezeichnung für eine Befruchtung im Reagenzglas. Die klassische Indikation hierfür ist der (Funktions-) Verlust der Eileiter durch Entzündung, Endometriose oder bei Zustand nach Eileiterschwangerschaft. Der defekte Eileiter wird durch das Reagenzglas im Sinne einer temporären Prothese ersetzt. Auch die langjährige ungeklärte Sterilität stellt eine Indikation für IVF dar.

Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI): Bei Funktionseinschränkung des Samens sind die Samenfäden weder im Eileiter noch im Reagenzglas in der Lage, in die Eizelle einzudringen und sie zu befruchten. Dieses „handicap“ der Samenfäden wird durch Einspritzung in die Eizelle überwunden. Dies geschieht mit Hilfe einer hochkomplizierten hydraulisch-mechano-optischen Apparatur unter Video- oder mikroskopischer Kontrolle. *ICSI* ist somit eine methodische Erweiterung der IVF mit der Folge, daß Kinderwunsch auch bei männlicher Subfertilität bzw. Infertilität in Erfüllung gehen kann.

Bei Samenleiterverschluß liegt eine Azoospermie vor, d.h. in der Samenflüssigkeit können keine Samenfäden gefunden werden. Eine Azoospermie kann auch vorliegen, wenn die Spermiogenese (Neubildung von Samenfäden) extrem reduziert ist. In diesen Fällen kann es gelingen, durch Nebenhodenpunktion (*MESA; microsurgical epididymal sperm aspiration*) oder durch Hodenbiopsie (*TESE; testicular sperm extraction*) einzelne lebende Spermien für die Injektion in die Eizelle zu gewinnen. Die Freilegung des Nebenhodens und die Hodenbiopsie werden in der Urologischen Klinik oder andrologischen Abteilung durchgeführt.

Embryotransfer (ET): Es handelt sich hierbei um das Einspülen von Embryonen, die sich nach IVF oder IVF mit ICSI entwickelt haben, in die Gebärmutterhöhle oder in die Eileiter (*TET; tubarer Embryotransfer*). Mit diesem Vorgang ist die „assistierte Reproduktion“ abgeschlossen.



Einzelheiten der Befruchtung und Einnistung

1. Aufsteigen der Spermien nach dem Geschlechtsverkehr durch den Muttermundskanal in den Eileiter
- 2.a. Hormonelle Beeinflussung des Eierstocks durch das follikelstimulierende Hormon (FSH) und luteotrope Hormon (LH), welche in der Hirnanhangsdrüse gebildet werden
- b. Eizellreifung im Eierstock mit Eisprung und Bildung eines Gelbkörpers (Corpus luteum=CL)
3. Befruchtung der Eizelle
4. Transport des sich kontinuierlich teilenden Embryos im Eileiter
5. Einnistung des Embryos
6. Follikelpunktion
7. Befruchtung der gewonnenen Eizelle (In-vitro-Fertilisation)
8. Teilung der befruchteten Eizelle (2-Zell-Embryo)
9. 4-Zell-Embryo für den Embryotransfer
10. Embryotransfer

Abb 1: In-vitro-Fertilisation und intratubare Befruchtung (aus Tinneberg und Keller, Attempto-Verlag, 1988)

Gamete-intrafallopian-transfer (GIFT): Es handelt sich hierbei nicht um eine Form der extrakorporalen Befruchtung, sondern es werden einige Eizellen zusammen mit vielen Samenfäden unmittelbar nach der Eizellgewinnung in die Eileiter gespült. Die Einspülung in die Eileiter kann per Bauchspiegelung (früher) oder über einen dünnen Katheter durch den Muttermund (heutzutage) erfolgen. Die Indikation für diese Form der assistierten Reproduktion ist gering (idiopathische Sterilität; Endometriose ohne Eileiterbeteiligung). Der Nachteil der Methode besteht darin, daß bei Mißerfolg keine Information darüber vorliegt, ob es überhaupt zu einer Befruchtung gekommen ist.

Kryokonservierung: Das EschG erlaubt nicht die Herstellung von Embryonen zum Zweck ihrer Lagerung durch Tiefgefrierung (Kryokonservierung). Die Kryokonservierung von Embryonen ist nur im Notfall möglich, wenn ein bereits existierender Embryo im zeitgleichen Zyklus nicht übertragen werden kann.

Das EschG verbietet jedoch nicht die Kryokonservierung von Samen- und Eizellen. Während kryokonservierter Samen seine Befruchtungsfähigkeit beibehält, lassen sich Eizellen nur sehr schwer ohne einschneidenden Funktionsverlust durch Kryokonservierung lagern. Dies ist erstaunlicherweise jedoch anders, wenn Eizellen nach Imprägnation im sog. Vorkernstadium (Pränukleusstadium; PN-Stadium) kryokonserviert werden. In diesem Stadium sind beide Kerne noch nicht verschmolzen, so daß definitionsgemäß noch kein Embryo vorliegt. Dieser Tatbestand erlaubt rechtlich die Kryokonservierung. Die Kryokonservierung von PN-Stadien wird von uns empfohlen, da dadurch die zwangsläufig bei dem Verbot der Befruchtung von mehr als drei Eizellen und des Transfers von mehr als drei Embryonen möglicherweise übrigbleibenden Eizellen für die Gesamtbehandlung mit dem Ziel der Schwangerschaft genutzt werden können.

4 Durchführung der Behandlung

4.1 *Stimulation des Eizellwachstums:*

Die Erfolgchancen in der Behandlung steigen, wenn es gelingt, mehrere Eizellen in einem einzelnen Zyklus zu gewinnen, um drei Embryonen im Stimulationszyklus transferieren und möglicherweise weitere Eizellen im PN-Stadium kryokonservieren zu können. Aus diesem Grunde wird das Eizellwachstum durch Verabreichung von täglichen Hormoninjektionen stimuliert.

Es handelt sich hierbei um Hormone der Hirnanhangsdrüse (FSH, LH), die das Follikelwachstum im natürlichen Zyklus steuern und aus dem Urin von Frauen in der Postmenopause gewonnen werden (humanes Menopause-Gonadotropin; HMG) (Medikamente: Menogon HP, hochgereinigtes urinäres FSH: Bravelle). Mittlerweile gibt es auch gentechnologisch hergestellte FSH-Präparate (Puregon; Gonal-F).

Durch Ultraschall- und Hormonuntersuchungen wird das Wachstum der Eibläschen (Follikel) verfolgt. Diese Untersuchungen finden nach einem ganz bestimmten Plan und in definierten Zeitabständen statt (siehe unten und Anhang). Wenn die Ultraschall- und Hormonuntersuchungen reife Follikel anzeigen, wird der Eisprung durch eine Injektion von Choriongonadotropin (HCG). Es handelt sich hierbei um ein Hormon der Plazenta, das mit dem den Eisprung auslösenden Hormon der Hirnanhangsdrüse (LH) biologisch identisch ist (Präparat: Choragon 5000). Heute steht auch gentechnologisch hergestelltes LH (Ovitrelle) zur Verfügung.

Zur Ausschaltung störender Einflüsse der Hirnanhangsdrüse in diesem kontrollierten Prozeß von Follikelreifung und Eisprung wird ca. 14 Tage vor Beginn der Therapie (in der Regel in der Gelbkörperphase des vorausgehenden Zyklus) eine Blockierung der Hirnanhangsdrüse mit der Gabe von eines GnRH-Analogs begonnen. Die Gabe dieses Medikamentes erfolgt entweder in Form einer einmaligen Depotinjektion (z.B. Decapeptyl-Gyn; Enanthone) oder fortlaufend in der täglichen subkutanen Selbstapplikation (Decapeptyl 0.5/0.1) ähnlich wie die Gabe von Insulin bei einem Diabetiker sowie als Nasenspray (Synarela). Von diesem Standardschema der ovariellen Stimulation gibt es Abweichungen, die unter besonderen Umständen erforderlich sind.

Alternative Stimulationsverfahren: Unter bestimmten Umständen (Syndrom der polycystischen Ovarien; PCOD; Hyperandrogenämie) wird eine Stimulation mit reinem FSH durchgeführt (Bravelle; Puregon; Gonal-F).

Gelegentlich wird auf eine Stimulation mit Gonadotropinen (Menogon HP, Puregon; Gonal-F; Bravelle) verzichtet. Statt dessen wird die Stimulation mit antiöstrogenen Tabletten (Clomiphen-Zitrat) durchgeführt (Dyneric, Clom-50, Pergotime). In diesem Fall erfolgt auch keine Blockade mit Decapeptyl. Grundsätzlich ist auch eine Follikelpunktion und Eizellgewinnung in einem Spontanzklus möglich. Allerdings kann dann nur mit einer Eizelle gerechnet werden.

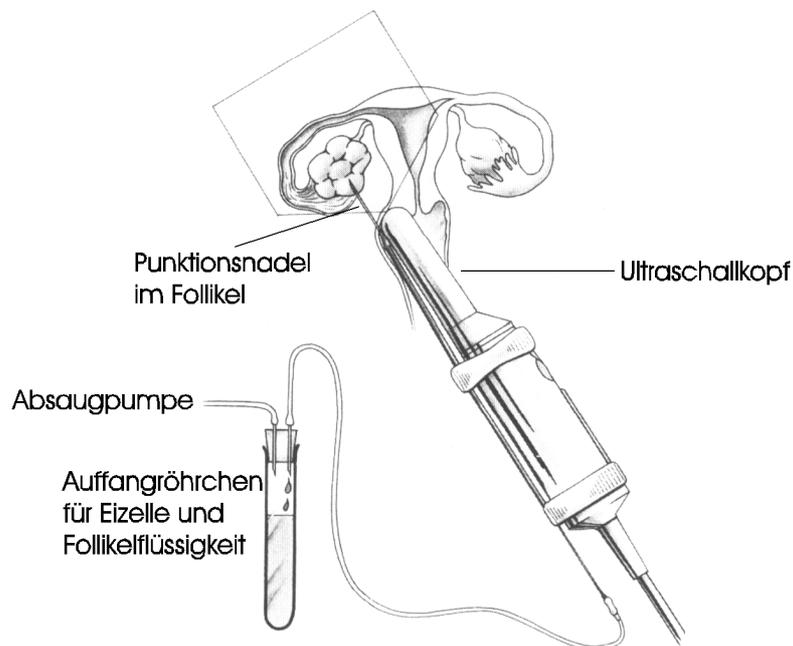


Abb.2: Ultraschallgesteuerte transvaginale Follikelpunktion (aus Krebs D. und Schneider H.P.G., Reproduktion, Infertilität, Sterilität. Urban & Schwarzenberg 1994)

4.2 Eizellgewinnung: (s. Abb. 2)

Wenn bei der Ultraschalluntersuchung die Eibläschen eine ausreichende Größe von ca. 16 - 20 mm aufweisen und die Hormonwerte eine genügende Follikelreifung anzeigen, wird der Eisprung durch eine Injektion von 10.000 I.E. HCG oder 1 Amp. Ovitrelle eingeleitet, der etwa 40 Stunden später stattfinden würde. Die Punktion der Follikel und die Gewinnung der Eizelle findet daher ca. 36 Stunden nach dieser Injektion ambulant statt und erfolgt im allgemeinen morgens zwischen 9:00 und 12:00 Uhr. Die Punktion wird typischerweise ultraschallgesteuert durch die Scheide vorgenommen; in Ausnahmefällen (weit unter 1%) ist eine Bauchspiegelung notwendig. Zur Durchführung der ultraschallgesteuerten Punktion ist grundsätzlich keine Narkose notwendig. Die Gabe eines Analgetikums (Schmerzmittels) genügt. Fast alle Frauen wünschen jedoch für den Eingriff eine kurze Narkose durch unsere Anästhesistinnen. Während der Behandlung erfolgt unter Berücksichtigung Ihrer individuellen Situation eine Beratung bzw. eine Empfehlung in dieser Hinsicht.

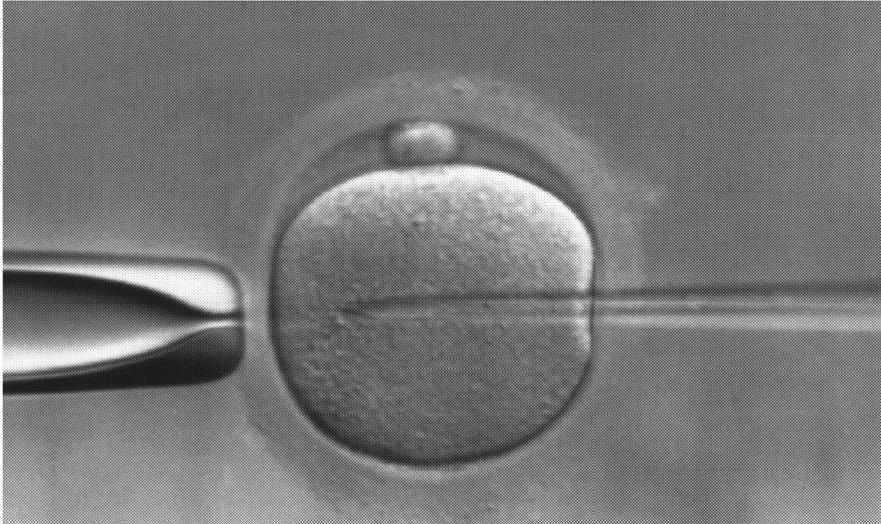


Abb. 3: Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Nach der Punktion werden Sie in unserem „Aufwachraum“ für eine gewisse Zeit überwacht. Nach der modernen Kurznarkose fühlen Sie sich sofort frisch.

4.3 *Samenaufarbeitung:*

Nach erfolgreicher Punktion, d. h. nach Gewinnung der Eizellen, muß die Samenprobe vorliegen. Das Ejakulat wird im Labor aufgearbeitet. Hierbei wird der Samen „gewaschen“ und konzentriert. Es wird versucht, möglichst viele mobile Spermien zu isolieren. Die Samenprobe kann zu Hause gewonnen und zum erforderlichen Zeitpunkt in unser Zentrum gebracht werden. Ein entsprechendes Gefäß kann Ihnen in der Sprechstunde ausgehändigt werden. Bei nicht zu großer Distanz zwischen Wohnort und Klinik (ca. 90 Minuten) wird letzteres Vorgehen bevorzugt.

4.4 *Samengewinnung und -aufarbeitung bei Azoospermie:*

Bei Azoospermie ist eine operative Samengewinnung und somit eine Kooperation mit einer Urologischen Klinik erforderlich. Die Gewinnung der Samenfäden aus dem Nebenhoden (*MESA*) oder durch Hodenpunktion (*TESE*) kann zeitgleich mit der Follikelpunktion und Eizellgewinnung oder auch zeitunabhängig davon mit anschließender Kryokonservierung der Spermien erfolgen. Letzteres Vorgehen ist sinnvoll, wenn die Möglichkeit besteht, daß keine Samenfäden gefunden werden. Bei einer zeitgleichen Follikelpunktion und negativer Samengewinnung hätte sich die Frau einer unnötigen Behandlung unterzogen.

Das Nebenhodenaspirat bzw. das Hodenbiopsat wird im Embryokulturlabor der Frauenklinik zwecks Gewinnung von Spermatozoen aufbereitet. Die Samenfäden werden für die spätere Spermieninjektion kryokonserviert.

4.5 Befruchtung, Eizell- und Embryonenkultur (Blastozystenkultur):

Aufbereiteter Samen und die Eizellen werden im Embryokulturlabor bei IVF in einem Kulturschälchen zusammengebracht (Insemination). Bei männlicher Sub- bzw. Infertilität wird die intrazytoplasmatische Spermieninjektion durchgeführt (ICSI) (Abb. 3). Danach erfolgt die Embryokultivierung über ca. 5 Tage im Brutschrank. Bis zu diesem Zeitpunkt haben sich die Eizellen bei erfolgreicher Befruchtung zu einem Embryo im Bläschenstadium (Blastozystenstadium) entwickelt (Abb. 4).

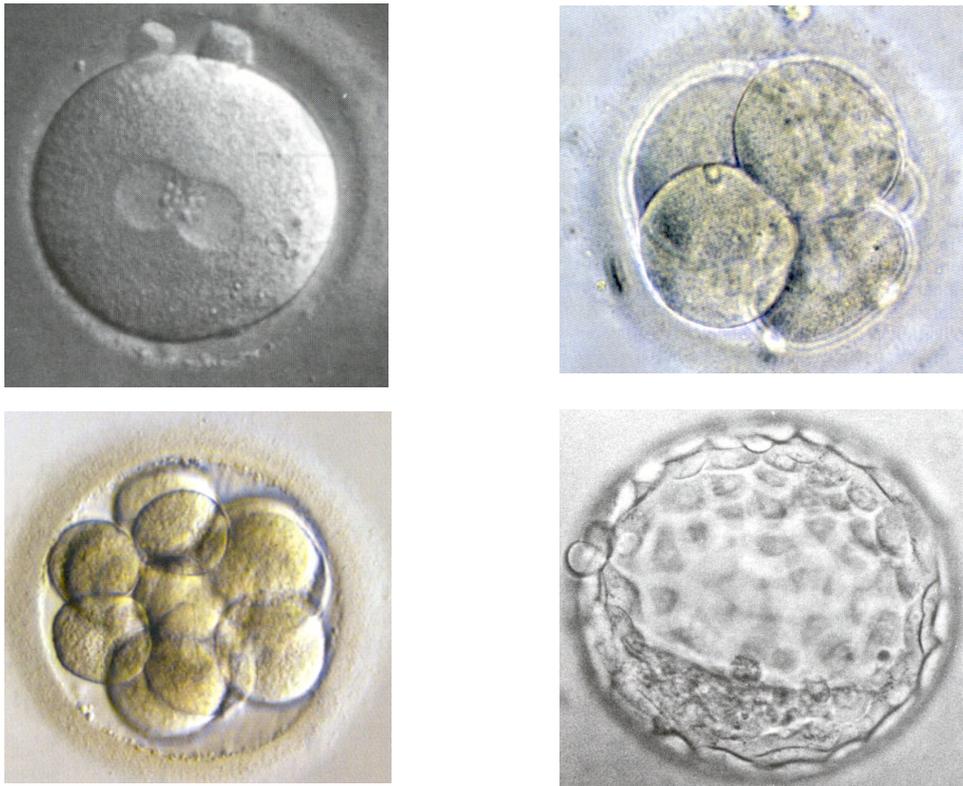
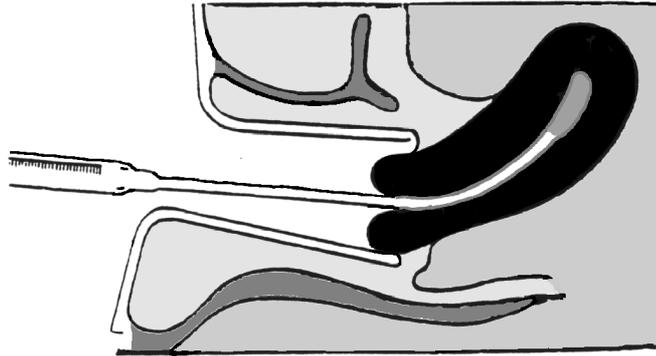


Abb. 4: Eizelle im PN-Stadium sowie Embryonen im Vierzell-, Beeren (Morula)- und Bläschenstadium (Blastozysten)-Stadium in einer 5tägigen Kultur



Ein dünner weicher Plastikatheter wird mit den befruchteten Eizellen von der Scheide aus in die Gebärmutter eingeführt

Abb. 5: Embryotransfer (Kemeter und Feichtinger, Wiener Med. Wchschr.)

4.6 Embryotransfer:

Der Embryotransfer findet am 5. Tag nach der Punktion statt (P+5) und wird ambulant durchgeführt. Sie erhalten einen festen Termin. Die technische Durchführung entspricht einer gynäkologischen Untersuchung, bei der ein dünner Katheter schmerzfrei durch den Muttermund in die Gebärmutter eingeführt wird und die Embryonen durch diesen Katheter in die Gebärmutterhöhle gespült werden (Abb. 5). Nach dem Embryotransfer können Sie die Praxis sofort verlassen. Acht Tage (P+8) nach der Punktion wird eine HCG-Injektion zur Unterstützung der Gelbkörperfunktion verabreicht.

Maximal werden, um die Rate von Mehrlingsschwangerschaften gering zu halten, nur drei Embryonen transferiert. Aus diesem Grunde lassen wir die Befruchtung von nur maximal drei Eizellen zu. Das deutsche Embryonenschutzgesetz (EschG) und das Berufsrecht der Landesärztekammern geben hierzu und den anderen Maßnahmen der assistierten Reproduktion den entsprechenden rechtlichen Rahmen.

Neuerdings ist die Empfehlung ausgesprochen worden, bei Frauen unter 35 Jahren nur zwei Embryonen zu transferieren, um die Möglichkeit einer Drillingsgravidität zu minimieren (s. unten).

4.7 Erfolgskontrolle:

Am 13. Tag nach der Punktion (P+13) erfolgt eine Hormonanalyse und am 15. Tag nach der Punktion (P+15) zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung. Bei eingetretener Schwangerschaft ist das Schwangerschaftshormones (HCG) im Blut angestiegen. Bei einer typischen Höhe des Spiegels von HCG im Blut kann mit einem weiteren typischen Anstieg der Hormonwerte gerechnet werden. Eine Woche später ist bereits eine Fruchthöhle in der Gebärmutter sichtbar und vierzehn Tage später läßt sich durch Ultraschall der Embryo mit seiner Herzaktion nachweisen.

Bei zu niedrigen Spiegeln von HCG im Blut besteht der Verdacht auf eine Schädigung des Embryos oder auf eine Eileiterschwangerschaft. Dieser Verdacht besteht auch, wenn anfänglich normale Werte nicht weiter oder untypisch ansteigen. Nach der positiven Hormonanalyse nach der Punktion empfiehlt sich daher grundsätzlich eine weitere oder mehrere Kontrollen in kurzem Abstand.

5 Beispiel eines Behandlungszyklus:

Wie der menstruelle Zyklus („die Regel“) weist auch der Behandlungszyklus eine gewisse Regelmäßigkeit auf, die dadurch bestimmt wird, daß die Reifung von Follikeln nicht nur im normalen Zyklus sondern auch unter Stimulationsbedingungen einen bestimmten, den Eibläschen innewohnenden minimalen Zeitbedarf hat. Das gleiche gilt für die Gelbkörperphase, die im normalen wie im stimulierten Zyklus etwa 14 Tage dauert. Daraus folgt, daß ein Stimulationszyklus in der Regel das Zeitmuster eines normalen Zyklus hat. Wenn sich ein Stimulationszyklus verlängert, dann liegt das an einem zunächst verzögerten Ansprechen der Ovarien auf die Hormongabe.

5.1 *Blockade-Phase:*

Die Behandlung beginnt mit der Blockade der Hirnanhangsdrüse durch ein GnRH-Analogen (z.B. Decapeptyl-Gyn). GnRH-Analoga sind eine Abwandlung des natürlichen Hormons GnRH, welches die Hirnanhangsdrüse zur Abgabe der Gonadotropine LH und FSH anregt, die ihrerseits die Eierstöcke stimulieren. Durch die Gabe des GnRH-Analogons werden somit letztlich über eine Blockierung der gonadotropen Funktion der Hirnanhangsdrüse die Eierstöcke zeitweilig ruhig gestellt. Decapeptyl-Gyn wird in der Regel in der zweiten Zyklushälfte (Gelbkörperphase) intramuskulär injiziert. Die blockierende Wirkung setzt nach etwa 7 - 10 Tagen ein, so daß die Menstruationsblutung zum erwarteten Zeitpunkt einsetzt. Ein neuer Spontanzyklus baut sich dann über die Dauer der Wirkung des Medikamentes (6 - 8 Wochen) nicht auf. Subkutan oder als Nasenspray zu applizierende Präparate haben keine Depotwirkung. Ihre blockierende Wirkung endet mit der Beendigung ihrer Gabe.

GnRH-Analoga haben wie das native GnRH zunächst eine stimulierende Wirkung auf die Hirnanhangsdrüse, bevor der blockierende Effekt eintritt. In der Einführung befindliche GnRH-Antagonisten entfalten von vorne herein eine blockierende Wirkung. Ihre Gabe ist daher nicht bereits vor sondern erst unter der ovariellen Stimulationstherapie erforderlich. Dies bedeutet eine weitere Vereinfachung der Therapie.

5.2 *Stimulationsphase:*

Die ovarielle Stimulation beginnt etwa 14 Tage nach der Injektion von Decapeptyl-Gyn. Dann hat dieses Medikament seine volle blockierende Wirkung erreicht. Die Stimulations- oder Spritzentage (ST) können grundsätzlich an einem beliebigen Tag nach Eintritt der Regelblutung beginnen. In dem hier beschriebenen Behandlungsprotokoll beginnt die Gabe der Gonadotropine grundsätzlich an einem Mittwoch, der zugleich mindestens der 3. Zyklustag (2. Tag nach Beginn der Regelblutung) ist. Die Blutung muß also am Montag eingesetzt haben, wenn der darauf folgende Mittwoch der 1. Stimulationstag sein soll. Die Wahl des Wochentages Mittwoch als grundsätzlicher Beginn hat lediglich arbeitsrationelle Gründe: Die Punktion und die Tätigkeiten der Biologen im Embryokulturlabor mit dem größten Personalaufwand fallen dadurch mit 95% Wahrscheinlichkeit auf einen Werktag (s. unten) (Abb.6)

Prozentuale Verteilung der Follikelpunktionen auf die Wochentage

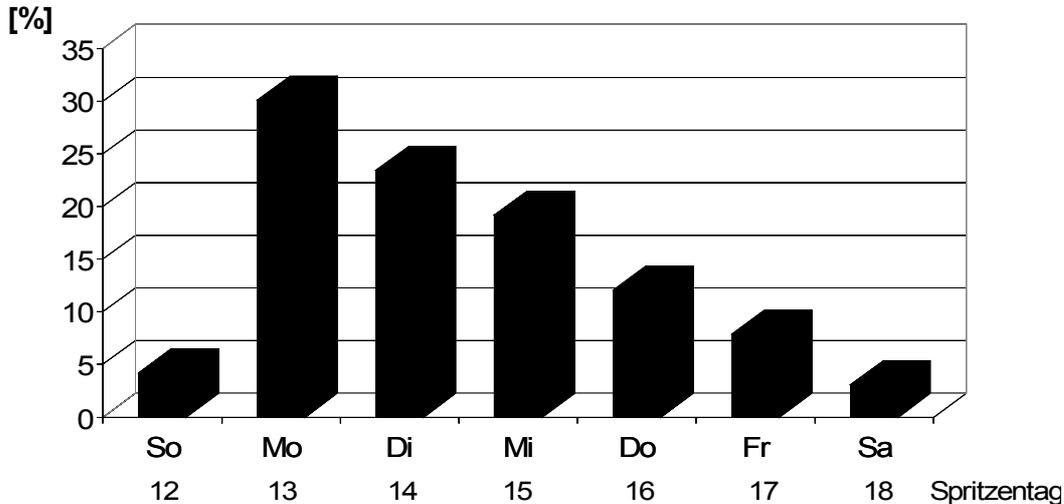


Abb. 6: Die zeitliche und prozentuale Verteilung der Follikelpunktionen auf die Wochentage bei striktem Beginn der Stimulation an einem Mittwoch

Die Behandlungstage werden vom Beginn der täglichen Hormoninjektionen an gezählt (1., 2., 3. usw. Spritzen- oder Stimulationstag). Die Hormondosis wird für Sie individuell festgelegt; Sie erhalten einen Behandlungsplan. Am . 3. ST (Freitag) wird erstmals eine Blutprobe entnommen, um die Konzentration des Follikelhormons (Östradiol) zu bestimmen. Eine weitere Hormonanalyse erfolgt am 6. ST (Montag). Die Blutproben können durch Ihren Haus- oder Frauenarzt/ärztin entnommen werden, jedoch müssen sie spätestens am Dienstag, den 7. ST (bis 9:00) zur Analyse im Labor der Praxis sein, damit sie am 8. ST oder dem 10 ST, dem Tag der ersten Ultraschalluntersuchung zur Einbeziehung in die Gesamtbeurteilung der ovariellen Stimulation zur Verfügung stehen. Der behandelnde Arzt/Ärztin nennt Ihnen dann die weiteren Untersuchungstermine.

5.3 Aktionsphase:

In der Regel erfolgt aufgrund der Ultraschall- und Hormonuntersuchungen die Auslösung des Eisprungs zwischen dem 11 und 13. Behandlungstag mit der Gabe von 2 Ampullen HCG (= 10.000 IE) oder einer Amp. Ovitrelle. Der Prozeß der Reifung der Follikel und der Gebärmutterschleimhaut wird durch den Anstieg von Östradiol über mindestens 6 bis 8 Tage dokumentiert. Untersuchungen haben ergeben, daß die Auslösung der Ovulation am 6 bis 8 Östradiolanstiegstag erfolgen kann. Der Zeitraum von 72 Stunden, der somit für die Injektion von HCG oder LH und für uns als zeitlicher Spielraum zur Verfügung steht, wird als „HCG-Fenster“ (Abb. 7) bezeichnet. Die Injektion von HCG oder Ovitrelle erfolgt abends zu einer

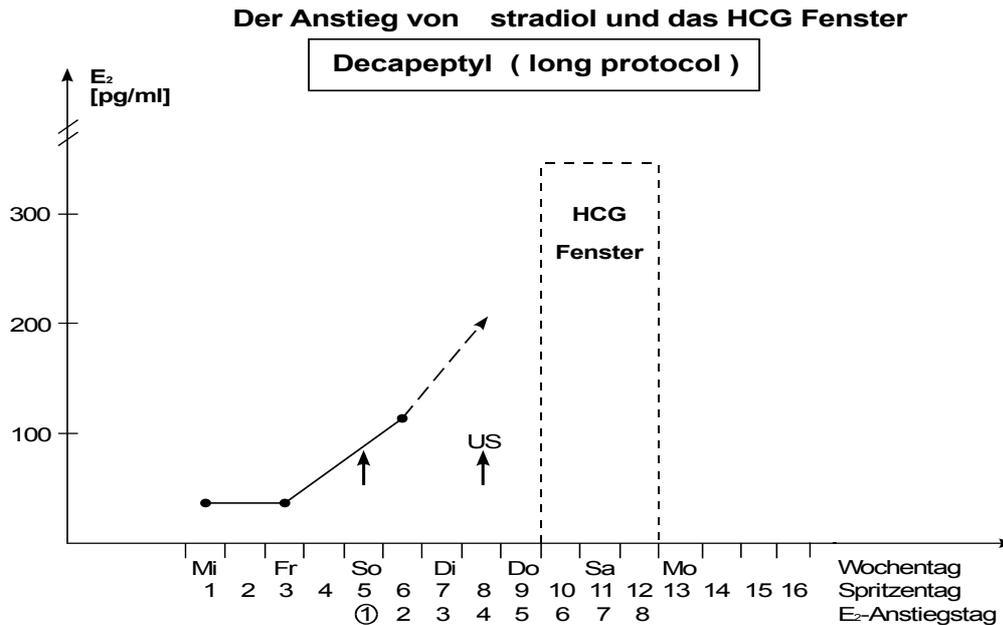


Abb. 7 Das HCG-Fenster. Auf Grund des Anstieges von Östradiol kann HCG zwischen Freitag und Sonntag injiziert werden. Um zu verhindern, daß die Punktion auf den Sonntag fällt, wird HCH nicht am Freitag sondern am Samstag, dem 7. Östradiol-Anstiegstag, verabfolgt.

ganz bestimmten Uhrzeit, damit etwa 36 - 38 Stunden später, am übernächsten Morgen, die Follikelpunktion stattfinden kann. An diesem Tag muß die Samenprobe dem Labor zwecks Aufarbeitung und Vorbereitung der extrakorporalen Befruchtung zur Verfügung gestellt werden. Im Falle einer Azoospermie erfolgte die Samengewinnung mittels Nebenhodenpunktion oder Hodenbiopsie und liegt bereits kryokonserviert vor(s.o.). Sämtliche reifen Eizellen werden einer IVF- oder ICSI-Behandlung unterzogen (s.auch Indikation zur IVF- und ICSI-Behandlung). 24 Stunden nach Beginn der Embryokultur werden drei Eizellen im PN-Stadium für die weitere Kultur zu Embryonen ausgewählt und die übrigen Eizellen entweder der Kryokonservierung zugeführt oder verworfen.

Der Embryotransfer erfolgt unter ambulanten Bedingungen über einen Zeitraum von 5 Tagen nach der Punktion. Unmittelbar nach dem ET können Sie die Praxis verlassen.

5.4 *Expektations-(Warte-)Phase:*

Die wichtigsten Maßnahmen sind erfolgt. Es beginnt nun die Phase des Wartens, die für Sie mit großer seelischer Anspannung verbunden sein kann. Es vollziehen sich jetzt in der Gebärmutter die weiteren Teilungsschritte des Embryos und schließlich seine Einnistung (Implantation) in die Schleimhaut. Dieser Vorgang wird durch medizinische Maßnahmen unterstützt. Am 8. Tag nach der Punktion erhalten Sie eine Ampulle HCG i.m. (Choragon 1500) zur Unterstützung der Gelbkörperfunktion (s. Anlage). Zusätzlich führen Sie ab dem 1. Tag nach der Punktion bis zum Ende des Behandlungszyklus bzw. bis in die ersten wenigen Tage der nachgewiesenen Schwangerschaft progesteronhaltige Vaginaltabletten (Utrogest) ein.

Die Wartephase endet mit den Analysen von HCG im Blut am 13 und 15 Tag nach der Punktion. Bei einem erhöhten Ausgangswert von HCG mit weiterem Anstieg besteht eine Schwangerschaft.

Bei Beginn der Therapie erhalten Sie einen Therapieplan, in dem alle Einzelheiten der Behandlungen festgelegt sind. Auf der Rückseite dieses Planes werden die entweder von Ihnen selbst, Ihrem Arzt/Ärztin oder bei uns durchgeführten Hormoninjektionen protokolliert. Die Blutproben vom 3. und 6. Stimulationstag können ebenfalls in einer auswärtigen Praxis entnommen werden. Nach sorgfältiger Beschriftung (in der Regel von uns für Sie vorbereitet) sollten Sie die Blutproben im Kühlschrank aufbewahren und am Morgen des 7. Stimulationstages in die Praxis bringen. Aus Gründen der Praktikabilität lassen sich die meisten Patientinnen die Blutprobe des 8. ST in der Praxis entnehmen und liefern dabei die Probe des 3. und 6. ST ab.

6 Beispiel eines Zyklus mit Embryotransfer nach kryokonservierten Eizellen im PN-Stadium („Kryozyklus“)

Die Kryokonservierung von Eizellen im PN-Stadium (Abb. 4a) hat den Vorteil, daß pro Follikelpunktion nicht nur ein ET mit drei Embryonen, sondern mehrere Transfers in aufeinander folgenden Zyklen durchgeführt werden können. Dadurch kann die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit, also der Erfolg der Behandlung pro Punktion erheblich erhöht werden.

6.1 Eizellen und Embryonen:

Nach EschG dürfen maximal nur drei Embryonen durch Embryokultur gewonnen und transferiert werden. Zur Sicherung, daß tatsächlich in einem Stimulationszyklus (s.o.) drei Embryonen für den Transfer zur Verfügung stehen, werden sämtliche gewonnenen und ausreichend reifen Eizellen entweder einer IVF- oder ICSI-Behandlung unterzogen und in die Embryokultur gegeben. Etwa 24 Stunden nach Beginn der Kultur haben sich Eizellen im PN-Stadium (s.o.) gebildet. Drei dieser Eizellen werden für den geplanten Embryotransfer für weitere 4 Tage weiter inkubiert. Die restlichen („überzähligen“) Eizellen im PN-Stadium werden in flüssigem Stickstoff kryokonserviert. Die Kryokonservierung ist ein computergesteuerter Vorgang, der unter Verwendung bestimmter Medien und Reagenzien eine Zellerstörung durch den Gefrierprozeß verhindert. Die Lagerung erfolgt in geeigneten Gefäßen („Kryocontainern“) und ist über die Dauer mehrere Jahre möglich.

Vor einem geplanten Embryotransfer werden wiederum computergesteuert drei Eizellen im PN-Stadium aufgetaut und im Inkubator für Tage zu Embryonen kultiviert. Es läßt sich nicht verhindern, daß etwa ein Drittel der Eizellen im PN-Stadium den Gefrier- und Auftauprozeß nicht übersteht.

6.2 Aufbau der Gebärmutter Schleimhaut:

Der Transfer von Embryonen nach Kryokonservierung von Eizellen im PN-Stadium erfolgt in einem Normalzyklus, bei dem die Eierstöcke gegebenenfalls lediglich durch die Gabe von Tabletten (Clomiphen-Zitrat) zum Follikelwachstum angeregt werden. Zur exakten zeitlichen Bestimmung des ET, wird der Eisprung durch die Gabe von HCG terminiert. Die weiteren Aktionen richten sich nach dem Zeitpunkt dieser HCG-Gabe, d.h. der ET erfolgt wie im IVF-Zyklus am fünften Tag nach der Ovulationsinduktion durch HCG. Der Kryotransfer und die weitere Unterstützung der Gelbkörperphase des Zyklus unterscheiden sich nicht von den entsprechenden Maßnahmen während eines IVF-Zyklus.

Aufgrund vergleichender Untersuchungen hat sich in letzter Zeit herausgestellt, daß ein „Kryozyklus“, der komplett mit Hormontabletten aufgebaut wird, höhere Schwangerschaftsraten erwarten läßt als ein Spontanzyklus oder nach Gabe von Clomiphen (s.u.). Hierbei wird zunächst für etwa zwei Wochen eine Östrogenpräparat und dann

zusätzlich eine Gestagenpräparat zugeführt (sog. Kaufmann-Schema). Diese Medikation unterscheidet sich in ihrer Einfachheit nicht von der Einnahme der „Pille“. Der Embryotransfer erfolgt eine Woche nach Beginn der Gestagenzufuhr.

Die Schwangerschaftsrate in Zyklen mit kryokonservierten Embryos hängt in starkem Maße von der Indikation zur Kryokonservierung und von den Resultaten im „frischen“ Zyklus, aus dem die kryokonservierten Embryonen stammen. Kryozyklen mit Embryonen aus „frischen“ Zyklus, die zu einer Schwangerschaft geführt hatten, wiesen eine höhere Schwangerschaftsrate auf als Kryozyklen mit Embryonen aus nicht-konzeptionellen Zyklen. War die Indikation zur Kryokonservierung ein drohendes Überstimulationssyndrom mit Kryokonservierung aller Embryonen, so entsprach die Schwangerschaftsrate der Kryozyklen derjenigen von „frischen“ Zyklen.

6.3 Hormonale Unterstützung der Frühschwangerschaft:

Da in solchen durch Hormontabletten herbeigeführten Zyklen das Eibläschen und der Gelbkörper fehlen, letzterer aber unabdingbar für die hormonale Unterstützung der Frühschwangerschaft ist, muß die fehlende Funktion des Gelbkörpers durch Hormoninjektionen ausgeglichen werden.

7 Wann sind IVF und ICSI indiziert (Indikationsstellung)?

Die Indikationsstellung ist ein wesentlicher und verantwortungsvoller Schritt in jedem Behandlungskonzept. Im Rahmen der Reproduktionsmedizin sollte die fachliche, apparative und personelle Kompetenz zu allen Behandlungsmöglichkeiten gegeben sein, damit die Indikationsstellung nur von rein medizinischen, d.h. fallbezogenen Daten bestimmt wird. So wäre es unverantwortlich, Sterilitäten, die z.B. lediglich auf einer hypothalamischen Amenorrhoe, auf einem Syndrom der polycystischen Ovarien (PCO-Syndrom) oder auf einer Hyperprolaktinämie, also auf einer Ovarialinsuffizienz beruhen, mit einem Verfahren der assistierten Reproduktion zu behandeln. Wenn allerdings eine andrologische Komponente der Sterilität hinzukommt und eine Befruchtung der Eizellen auf natürlichem Weg eher unwahrscheinlich ist, dann sollte ihr Einsatz nicht hinausgezögert werden.

Bereits in Kapitel 2 (Prinzip der Behandlung) wurde auf die Indikationsstellungen zur assistierten Reproduktion eingegangen. Die In-vitro-Fertilisation gilt allgemein als indiziert, „wenn eine bestehende ungewollte Kinderlosigkeit durch andere Methoden der Behandlung nicht überwunden werden kann und eine berechtigte Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht“ (BGH-Urteil vom 17.12.1987). Diese Formulierung ist insofern problematisch, als es durchaus alternative, jedoch weit weniger erfolgreiche Behandlungsmethoden als die IVF-Behandlung geben kann. Das dann gemäß dem BGH-Urteil zwingende Vorenthalten der erfolgreicherer IVF-Therapie wäre jedoch nicht zumutbar. Diese Problematik soll hier mit Hilfe der Einführung der Begriffe *Sterilität* (Zeugungs- oder Empfängnisunfähigkeit), *Subfertilität* (herabgesetzte Zeugungs- oder Empfängnisfähigkeit) und *relative Erfolgswahrscheinlichkeit* erläutert und vertieft werden.

7.1 In-Vitro-Fertilisation:

Die In-Vitro-Fertilisation wurde von den Engländern Edwards und Steptoe im Verlaufe der 70iger Jahre entwickelt, um im Reagenzglas als einer temporären Prothese für den funktionsunfähigen oder fehlenden Eileiter die Befruchtung von Eizellen durch Samenfäden stattfinden zu lassen. 1979 wurde Louisa Brown als erstes „Retortenbaby“ geboren.

7.1.1 Tubare Sterilität:

Eine absolute Indikation zur IVF besteht z.B. bei irreparablen (Funktions-)Verlust der Eileiter durch vorausgegangene Eileiterschwangerschaften mit Entfernung der Eileiter, durch schwere Eileiterentzündungen mit nachfolgenden Verklebungen oder durch eine massive Endometriose. Gelegentlich gelingt es, Verklebungen operativ zu beseitigen und die Eileiter wieder durchgängig zu machen, ohne jedoch den Normalzustand wiederherstellen zu können. Durch den operativen Eingriff ist eine Sterilität in eine Subfertilität überführt worden. Es liegt beim Arzt zu beurteilen, ob die Herstellung dieses Zustandes als Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit ausreicht oder doch eine In-vitro-Fertilisation wegen einer ungleich höheren relativen Erfolgswahrscheinlichkeit indiziert ist. Die Entscheidung zur IVF wird um so eher getroffen werden, je älter die Patientin ist, denn abwartendes Verhalten bei Subfertilität ist nicht verantwortbar, da alleine durch den Verbrauch an Zeit die Erfolgchancen gemindert werden.

7.1.2 Minimalendometriose und idiopathische Sterilität:

Bei vielen Frauen mit langjähriger Sterilität werden häufig bei einer Bauchspiegelung vereinzelte Endometrioseherde am Bauchfell des kleinen Beckens beobachtet. Die Endometriose ist in diesen Fällen für die Sterilität nicht verantwortlich, da eine operative oder medikamentöse Behandlung der Endometriose die Konzeptionswahrscheinlichkeit gegenüber rein abwartendem Verhalten nicht erhöht. Es handelt sich demnach um eine Form der idiopathischen Sterilität, bei der die Ursache nicht bekannt oder mit den z.Z. gebräuchlichen Methoden der Sterilitätsdiagnostik nicht erkennbar ist (siehe neue Erkenntnisse über die Entstehung der Endometriose). Auf Grund mehrerer Untersuchungen haben solche Frauen eine statistische Wahrscheinlichkeit von ca. 40-60% über einen Zeitraum von etwa 4 Jahren zu konzipieren. Es handelt sich demnach um eine Subfertilität mit einer Konzeptionswahrscheinlichkeit von 10-15% pro Jahr (Norm: 90% pro Jahr). Da solche Frauen eine langjährige Anamnese unerfüllten Kinderwunsches haben, ist weiteres Abwarten mit Verweis auf die Möglichkeit, doch noch spontan konzipieren zu können, nicht gerechtfertigt. Die In-vitro-Fertilisation ist indiziert auf der Grundlage der relativ höheren Erfolgswahrscheinlichkeit, mit ihrer Hilfe eher als durch einfaches weiteres Zuwarten oder andere nicht rational begründbare Methoden in einem vertretbaren Zeitraum zu konzipieren (s.o. *globaler Behandlungserfolg*). Fortgeschrittenes Alter wird auch hier ein weiteres Argument für die Maßnahme der assistierten Reproduktion sein.

Operative Methoden zur Überwindung einer Sterilität (z.B. Mikrochirurgie bei Eileiterverschluß und Verwachsungen) haben zum Ziel, daß anschließend eine natürliche Empfängnis möglich ist. Der Erfolg einer solchen operativen Therapie kann jedoch nur an dem tatsächlichen Eintritt einer Spontankonzeption gemessen werden. Es muß daher genügend Zeit zur Verfügung stehen (deutlich unter 35 Jahren), um den Erfolg abwarten zu können. Bei fortgeschrittenem reproduktionsmedizinischem Alter ist von einer operativen Sterilitätstherapie abzuraten (Ausnahme: Uterusfehlbildungen) und stattdessen ein Verfahren der assistierten Reproduktion (IVF) indiziert. Auch bei eingeschränktem Spermogramm des Partners ist von einer mikrochirurgischen Sterilitätstherapie abzuraten.

Bei rezidivierenden Endometriosezysten der Eierstöcke (Endometriome) sollten diese nicht laufend operativ behandelt werden, da sehr schnell das funktionsfähige (eizellhaltige) Ovarialgewebe operativ zerstört sein kann und ein hypogonadotroper Hypogonadismus resultiert.

7.2 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI):

Die intercytoplasmatische Spermieninjektion als eine Methode der künstlichen Befruchtung bei andrologischer Sterilität war eine Zufallsentdeckung in dem Labor der belgischen Forscher, van Steirteghem und Devroy, als bei dem Versuch, Samenfäden unmittelbar unter die Hülle der Eizelle zu plazieren, ein Samenfaden in das Zytoplasma der Eizelle gelang.

ICSI dient der Überwindung einer männlichen Sterilität bzw. Subfertilität auf Grund eingeschränkter SpermioGrammparameter. Bei normalen SpermioGrammparametern ist daher ICSI nicht indiziert, weil die Spermien von sich aus in der Lage sind, in die Eizellen einzudringen (imprägnieren) und zu befruchten (fertilisieren).

7.2.1 SpermioGrammparameter:

Die Normwerte eines SpermioGramms sowie die Abweichungen von der Norm mit den entsprechenden Diagnosen sind 1992 durch die WHO neu definiert worden (Tab. 1-3).

Parameter	Normwert
Dichte	≥ 20 Mill/ml
Progressivmotilität	$\geq 50\%$ Kategorie "a+b" oder $\geq 25\%$ Kategorie "a"

Tab. 1: Normwerte eines SpermioGramms bezüglich Dichte und Beweglichkeit (nach WHO 1992)

Kategorie	Charakteristikum
a	schnelle, progressive Beweglichkeit
b	langsame oder träge progressive Beweglichkeit
c	Beweglichkeit auf der Stelle, "zappeln"
d	Immotilität

Tab. 2: Charakteristika der Beweglichkeit (nach WHO 1992)

Parameter	Wert	Diagnose
Volumen	< 2ml	Parvisemie
Dichte	< 20 Mill/ml	Oligozoospermie
Progressivmotilität	< 50% Kat."a+b"; < 25% Kat. "a"	Asthenozoospermie
Normalformen	< 30%	Teratozoospermie
	kein Ejakulat	Asemie/Aspermie
	keine Spermien im Ejakulat	Azoospermie
	Dichte und Beweglichkeit und Normalformen zusammen unter dem jeweiligen Normwert	OAT-Syndrom

Tab. 3: Diagnosen bei pathologischen SpermioGrammparametern (WHO 1992)

gut	≥ 10%
mäßig	5 - 10%
schlecht	≥ 5%

Tab. 4: Schnelle Progressivbeweglichkeit (Kategorie „a“) nach 24 Stunden („Vitalität“; eigener Laborstandard)

Für die Beurteilung eines SpermioGRAMMS hat sich die 24h-Beweglichkeit als zusätzlicher Parameter als sehr wertvoll erwiesen, da sich gezeigt hat, daß bei starkem Verlust der schnellen Progressivbeweglichkeit über 24 Stunden (Verlust der Vitalität) trotz initial normaler Beweglichkeit die Fertilisations- und insbesondere die Schwangerschaftsrate sinkt.

Es ist daher der Begriff der *Normozoospermie* nach den Kriterien der WHO von 1992 nicht mit optimaler Fortpflanzungsfähigkeit gleichzusetzen. An der unteren Grenze der Norm, vor allem hinsichtlich der Beweglichkeit, besteht bereits eine deutlich reduzierte Fertilisationsrate. Hinzu kommt, daß bei Normozoospermie nach WHO durchaus eine reduzierte 24h-Beweglichkeit bestehen kann, die einen erheblichen negativen Einfluß auf die Fortpflanzungsfähigkeit ausübt (s.u.).

7.2.2 Klinische Bedeutung der SpermioGRAMMparameter in der IVF-Behandlung:

Männer auch mit einer schweren *Oligo-Astheno-Teratozoospermie* sind im Gegensatz zu Männern mit *Azoospermie* grundsätzlich nicht steril sondern nur - allerdings je nach Schweregrad des OAT-Syndroms - mehr oder weniger subfertil. Die unserer Erfahrung nach wesentlichen Parameter eines SpermioGRAMMS sind die Dichte (in Millionen Spermien/ml), die Beweglichkeit (Motilität in %; Prozentsatz der progressivbeweglichen Spermien; eng damit korreliert ist die schnelle progressive Motilität; schnelle Beweglichkeit der Spermien nach vorne) und die 24-Stunden Motilität (Prozentsatz gut beweglicher Spermien nach 24 Stunden; Vitalität).

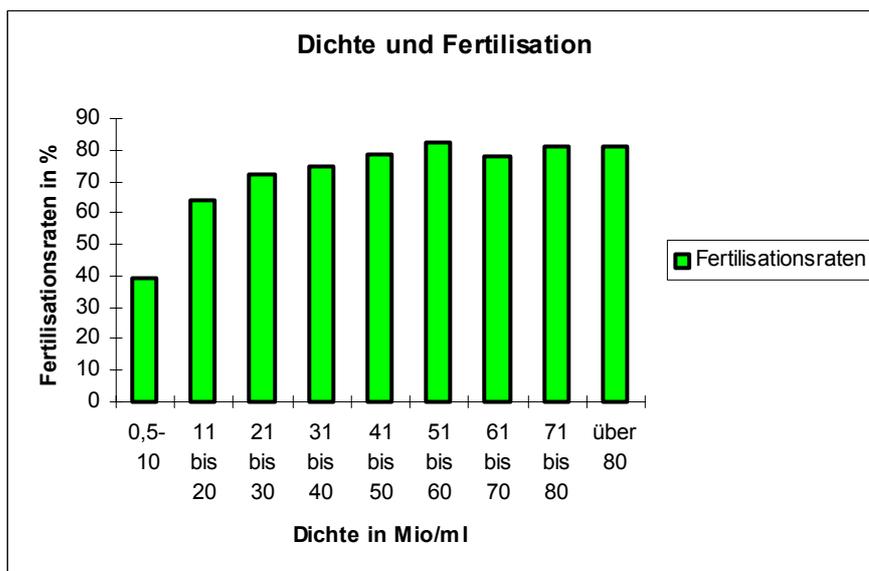


Abb. 8 Fertilisationsrate in Beziehung zur Spermatozoendichte bei der In-vitro-Fertilisation (Auswertung der Daten des Zeitraumes von 1995 – 1997). Über einen weiten Bereich der Spermatozoendichte besteht eine hohe Fertilisationsrate von 60-80%.

Nach WHO 1992 gilt eine Dichte von 20 Millionen Spermien/ml als untere Grenze des Normalen. Auf Grund des umfangreichen Materials, welches uns durch unsere Tätigkeit zur Verfügung steht, konnten die Spermaparameter mit den Fertilisations- und Schwangerschaftsraten in Beziehung gesetzt (Tab. 4-6; Abb. 10-13) und sie im Hinblick auf die Begriffe von Norm, Fertilität und Subfertilität überprüft werden.

Dichte: Ein Maximum an Fertilisationsraten (ca. 75%) wird bei einer Dichte zwischen 60 und 80 Mill. Spermien/ml. beobachtet. Parallel zum Abfall von der optimalen Spermienkonzentration um 60-80 Mill. Spermien/ml herab zu einer Konzentration von unter 10 Mill. Spermien/ml kommt es zunächst zu einer allmählich, dann rasch abnehmenden Fertilisationsrate. Bei einer Konzentration von 20 Mill./ml (unterer Normwert) besteht zweifelsohne bereits eine diskrete Subfertilität. (Abb. 13).

Motilität (Kategorie a+b): Gemessen an einer Fertilisationsrate von 70-75% liegt das Optimum der Beweglichkeit im Ejakulat bei 60-70%. Ein Abfall der prozentualen Beweglichkeit geht mit einer kontinuierlichen Abnahme der Fertilisationsraten einher (Abb. 14).

Es besteht keine Frage, daß bei geringer Dichte (unter 10 Mill. Spermien/ml) und starker Einschränkung der Beweglichkeit (unter 30% Beweglichkeit) der Spermien eine intracytoplasmatische Spermieninjektion indiziert ist, da unterhalb dieser Grenzwerte infolge der bei reinem IVF zu erwartenden niedrigen Fertilisationsraten der Schwangerschaftserfolg gering sein wird (Tab. 4).

Jedoch bedeutet erfolgreiche Fertilisation und Transfer von Embryonen nach IVF nicht zugleich auch eine hohe Schwangerschaftsrate. Denn selbst wenn es trotz mäßiger Beweglichkeit zur Fertilisation gekommen ist und ein Transfer von Embryonen möglich war, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft gering, d. h. es resultierten Embryonen mit einem offenbar reduzierten Entwicklungspotential gegenüber den Embryonen, die nach Insemination mit Spermien guter Motilität entstanden sind. So findet sich bei einer Beweglichkeit von 30-40% und einer Fertilisationsrate von 51% nur eine Schwangerschaftsrate von 13%, die um 50 % unterhalb der optimalen Schwangerschaftsrate liegt (Tab. 4).

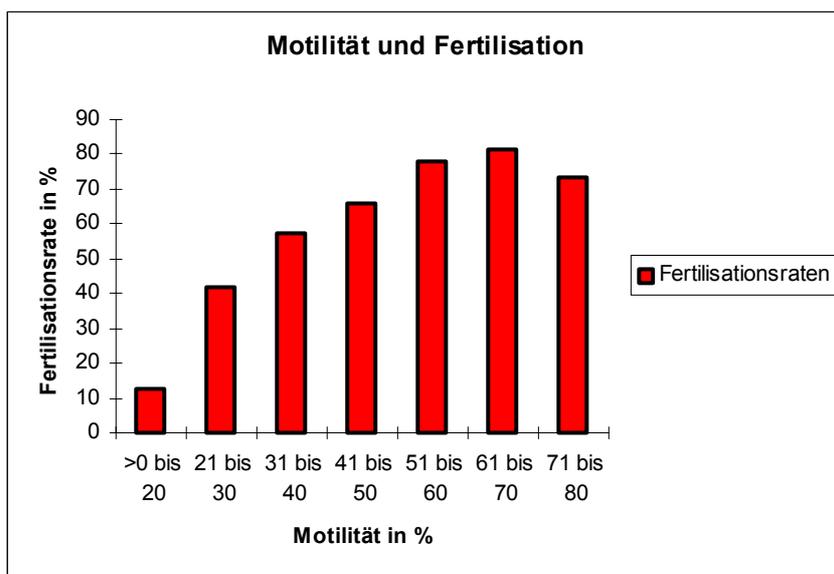


Abb. 9 Fertilisationsraten in Beziehung zur globalen Spermatozoenmotilität. Ein Optimum einer Fertilisationsrate von 70-75% bei IVF wird bei einer Motilität von 60-70% erreicht.

Die Ursache für das reduzierte Entwicklungspotential der generierten Embryonen liegt offenbar nicht in einer schlechteren genetischen Ausstattung der eingeschränkt beweglichen Spermien, da die reduzierte Schwangerschaftsrate bei solchen Spermien durch ICSI komplett überwunden werden kann (Tab. 4-6), sondern vermutlich an einer gestörten (verlangsamten) Kinetik des Imprägnations- und Befruchtungsvorganges. Die Kenntnisse über die Bedeutung der Kinetik dieser Vorgänge sind allerdings gering (s. auch 24h-Beweglichkeit; Vitalität).

7.2.3 IVF-ICSI-Studie:

Die Daten von Tab. 4 und 5 sowie der Abb. 8 und 9 zeigen, daß es keine scharfe Grenze für die Indikation zur ICSI-Behandlung gibt.

Um die Bedeutung der SpermioGrammparameter deutlicher für die Prognose einer erfolgreichen IVF-Therapie einerseits und für die Indikation zu einer ICSI-Behandlung andererseits herauszuarbeiten, wurde an unserer Institution die sog. IVF-ICSI-Studie eingeführt, die aufgrund der damit gewonnen Erfahrungen jetzt zum generellen Behandlungskonzept bei „grenzwertigen SpermioGrammen“ gehört. Die IVF-ICSI-Studie besteht darin, daß bei „Normospermie“ und „grenzwertigen“ SpermioGrammen (Oligozoospermie I; Asthenozoospermie I) unter der Voraussetzung einer ausreichenden Anzahl von Eizellen ein Teil der Eizellen der reinen IVF-Behandlung und der andere Teil dem zusätzlichen ICSI-Verfahren zugeführt wurde (Abb. 10-13).

Abb. 10 zeigt, daß die Beweglichkeit den prognostisch wichtigeren Parameter darstellt als die Dichte der Spermatozoen im Ejakulat. Bei Asthenozoospermie Grad I als Selektionskriterium (30-50% Beweglichkeit) liegt die Fertilisationsrate bei nur 35%. In etwa 28% aller IVF-Zyklen kam es bei einer Asthenozoospermie I zu überhaupt keiner Fertilisation, d.h. es konnten keine Embryonen gewonnen werden (Abb. 11).

Motilität [%]	n=	Fertilisationsrate [%]	Schwangerschaften n=	Schwangersch.-rate [%]
0-20	2	45	0	0
21-30	30	55	0	0
31-40	45	51	6	13
41-50	70	58	15	22
51-60	43	62	11	26
61-70	34	66	8	24
71-80	6	72	1	16

Tab. 4 Fertilisations- und Schwangerschaftsraten bei unterschiedlicher Motilität in der IVF-Behandlung (die letzten 230 IVF-Behandlungen vor Einführung von ICSI).

Die reine Oligozoospermie I als Selektionskriterium (10-20 Mill Spermien pro ml; gute Progressivbeweglichkeit) zeigte eine Fertilisationsrate von 65%, die nur knapp unter der mit ICSI erzielten (78%) lag. Ein Embryotransfer war in allen Zyklen möglich (Abb. 10 und 11).

Die unteren Grenzwerte der Normozoospermie nach WHO 1992 reichen bereits in den Bereich einer leichten Subfertilität. Außerdem wird der Parameter der 24h-Beweglichkeit nicht erfaßt. Daraus resultiert, daß trotz „Normozoospermie“ die Fertilisationsrate mit 58% deutlich unter der mit ICSI erzielten liegt (Abb. 10), und immerhin in 8% der Zyklen ließ sich kein Embryo für den Transfer gewinnen (Abb. 11).

Der prognostische Wert der 24h-Beweglichkeit zeigt sich in Abb. 12 und 13. Bei schlechter 24h-Motilität beträgt die Fertilisationsrate lediglich 24%, und in 41% der Zyklen kommt es wegen ausgebliebener Fertilisation zu keinem Embryotransfer (Abb. 13). Bei mäßiger 24h-Motilität liegt die Fertilisationsrate lediglich bei 41%, und noch 18% der Zyklen bleiben ohne Embryotransfer (Abb. 13). Bei guter 24h-Motilität ist die Fertilisationsrate bei IVF nicht von derjenigen bei ICSI unterschieden, und in keinem Fall mußte auf einen Embryotransfer wegen ausgebliebener Fertilisation verzichtet werden.

7.2.4 Ergebnis der IVF-ICSI Studie für die Praxis und die Indikationsstellung von IVF und ICSI:

Asthenozoospermie: Die Progressivbeweglichkeit im frischen Ejakulat und die schnelle Progressivbeweglichkeit nach 24 Stunden (Vitalität) sind die entscheidenden Parameter des Spermioграмms. Ist bereits die Progressivbeweglichkeit des frischen Ejakulates reduziert, so ist die 24h-Vitalität in der Regel schlecht. Bei guter Progressivbeweglichkeit kann die 24h-Vitalität reduziert sein. Es ist daher ein 24h-Vitalitätstest zur kompletten Beurteilung der Fertilität erforderlich. Dies gilt insbesondere für Spermioграмme, bei der die Progressivmotilität im unteren Grenzbereich bzw. unter 50% und die Dichte unter einem Wert von 40 Mill. Spermien/ml liegt. Eine Asthenozoospermie liegt auch häufig bei einer Hyperspermie (zu hohe Dichte; >80-100 Mill./ml) vor.

Oligozoospermie: Die reine Oligozoospermie bedeutet keine (wesentliche) Einschränkung der Fertilität. In der Regel sind jedoch Oligozoospermie und Asthenozoospermie (sowie die Teratozoospermie) hochgradig miteinander korreliert, so daß die reine Oligozoospermie eher die Ausnahme darstellt.

Motilität [%]	n=	Fertilisationsrate [%]	Schwangerschaften n=	Schwangersch.-rate [%]
0-10	3	72	1	33
11-20	13	84	4	31
21-30	38	79	13	33
31-40	31	85	9	30
41-50	9	92	2	22
>50	5	81	0	0
Summe	99	81	29	29

Tab. 5 Fertilisations- und Schwangerschaftsraten bei unterschiedlicher Motilität in der ICSI-Behandlung. Das „handicap“ der schlechten Motilität wird komplett überwunden (die letzten 99 ICSI-Behandlungen des Jahres 1994).

Das *Vorgehen in der Praxis* richtet sich nach mehreren möglichen Konstellationen:

Bei der *reinen andrologischen Sterilität* (alle reproduktionsmedizinischen Parameter sind bei der Partnerin normal) mit einer Oligo-Asthenozoospermie in Kombination mit einem schlechten 24h-Test besteht eine eindeutige Indikation zur assistierten Reproduktion mit ICSI.

Bei mäßigem 24h-Test ist die Indikation nur relativ. In die Indikationsstellung zur Durchführung von ICSI müssen zusätzliche Kriterien mit aufgenommen werden, wie Dauer der Sterilität, reproduktionsmedizinisches Alter der Partnerin und vorausgegangene alternative Behandlungen, die erfolglos blieben. In der Regel sind mehrere Behandlungszyklen intrauteriner Insemination (IUI) mit aufbereitetem Samen vorausgegangen, häufig in Kombination mit Superovulation.

Konzentration [Mill./ml]	n=	Fertilisations- rate [%]	Schwanger- schaften n=	Schwangersch.- rate [%]
0,1-1	19	85	7	37
2-5	30	78	9	30
6-10	12	68	5	44
11-20	21	88	5	24
>20	17	83	3	18
Summe	99	81	29	29

Tab. 6 Fertilisations- und Schwangerschaftsraten bei unterschiedlicher Dichte in der ICSI-Behandlung. Das „handicap“ der geringen Dichte wird komplett überwunden (die letzten 99 ICSI-Behandlungen des Jahres 1994).

Aufgrund neuerer Erkenntnisse über den Samentransport im weiblichen Genitale muß der Sinn intrauteriner Inseminationen bei andrologischer Subfertilität relativiert werden. Die während der Kohabitation am äußeren Muttermund deponierten Spermatozoen werden nicht durch ihre Eigenbeweglichkeit sondern durch die peristaltische Pumpe des Uterus in den auf der Seite des sprungbereiten Follikels befindlichen Eileiter transportiert. Die Bedeutung der IUI liegt demnach nicht in der Verkürzung des Wanderungsweges der Spermien. Sie besteht, wenn überhaupt, darin, daß in Verbindung mit einer Superovulation die statistische Wahrscheinlichkeit der Fertilisation zumindest einer Eizelle erhöht wird. Die Resultate der reinen IVF bei andrologischer Subfertilität im Bereich einer Progressivmotilität von 40-50% mit einer SS-Rate von 22% lassen dies als möglich erscheinen (Tab. 1). Bei stärkerer Asthenozoospermie sind bei der IUI mit Superovulation allerdings ähnlich schlechte Behandlungsergebnisse wie bei IVF (Tab. 1) zu erwarten. In der Entscheidung für oder gegen eine IUI- bzw. ICSI-Behandlung muß, auch unter wirtschaftlichen Aspekten, bedacht werden, daß bei einer angenommenen SS-Wahrscheinlichkeit von 10% pro IUI-Zyklus mit Superovulation und von 30% pro ICSI-Zyklus die kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit erst von vier IUI-Zyklen die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit einer einzigen ICSI-Behandlung erreicht.

Unter diesem Gesichtspunkt ist gerade bei noch nicht lange auf Grund geringgradiger rein andrologischer Subfertilität bestehendem Kinderwunsch (weniger als ein Jahr) und günstigem reproduktionsmedizinischen Alter der Partnerin (<30 Jahre) unter gleichzeitiger Beratung über das zeitliche Konzeptionsoptimum durchaus abwartendes Verhalten (ca 1 Jahr) gerechtfertigt.

Sollten die o.g. Zusatzkriterien die Indikation zu einer ICSI-Behandlung unterstützen, so ist ein Behandlungszyklus, der als IVF-ICSI-Studie angelegt wird, angebracht. Bei einer Fertilisationsrate von $<50\%$ im IVF-Teil der Studie gilt ICSI für diesen und weitere Zyklen als indiziert. Der frische Transfer sollte in diesem Fall mit den durch ICSI erzeugten Embryonen durchgeführt und die evtl durch IVF imprägnierten Eizellen wegen ihres verminderten Potentials, zu einer Schwangerschaft zu führen, im PN-Stadium der Kryokonservierung zugeführt werden.

Diese Überlegungen gelten grundsätzlich auch für geringgradige andrologische Subfertilitäten in Kombination mit Ovarialinsuffizienzen, die sich unter dem Gesichtspunkt sowohl der Kosten als auch der Belastung unaufwendig beheben lassen, so daß unter medikamentöser Behandlung wie z.B. unter Gabe von Dopaminergika bei Hyperprolaktinämie oder pulsatilem GnRH bei hypothalamischer Amenorrhoe reproduktionsmedizinische Normalität resultiert.

Besteht bei leichter andrologischer Subfertilität ein zusätzlicher weiblicher Sterilitätsfaktor, der eine aufwendige Behandlung erfordert (z.B. Gonadotropintherapie bei Ovarialinsuffizienz; schweres, therapierefraktäres PCO-Syndrom), so sollte sogleich die assistierte Reproduktion in Form der IVF-ICSI-Studie eingesetzt werden.

Kann ein weiblicher Sterilitätsfaktor nur mit Hilfe von IVF überwunden werden, so besteht bei begleitender leichter männlicher Subfertilität (grenzwertige Spermogrammparameter mit mäßigem 24h-Test) die Indikation zu einer IVF-ICSI-Studie. Bei einer Fertilisationsrate von $<50\%$ im IVF-Teil der Studie gilt ICSI für diesen und weitere Zyklen als indiziert. Bei einer Fertilisationsrate im IVF-Teil von $\geq 60\%$ besteht für die Folgezyklen keine Indikation zur ICSI-Maßnahme, ebenso wenig sollte der ICSI-Teil der Studie abgerechnet werden. Grundsätzlich sollte jedoch auch in dieser Situation der frische Transfer mit den durch ICSI gewonnen Embryonen durchgeführt werden.

Stehen nicht genügend ausreichend reife Eizellen für eine IVF-ICSI-Studie zur Verfügung (<6 Eizellen), so sollte im Zweifel nur ICSI durchgeführt werden.

7.2.5 Zusammenfassung:

- a. Bei schwerer andrologischer Subfertilität (OAT-Syndrom mit schlechter 24h-Vitalität) besteht eine eindeutige Indikation für ICSI.
- b. Bei grenzwertiger andrologischer Subfertilität (mäßige 24h-Vitalität) muß die Gesamtkonstellation berücksichtigt werden (Dauer des Kinderwunsches; Alter der Partnerin; Fehlen oder Vorhandensein weiblicher Kofaktoren und deren Überwindbarkeit), um das richtige Vorgehen zu wählen. Es reicht vom abwartenden Verhalten, über die IUI mit Superovulation bis zur IVF-ICSI-Studie. Die IVF-ICSI Studie bezweckt, die Indikation für oder gegen ICSI zu sichern und gleichzeitig eine reine diagnostische IVF-Maßnahme zu vermeiden, die evtl. zu einem Zyklus ohne jede Erfolgschance führt. Deshalb sollte auch bei Vorliegen von nur wenigen ausreichend reifen Eizellen bei grenzwertigen Spermogrammen ICSI durchgeführt werden.
- c. Bei guter 24h-Vitalität besteht keine andrologische Indikation zur assistierten Reproduktion.

Die zu behandelnden Ehepaare sollten Kenntnis von diesen Überlegungen haben und schriftlich ihr Einverständnis zu dem jeweiligen Procedere geben. Zudem sollten die

Therapieprotokolle so eindeutig sein, daß Versicherungen, soweit sie die Kosten der Behandlung tragen, die Schritte nachvollziehen können.

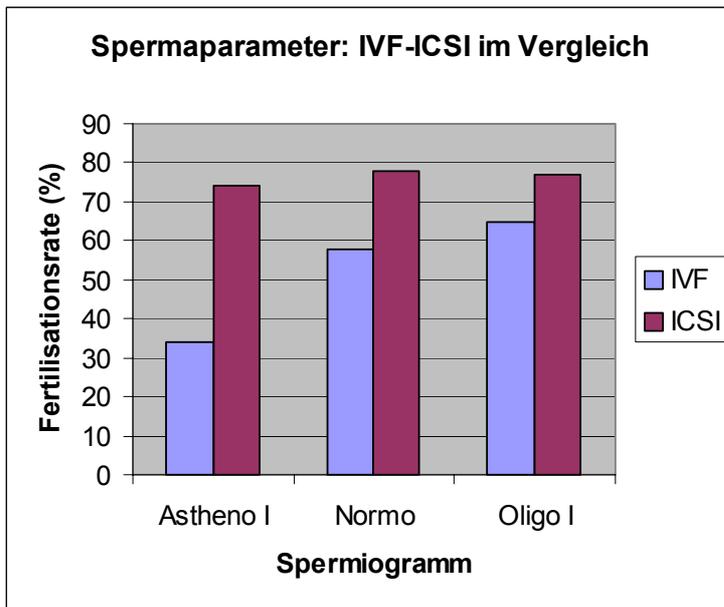


Abb. 10: In IVF-ICSI-Studien wurde ein Teil der Eizellen nur der IVF- und ein Teil der IVF-ICSI-Behandlung zugeführt. Fertilisationsraten in Prozent je nach Selektioskriterium (Asthenozoospermie I; Normozoospermie; reine Oligozoospermie I). Bei Asthenozoospermie I zeigt sich die schlechteste Fertilisationsrate.

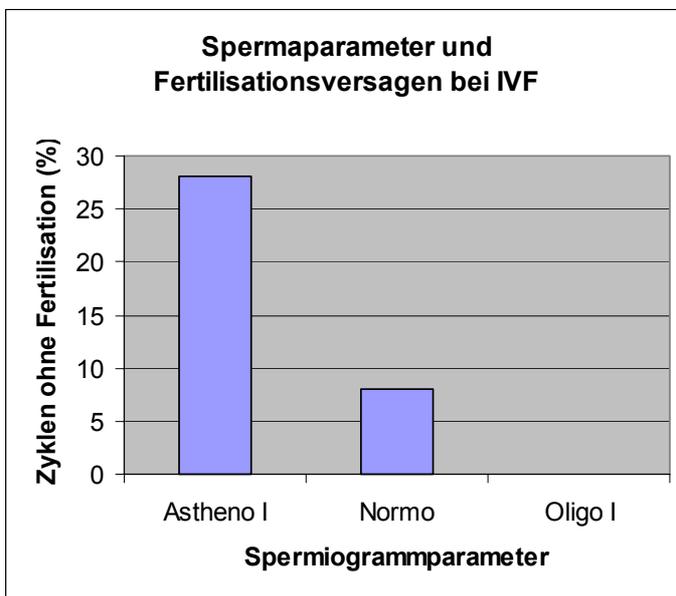


Abb. 11: In IVF-ICSI-Studien wurde ein Teil der Eizellen nur der IVF- und ein Teil der IVF-ICSI-Behandlung zugeführt. Prozentsatz von Behandlungszyklen ohne Fertilisation und somit ohne Embryotransfer nach IVF je nach Selektioskriterium (Asthenozoospermie I; Normozoospermie; reine Oligozoospermie I).

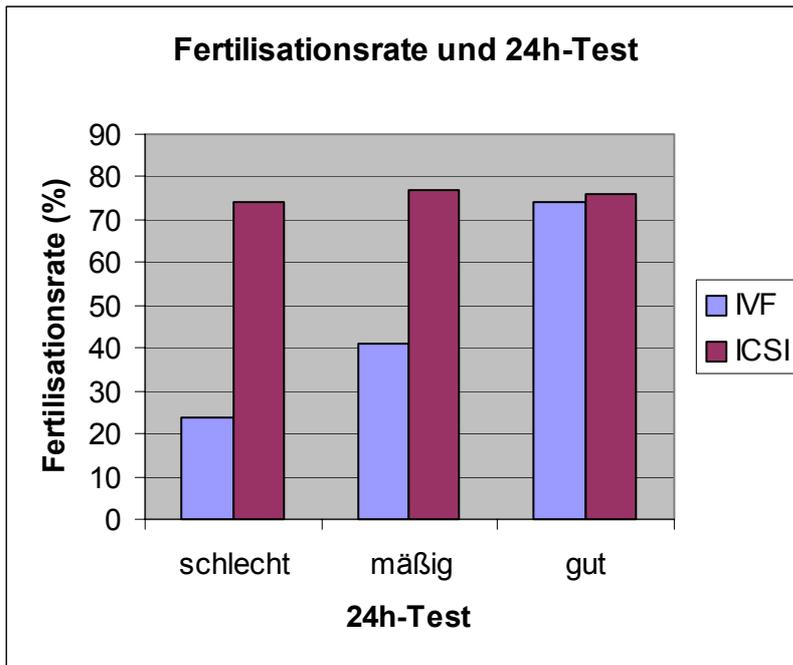


Abb. 12: Fertilisationsraten in Bezug zur 24 Stunden-Motilität nach IVF und ICSI.

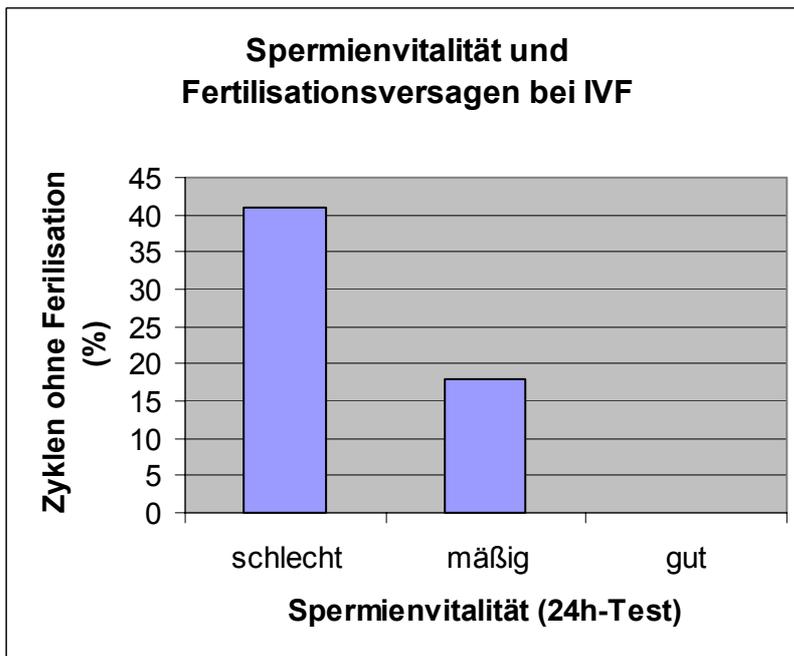


Abb. 13: Rate von Zyklen ohne Fertilisation durch IVF bei schlechter, mäßiger und guter 24h-Motilität

8 Erfolgsaussichten

Die Erfolgsaussichten der Behandlungsmethode müssen vor dem Hintergrund beurteilt werden, daß in einem Normalzyklus und bei ungestörter Reproduktionsfunktion beider Partner die Chance einer Konzeption bei 25-30% liegt. Unter optimalen Bedingungen besteht

bei der In-vitro-Fertilisation eine Wahrscheinlichkeit der Einnistung (Implantation) von etwa 12-15% pro Embryo, d.h. die Konzeptionswahrscheinlichkeit pro Embryo liegt bei der IVF nur bei etwa 50% der Spontankonzeptionswahrscheinlichkeit. Durch Transfer von 3 Embryonen wird versucht, diesen Unterschied auszugleichen und zu Schwangerschaftsraten zu gelangen, die der Norm entsprechen. Die Blastozystenkultur erlaubt jedoch deutlich günstigere Einschätzungen der Erfolgswahrscheinlichkeit einer Behandlung. Die mittlere Erfolgswahrscheinlichkeit nach Transfer eines Embryos im Blastozystenstadium liegt bei 30% (s. auch kleine Broschüre: „Blastozystenkultur“).

8.1 *Zahl der Follikel:*

Während der Ultraschallkontrollen kann die Zahl der Follikel (Eibläschen) ungefähr abgeschätzt werden. Bei einer völlig normalen Eierstocksfunktion in einem Alter von etwa 30 Jahren der Patientin wird das Heranreifen von etwa 4-5 Follikeln pro Eierstock für typisch angesehen. Extrem viele Follikel, die dann allerdings in der Regel kleiner bleiben, werden häufig bei Frauen mit Hyperandrogenämie (zu viele männliche Keimdrüsenhormone) beobachtet. Die Anzahl der zu stimulierenden Follikel nimmt mit zunehmendem Alter ab; häufig ist das Wachstum dann auch inhomogen, d.h. die Größe der heranwachsenden Follikel ist sehr unterschiedlich.

8.2 *Zahl der gewonnenen Eizellen:*

Man kann nicht davon ausgehen, daß die Zahl der gewonnenen Eizellen der Zahl der vorher beobachteten Follikel entspricht. Die Ausbeute ist am höchsten (ca. 80%) bei der o.g. normalen Eierstocksfunktion. Bei sehr vielen und dabei auch kleineren Follikeln werden relativ weniger und zudem häufig unreife Eizellen gewonnen. Bei inhomogenem Wachstum der Follikel kann es durchaus geschehen, daß keine Eizelle gewonnen wird.

8.3 *Gute und schlechte ovarielle Antwort:*

Die ovarielle Reserve, d.h. die Anzahl verfügbarer Eizellen schwindet mit dem Alter bis eine Untergrenze an noch vorhandenen Eizellen unterschritten wird, von der ab keine Follikel mehr heranreifen und die Regelblutungen ausbleiben. Diese Phase vom allmählichen Wahrnehmen einer reduzierten ovariellen Reserve bis zum Aufhören der Regelblutungen (Menopause) kann man als klimakterischen Übergang (klimakterische Transition) bezeichnen. In dieser Phase werden die Abstände zwischen den Regelblutungen zunächst kürzer (früher 28 Tage; jetzt z.B. 24-26 Tage) und dann eventuell länger. Weil die Anzahl der hormonproduzierenden Follikel reduziert ist, sind die FSH-Spiegel im Blut am Anfang eines Regelzyklus (3.-5. Zyklustag) leicht erhöht. Solche Frauen zeigen auf Hormonzufuhr eine verminderte ovarielle Antwort, d.h. nur wenige (weniger als 5) Eizellen können gewonnen werden. Auch bei Frauen, die noch keine erhöhten FSH-Spiegel im Blut haben, können unter Hormonzufuhr eine reduzierte ovarielle Antwort bieten. Bei solchen Frauen stellt sich erst unter der Behandlung heraus, daß eine reduzierte ovarielle Reserve vorliegt. Frauen mit reduzierter ovarieller Reserve haben in der Regel - auch wenn ein Embryotransfer stattgefunden hat - eine verminderte Chance, eine Schwangerschaft zu erzielen. Das Gewinnen von 5 Eizellen bei einer Follikelpunktion wird hierbei als kritische Grenze angesehen.

Ab einem Alter von ca. 35 Jahren kann mit der Abnahme der ovariellen Reserve gerechnet werden. Jenseits von 40 Jahren ist sie meistens deutlich ausgeprägt, jedoch gibt es eine erhebliche individuelle Variationsbreite. Es ist daher keineswegs gerechtfertigt, eine Therapie jenseits von 40 zu versagen (s.u.).

8.4 Fertilisationsrate:

Die Fertilisationsrate ist der Anteil befruchteter Eizellen, die aufgrund der Gesetzeslage in Deutschland nach Verabschiedung des EschG nur an Hand der gebildeten Eizellen im PN-Stadium ermittelt werden kann. Bei normalem Samen (40 - 60 Millionen Spermien pro Milliliter; mehr als 60% Beweglichkeit; mehr als 30% Progressivbeweglichkeit; gute Progressivbeweglichkeit nach 24 Stunden) ist mit einer Fertilisationsrate (Befruchtungsrate) von 60 - 75% zu rechnen, d.h. in 6 - 8 von zehn Eizellen dringen Spermien ein, erfolgt also eine Imprägnation, die in der Regel zwangsläufig zur Befruchtung (Bildung eines Embryos) führt. Bei schlechten Spermaparametern ist die Befruchtungsrate niedriger, d.h. weniger Eizellen werden befruchtet, bzw. eine Befruchtung kann ganz ausbleiben. Insofern hat sich die reine IVF bei andrologischer Subfertilität bzw. Infertilität nicht bewährt (Tab. 4). Jedoch kann auch bei hochgradiger Einschränkung des Spermioграмms die reduzierte bzw. fehlende Fähigkeit zur Befruchtung durch ICSI komplett ausgeglichen werden, d.h. bei ICSI erreicht die Fertilisationsrate ebenfalls 70 - 75% (Tab. 5 und 6).

8.5 Fertilisationsrate bei IVF und ICSI und in Abhängigkeit vom Alter der Frau:

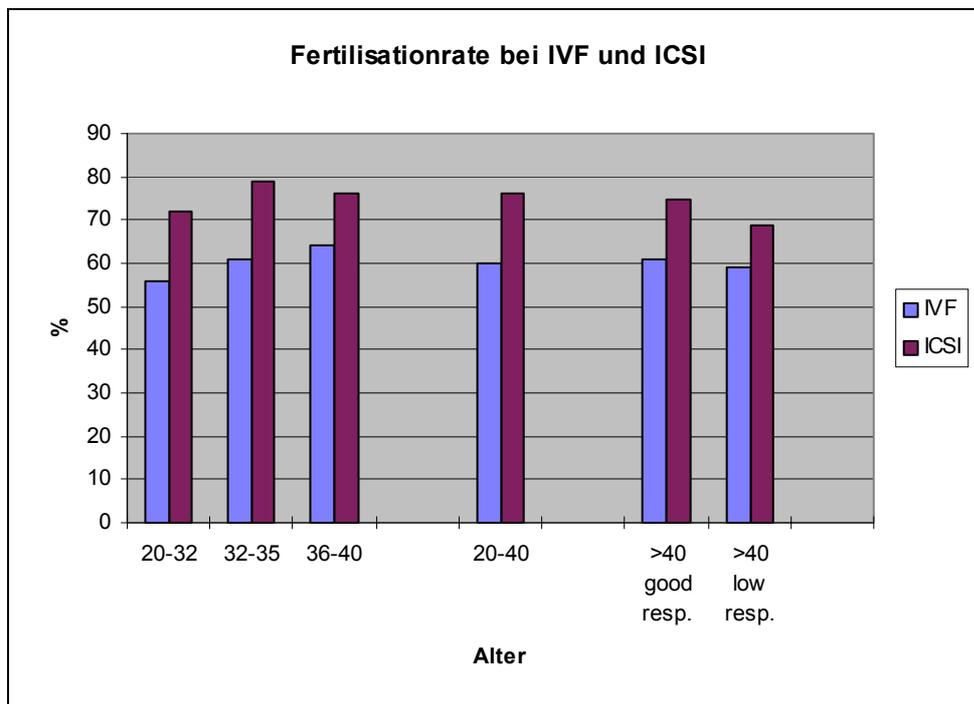


Abb. 14: Die reduzierte Fertilisation von IVF bei Normospermie gegenüber ICSI bei andrologischer Subfertilität ist darauf zurückzuführen, daß an der unteren Grenze der Normospermie nach der WHO-Klassifizierung durchaus bereits biologisch eine Subfertilität mit niedrigen Fertilisationsraten vorliegt. Sehr gute Spermioграмme mit einer Spermiedichte von 60-80 Mill./ml. und hoher Motilität erreichen hingegen eine Fertilisationsrate von 70-80% (s. Abb. 8 und 9).

Generell liegt die Fertilisationsrate bei der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) mit 70 - 80% höher als bei der reinen IVF-Behandlung mit Werten zwischen 55 und 65 % (Abb. 14). Dies beruht darauf, daß über ein breites Spektrum von Spermioigrammparametern der Befund noch als normal gilt und eine IVF-Behandlung durchgeführt wird, obwohl bereits eine Einschränkung der Samenqualität vorliegt. Auf diese Problematik wird im Kapitel zur Indikationsstellung von IVF und ICSI besonders eingegangen.

Bei den Fertilisationsraten zeigt sich weder eine Alters- noch eine Abhängigkeit von der ovariellen Reaktion (Abb. 14). Die funktionelle Reserve des Ovars (ovarielle Antwort auf die Hormonstimulation) hat jedoch einen erheblichen Einfluß auf die Schwangerschaftsrate (s.u.).

8.6 Schwangerschaftsrate (SSR):

Die Erfolgsaussichten der In-vitro-Fertilisation können im Einzelfall sehr unterschiedlich sein. Samenqualität und Alter der Patientin spielen eine ausschlaggebende Rolle. Der ungünstige Faktor einer reduzierten Samenqualität wird allerdings heute, wie oben dargelegt, durch die intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ausgeschaltet.

Im Durchschnitt ergibt sich, bezogen auf die Eizellpunktikon, eine Schwangerschaftsrate von ca. 20-30 %, bei Blastozystenkultur allerdings im Bereich von 35-40%.

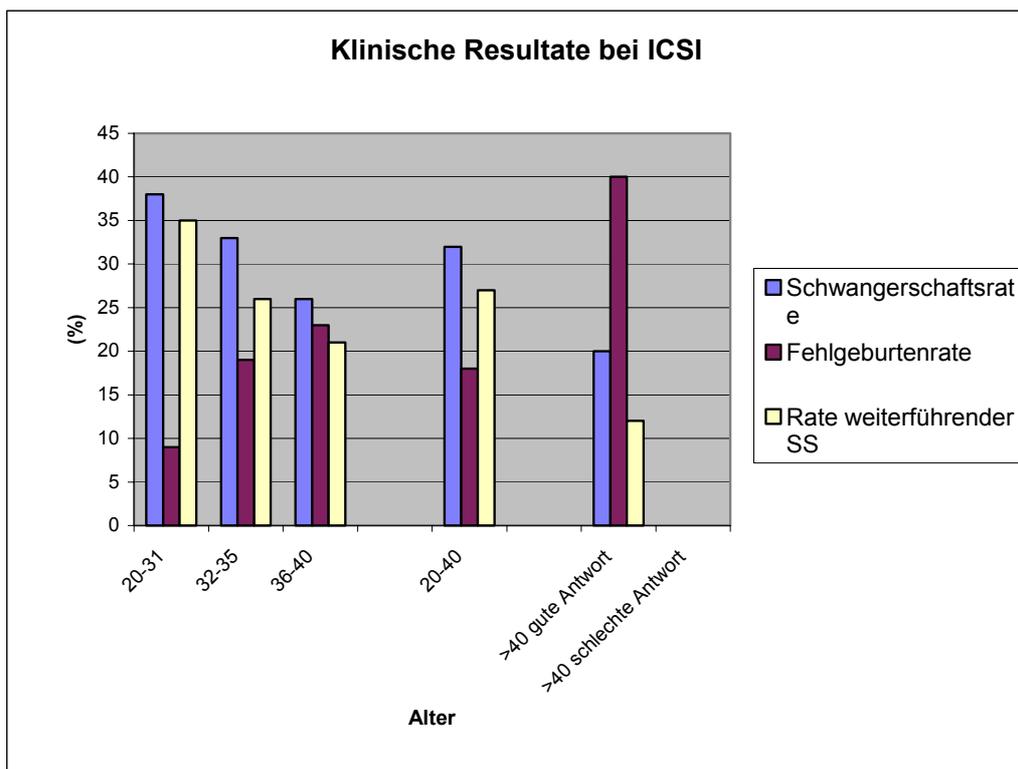


Abb. 15: Schwangerschaftsraten nach Transfer von drei Embryonen nach IVF und ICSI bezogen auf verschiedene Altersklassen der Patientinnen.

Durch ICSI wird der negative Effekt schlechter Spermienqualität auf die Fertilisations- und Schwangerschaftsrate überwunden. Ergebnisse der ICSI-Behandlung lassen sich daher besonders gut verwenden, um den Einfluß von Alter und ovarieller Reaktion der Frau auf die Erfolgsrate der künstlichen Befruchtung zu beurteilen (Abb. 15). Die mittlere Schwangerschaftsrate bei Frauen bis zu 40 Jahren beträgt 32% pro Behandlungszyklus. Bei einer Fehlgeburtenrate von 18% pro Schwangerschaft resultiert eine Rate fortgeführter Schwangerschaften von 27%.

Eine Altersaufteilung zeigt, daß bei Frauen bis zu einem Alter von 31 Jahren mit einer SSR von 38%, einer Fehlgeburtenrate von 9% und einer Rate fortgeführter Graviditäten von 35% pro Cyclus hervorragende Resultate erzielen. Mit zunehmendem Alter verschlechtern sich die Ergebnisse graduell aber deutlich. Frauen über einem Alter von 40 Jahren mit schlechter ovarieller Reaktion erzielen keine Schwangerschaften. Bei noch vorhandener guter ovarieller Reaktion setzt sich der bei den jüngeren Frauen beschriebene Alterseffekt auf die Schwangerschafts- und Fehlgeburtenrate fort, so daß bei einer SSR von 20% nur noch mit einer Rate fortgeführter Graviditäten von 12% gerechnet werden kann. Dies ist jedoch eine Erfolgsrate, die durchaus eine Behandlung jenseits eines Alters von 40 Jahren rechtfertigt. Blastozystentransfer und PN-Scoring haben zu einer erheblichen Verbesserung der Resultate mit gleichzeitiger Absenkung der Fehlgeburtenrate geführt (Abb. 16).

Eine sorgfältige Analyse unserer Resultate zeigt allerdings, daß nach Transfer von 3 Embryonen bei jüngeren Patientinnen (z.B. bis zu einem Alter von 31 Jahren) bei IVF und IVF/ICSI eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 40-45% pro Behandlungszyklus erwartet werden kann (dieses Kollektiv dient in unserer Praxis zur kontinuierlichen Qualitätskontrolle der Behandlungsmethode; s.u.). Mit zunehmendem Alter nimmt die Konzeptionschance kontinuierlich ab und sinkt auf ca. 20% bei einem Alter von 40 Jahren (Abb. 15). Die Erfolgswahrscheinlichkeit wird allerdings nicht so sehr vom chronologischen, sondern vielmehr vom reproduktionsbiologischen Alter bestimmt. Beides ist allerdings häufig mit einander korreliert. Reagieren bei einer 40-jährigen Patientin die Ovarien auf die Stimulationsbehandlung ebenso leicht mit der Ausreifung mehrerer Eibläschen wie z.B. bei der 35-jährigen Patientin, dann unterscheiden sich die Konzeptionschancen zwischen beiden Frauen kaum. Umgekehrt ist natürlich auch die verzögerte und schlechte Reaktion bei der jüngeren Patientin als eher ungünstig hinsichtlich des Eintritts einer Schwangerschaft einzuschätzen.

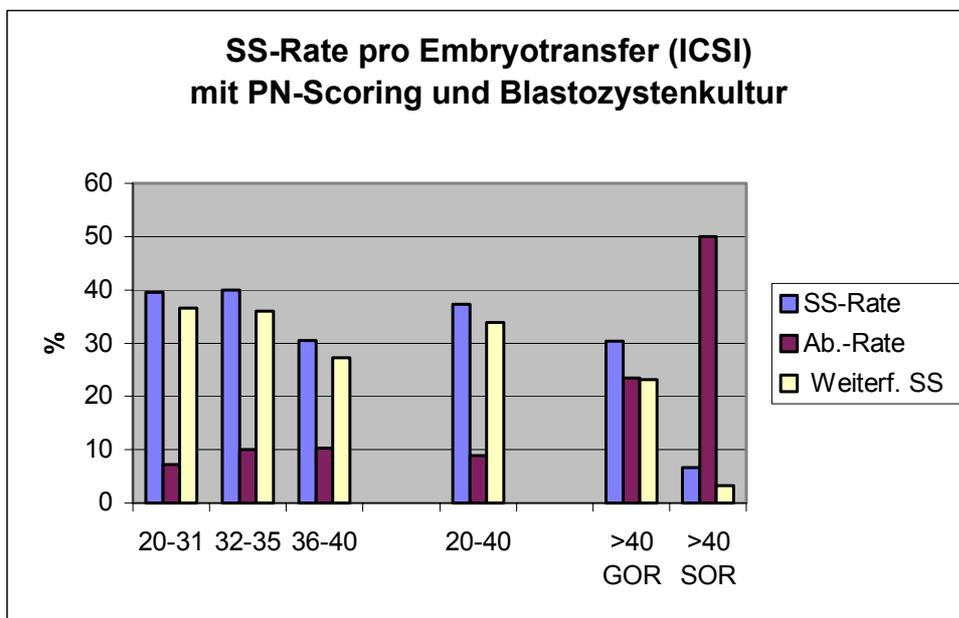


Abb. 16: Schwangerschaftsrate (blau), Fehlgeburtenrate (rot) und Rate weiterführender Schwangerschaften bei Frauen zwischen 20 und 31, 32 und 35, 36 und 40 Jahren sowie der gesamten Altersklasse bis 40 Jahren. Blastozystentransfer und PN-Scoring haben zu einer erheblichen Verbesserung der Resultate mit gleichzeitiger Absenkung der Fehlgeburtenrate geführt (Vgl. Abb. 15).

Die Ergebnisse aus Abb. 14 und 16 zeigen, daß von einer guten Fertilisationsrate nicht auf eine gute Schwangerschaftsrate geschlossen werden kann. Die Diskrepanz zwischen Fertilisations- und Schwangerschaftsrate bei Frauen mit schlechter ovarieller Antwort beruht darauf, daß die in ihrer Qualität schlechteren Eizellen zwar noch eine Befruchtung zulassen, erlangen.

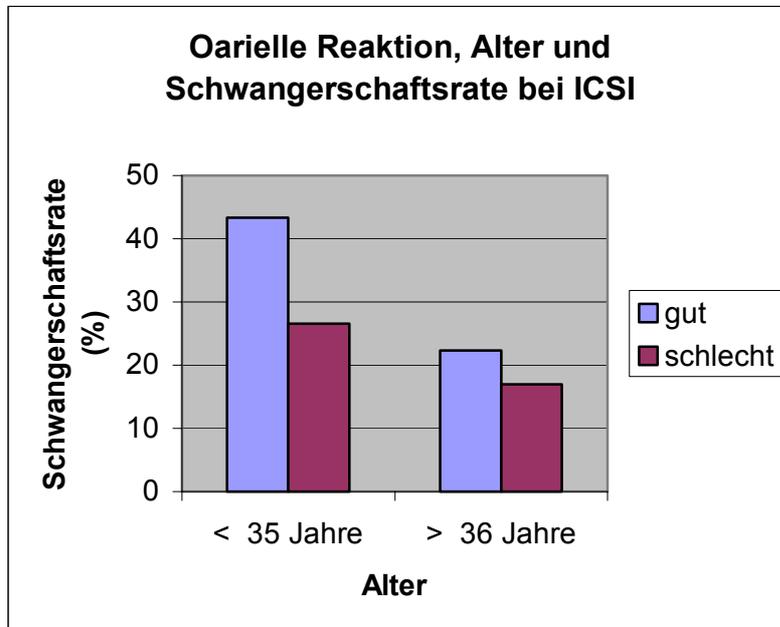


Abb. 17: Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer wurde in Abhängigkeit vom Alter und der ovariellen Reaktion überprüft. Als schlechte Reaktion galt das Vorliegen von 3-5 Eizellen; als gute Reaktion das Vorliegen von mehr als 5 Eizellen. In jedem Fall war ein Transfer von 3 Embryonen erfolgt. Andrologische Faktoren waren durch ICSI ausgeschaltet.

Die in Abb. 17 dargestellten Resultate verdeutlichen den Einfluß von Alter (≤ 35 Jahre und ≥ 36 Jahre) und ovarieller Reaktion (mehr als 5 Eizellen und 3-5 Eizellen) bei Transfer von jeweils drei Embryonen auf die Schwangerschaftsrate bei ICSI. Hervorragende Ergebnisse mit einer Schwangerschaftsrate von über 40% pro Embryotransfer werden bei den jüngeren Frauen mit guter ovarieller Reaktion erzielt. Eine schlechte ovarielle Reaktion führt auch bei jüngeren Frauen trotz eines Transfers von 3 Embryonen zu einer signifikant reduzierten Schwangerschaftsrate. Deutlicher als die ovarielle Reaktion ist der negative Einfluß höheren Alters auf die Schwangerschaftsrate. Mit zunehmendem Alter nimmt, auch bei noch guter ovarieller Reaktion, die Qualität der Eizellen und damit deren Entwicklungspotential zu implantationsfähigen Embryonen ab (Abb. 17).

8.7 Mehrlingsschwangerschaften:

Drillingsschwangerschaften sind selten (ca. 1% pro Embryotransfer; 3-4% der eingetretenen Schwangerschaften). Mit Zwillingschwangerschaften ist in Höhe von 15-20% der eingetretenen Schwangerschaften zu rechnen. Auf die Bedeutung von Mehrlingsschwangerschaften für Mutter und Kinder und auf das Ziel der weitestgehenden Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften wird im Abschnitt „Schwangerschaftsverlauf“ (s.u.) eingegangen werden.

8.8 Erfolge im Kryozyklus

Bei einer guten ovariellen Reaktion (8-10 Oocyten) und einer Fertilisationsrate von circa 60% (IVF) bzw. 75% (ICSI) läßt sich in der Regel eine genügend große Anzahl von Eizellen im Vorkernstadium gewinnen, die einer Kryokonservierung überzähliger PN-Stadien ermöglicht. In einer Vergleichsstudie hat sich gezeigt, daß die SSR in Zyklen nach dem Kaufmann-Schema mit 22% deutlich höher liegt als in spontanen bzw. Clomiphen-unterstützten Zyklen (SSR von 12%). Bei einer Fehlgeburtenrate in Höhe von 25 bis 30% liegt die Rate fortgeführter Schwangerschaften bei 16% (Kaufmann-Schema) bzw. 8% (Spontan- bzw. Clomiphen-unterstützte Zyklen) (Abb. 17).

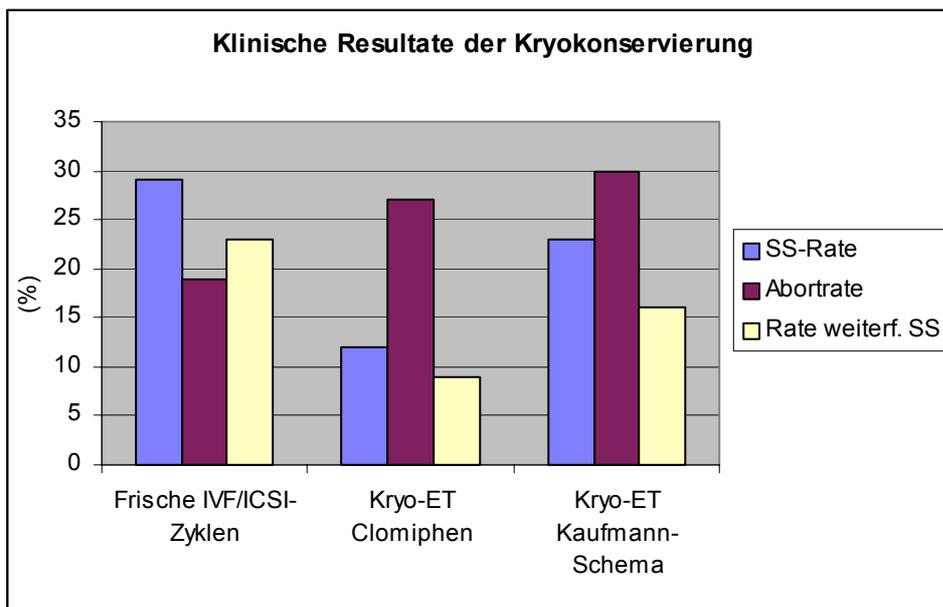


Abb. 17: Vergleich der Schwangerschaftsraten (blau), Fehlgeburtenraten und der Raten fortgeführter Schwangerschaften bei „frischem“ Transfer nach IVF/ICSI und nach Kryotransfer in Clomiphen-unterstützten Normalzyklen und nach Kryozyklen in Form des „Kaufmann-Schemas“.

Aufgrund des Vergleichs der Resultate zwischen Kryo-Zyklen mit Clomiphen und dem Kaufmann-Schema ist letzteres nunmehr das Verfahren der Wahl. *Durch das Hintereinanderschalten eines Punktionszyklus und eines Kryozyklus ergibt sich eine kumulative Wahrscheinlichkeit einer fortlaufenden Schwangerschaft von deutlich über 50% pro Punktion. Die Kryokonservierung überzähliger Eizellen im PN-Stadium sollte daher grundsätzlich Bestandteil eines IVF-Programms sein.*

Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß die Kryokonservierung von imprägnierten Eizellen im PN-Stadium nur in etwa 40% aller Follikelpunktionen möglich ist. Bei einer Fertilisationsrate von 75% (s.o.) werden im Mittel 4-5 reife Eizellen pro Stimulationszyklus benötigt, um einen sofortigen Transfer von 3 Embryonen durchführen zu können. Erst bei etwa 7-8 reifen Eizellen pro Punktion ist mit einer realistischen Chance einer Kryokonservierung zu rechnen.

Bei dieser Möglichkeit einer zusätzlichen Behandlung ohne die Last einer neuen Stimulation und Punktion sind die Erfolgswahrscheinlichkeiten in der letzten Zeit erheblich gestiegen. Im

Referenzkollektiv (Frauen bis 32 Jahre; gute ovarielle Antwort) fand sich eine Schwangerschaftsrate von 29% pro Transfer von 3 Embryonen nach Kryokonservierung der Eizellen im PN-Stadium. Die Rate fortgeführter Schwangerschaften betrug 21%. (Statistik 1997).

Allerdings hängt die Schwangerschaftsrate in Zyklen mit kryokonservierten Embryos in starkem Maße ab von der Indikation zur Kryokonservierung und von den Resultaten im "frischen" Zyklus, aus dem die kryokonservierten Embryonen stammen. Darauf wurde oben bereits hingewiesen. Kryozyklen mit Embryonen aus „frischen“ Zyklus, die zu einer Schwangerschaft geführt hatten, wiesen eine höhere Schwangerschaftsrate auf als Kryozyklen mit Embryonen aus nicht-konzeptionellen Zyklen. War die Indikation zur Kryokonservierung ein drohendes Überstimulationssyndrom mit Kryokonservierung aller Embryonen, so entsprach die Schwangerschaftsrate der Kryozyklen derjenigen von „frischen“ Zyklen.

8.9 Globaler Behandlungserfolg:

Bei gegebener Schwangerschaftswahrscheinlichkeit pro Zyklus errechnet sich statistisch die kumulative Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft vor Beginn der vier von den Krankenkassen finanzierten Versuchen. Bei Zugrundelegung einer mittleren Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von etwa 25% bei Transfer von 3 Embryonen errechnet sich eine kumulative Wahrscheinlichkeit, mit Hilfe von vier Behandlungszyklen zu konzipieren, auf etwa 70%. Im Kontrollkollektiv (Transfer von 3 Embryonen; Alter der Patientin bis zu 32 Jahren) beläuft sich die kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit auf ca. 90%. Wenn Kryotransfers noch hinzukommen, erhöht sich die kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit noch weiter. Über eine gewisse Zahl von Einzelbehandlungen ist die Chance pro Zyklus immer die gleiche. Mit der Zunahme der Zahl erfolgloser Behandlungsversuche muß allerdings an die Möglichkeit zusätzlicher, durch IVF(ICSI) nicht beeinflussbare Faktoren gedacht werden, die eine Schwangerschaft verhindern.

8.10 Die Problematik des Alters:

Das Alter der Frau ist ohne Zweifel ein limitierender Faktor hinsichtlich des Erfolges einer Sterilitätstherapie. Nach positivem ärztlichem Gutachten hinsichtlich einer Erfolgswahrscheinlichkeit ist jedoch auch eine Kostenübernahme zwischen dem 41. und dem vollendeten 45. Lebensjahr möglich. Diese Regelung berücksichtigt den biologischen und medizinischen Tatbestand, daß eine Frau zwischen 41 und 45 Jahren durchaus noch über eine ausreichende funktionelle Reserve des Ovars verfügen kann und somit relativ zum chronologischen Alter „reproduktionsmedizinisch jung“ ist. Es stehen diagnostische Verfahren zur Verfügung, die mit großer prognostischer Treffsicherheit das reproduktionsbiologische Potential einer präklimakterischen Frau ermitteln (z.B. Dyneric-Test; Tag 3-FSH-Wert). Liegt ein entsprechendes reproduktionsbiologisches Potential aufgrund der Tests vor, so sind Schwangerschaftsraten wie bei wesentlich jüngeren Frauen zu erwarten. Dem entsprechend heißt es im Kommentar zu den „Richtlinien“ in der Fassung vom 16.2.1996 (Deutsches Ärzteblatt): „Nach den heute vorliegenden Erfahrungen ist bei Frauen über 40 Jahre ein Ausschluß aus der Therapie nicht gerechtfertigt, sofern noch keine klimakterische Umstellung erfolgt ist (Erhöhung der Gonadotropine).“ In seinem Urteil vom 17.12.1986 (IV a ZR 78/85) führt der BGH aus, daß zum Wirksamwerden der Kostenerstattungspflicht der privaten Krankenversicherung eine deutliche Erfolgsaussicht

hinsichtlich des Herbeiführens einer Schwangerschaft bestehen muß. Von einer Altersbegrenzung ist in dem Urteil nicht die Rede.

Seit 2004 gibt es jedoch eine einschneidende Veränderung für gesetzlich versicherte Paare. Es ist durch des GMG (Gesundheitswesen-Modernisierungsgesetz) eine definitive Altersbegrenzung bei der Frau eingeführt worden. Die Kassen zahlen nicht mehr unter einem Alter der Frau von 25 und über einem Alter von 40 Jahren. Beim Mann gilt die Begrenzung ab dem 50. vollendeten Lebensjahr.

Auch im Bereich der privaten Krankenversicherungen gilt im Prinzip eine obere Altersgrenze von 40 Jahren bei der Frau. Bei einem Alter bis zu 45 Jahren muß ein zu erwartender Behandlungserfolg ärztlich attestiert werden.

9 Schwangerschaftsverlauf

9.1 Fehlgeburten:

Die Rate klinischer (erkennbarer) und okkulten (verborgener, weil eine Schwangerschaft noch nicht diagnostiziert wurde; Auftreten einer lediglich verspäteten aber häufig verstärkten Blutung = Abgang einer lediglich „biochemischen Schwangerschaft“) Fehlgeburten liegt im Normalfall bei zusammen 30% (klinische Abortrate: 15%). Bei der In-vitro-Fertilisation mit oder ohne ICSI liegt die Rate nicht höher unter der Voraussetzung, daß die Methode gut funktioniert. Kritisch für den Erfolg (Schwangerschafts- und Fehlgeburtenrate) sind die Inkubationsbedingungen im Embryokulturlabor. Deswegen sind die o. gen kontinuierlichen Qualitätskontrollen von sehr großer Bedeutung. Bei einwandfrei funktionierender Methode wird die Fehlgeburtenrate im wesentlichen nur noch von der biologisch vorgegebenen chromosomalen Qualität der Ei- und Samenzellen bestimmt. So sind z.B. 50% aller Eizellen normalerweise chromosomal defekt. Das natürliche Regulativ für diese genetischen Defekte ist das pathophysiologische Kontinuum des natürlichen reproduktiven Versagens, welches nach erfolgter Befruchtung von der ausbleibenden Weiterentwicklung des Embryos über die nicht erfolgte Einnistung, die lediglich „biochemische“ Gravidität mit kurzzeitigem Anstieg des Schwangerschaftshormons (okkulter Abort) bis zur klinisch erkennbaren Fehlgeburt reicht. Auf welchem Niveau sich die Schwangerschaft nicht weiterentwickelt, hängt vom Ausmaß des chromosomalen Defektes ab, der sich nicht vorherbestimmen läßt. Fazit: Unter der Bedingung eines gut funktionierenden IVF-Programms ist mit keiner gegenüber der Norm erhöhten Fehlgeburtenrate zu rechnen.

Über Eileiterschwangerschaften in Höhe von 2 - 3% wird berichtet.

Bereits am 13. Tag nach der Punktion kann die Höhe des HCG-Wertes im Blut einen gewissen Hinweis darauf geben, ob mit einem weiteren normalen Verlauf der Schwangerschaft zu rechnen ist. Die Werte an diesem Tag liegen normalerweise zwischen 50 und 100 mE/ml. Niedrigere Werte werden häufig bei Eileiterschwangerschaften und nicht intakten („biochemischen“) Schwangerschaften gefunden. In jedem Fall, bei normalen und auffälligen Werten, sollte eine Verlaufskontrolle erfolgen.

9.2 Ist die Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion eine Risikogravidität?

Schwangerschaften nach einer Sterilitätstherapie galten früher grundsätzlich als Risikograviditäten. Dies trifft so heute nicht mehr zu. Wenn in den ersten zwei bis drei Wochen nach positivem Schwangerschaftstest eine normale Entwicklung sonographisch nachgewiesen werden kann (intrauteriner Embryo mit Herzaktionen) und keine

Mehrlingsschwangerschaft vorliegt, dann entspricht der weitere Verlauf der Schwangerschaft der Norm.

9.3 Mehrlingsschwangerschaften:

Mehrlingsschwangerschaften sind in der Regel das Resultat der Implantation und Weiterentwicklung von zwei oder sämtlicher drei transferierten Embryonen. Theoretisch wäre auch die Entwicklung von eineiigen Zwillingen aus einem Embryo möglich. Nicht von der Hand zu weisen ist außerdem die Möglichkeit, daß eine zusätzliche Spontankonzeption eintritt. Diese ist immer dann gegeben, wenn befruchtungsfähige Spermatozoen durch ungeschützte Kohabitation einige Zeit vor der Punktion parallel zur assistierten Fertilisation auf eine Eizelle stoßen, die während oder nach dem Punktionsvorgang in den Eileiter gelangt ist. Der Autor bezieht sich hier auf ein Gerichtsverfahren, in dessen Verlauf schlüssig gezeigt werden konnte, daß eine Vierlingsschwangerschaft nach assistierter Reproduktion auf die parallele Spontankonzeption mindestens eines der vier Embryonen zurückzuführen war. Ungeschützter Verkehr sollte daher bei Subfertilität eine Woche vor der Punktion nicht mehr stattfinden.

Ein untypisch starker Anstieg der HCG-Werte im Blut kann als Hinweis auf das Vorliegen einer Mehrlingsgravidität angesehen werden. Die Diagnose läßt sich etwa 20 Tage nach der Punktion stellen, wenn vaginalsonographisch erstmals Fruchthöhlen nachweisbar sind. Wider Erwarten zeigt sich dann häufig doch eine Einlingsgravidität. Auch später ist die spontane Reduktion von Mehrlings- auf Zwilling- oder Einlingsgraviditäten möglich. Sie entspricht in etwa der Rate spontaner Fehlgeburten bei Einlingsgraviditäten. Die Wahrscheinlichkeit einer Spontanreduktion nimmt allerdings deutlich ab, sobald in allen Fruchthöhlen Embryonen mit positiver Herzaktion nachgewiesen worden sind. Doch auch noch später können ohne eine Gefährdung der Schwangerschaft Spontanreduktionen auftreten.

Grundsätzlich erfordern Zwilling- und Drillingschwangerschaften als „Risikoschwangerschaften“ eine intensivere Schwangerschaftsbetreuung als Einlingsgraviditäten. Das Risiko für die Schwangere und die Kinder steigt mit der Anzahl der Föten. Das wesentliche Risiko ist die *vorzeitige Wehentätigkeit* mit *Frühgeburtlichkeit* der Kinder. In der Regel treten Tendenzen zur Frühgeburt in der 24. Schwangerschaftswoche auf ein. Spätestens ab dann sollten die Kontrolluntersuchungen häufiger (mindestens alle 14 Tage; besser: wöchentlich) erfolgen, um die Zeichen der drohenden Frühgeburt nicht zu übersehen. Hierzu gehören eine Tonuszunahme des Uterus, registrierbare Wehentätigkeit und eine oftmals stille Verkürzung und Eröffnung des Gebärmutterhalskanals. Die Länge des Zervikalkanals kann vaginalsonographisch dokumentiert werden. Eine Trichterbildung des inneren Muttermundes und eine Verkürzung sollten dazu führen, daß die Schwangere in eine stressfreie Situation (arbeitsunfähig mit evtl vorübergehender stationärer Betreuung) gebracht und der Tonus der Gebärmutter durch geeignete medikamentöse Maßnahmen reduziert wird. Der Wert einer vorbeugenden Cerclage ist in der medizinischen Literatur umstritten.

Bei drohender Frühgeburtlichkeit sollte als Ziel des Schwangerschafterhaltes mindestens die 32. Schwangerschaftswoche angestrebt werden, da ab dann unter intensivmedizinischen Bedingungen in der Regel nicht mehr mit einer dauerhaften Schädigung der Kinder zu rechnen ist.

Vorzeitige Wehen und Frühgeburt sind nicht selten die Folge einer Entzündung des Gebärmutterhalskanals (Zervizitis). Diese sollte zu Beginn der Schwangerschaft ausgeschlossen und bei ihrem Vorliegen antibiotisch behandelt werden.

Eine weitere Komplikation der Mehrlingsgravidität ist das gegenüber Einlingsgraviditäten gehäufte Auftreten von *Gestosen* (Schwangerschaftsvergiftung). Das Risiko steigt mit der Zunahme der Föten und kann wegen der Gefährdung der Schwangeren zu einer vorzeitigen Beendigung und damit Frühgeburt der Kinder zwingen. Die Zeichen einer beginnenden Gestose sollten frühzeitig erkannt werden. Durch großzügige stationäre Aufnahme mit Bettruhe kann die utero-plazentare Perfusion gebessert und das Verschlechtern der Symptomatik hinausgezögert werden.

9.4 Vermeidung von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften

Unter den Bedingungen des EschG, welches nur den Transfer von drei Embryonen erlaubt, treten Drillingschwangerschaften mit einer Rate von 1% pro Behandlungszyklus und von 3-4% pro eingetretener Schwangerschaft auf. Die Inzidenz von Drillingsgeburten liegt in der deutschen Normalbevölkerung lediglich bei 0,013% der Geburten, d.h. auf ca 7800 Geburten kommt eine Drillingsgeburt. Dies entspricht einer Inzidenz von ca 100 Drillingsgeburten in der Normalpopulation pro Jahr. Wenn heute eine Zunahme der Drillingsgeburten beobachtet wird, so geht dies nur zum Teil auf die Methoden der assistierten Reproduktion wie IVF und ICSI zurück, sondern beruht auch auf unkontrollierten Spontankonzeptionen, die nach Gabe von Hormoninjektionen oder nach Einnahme von Tabletten zur Förderung des Eisprungs zustande kamen (z.B. Gonadotropinpräparate; Clomiphen).

	Gesamtgeburtenszahl	Drillingsgeburten
1964	1357000	116
1997	812200	401

Tab. 7: Anzahl der Gesamtgeburten und Drillingsgeburten in Deutschland 1964 (einschl. DDR) und 1997 (Quelle: Statistisches Bundesamt).

Nach der statistischen Wahrscheinlichkeit einer spontan eingetretenen Drillingschwangerschaft wäre 1997 nur mit etwa 100 Drillingsgeburten zu rechnen gewesen. Dreihundert zusätzliche Drillingschwangerschaften gehen daher wahrscheinlich zu Lasten einer die Eierstöcke stimulierenden Sterilitätstherapie. Das Deutsche IVF-Register (DIR) gibt für 1997 153 klinische Drillingschwangerschaften an. Da für etwa 30% der klinischen Schwangerschaften keine Angaben gemacht wurden, ergibt sich durch Extrapolation eine realistische Zahl von etwa 200 durch assistierte Reproduktion entstandener klinischer Drillingschwangerschaften. Es liegen allerdings keine Informationen darüber vor, wie hoch die Rate der Spontanreduktion und der geburtshilfliche Ausgang dieser Schwangerschaften war.

Diese Zahlen zeigen, daß die Sterilitätstherapie inklusive der assistierten Reproduktion zu einer Verdreifachung der Inzidenz von Drillingschwangerschaften/-geburten geführt hat und verdeutlichen die dringende Pflicht der Reproduktionsmedizin, angesichts der medizinischen Problematik von Drillingschwangerschaften, des möglichen menschlichen Leides und auch der erheblichen Kosten, durch geeignete Maßnahmen Drillingschwangerschaften unter Bewahrung einer hohen Schwangerschaftsrate weitestgehend zu vermeiden.

Die Möglichkeiten hierzu unterscheiden sich in den verschiedenen Ländern je nach Gesetzeslage.

In allen zum westlichen Kulturkreis zählenden Ländern außer Deutschland hat der Arzt die Möglichkeit, nach der Befruchtung die Embryonen bis zum Blastocysten-Stadium mikroskopisch zu beurteilen. Aufgrund der Teilungsgeschwindigkeit, der Symmetrie der Teilung, des Vorhandensein oder Fehlens von Degenerationszeichen einzelner Zellen oder des ganzen Embryos etc. kann er beurteilen, ob ein Embryo „gesund“ ist, ein gutes weiteres Entwicklungspotential und eine große Wahrscheinlichkeit für das Entstehen einer intakten Schwangerschaft bietet. Nur solche Embryonen und maximal zwei davon werden transferiert. Liegen mehr als zwei „gesunde“ Embryonen vor, so werden diese „überzähligen“ Embryonen kryokonserviert. Dies garantiert eine hohe Schwangerschaftsrate bei gleichzeitig praktischem Ausschluß von Drillingsgraviditäten. Der Arzt kann somit das hippokratische Prinzip des „Nil nocere“, des Nichtschadens von Mutter und eventuellem Kind (Optimum der Behandlung im Hinblick auf Mutter und Kind), bis hin zum Transfer der Embryonen verfolgen.

Bei diesen Untersuchungen hat sich übrigens gezeigt, daß etwa 50% der entstandenen Embryonen absterben, bevor sie Implantationsreife (Blastocysten-Stadium) erreichen.

Diese Möglichkeit der gewissenhaften Behandlung ist in Deutschland durch das EschG verwehrt. Es dürfen maximal drei Eizellen befruchtet werden und es muß vom Arzt intendiert sein, diese alle als Embryonen ungeachtet ihrer Qualität zu transferieren. Das EschG verbietet allerdings der Frau nicht, zum Zeitpunkt des Transfers bei Vorliegen von mehr als zwei „gesunder“ Embryonen den Transfer eines dritten Embryos zu verwehren (vgl. Gesetzgebung zum Schwangerschaftsabbruch und nicht verbotene Praxis des selektiven Abbruchs).

Durch die IVF-Kommission bei der Bundesärztekammer ist die Empfehlung ausgesprochen worden (Deutsches Ärzteblatt vom 4.12.1998), bei Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren nur noch zwei Eizellen zu befruchten und als Embryonen zu transferieren. Diese Empfehlung wird weitestgehend befolgt werden. Die unvermeidliche Konsequenz wird sein, daß die Erfolgsrate der Therapie sinken wird und mehr Frauen trotz belastender Therapie nicht schwanger werden oder sich häufiger einem Behandlungszyklus unterziehen müssen. Die Aussage, daß bei Transfer von nur zwei statt drei Embryonen die Schwangerschaftsrate nicht sinke, ist nur für das o.g. Ausland gültig mit den Möglichkeiten des Transfers nur „gesunder“ Embryonen.

Daraus folgt für die Situation in Deutschland, daß bereits an der Eizelle oder spätestens an der Eizelle im PN-Stadium morphologische Kriterien erarbeitet werden müssen, die auf ein besonders gutes Entwicklungspotential hindeuten und für die Embryokultur ausgewählt werden. Auf der anderen Seite würden somit Eizellen und PN-Stadien ausgesondert werden können, die ohnehin nach Befruchtung als Embryonen keine Implantationsmöglichkeit haben.

9.5 Genetisches Risiko für das Kind durch IVF und ICSI:

Kinder, die nach IVF-Behandlung geboren werden, tragen kein größeres Mißbildungsrisiko als Kinder nach Spontankonzeption. Das gleiche gilt grundsätzlich auch für Kinder nach IVF-Behandlung mit ICSI bei OAT-Syndrom des Mannes (Oligo-Astheno-Teratozoospermie; Bezeichnung für Samenschwäche). Bei Azoospermie (Fehlen von Samenfäden in der Samenflüssigkeit) kann eine vererbare Chromosomenaberration vorliegen. Deshalb sollte in diesen Fällen prätherapeutisch eine humangenetische Untersuchung und Beratung des Paares erfolgen (s.u.). Bei Ausschluß eines genetischen Defektes besteht auch hier kein erhöhtes Risiko für das Kind.

Das oder die Gene für die Steuerung der Samenbildung (Spermiogenese) in den Hoden befinden sich auf dem Y-Chromosom des Mannes. Es gibt Hinweise dafür, daß bei einigen

Männern mit schwerer Spermiogenesestörung (schweres OAT-Syndrom) ein mehr oder weniger ausgeprägtes Fehlen dieser Gene vorliegt (Azoospermiefaktor; Mikrodeletion). Grundsätzlich könnte demnach dieser Gendefekt auf den Sohn vererbt werden. Nach Auffassung vieler Wissenschaftler und Ärzte ist dies jedoch kein Grund, auf eine Elternschaft zu verzichten. Man muß sich darüber im klaren sein, daß auch bei der Sterilitätstherapie von Frauen eine Vererbung der Ursache der Sterilität möglich ist (z.B. familiäre Häufung der Endometriose; hypogonadotroper Hypogonadismus bei Kallman-Syndrom, PCO-Syndrom).

Vor einiger Zeit wurde über den medizinisch-klinischen und geistigen Entwicklungszustand ein Jahr nach Geburt von Kindern berichtet, die nach ICSI empfangen wurden. Gesundheitliche Störungen und Mißbildungen wurden bei diesen Kindern, ähnlich wie in vorausgegangen Untersuchungen, nicht häufiger gefunden als nach reinem IVF oder Spontankonzeption. Auffallend war ein mentaler Entwicklungsrückstand bezüglich mentaler Fähigkeiten wie Gedächtnisleistung, problemlösendem Denken und Sprachvermögen („mental development index“, MDI) der nach ICSI geborenen Kinder (MDI von 95,9 gegenüber 101,0 und 101,7 nach IVF bzw. Spontankonzeption). Von einer Reduzierung des MDI waren jedoch nur die Knaben und nicht die Mädchen betroffen. Dies spricht gegen eine kausale Beziehung zwischen reduziertem MDI und der ICSI-Methode als solcher. Vielmehr deutet dies darauf hin, daß dem Y-Chromosom bei der Vererbung mentaler Fähigkeiten eine gewisse Bedeutung zukommt. Es war nicht untersucht worden, bei welchen und wieviel Vätern die andrologische Subfertilität möglicherweise genetisch verankert oder erworben war. Darüber hinaus läßt der MDI im Alter von einem Jahr angesichts der Plastizität zerebraler Funktionen keine Prognose über den MDI in späteren Lebensjahren zu. Auch das leicht vermehrte Auftreten von genitalen Mißbildungen bei Knaben läßt sich nicht auf die ICSI-Methode als solche sondern auf das genetische material der Väter zurückführen.

Auch nach Kryokonservierung von Embryonen oder Eizellen im PN-Stadium ließen sich keine erhöhten Mißbildungsraten bei den Neugeborenen gegenüber solchen nach Spontankonzeption nachweisen.

Nach Eintritt einer Schwangerschaft sollte grundsätzlich eine sorgfältige Ultraschallkontrolle erfolgen. Eine chromosomale Untersuchung des Kindes aus Fruchtwasserzellen ist nicht zwingend erforderlich, die Indikation dazu kann jedoch großzügig gestellt werden. Selbstverständlich gilt die Altersindikation zur Amniocentese genauso wie nach Spontankonzeption.

10 Möglichkeiten der weiteren Verbesserung der Resultate

Bei Frauen mit einer guten ovariellen Antwort auf die Gonadotropinstimulation und unter einem Alter von 35 Jahren liegt bei Transfer von 3 Embryonen die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in einem ICSI-Zyklus bei 43% (Abb. 17). Auch bei einer IVF-Behandlung ist bei diesen Frauen mit einer ebenso hohen Schwangerschaftswahrscheinlichkeit zu rechnen, wenn beim Partner eine Normozoospermie mit guter 24-Stunden-Beweglichkeit vorliegt. Dies bedeutet, daß unter solchen optimalen Bedingungen die Implantations- bzw. Schwangerschaftswahrscheinlichkeit pro transferiertem Embryo bei 13-15% liegt. Obwohl dies, verglichen mit den Resultaten zu Beginn der Ära der extrakorporalen Befruchtung, hervorragende Ergebnisse sind, muß bedacht werden, daß die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in einem Spontanzyklus mit Monoovulation bei einem reproduktionsmedizinisch gesunden und jungen Paar mit Verkehr zum Zeitpunkt des Konzeptionsoptimums bei etwa 30% und damit, bezogen auf einen Embryo, doppelt so hoch

liegt. Wenn die Resultate der künstlichen Befruchtung weiter verbessert werden sollen, so muß versucht werden, die natürlichen Verhältnisse noch mehr als bisher nachzuahmen.

10.1 Blastozystentransfer:

(siehe auch "kleine" Broschüre)

Nach der Befruchtung der Eizelle verbleibt der Embryo bis zum Morulastadium im Eileiter und erreicht im frühen Blastozystenstadium um den 6 Tage nach dem Eisprung die Gebärmutterhöhle. Nach dem etwa 3 Tage später stattfindenden Schlüpfen des Embryos aus der Zona pellucida beginnt der Prozeß der Implantation. Spätestens am 12. Tag nach der Ovulation hat der Trophoblast das mütterliche Gefäßsystem im Endometrium eröffnet, erkennbar an dem beginnenden Anstieg von HCG im Blut.

Wenn diese natürlichen Verhältnisse im Rahmen der künstlichen Befruchtung nachgeahmt werden sollen, dann sollte der Embryotransfer entweder früh in den Eileiter (TET) oder, erst in einem späteren Stadium, dem Blastozystenstadium, in den Uterus erfolgen.

Der tubare Embryotransfer (TET) ist nur bei intakten Eileitern möglich. Eine ausreichende Anzahl von Vergleichsuntersuchungen zwischen TET und uterinem ET am 2. Tag nach der Follikelpunktion liegt nicht vor, so daß die generelle Empfehlung des außerdem technisch aufwendigeren TET bei intakten Tuben nicht gegeben werden kann.

Mit der Entwicklung verbesserter Kulturmedien ist es gelungen, Embryonen bis in das Blastocystenstadium in vitro zu kultivieren und dann erst zu transferieren. Die bisher vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer, pro transferiertem Embryo und auch pro Zyklus gesteigert werden kann.

In den Ländern, in denen diese Untersuchungen gemacht wurden (z.B. Holland, Australien), ist es möglich, mehr als drei Embryonen entstehen zu lassen und diejenigen, die nicht transferiert werden und bis zum Blastocystenstadium nicht degeneriert waren und nach embryologischen Kriterien weitere normale Entwicklungspotenz aufwiesen, zu kryokonservieren. Immerhin gehen 50% der Embryonen bis zur Blastocystenkultur verloren. Dies entspricht der normalen Rate chromosomal fehlgebildeter menschlicher Eizellen und wohl auch der Rate des Absterbens von spontan entstandenen Embryonen. Mit dem Absterben von etwa 50% der Embryonen in der Kultur bis zum Blastocystenstadium wird somit nur sichtbar, was unter normalen Verhältnissen mit nicht vitalen Embryonen in den Eileitern bzw der Gebärmutter vor der Implantation auf natürliche Weise geschieht. Der Transfer von intakten Embryonen im Blastocystenstadium erfolgt somit nach der natürlichen Aussonderung nicht entwicklungsfähiger Embryonen. Aus diesem Grund resultiert eine hohe Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer und auch transferiertem Embryo. Dies ermöglicht den Transfer von einem bzw. maximal zwei Embryonen mit Wahrung einer hohen Schwangerschaftsrate und gleichzeitig nahezu sicherem Ausschluß einer Drillingsgravidität.

Bei der Embryokultur bis ins Blastocystenstadium können jedoch auch sämtliche Embryonen in der Entwicklung zurückbleiben. Dies ist mit fortschreitendem Alter häufiger zu erwarten und entspricht der Beobachtung, daß bei gleichbleibender Fertilisationsrate (Abb. 14) die Implantationsrate mit dem Alter rasch abnimmt (Abb. 15). Das PN-Scoring hat diese Möglichkeit jedoch erheblich reduziert und somit die Ergebnisse verbessert.

10.2 Assisted Hatching (gefördertes Schlüpfen de Embryos):

Der frühe menschliche Embryo verbringt die ersten sechs bis sieben Tage seiner Entwicklung in einer Hohlkugel aus Glykoproteinen mit einem Durchmesser von etwa 120-150 µm Durchmesser und einer Wandstärke von etwa 10-20 µm, welche „Zona pellucida“ genannt wird. Durch die Expansion des Embryos im späten Blastozystenstadium und vermutlich auch

mit Hilfe lytischer Enzyme wird die Zona pellucida „gesprengt“. Es entsteht ein Spalt durch den der Embryo die Hülle verlassen kann um sich bald danach in die Gebärmutterschleimhaut einnisten zu können. Dieser natürliche Vorgang des „Ausschlüpfens“ (engl. hatching) kann unter bestimmten Voraussetzungen gestört sein, so daß ein eigentlich entwicklungsfähiger Embryo sich nicht implantieren kann und zugrunde geht.

Bei älteren Patientinnen und bei Patientinnen mit erhöhten FSH-Werten (> 10 IU/l) kommt es möglicherweise zu einer Verhärtung der Zona pellucida, welche das hatching erschwert. Auch gibt es Patientinnen, deren Eizellen stets eine deutlich verdickte Zona pellucida (>20 µm) haben, was möglicherweise das hatching erschwert. Auch für Patientinnen, bei denen es auch nach wiederholtem Transfer intakter Embryonen nicht zur Implantation kam, wird ein gestörtes Hatching diskutiert. Das erschwerte hatching in diesen besonderen Fällen kann zu einem reduzierten Implantations-vermögen führen.

Im Rahmen der assistierten Reproduktion wurden Methoden des assisted hatching entwickelt, welche das Ausschlüpfen der Embryonen in den oben genannten Problemfällen erleichtern sollen. Hierbei wird mit mechanischen oder chemischen Mitteln oder mittels Laserstrahlung eine Öffnung in die Zona pellucida gesetzt, durch welche die Blastozyste ausschlüpfen kann. Bei der mechanischen Methode wird die Zona pellucida mit einer feinen Glasnadel aufgeritzt. Bei der chemischen Methode, auch Zona drilling genannt, wird mit einer feinen Glaskapillare eine saure Tyrodelösung auf die Zona pellucida geblasen, wodurch diese örtlich begrenzt aufgelöst wird. Ein geübter Laborant kann auf diese Weise einen Schlitz in die Zona pellucida präparieren. Sowohl die mechanische als auch die chemische Methode erfordern viel Geschick und Übung vom Laboranten. Es werden spezielle Halte- und Arbeitskapillaren benötigt.

Die neuere Methode des assisted hatching mittels eines Diodenlasers ermöglicht die kontaktfreie, zielgenaue Bearbeitung der Zona pellucida. Die Fokussierung des Laserstrahls (1480 nm) erfolgt über die Optik des im reproduktionsmedizinischen Labor gebräuchlichen Invertmikroskopes. Durch einen kurzen Laserpuls wird an der fokussierten Stelle ein Loch in die Zona pellucida gebrannt, wobei die Dauer des Pulses reproduzierbar den Durchmesser der Öffnung bestimmt. Es sind keine weiteren Hilfsmittel – etwa zum Festhalten des Embryos – nötig.

Die kontaktfreie Lasermethode ist die derzeit effektivste und sicherste Methode des assisted hatching. Zur Zeit läuft zu dieser Methode eine Multicenterstudie an verschiedenen europäischen IVF-Zentren. Vorläufige Ergebnisse dieser Studie zeigen einen signifikanten Anstieg der Schwangerschaftsrate in den eingangs aufgeführten Problemgruppen. Nur in diesen Fällen ist der Einsatz des assisted hatching sinnvoll.

Poolkörperchenanalyse und Präimplantationsdiagnostik (s. „kleine“ Broschüre)

11 Komplikationsmöglichkeiten

Die Behandlung umfaßt, wie bei allen medizinischen Eingriffen, eine Serie von Einzelmaßnahmen, die alle ein grundsätzliches, allerdings unserer Erfahrung nach nicht nur vertretbares, sondern ein ausgesprochen geringes Risiko bergen.

11.1 Zystenbildung:

Die ovarielle Stimulation hat das Wachstum von mehreren Follikeln zum Ziel. Es ist somit eine vorübergehende *Zystenbildung* an den Eierstöcken unter dieser Behandlung unvermeidbar. Diese Zysten bilden sich jedoch in der Regel spontan zurück. Die Zystenbildung wird als Ziehen und Druck im Unterleib empfunden. Das ist völlig normal. Das Ovar hat normalerweise die Größe einer Walnuß; ausgereifte Follikel erreichen einen Durchmesser von etwa 20-25 mm. Es ist somit gut vorstellbar, auf welche Größe die Eierstöcke anschwellen, wenn sich in ihnen jeweils fünf oder mehr Follikel befinden. Diese unvermeidbaren Anschwellungen des Eierstocks sind noch keine Überstimulationen. Auf jeden Fall sollten Sie ab der späten Stimulationsphase keinen Sport ausüben, der mit abrupten Bewegungen (Tanzen, Tennis, Aerobic etc.) verbunden ist. Es könnte dann zu einer sog. Stieldrehung des Eierstocks kommen.

11.2 Überstimulation:

Gelegentlich kommt es zu einer *Überstimulation*, von der allerdings besonders Frauen betroffen sein können, die einen erhöhten Androgenspiegel im Blut aufweisen. Es gibt verschiedene Schweregrade der Überstimulation. Schwere Überstimulationen erfordern eine stationäre Überwachung bzw. Behandlung. Eine Überstimulation kann grundsätzlich erst nach der Gabe von HCG eintreten. Wenn eine schwere Überstimulation zu erwarten ist, kann daher die Gabe von HCG zurückgehalten werden, was allerdings den Abbruch des Behandlungszyklus bedeutet.

Wird die Bedrohlichkeit einer Überstimulation erst nach der Eizellgewinnung und vor dem Transfer manifest, so kann auf den Embryotransfer verzichtet werden. Entweder werden bereits die Eizellen im PN-Stadium oder die Embryonen („Not“-Kryokonservierung von Embryonen) kryokonserviert und später in einem „Kryozyklus“ übertragen werden. Bei diesem Vorgehen klingt die Überstimulation rascher ab als nach Eintritt einer Schwangerschaft.

Wir führen grundsätzlich etwa eine Woche nach Punktion und Transfer eine klinische und vaginalsonographische Kontrolluntersuchung auf das Vorliegen eines Überstimulationssyndroms vor. Von dem Befund wird u.a. abhängig gemacht, ob während der Wartephase (s.o) eine weitere HCG-Gabe zur Unterstützung der Gelbkörper erfolgt.

Zweifelsohne ist das Überstimulationssyndrom die schwerste therapiebedingte Komplikation. Die Überwachung und Behandlung erfolgt im Klinikum Darmstadt oder in einer von uns empfohlenen Klinik in Ihrer Nachbarschaft..

Während der Behandlung können Sie hierzu selbstverständlich Fragen stellen, und Sie werden entsprechend Ihrer individuellen Situation beraten.

Als invasive Maßnahme birgt die *Follikelpunktion* Risiken wie Blutungen, Infektionen und Verletzungen der Organe des unteren Bauchraumes in sich. Das Risiko ist jedoch gering. Da die Follikelpunktion unter Ultraschallsicht erfolgt und somit die Lage der Punktionsnadel exakt überprüft werden kann, sind die o. gen. Komplikationen weitestgehend vermeidbar.

12 Kontinuierliche Qualitätskontrolle

Gute Follikelreifung, Gewinnung einer ausreichenden Anzahl von Eizellen und deren Fertilisation mit anschließendem Embryotransfer von Embryonen sind unabdingbare Voraussetzungen für eine erfolgreiche Therapie. Das Eintreten einer Schwangerschaft ist damit allerdings noch keineswegs gesichert. Wie bereits oben ausgeführt schwankt die Schwangerschaftsrate je nach Alter der Patientin zwischen ca. 20 und 40%. Das Fehlschlagen der Therapie in Höhe von 60 - 80% pro Behandlungszyklus beruht im wesentlichen auf einer reduzierten Qualität der Eizellen oder auf „chromosomalen Irrtümern“ bei der Vereinigung von Ei- und Samenzellen, so daß zur Weiterentwicklung und Einnistung nicht befähigte Embryonen entstehen.

Aber auch die Inkubationsbedingungen, d.h. die Bedingungen im Brutschrank können den Erfolg der Behandlung entscheidend beeinflussen. Aus Zellkulturen ist bekannt, daß einem Inkubationsmedium zugesetzte Noxen (Schadstoffe) sich nicht sofort, sondern erst nach mehreren Zellteilungsschritten durch Untergang der Zellen bemerkbar machen können. Auf die Embryokultur übertragen bedeutet dies, daß eine normale Fertilisationsrate nicht das Vorliegen schadhafter Einflüsse im Inkubationssystem ausschließt, welche die weitere Entwicklung stören könnten. Daraus folgt, daß erst die erzielte Schwangerschaftsrate der definitive Parameter für die Qualitätskontrolle ist.

In unserer Arbeitsgruppe ist daher die „kontinuierliche Qualitätskontrolle“ eingeführt worden. Bei einem definierten Kontrollkollektiv (Alter der Patientin bis zu 31 Jahre; Transfer von 3 Embryonen) muß eine Schwangerschaftsrate von ca. 40% pro Behandlungszyklus erreicht werden (Abb. 12). Wenn dies der Fall ist, dann sind Mißerfolge in der Behandlung nicht auf die Methode, sondern auf individuelle Faktoren zurückzuführen. Sinkt im Kontrollkollektiv die Schwangerschaftsrate ab, so müssen sofort alle möglichen Faktoren, insbesondere die Inkubationsbedingungen überprüft werden. Ein solche kontinuierliche

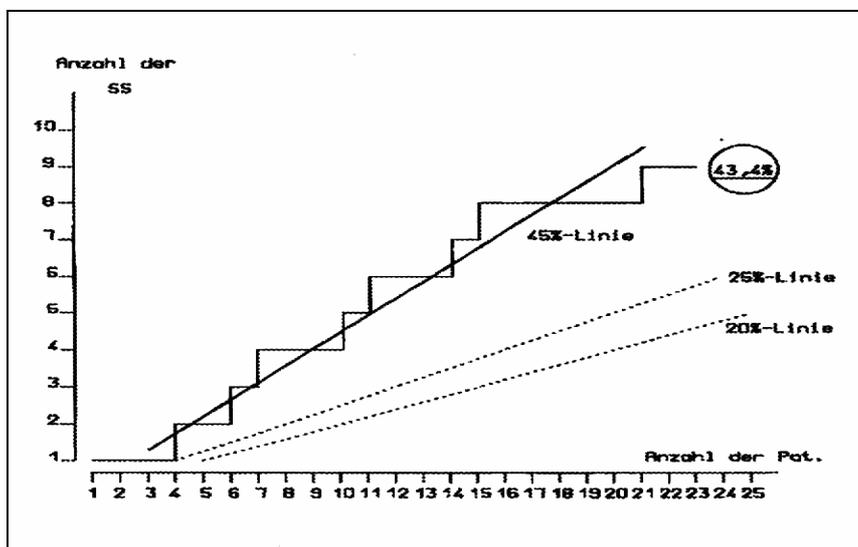


Abb. 19 Kontinuierliche Qualitätskontrolle im IVF-Programm (Beispiel aus dem Herbst 1992). Nach Transfer von 1-3 Embryonen bei Patientinnen aller Altersklasse wurde eine mittlere Schwangerschaftsrate von 19% erzielt (20%-Linie). Wenn jedesmal 3 Embryonen transferiert werden konnten erhöhte sich die mittlere Schwangerschaftsrate auf 27,5% (25%-Linie). Im Kontrollkollektiv (Transfer von 3 Embryonen bei Patientinnen bis zu einem Alter von 31 Jahren) wurde eine mittlere Schwangerschaftsrate von 43% erzielt.

Qualitätskontrolle setzt selbstverständlich eine hohe Fallzahl von Behandlungen in der Zeiteinheit voraus.

13 Das Problem mit der Berufstätigkeit

Fast alle Frauen mit Kinderwunsch sind berufstätig, so daß das häufige Aufsuchen des Behandlungszentrums zweifelsohne Probleme schafft. Es wird daher versucht, Ihre Besuche bei uns auf das notwendige Minimum zu reduzieren.

Beim „Erstgespräch“ oder bei einer späteren Untersuchung ist die einzuschlagende Therapie mit Ihnen besprochen worden. Dabei ist Ihnen u.a. diese Broschüre ausgehändigt worden. Ihr nächster Termin dient zur hypophysären Blockade, wenn diese nicht bereits schon beim Erstgespräch erfolgt ist. Wenn an diesem Tag sonographisch ein unauffälliger Befund erhoben wird (sicher 2. Zyklushälfte, d.h. Eisprung war bereits erfolgt; keine Ovarialcysten), so erhalten Sie einen kompletten Therapieplan und brauchen erstmalig wieder am 8. oder 10. Stimulationstag die Sprechstunde aufzusuchen.

Bei typischem Verlauf der Stimulation kann Ihnen an diesem Tag oder spätestens am 10 ST (Freitag) der Tag und Zeitpunkt der HCG/Ovitrelle-Gabe und der zwangsläufig 36 Stunden später erfolgenden Follikelpunktion mitgeteilt werden. Die Kenntnis dieses Tages ist auch für die Planung Ihres Mannes wichtig. Bei der ambulanten Punktion erscheinen Sie nüchtern am Morgen zu einer vorgegebenen Zeit in der Praxis. Sie müssen sich abholen lassen! Der Embryotransfer erfolgt in der Regel mittags oder am frühen Nachmittag. Durch exakte Terminvergabe vermeiden wir unnötige Wartezeiten für Sie.

Während der Expektationsphase suchen Sie unsere Sprechstunde etwa eine Woche (an Tag P+8) nach der Punktion auf. Dieser Besuch dient der wichtigen Kontrolle auf das Vorhandensein eines Überstimulationssyndroms. An diesem Tag erfolgt eine weitere HCG-Gabe zur Unterstützung der Gelbkörper. Am 13. Tag nach der Punktion werden in unserer Sprechstunde eine Blutentnahme als Schwangerschaftstest und am 15. Tag nach der Punktion zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt.

An diesem Tag werden auch die weiteren Planungen für die Eventualfälle einer bestehenden Schwangerschaft oder eines Mißerfolges dieses Behandlungszyklus besprochen (z.B. Pause; neuer Start; Kryozyklus).

Markieren Sie diese Tage in Ihrer Therapieübersicht. Dies verschafft Ihnen einen raschen Überblick über Ihre zeitliche Belastung während der Therapie.

14 Kooperation mit Praxen, anderen Kliniken und Instituten

Patientinnen kommen der Regel aus einem weiteren Umkreis in ein reproduktionsmedizinisches Zentrum. Außerdem sind sie meist berufstätig. Daraus ergibt sich zwingend die Notwendigkeit einer Kooperation mit niedergelassenen Kollegen/innen und deren *Praxen*. Injektionen und Blutentnahmen können dort vorgenommen werden und eventuell weitere Kontrolluntersuchungen, die über die zwingend in unserer Klinik vorzunehmenden hinausgehen. Bei Beschwerden, die infolge einer vorübergehenden Cystenbildung oder einer leichten bis mittleren Überstimulation auftreten, kann eine Betreuung durchaus bei dem niedergelassenen Frauenarzt/ärztin erfolgen. Es besteht in der Regel ohnehin seit mehreren Jahren ein enger kooperativer Kontakt zwischen den niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen und dem jeweiligen reproduktionsmedizinischen Zentrum.

Im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung ist diese externe Betreuung allerdings abrechnungstechnisch problematisch, da sämtliche Maßnahmen während eines Zyklus mit künstlicher Befruchtung durch eine Komplexziffer abgegolten sind. Externe Maßnahmen innerhalb eines Zyklus sind daher vom mitbehandelnden Kollegen nicht zusätzlich abrechenbar.

Bevor Sie in ein Zentrum überwiesen wurden, haben Sie das Problem Ihres bisher unerfüllten Kinderwunsches sicherlich mit Ihrem Arzt/Ärztin bereits ausführlich erörtert. Wahrscheinlich ist schon die eine oder andere Behandlung durchgeführt worden sowie ein Beratungsgespräch über die weiteren Behandlungsmöglichkeiten. Die gesetzlichen Krankenkassen fordern über ein solches Gespräch eine *Bescheinigung*, die der beratende Kollege/in Ihnen ausstellen muß und zu den Behandlungsunterlagen kommt.

Im Falle einer *Azoospermie*, ist eine Zusammenarbeit mit einer *Urologischen Klinik / Praxis* zur Gewinnung von Spermatozoen durch MESA oder TESE erforderlich.

Bei Vorliegen einer *Azoospermie* wird eine prätherapeutische *humangenetische Untersuchung* und Beratung empfohlen. Zu diesem Zweck erfolgt eine Überweisung in ein humangenetisches Institut oder eine entsprechende Praxis in Ihrer Nähe.

Bei einem OAT-Syndrom ist vor Beginn einer ICSI-Therapie eine humangenetische Untersuchung nicht notwendig. Eine Beratung hinsichtlich möglicher genetischer Risiken wird jedoch empfohlen (DER FRAUENARZT, 26. Jahrgang Juni 1995; siehe auch genetisches Risiko; dort auch pränatale Chromosomenanalyse).

15 Gesellschaftliche und rechtlich-ethische Aspekte

Es ist das grundgesetzlich verbriefte Recht eines Paares, sich durch Kinder fortzupflanzen. Kinderwunsch bedarf daher keiner Begründung. Die Möglichkeit der Fortpflanzung setzt entsprechend funktionsfähige Organe und Körperfunktionen voraus. Sterilität beruht in der Regel auf einem Organdefekt oder einer gestörten Funktion und ist daher - nach der Definition der WHO für Gesundheit - als Erkrankung aufzufassen. Sterilitätstherapie ist infolge dessen Heilbehandlung, auch wenn es sich häufig nur um eine temporäre Überwindung einer dauerhaften Organerkrankung (z.B. IVF bei verschlossenen Eileitern) (BGH-Urteil vom 17.12.1986) handelt.

Die Sterilitätsbehandlung als Heilbehandlung, also auch IVF(ICSI)-ET, ist daher medizinisch-ethisch zu betrachten wie jede andere Heilbehandlung auch.

Anders als in anderen europäischen und außereuropäischen Ländern ist die Diskussion um die künstliche Befruchtung in Deutschland lange Zeit irrational und ideologisch befrachtet geführt worden. Selbst überregionale, sonst seriöse Tageszeitungen haben durch ihre Beiträge die öffentliche Akzeptanz der neuen Behandlungsmethoden behindert. Für die Verleihung des „König-Feisal-Preises“ an Professor Edwards wegen seiner Verdienste um die Entwicklung der Methode hatte eine zur FAZ gehörende, mittlerweile eingestellte Ärztezeitung nur einen mokanten Kommentar übrig. In einer Feuilleton-Glosse der FAZ wurde das positive Berichten über die Erfolge der Reproduktionsmedizin in englischen Tageszeitungen als Skandal bezeichnet. Hintergrund dieser Haltung ist einerseits eine ambivalente Haltung zum Kinderwunsch und zur Reproduktion schlechthin, sowie die irriige Auffassung, daß unerfüllter Kinderwunsch in erster Linie ein psychologisches Problem und Sterilität weitestgehend eine psychosomatische Erkrankung sei. Im Lichte dieses Verständnisses von Kinderwunsch und Sterilität mußte eine so medizinisch-wissenschaftlich orientierte und technisch Mittel in

Anspruch nehmende Behandlung wie die assistierte Reproduktion als unangemessen, als aggressiv und geradezu als abartig erscheinen. Daß die künstliche Befruchtung für Frauen z.B. mit Verlust der Eileiter durch Eileiterschwangerschaften ein Segen bedeutete, kam den Gegnern dieser neuen Behandlungsformen nicht in den Sinn. Solchen Frauen wurde ein „man muß auch verzichten können“ entgegengehalten, wobei aus philosophischer und intellektueller Unfähigkeit unterlassen wurde mitzuteilen, zu wessen Gunsten eigentlich Verzicht auf eigene Kinder geübt werden sollte. Als letztes, hilfloses Argument wurde schließlich der Hinweis bemüht, daß der Mensch nicht alles dürfe, was er könne. Dabei wurde übersehen, daß in allen zivilisierten Gesellschaften Gesetz, Recht und Ordnung in allen Lebenslagen gerade dieser banalen Einsicht dienen.

Zwischenzeitlich wird die assistierte Reproduktion weitgehend akzeptiert, nicht nur durch die normative Kraft des Faktischen und nicht nur, weil immer mehr Menschen sie dankbar in Anspruch nehmen sondern auch durch einen allmählichen gesellschaftlichen Paradigmenwechsel im Laufe der letzten Jahre, der einen langsamen Pendelausschlag von der mehr subjektivistischen Betroffenheitskultur zur einer mehr disziplinierten Wissenskultur bewirkt. Hinzu kommt die Erkenntnis, daß der Mensch im Ökosystem nicht nur Täter sondern bis in seine Fähigkeit zur Reproduktion hin Opfer seiner von ihm verursachten Umweltschäden zu werden droht. Dies führt dazu, daß die Reproduktionsbiologie und Reproduktionsmedizin von existentieller Bedeutung zu werden beginnt, da nur sie helfen kann, diese Gefährdungen zu erkennen und Wege für ihre Beseitigung aufzuzeigen. Da die Reproduktion beeinträchtigende Noxen als endokrine Disruptoren auch andere hormonell gesteuerte Organe betreffen können, ist die Reproduktionsmedizin interdisziplinär an der Aufklärung der Gründe für die Zunahme auch anderer Krankheitsbilder beteiligt. Darüber hinaus wird zunehmend anerkannt, daß sich die Reproduktionsmedizin nicht nur der von ihr entwickelten Methoden der assistierten Reproduktion bedient sondern auch daran arbeitet, die Ursachen von Sterilität zu erforschen, um letztlich mehr kausal handeln zu können.

Durch die moderne Reproduktionstechnologie hat allerdings der Mensch Zugang zu Zellen der Keimbahn, also zum Erbgut des Menschen. Um in diesem extrem sensiblen Bereich Mißbrauch zu verhindern, ist in Deutschland 1991 das Embryonenschutzgesetz (EschG) (s. Anhang) verabschiedet worden, das teilweise strenger als im westlichen Ausland reproduktionsmedizinische Maßnahmen einer strikten Regelung unterwirft.

Bei Sexualität und Fortpflanzung, die mit starken zwischenmenschlichen, emotionalen und seelischen Qualitäten verbunden sind, greifen Störungen möglicherweise stärker in die eigene Person ein als andere Funktions- und Gesundheitsstörungen, die daher mit größerer Distanz und rationaler betrachtet werden können. Auch wenn die medizinische Hilfe nur zeitlich begrenzt und mit definiertem Ziel in Anspruch genommen wird, so bleibt dies häufig nicht ohne Einfluß auf das Lebensgefühl auch außerhalb der eigentlichen Therapie, denn Sexualität und Fortpflanzung werden vom Menschen besonders stark als Bereich eigener Autonomie betrachtet. Es ist daher oftmals ein schwerer Schritt mit erheblichen Hürden, in diesem intimen Lebensbereich auf Autonomie, Spontaneität und „Natürlichkeit“ verzichten und Rat und Hilfe Dritter, nämlich medizinische Hilfe, in Anspruch nehmen zu müssen. Letztlich steht das Paar vor der eigenen, von anderen nicht abnehmbaren, abwägenden und rationalen Entscheidung, ärztliche Hilfe für die Erfüllung des Kinderwunsches in Anspruch nehmen zu wollen oder nicht.

Die notwendige Befähigung zur rationalen Entscheidung für oder gegen die Inanspruchnahme von Methoden der assistierten Reproduktion und zur Bewältigung oder zumindest Eingrenzung der o. g. Problematik wird am ehesten durch eine sachliche und kompetente Analyse der bestehenden Situation und eine darauf aufbauende Beratung hinsichtlich der

adäquaten therapeutischen Maßnahmen gefördert. Ohne Zweifel können auch Gespräche mit anderen Menschen hilfreich sein. Die gesetzliche Regelung, wie oben bereits erwähnt, sieht vor, daß Sie zusätzlich zu unserer ausführlichen Beratung auch durch Ihren Arzt/Ärztin über alle Aspekte der künstlichen Befruchtung - allerdings unter mehr generellen Gesichtspunkten - umfassend informiert werden. Hierzu gehört auch, Ihnen aufzuzeigen und mit Ihnen zu erörtern, daß auch ohne eigene Kinder ein erfülltes Leben möglich ist. Wenn Sie auch mit begründeter Hoffnung und Optimismus unsere Hilfe in Anspruch nehmen, so sollten Sie letztere Möglichkeit und gegebenenfalls Zwangsläufigkeit grundsätzlich bedenken.

16 Kosten

Die Kosten für die Leistungen der assistierten Reproduktion (IVF/ET) werden von den Privatversicherungen (BGH-Urteil vom 17.12.1986; AZ: IV a ZR 78/85) nach den Richtlinien der GOÄ übernommen. Dies gilt in Analogie auch für die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), wenn nur dadurch eine andrologische Subfertilität/Sterilität überwunden werden kann.

Die gesetzlichen Krankenkassen (GKV) übernehmen die Kosten von IVF und IVF-ICSI seit dem 1.1.2004 nur noch zur Hälfte (Gesundheitssystem-Modernisierungsgesetz; GmG). Dies betrifft auch die Medikamente. Die hälftigen Kosten werden über die Chipkarte oder den Überweisungsschein der Ehefrau abgerechnet. Die anderer Hälfte wird in Rechnung gestellt. Die Kosten für die Arzneimittel müssen beim Apotheker (ähnlich wie bei einem Privatrezept) hälftig bezahlt werden. Altersbegrenzung (s. Bedeutung des Alters).

Auch von den Beihilfestellen und der Postbeamtenkrankenkasse werden reproduktionsmedizinische Leistungen nur noch hälftig getragen.

Bei Mischversicherung (er oder sie privat bzw. gesetzlich versichert) müssen die spezifischen Umstände berücksichtigt und Kostenübernahmeanträge an die Kassen bzw. Versicherungen gestellt werden.

Bei Privatversicherungen gilt das „Verursacherprinzip“. Besteht auf Grund einer Samenschwäche Kinderlosigkeit, dann hat bei privatversichertem Ehemann seine Versicherung die Kosten für die Gesamtbehandlung zu übernehmen – auch wenn die Ehefrau gesetzlich versichert ist.

17 Anhang

17.1 Kurzfassung eines Behandlungszyklus

17.2 IVF-Zyklusmonitoring

ca. Tag 20 des Vorzyklus:	Decapeptyl-Gyn, Therapieplan, Rezept
Mittwoch nach Regelblutung: (mind. 3. Tag der Regel!)	Start HMG-Injektionen (=„1. Spritzen-Tag“)
Freitag = 3. Spritzen-Tag:	Blutentnahme
Montag = 6. Spritzen-Tag:	Blutentnahme
Mittwoch = 8. Spritzen-Tag:	Blutentnahme; evtl Ultraschallkontrolle
Freitag = 10.Spritzentag: (= 8., 9. o. 10. Spritzen-Tag)	ULTRASCHALL , Blutentnahme, weitere Terminplanung mit Arzt, Empfang Sperma-Becher (für Tag der Punktion)
einige Tage später (nach Anordnung des Arztes)	Abends HCG (Ovitrelle)-Auslösung (nach Anordnung)
2. Tag nach HCG-Auslösung: (morgens)	FOLLIKELPUNKTION (morgens Aufnahme eine Stunde vor Punktion ca. gleichzeitig: Sperma-Gewinnung zu Hause , Abgabe im IVF-Labor
Nach der Punktion	Information über Punktionsergebnis durch Biologe, weitere Terminvereinbarung
5 Tage nach Punktion:	EMBRYO-TRANSFER (ET)
ab 1. Tag nach Punktion	Utrogest-Vaginaltabletten (nach Plan)
8. Tag nach Punktion: (P+8)	Ultraschallkontrolle und HCG-Injektion
13. Tag nach Punktion: (P+13)	Blutentnahme für HCG
15. Tag nach Punktion: (P+15)	Blutentnahme für HCG sowie Ultraschall. Besprechung des weiteren Vorgehens.
Telef. Auskunft für HCG-Wert	ab 13:00; Tel.-Nr. 06151-500980

17.3 Embryonenschutzgesetz

**Gesetz
Zum Schutz von Embryonen
(Embryonenschutzgesetz – EschG)**

§ 1**Mißbräuchliche Anwendung von Fortpflanzungstechniken**

(1) Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer

1. auf eine Frau eine fremde unbefruchtete Eizelle überträgt,
2. es unternimmt, eine Eizelle zu einem anderen Zweck künstlich zu befruchten, als eine Schwangerschaft der Frau herbeizuführen, von der die Eizelle stammt,
3. es unternimmt, innerhalb eines Zyklus mehr als drei Embryonen auf eine Frau zu übertragen,
4. es unternimmt, durch intratubaren Gametentransfer innerhalb eines Zyklus mehr als drei Eizellen zu befruchten,
5. es unternimmt, mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen,
6. einer Frau einen Embryo vor Abschluß seiner Einnistung in der Gebärmutter entnimmt, um diesen auf eine andere Frau zu übertragen oder ihn für einen nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck zu verwenden, oder
7. es unternimmt, bei einer Frau, welche bereit ist, ihr Kind nach der Geburt Dritten auf Dauer zu überlassen (Ersatzmutter), eine künstliche Befruchtung durchzuführen oder auf sie einen menschlichen Embryo zu übertragen.

(2) Ebenso wird bestraft, wer

1. künstlich bewirkt, daß eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle eindringt, oder
2. eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle künstlich verbringt,

ohne eine Schwangerschaft der Frau herbeiführen zu wollen, von der die Eizelle stammt.

(3) Nicht bestraft werden

1. in den Fällen des Absatzes 1 Nr. 1, 2 und 6 die Frau, von der die Eizelle oder der Embryo stammt, sowie die Frau, auf die die Eizelle übertragen wird oder der Embryo übertragen werden soll, und
2. in den Fällen des Absatzes 1 Nr. 7 die Ersatzmutter sowie die Person, die das Kind auf Dauer bei sich aufnehmen will.

(4) In den Fällen des Absatzes 1 Nr. 6 und des Absatzes 2 ist der Versuch strafbar.

§ 2

Mißbräuchliche Verwendung menschlicher Embryonen

- (1) Wer einen extrakorporal erzeugten oder einer Frau vor Abschluß seiner Einnistung in der Gebärmutter entnommenen menschlichen Embryo veräußert oder zu einem nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck abgibt, erwirbt oder verwendet, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.
- (2) Ebenso wird bestraft, wer zu einem anderen Zweck als der Herbeiführung einer Schwangerschaft bewirkt, daß sich ein menschlicher Embryo extrakorporal weiterentwickelt.
- (3) Der Versuch ist strafbar.

§ 3

Verbotene Geschlechtswahl

Wer es unternimmt, eine menschliche Eizelle mit einer Samenzelle künstlich zu befruchten, die nach dem in ihr enthaltenen Geschlechtschromosom ausgewählt worden ist, wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft. Dies gilt nicht, wenn die Auswahl der Samenzelle durch einen Arzt dazu dient, das Kind vor der Erkrankung an einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne oder einer ähnlich schwerwiegenden geschlechtsgebundenen Erbkrankheit zu bewahren, und die dem Kind drohende Erkrankung von der nach Landesrecht zuständigen Stelle als entsprechend schwerwiegend anerkannt worden ist.

§ 4

Eigenmächtige Befruchtung, eigenmächtige Embryoübertragung und künstliche Befruchtung nach dem Tode

- (1) Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer
 1. es unternimmt, eine Eizelle künstlich zu befruchten, ohne daß die Frau, deren Eizelle befruchtet wird, und der Mann, dessen Samenzelle für die Befruchtung verwendet wird, eingewilligt haben,
 2. es unternimmt, auf eine Frau ohne deren Einwilligung einen Embryo zu übertragen, oder
 3. wissentlich eine Eizelle mit dem Samen eines Mannes nach dessen Tode künstlich befruchtet.
- (2) Nicht bestraft wird im Fall des Absatzes 1 Nr. 3 die Frau, bei der die künstliche Befruchtung vorgenommen wird.

§ 5

Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen

- (1) Wer die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich verändert, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.
- (2) Ebenso wird bestraft, wer eine menschliche Keimzelle mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung verwendet.
- (3) Der Versuch ist strafbar.
- (4) Absatz 1 findet keine Anwendung auf
 1. eine künstliche Veränderung der Erbinformation einer außerhalb des Körpers befindlichen Keimzelle, wenn ausgeschlossen ist, daß diese zur Befruchtung verwendet wird.
 2. eine künstliche Veränderung der Erbinformation einer sonstigen körpereigenen Keimbahnzelle, die einer toten Leibesfrucht, einem Menschen oder einem Verstorbenen entnommen worden ist, wenn ausgeschlossen ist, daß
 - a) diese auf einen Embryo, Foetus oder Menschen übertragen wird oder
 - b) aus ihr eine Keimzelle entsteht.
 sowie
 3. Impfungen, strahlen-, chemotherapeutische oder andere Behandlungen, mit denen eine Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen nicht beabsichtigt ist.

§ 6

Klonen

- (1) Wer künstlich bewirkt, daß ein menschlicher Embryo mit der gleichen Erbinformation wie ein anderer Embryo, ein Foetus, ein Mensch oder ein Verstorbener entsteht, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.
- (2) Ebenso wird bestraft, wer einen in Absatz 1 bezeichneten Embryo auf eine Frau überträgt.
- (3) Der Versuch ist strafbar.

§ 7

Chimären- und Hybridbildung

- (1) Wer es unternimmt,
 1. Embryonen mit unterschiedlichen Erbinformationen unter Verwendung mindestens eines menschlichen Embryos zu einem Zellverband zu vereinigen,

2. mit einem menschlichen Embryo eine Zelle zu verbinden, die eine andere Erbinformation als die Zellen des Embryos enthält und sich mit diesem weiter zu differenzieren vermag, oder
3. durch Befruchtung einer menschlichen Eizelle mit dem Samen eines Tieres oder durch Befruchtung einer tierischen Eizelle mit dem Samen eines Menschen einen differenzierungsfähigen Embryo zu erzeugen,

wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

(2) Ebenso wird bestraft, wer es unternimmt,

1. einen durch eine Handlung nach Absatz 1 entstandenen Embryo auf
 - a) eine Frau oder
 - b) ein Tier
 zu übertragen oder
2. einen menschlichen Embryo auf ein Tier zu übertragen.

§ 8

Begriffsbestimmung

- (1) Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.
- (2) In den ersten vierundzwanzig Stunden nach der Kernverschmelzung gilt die befruchtete menschliche Eizelle als entwicklungsfähig, es sei denn, daß schon vor Ablauf dieses Zeitraums festgestellt wird, daß sich diese nicht über das Einzellstadium hinaus zu entwickeln vermag.
- (3) Keimbahnzellen im Sinne dieses Gesetzes sind alle Zellen, die in einer Zell-Linie von der befruchteten Eizelle bis zu den Ei- und Samenzellen des aus ihr hervorgegangenen Menschen führen, ferner die Eizelle vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung.

§ 9

Arztvorbehalt

Nur ein Arzt darf vornehmen:

1. die künstliche Befruchtung,

2. die Übertragung eines menschlichen Embryos auf eine Frau,
3. die Konservierung eines menschlichen Embryos sowie einer menschlichen Eizelle, in die bereits eine menschliche Samenzelle eingedrungen oder künstlich eingebracht worden ist.

§ 10

Freiwillige Mitwirkung

Niemand ist verpflichtet, Maßnahmen der in § 9 bezeichneten Art vorzunehmen der an ihnen mitzuwirken.

§ 11

Verstoß gegen den Arztvorbehalt

(1) Wer, ohne Arzt zu sein,

1. entgegen § 9 Nr. 1 eine künstliche Befruchtung vornimmt oder
2. entgegen § 9 Nr. 2 einen menschlichen Embryo auf eine Frau überträgt,

wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft.

(2) Nicht bestraft werden im Fall des § 9 Nr. 1 die Frau, die eine künstliche Insemination bei sich vornimmt, und der Mann, dessen Samen zu einer künstlichen Insemination verwendet wird.

§ 12

Bußgeldvorschriften

(1) Ordnungswidrig handelt, wer, ohne Arzt zu sein, entgegen § 9 Nr. 3 einen menschlichen Embryo oder eine dort bezeichnete menschliche Eizelle konserviert.

(2) Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße bis zu fünftausend Deutsche Mark geahndet werden.

§ 13

Inkrafttreten

Dieses Gesetz tritt am 1. Januar 1991 in Kraft.

17.4 BGH-Urteil vom 17.12.1986 zur Kostenerstattung bei In-vitro-Fertilisation

BGH, Urteil v. 17.12.86 – IV a ZR 78/85
(Nürnberg)

Kostenerstattung bei In-vitro-Fertilisation

-
- (L) 1. Zum Eingriff der medizinisch notwendigen Heilbehandlung wegen Krankheit.
2. Zur Erstattungsfähigkeit der Kosten einer sogenannten homologen In-vitro-Fertilisation (extrakorporale Befruchtung) in der privaten Krankenversicherung.
- (S) Zum Sachverhalt: Die Parteien streiten darüber, ob der Bekl. Private Krankenversicherer der Kl. Die Kosten einer sogenannten homologen In-vitro-Fertilisation (extrakorporale Befruchtung) zu ersetzen hat. Die Kl. ist bei der Bekl. privat krankenversichert. Dem Versicherungsvertrag liegen die „Allgemeinen Tarifbedingungen der Bayerischen Beamtenkrankenkasse mit Krankenkasse bayerischer Erzieher“ (ATB) zugrunde. § 1 der Bedingungen lautet auszugsweise wie folgt:
- § 1. (1) Der Versicherer bietet Versicherungsschutz für Krankheiten, Unfälle und andere im Vertrag genannte Ereignisse. Er gewährt im Versicherungsfall
- a) In der Krankheitskostenversicherung Ersatz von Aufwendungen für Heilbehandlung und sonst vereinbarte Leistungen...
- (2) Versicherungsfall ist die medizinisch notwendige Heilbehandlung einer versicherten Person wegen Krankheit oder Unfallfolgen.

Der 1950 geborenen, verheirateten Kl. wurde 1975 nach einer Eileiterschwangerschaft der linke Eileiter operativ entfernt. Ihr rechter Eileiter ist inoperabel verwachsen. Eine natürliche Empfängnis ist nicht mehr möglich. Anfang 1982 unterzog sich die Kl. einer homologen In-vitro-Fertilisation. Bei dieser Behandlung werden Eizellen aus dem Eierstock entnommen, außerhalb des Mutterleibes mit dem Samen des Ehemannes befruchtet und nach etwa zwei Zellteilungen – d. h. rund 48 Stunden nach der Befruchtung – in die Gebärmutter übertragen. Die Maßnahme führte bei der Kl. nicht zu der gewünschten Schwangerschaft.

Das LG (NJW 1984, 1828) hat der Klage auf Erstattung der Behandlungskosten in Höhe von 8706,70 DM stattgegeben. Das OLG (NJW 1985, 2203) hat sie abgewiesen. Die Revision der Kl. hatte Erfolg.

(G) Aus den Gründen: I. Das BerGer. Führt aus:

Der Versuch der In-vitro-Fertilisation sei kein erstattungspflichtiger Versicherungsfall. Eine Krankheit i. S. des § 1 II ATB stelle – als regelwidriger körperlicher Zustand – allein die Tubenanomalie der Kl. dar, nicht deren als „schicksalhafte Komponente der Lebensumstände“ zu bewertende Kinderlosigkeit. An dieser Krankheit – dem Zustand der auch nach dem Vortrag der Kl. nicht mehr behandlungsfähigen Eileiter – ändere sich aber

durch die extrakorporale Befruchtung und eine etwaige anschließende Schwangerschaft nichts. Die durchgeführten ärztlichen Maßnahmen betreffen vielmehr ausschließlich nicht erkrankte Organe, nämlich die Eierstöcke und die Gebärmutter. Deswegen liege keine Heilbehandlung wegen einer Krankheit der Kl. vor.

II. Das Berufungsurteil hält der rechtlichen Nachprüfung nicht stand.

1. Zwar ist der Bekl. darin zuzustimmen, daß es sich nicht um eine Untersuchung oder medizinisch notwendige Behandlung wegen Schwangerschaft oder Entbindung handelt, die neben Krankheit und Unfallfolgen nach § 1 II a ATB gleichfalls als Versicherungsfall gelten. Das Herbeiführen einer Schwangerschaft durch künstliche Befruchtung ist etwas anderes als die Untersuchung oder Behandlung wegen einer – bestehenden – Schwangerschaft. Es kommt deshalb darauf an, ob eine medizinisch notwendige Heilbehandlung wegen Krankheit i. S. von § 1 I, II ATB vorliegt.

2. Das BerGer. Sieht die Krankheit der Kl. allein in deren Eileiterverwachsung. Die Revision rügt mit Recht, daß dieser Auslegung des § 1 II ATB (wortgleich mit § 1 II der Musterbedingungen des Verbandes der privaten Krankenversicherung MBKK 76) ein zu enges Krankheitsverständnis zugrunde liegt.

a) Allerdings erkennt das BerGer. Nicht, daß nach der höchstrichterlichen Rechtsprechung (BGH, NJW 1979, 1250 = VersR 1979, 221; zust. Bach-Moser, Private Krankenversicherung, § 1 178, § 1 MBKK Anm. 1 B; Ullmann-Schäfer, in: Balzer-Jäger, Leitfaden der Privaten Krankenversicherung Teil D, S 16) als subjektiven Vorstellungen des Versicherungsnehmers ein objektiv nach ärztlichem Urteil bestehender anomaler Körper- oder Geisteszustand zu verstehen ist. Zutreffend bewertet es deshalb Kinderlosigkeit der Kl. nicht als Krankheit. Denn diese Kinderlosigkeit betrifft allein die Lebensumstände der Kl., bracht nicht auf der organisch bedingten Unfähigkeit zur Fortpflanzung zu beruhen und wird von ihr – wenn überhaupt – angesichts gewandelter Vorstellungen über Bedeutung und Bestimmung der („gesunden“) Ehe auch allenfalls subjektiv als Anomalität, als Abweichung vom Bild des gesunden Menschen empfunden (für Kinderlosigkeit als Krankheit demgegenüber SG Gelsenkirchen, NJW 1984, 1839; LG Stuttgart, VersR 1985, 776, 777,, und das LG im vorliegenden Verfahren, abgedruckt in NJW 1984, 1828). Das BerGer. Beachtet indessen nicht, daß auch die auf eine gestörte Funktionsfähigkeit der Eileiter zurückzuführende Sterilität der Kl. als eigene Krankheit anzusehen ist, für die sich angesichts der biotechnologischen Entwicklung sehr wohl die Frage nach einer Behandlungsfähigkeit stellt.

a) Die Fortpflanzungsfähigkeit ist für Ehepartner, die sich in Ausübung ihres Selbstbestimmungsrechtes gemeinsam für ein eigenes Kind entscheiden, eine biologisch notwendige Körperfunktion. Die nicht behebbare Unfruchtbarkeit bedeutet oftmals für den sterilen Partner eine erhebliche Einschränkung seines Selbstwertgefühls und kann zu schwerwiegenden Konflikten zwischen den Ehepartnern bis hin zu seelischen Erkrankungen führen. Auch die organisch bedingte Sterilität als solche – unabhängig von ihren konkreten körperlichen Krankheitsursachen – ist als regelwidriger Körperzustand einzuordnen. In diesem Sinne ist der organbedingt sterile Ehepartner – im Unterschied zu kinderlosen Eheleuten schlechthin – als krank im Sinne der Versicherungsbedingungen anzusehen.

3. Entgegen der Auffassung des BerGer. Stellt die homologe In-Vitro-Fertilisation eine medizinische Heilbehandlung i. S. des § 1 II ATB dar.

Als Heilbehandlung ist nach der höchstrichterlichen Rechtsprechung (BGH, NJW 1978, 1197 = VersR 1978, 271 (272)) jegliche ärztliche Tätigkeit anzusehen, die durch die betreffende Krankheit verursacht worden ist, sofern die Leistung des Arztes von ihrer Art her in den Rahmen der medizinischen notwendigen Krankenpflege fällt und auf Heilung oder Linderung der Krankheit abzielt. Dem wird eine ärztliche Tätigkeit, die auf Verhinderung der Verschlimmerung einer Krankheit gerichtet ist, gleichzuachten sein (vgl. Bach-Moser, § 1 MG/KK Rdnr. 7). Dabei sind die Begriffe „ärztliche Leistung“ und „medizinisch notwendige Krankenpflege“ in einem weiten Sinne zu verstehen, der einerseits dem weit gespannten Leistungsrahmen der MBKK (BGH, NJW 1978, 589 = VersR 1978, 267 (268 unter II 1)) und andererseits dem allgemeinen Sprachgebrauch Rechnung trägt (BGH, VersR 1956, 186; NJW 1978, 1197).

Der in Rede stehende ärztliche Eingriff wurde wegen der Sterilität der Kl. durchgeführt. Die Bekl. bezweifelt in ihrer Revisionserwiderung auch nicht mehr, daß die homologe In-vitro-Fertilisation heute als wissenschaftlich allgemein anerkannte Behandlungsmethode einzustufen ist. Allein in der Bundesrepublik Deutschland sind in den vergangenen Jahren weit über hundert extra-korporal erzeugte Kinder geboren worden (vgl. Bericht der Arbeitsgruppe In-vitro-Fertilisation, (In-vitro-Fertilisation) Genomanalyse und Gentherapie, eingesetzt vom Bundesminister der Justiz und dem Bundesminister für Forschung und Technologie, 1985, S. 9). Die Maßnahme zielt zumindest auf eine Linderung der Krankheit der Kl., auch wenn nicht bezweckt ist, die Ursachen ihrer Krankheit „Sterilität“ (hier: die Eileiterverwachsungen) zu beseitigen und bei ihr Schmerzen und Beschwerden zu lindern.

Der Begriff der Sterilität, der Unfruchtbarkeit, bezeichnet nach dem allgemeinen Sprachgebrauch die Unfähigkeit, eigene Nachkommen zu erzeugen, kurz, eine Empfängnis zustande zu bringen (vgl. etwa Meyers, Enzyklopädisches Lexikon, Bd. 22, 9. Aufl. (1978), S. 537; Satorius, Modernes Lexikon der Medizin, 4. Aufl., S. 563). Eben die Möglichkeit der Empfängnis wird der Kl. durch die neue Technologie der homologen In-vitro-Fertilisation mit anschließendem Embryotransfer (wieder-) eröffnet, indem der Arzt in einen Teil des natürlichen Vorgang helfend eingreift.

Zur Durchführung der therapeutischen Maßnahme werden der Frau nach vorangegangener Stimulation operativ Eizellen entnommen; diese werden außerhalb des Mutterleibes mit dem Samen des Ehemannes befruchtet. Nach etwa zwei Zellteilungen, d. h. rund 48 Stunden nach der Befruchtung, werden die extrakorporal erzeugten Embryonen in die Gebärmutter der Frau übertragen. Dort nistet sich – ebenso wie bei natürlicher Befruchtung – nicht jeder Embryo ein. Gelingt aber die Nidation, entspricht der weitere Verlauf der Schwangerschaft – von der Gefahr häufiger zu beobachtender Früh- und Mehrlingsgeburten abgesehen – dem Verlauf bei der natürlichen Befruchtung; d. h. die Frau bringt nach neunmonatiger Schwangerschaft das von ihr und ihrem Ehemann gewünschte eigene, von beiden abstammende Kind zur Welt (vgl. hierzu Bericht der Arbeitsgruppe In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Gentherapie, S 9 bis 10).

Nach eingetretener Mutterschaft – bei fortbestehender Möglichkeit der erneuten Mutterschaft durch erneute Anwendung der Technologie der homologen In-vitro-Fertilisation – ist fraglich, ob nach allgemeinem Sprachgebrauch noch davon gesprochen werden kann, die Frau sei „unfruchtbar“, oder ob nicht eine „Heilung“ eingetreten ist. Zumindest ist aber die Krankheit der betroffenen Frau gelindert. Linderung bedeutet nicht nur die unmittelbare Besserung eines krankhaften Zustandes. Von der Linderung einer Krankheit durch ärztliche Tätigkeit ist vielmehr auch dann zu sprechen, wenn diese auf die Abschwächung, eine

partielle oder völlige Unterbindung oder Beseitigung von Krankheitsfolgen gerichtet ist oder eine Ersatzfunktion für ein ausgefallenes Organ bezweckt. Bei der In-vitro-Fertilisation wird die gestörte Transportfunktion der Eileiter durch einen ärztlichen Eingriff ersetzt, um dadurch die Unfruchtbarkeit, nämlich das Nichtzustandekommen der Empfängnis zu überwinden, Sie dient dazu, die Folgen der mangelnden Durchgängigkeit der Eileiter – genauer: die Unmöglichkeit der Eiwanderung durch die Tube in den ersten Stunden nach dem Follikelsprung und die Unmöglichkeit der natürlicherweise im Eileiter stattfindenden Befruchtung – für diesen Befruchtungsvorgang zu beheben und eine Schwangerschaft zu ermöglichen. Dabei kann es – wie die Revision zutreffend bemerkt – für die Frage der Heilbehandlung nicht darauf ankommen, daß durch den ärztlichen Eingriff die Durchgängigkeit des Eileiters nicht wiederhergestellt wird. Die naturgegebene Funktion des erkrankten Organs beschränkt sich nämlich in der Hauptsache gerade darauf, eine Schwangerschaft zu ermöglichen.

4. Als Heilbehandlung ist die homologe In-vitro-Fertilisation bei der Kl. schließlich medizinisch notwendig i. S. des § 1 II ATB. Von der Notwendigkeit einer Behandlung ist auszugehen, wenn es nach den objektiven Medizinischen Befunden und wissenschaftlichen Erkenntnissen zum Zeitpunkt der Behandlung vertretbar ist, sie als medizinisch notwendig anzusehen (BGH, NJW 1979, 1250 = VersR 1979, 221 (222 unter III); ebenso Bach-Moser, § 1 MG/KK Rdnrn. 18 f.). Das ist im allgemeinen der Fall, wenn eine wissenschaftlich allgemein anerkannte Behandlungsmethode zur Verfügung steht, die geeignet ist, die Krankheit in dem beschriebenen Sinne zu heilen oder zu lindern. Soweit es sich um den Ersatz vitaler körperlicher Funktionen handelt, entspricht das dem allgemeinen Verständnis der Krankenversicherungsbedingungen. Das körperliche Leiden der Kl. besteht – wie ausgeführt – nicht in ihrer Kinderlosigkeit und nicht (nur) in ihrer Eileiteranomalie. Die fehlende Fortpflanzungsfähigkeit betrifft zwar nicht in dem Sinne eine Fähigkeit weiterleben könnte. Jedoch entzieht sich der in Ausübung des Selbstbestimmungsrechts gefaßte Entschluß von Ehegatten, ein gemeinsames Kind zu haben, der rechtlichen Nachprüfung auf seine Notwendigkeit. Daher ist es schon im Ansatz verfehlt, die Frage nach der „Notwendigkeit“ der Erfüllung des Wunsches nach einem von den Eheleuten stammenden Kind zu stellen (so aber LG Bamberg und LG München I, VersR 1985, 332, 333). Als maßgeblich ist vielmehr anzusehen, daß die In-vitro-Fertilisation die einzig mögliche medizinisch anerkannte Behandlungsmethode darstellt, mit der der inoperable Zustand der Eileiter in seinen Auswirkungen überwunden und die Kl. im beschriebenen Sinne wieder fortpflanzungsfähig werden kann, sei es auch „nur“ für den jeweiligen Befruchtungsvorgang. Ebenso wie die Kl. bei bestehender privater Krankenversicherung eine operable organbedingte Beeinträchtigung ihrer Fortpflanzungsfähigkeit nicht hinzunehmen hätte und einen operativen Eingriff an den Eileitern als notwendig erstattet verlangen könnte, muß dies auch für Heilmaßnahmen bei nicht mehr operablen organbedingten Ursachen für ihre Fortpflanzungsunfähigkeit gelten. In beiden Fällen wird nämlich im Ergebnis gleichermaßen angestrebt, die Unfruchtbarkeit der betroffenen Frau zu überwinden; und bei operativen Eingriffen an den Eileitern wird ebenfalls nicht danach gefragt, ob das Ziel solcher Operationen nicht von vorneherein die alsbaldige Erfüllung des Wunsches nach einem gemeinsamen Kind und ob diese Verwirklichung des Kinderwunsches „notwendig“ ist.

5. Nach dem vom LG eingeholten Gutachten des Sachverständigen Prof. Dr. Z werden im Schrifttum Erfolgsraten bei der In-vitro-Fertilisation von bis zu 30 % genannt. In dem gleichzeitig verhandelten Parallelverfahren IV a ZR 275/85 hat der Sachverständige Prof. Dr. B die Erfolgsraten der meisten Kliniken mit 15 bis 20 % angegeben. Danach ist von vorneherein damit zu rechnen, daß wiederholte Versuche erforderlich sein können. Soweit indessen – wie hier – die Ersatzfunktion für ein krankes Organ durch eine ärztliche

Maßnahme wahrgenommen wird, enthalten die Versicherungsbedingungen der Bekl. keine Einschränkung des Versicherungsschutzes. Nur bei Hilfsmitteln (z. B. einem Rollstuhl, der auch die Gehfähigkeit nicht wieder herstellt, aber eine Ersatzfunktion übernimmt), sind nach den Tarifbedingungen der Bekl. (Krankheitskostentarife N 20 bis N 90, Versicherungsleistungen E. 24 bis 29) die voll erstattungsfähigen Kosten enumerativ aufgezählt und die im übrigen erstattungsfähigen Kosten auf einen Rechnungsbetrag von insgesamt 200 DM innerhalb eines Geschäftsjahres begrenzt. Die Kosten für eine In-vitro-Fertilisation – auch für mehrfache Versuche – sind deshalb im Grundsatz von zu erstatten. Andererseits untersteht auch das private Versicherungsverhältnis – sogar in besonderem Maße – den Grundsätzen von Treu und Glauben. Der Versicherungsnehmer muß bei der Inanspruchnahme dieser besonders kostenträchtigen und nicht vital lebensnotwendigen Behandlung in angemessener Weise Rücksicht auf den Versicherer und die Versichertengemeinschaft nehmen. Der Versicherer braucht deshalb jedenfalls ganz unverhältnismäßige Kosten dafür nicht zu erstatten. Abgesehen davon, daß schon nach dem oben Gesagten Voraussetzung einer Erstattung ist, daß die In-vitro-Fertilisation das einzige Mittel zur Herbeiführung einer Schwangerschaft ist und bei der versicherten Frau eine deutliche Erfolgsaussicht besteht, sind einer Kostenerstattung für wiederholte Fertilisationsversuche Grenzen gesetzt. Der Versuch kann nicht auf Kosten der Versichertengemeinschaft beliebig oft wiederholt werden. Wo die Grenze genau verläuft, braucht hier nicht im einzelnen bestimmt zu werden, weil es sich um die Erstattung der Kosten für den ersten Versuch handelt.

6. Diese Entscheidung betrifft nur die sogenannte homologe In-vitro-Fertilisation. Der Senat hat andere Möglichkeiten moderner Biotechnologie, etwa die heterologe In-vitro-Fertilisation, nicht in seine Betrachtung eingeschlossen. Diese anderen Möglichen Anwendungsgebiete werfen je eine Fülle von Problemen eigener Art auf, die eine schlichte Übertragung der hier maßgebenden Grundsätze verbieten.

18 Glossar

Abort: spontaner: Fehlgeburt.

Adenomyose: Krankhafte Veränderung der Gebärmutterschleimhaut (→Endometrium), indem diese in die darunter liegende Muskulatur (→Myometrium) vorwuchert. Die Adenomyose manifestiert sich meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und ist durch verstärkte und schmerzhafte Blutungen sowie diffuse Schmerzen im Unterleib charakterisiert. In der Entstehung der Adenomyose besteht eine Verwandtschaft zur →Endometriose.

Adhäsionen: Narbengewebe, das sich nach Entzündungen, operativen Eingriffen oder Blutungen und bei Endometriose bilden und in Form von Verwachsungen Funktionsstörungen innerer Organe verursachen kann. Adhäsionen im Bereich der →Eileiter und →Ovarien können zur Sterilität führen. → Adhäsiole.

Adhäsiole: Operatives Lösen von Verwachsungen, meist mittels einer → Laparoskopie, um die durch die Adhäsionen verursachten Beschwerden und Funktionsstörungen wie →Sterilität zu beseitigen.

Akrosom: Haubenähnliche Struktur, die die vordere Hälfte des Kopfteils des →Spermiums umgibt.

Akrosomale Funktionsstörung: Spermien können wegen einer Enzymstörung nicht an der Zona pellucida (Eihülle) haften oder eindringen und sind somit unfähig zur Imprägnation einer Eizelle (siehe auch →Mikroinjektion).

Amenorrhoe: Ausbleiben der →Menstruationsblutung; bei der →„primären Amenorrhoe“setzen die Periodenblutungen während und nach der Pubertät nicht von selbst ein, bei der „sekundären Amenorrhoe“ bleiben die →Menstruationen für mehr als sechs Monate aus.

Amniocentese: Punktion der →Fruchthöhle zur Fruchtwassergewinnung zwecks Untersuchung von chemischen Parametern und im Fruchtwasser befindlichen →Amnionzellen bzw. Hautzellen des Kindes. Eine Amniocentese zum Ausschluß von →Chromosomenaberrationen wird zwischen der 14. und 18. Schwangerschaftswoche und zur Überwachung einer →Blutgruppenunverträglichkeit.

Amnionzellen: Zellen der inneren Membran der Eihäute. Einige Zellen lösen sich aus dem Zellverband und schwimmen im Fruchtwasser und können durch eine →Amniocentese gewonnen und cytogenetisch untersucht werden.

Anamnese: Vorgeschichte einer Krankheit.

Androgene: Männliche Geschlechtshormone, deren wichtigstes das →Testosteron ist; Androgene stellen Vorstufen der →Östrogene dar.

Andrologie: Wissenschaft der für das männliche Fortpflanzungssystem spezifischen Störungen.

Anovulation: Ausbleiben des →Eisprungs. Unter Anovulation kann keine →Konzeption stattfinden. In anovulatorischen →Zyklen findet kein Eisprung statt. Die Zyklusdauer kann regulär, verlängert und verkürzt sein. Häufig ist die Anovulation auch mit einer →Oligomenorrhoe oder →Amenorrhoe verbunden. Längerdauernde Anovulation bedeutet →Sterilität. Andererseits kommt es vor, daß bei einer fertilen Frau gelegentlich anovulatorische Zyklen auftreten. Die hormonelle →Kontrazeption beruht auf dem künstlichen Herbeiführen einer Anovulation bzw. anovulatorischer Zyklen.

Antikörper: Spezielles Protein, welches vom Körper produziert wird und auf fremde Substanzen (Antigene) reagiert. Eine Frau kann Antikörper gegen das Sperma ihres Partners bilden, in manchen Fällen bildet der Mann auch Antikörper gegen seine eigenen Spermien.

Antiöstrogen: Chemische Substanz (Medikament), die die Wirkung der →Östrogene partiell oder komplett aufhebt. Sie stimulieren dadurch die Abgabe von →Gonadotropinen aus der →Hirnanhangsdrüse.

Archimetra: Bezeichnung für entwicklungsgeschichtlich sehr alte Strukturen innerhalb der Gebärmutter, die Schleimhaut (→Endometrium) sowie die unmittelbar darunter liegende Muskelschicht, mit spezifischen vom Ovar gesteuerten Funktionen, während des Zyklus wie

→Samentransport in der Gebärmutter, Infektionsabwehr sowie Vorbereitung der Schleimhaut für die →Implantation des Embryos.

Assisted hatching (AHA): Behandlung der Haut (Zona pellucida) einer bereits befruchteten Eizelle mit mechanischen, chemischen Mitteln oder Laser. Der Eingriff soll eine verdickte Eihaut „porös“ machen, damit sich der im Inneren der Eizelle entwickelte Embryo leichter „ausstülpen“ und in der Gebärmutter einnisten kann. Das Verfahren kommt zur Anwendung, wenn als Ursache einer Sterilität eine Verhärtung der Zona pellucida angenommen wird.

Assistierte Reproduktion: (AR) (engl: assisted reproductive technologies; ART) Umfassender Begriff für das Verfahren der künstlichen Befruchtung. Er bedeutet, daß medizinische Hilfe für den Vorgang der Befruchtung und Empfängnis nötig ist. Diese medizinische Hilfe kann in der künstlichen Einbringung von Samen (→ Insemination) in die Scheide, Gebärmutter oder Eileiter bestehen. Im engeren Sinn werden jedoch unter assistierter Reproduktion die Reagenzglasbefruchtung (→In-vitro-Fertilisation und →Embryotransfer), die →intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit und ohne vorherige Samengewinnung durch →Hodenbiopsie (Testicular Sperm Extraction; →TESE) und →Nebenhodenaspiration (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration; →MESA) gesehen. Auch die Methode des Einbringens von → Ei- und Samenzellen in den →Eileiter →(Gamete Intrafallopian Transfer; →GIFT) wird zur AR gerechnet. Das Einbringen des →Embryos in die Gebärmutter wird als →Embryotransfer, in den Eileiter als tubarer Embryotransfer (→TET) bezeichnet. Die assistierte Reproduktion ist als temporäre Überbrückung eines wichtigen Schrittes im Befruchtungs- bzw Empfängnisvorgang zu verstehen, da die zu überbrückende Funktion wegen Einschränkung, Fehlens oder Zerstörung des betr. Organs nicht möglich ist (z.B. Fehlen der Eileiter nach →Eileiterschwangerschaft).

Asthenozoospermie: Verminderung der Spermienbeweglichkeit. Die Spermien sind entweder unbeweglich oder langsamer als normale Spermien.

Azsendierende Blauprobe:Laparoskopische Überprüfung der Eileiterdurchgängigkeit mittels Einbringen einer Farblösung in den Uterus, deren Austritt aus den Eileitern beobachtet wird.

Azoospermie: fehlende →Spermatozoen im Ejakulat. Bei Verschlußazoospermie durch fehlenden oder verschlossenen Samenleiter lassen sich im →Nebenhoden mittels →MESA →Spermien gewinnen. Bei Azoospermien infolge →Spermiogenesestörung können in 30-60% der Fälle durch Hodenbiopsie (→TESE) noch vitale Spermien gewonnen werden. Nach MESA und TESE ist eine intracytoplasmatische Spermieninjektion (→ICSI) als Sterilitätstherapie erforderlich.

Basaltemperaturkurve (BTK): Temperaturkurve, die sich aus der Aufzeichnung der jeweils morgens vor dem Aufstehen gemessenen Körpertemperatur ergibt; die Kurve zeigt bei einem normalen Verlauf des weiblichen Zyklus ein „biphasisches“ Bild: in der ersten Zyklushälfte ist sie durchschnittlich 0,5°C tiefer als in der zweiten Zyklushälfte; vor dem Temperaturanstieg, der durch das Gelbkörperhormon verursacht wird und sich rasch vollziehen soll (Maximum zwei Tage), findet sich meist ein kurzdauernder Temperaturabfall; eine biphasische Temperaturkurve zeigt, daß Gelbkörperhormon gebildet wird und mit großer Wahrscheinlichkeit ein Eisprung stattgefunden hat.

Befruchtung: In der →Reproduktionsmedizin der Vorgang der Verschmelzung der Zellkerne von Ei- und Samenzelle mit Bildung eines neuen Zellkerns. Der Vorgang der Befruchtung

beginnt mit der →Imprägnation und ist mit der ersten Teilung der befruchteten Eizelle abgeschlossen.

Biopsie: Gewinnung einer Gewebeprobe am lebenden Individuum. In der Medizin generell zur Ermöglichung einer Diagnose. In der →Reproduktionsmedizin z. B. als Hodenbiopsie zur Gewinnung von Spermatozoen (→TESE) für →ICSI.

Blastozyste: Frühes Stadium der embryonalen Entwicklung, etwa acht Tage nach der Befruchtung.→Embryo

Blastozystenkultur: Embryonenkultur bis ins Bläschenstadium (5. Tag nach Punktion), s. „kleine Broschüre- Blastozystenkultur“.

Blastula: →Blastocyste

Chlamydien: Ein durch Geschlechtsverkehr übertragener Organismus, der bei Männern die Spermaqualität beeinträchtigt und bei Frauen zu schweren Formen von Beckenentzündungen führen kann, wodurch u. U. die Eileiter geschädigt werden.

Chlomiphen: Ein synthetisches →Östrogen (eigtl. →Antiöstrogen), das zur Auslösung des Eisprungs verwendet wird.

Choriongonadotropin, humanes: →HCG

Chorionzottenbiopsie: Gewinnung einer kleinen Gewebeprobe aus dem kindlichen Teil der Plazenta durch den Zervikalkanal oder durch die mütterliche Bauchdecke für eine chromosomale Untersuchung als pränatale Diagnostik ab der achten Schwangerschaftswoche zur Feststellung von Chromosomenanomalien.

Chromosomenaberration: Abweichung der Chromosomen (Träger der Erbmerkmale im Zellkern) von der Norm in Struktur und/oder Zahl.

Corpus luteum: Gelbkörper; entsteht aus dem Eibläschen (Follikel) im Eierstock, wenn es geplatzt und dabei die →Eizelle freigeworden ist (Eisprung bzw. →Ovulation); der Gelbkörper produziert neben Östrogenen vor allem →Progesteron (Gelbkörperhormon).

Diagnose: Erkennen und Benennen eines Krankheitsbildes oder einer Funktionsstörung.

Ductus deferens: Samenleiter

Eierstock:→Ovar

Eileiter: →Tube

Eileiterschwangerschaft:→Extrauterin gravidität.

Eisprung: →Ovulation

Eizelle: lat. →Ovum. Die Eizellen befinden sich in den →Eierstöcken (→Ovar). Ihre Zahl ist von Geburt an festgelegt (etwa 200.000 pro Ovar). Während des Lebens kommt es zu einem

laufenden Verlust an Eizellen, wobei nur ein verschwindend geringer Teil durch Eisprünge (→Ovulation) verloren geht. Das →Klimakterium wird durch den nahezu vollständigen Verlust an Eizellen bewirkt. Die Eizellen wachsen im Ovar in Eibläschen (→Follikeln) heran, die zum Zeitpunkt des Eisprungs einen Durchmesser von 20-25 mm erreichen und somit gut durch Ultraschall dargestellt werden können. Ein Follikel dieser Größe enthält eine reife Eizelle.

Ektope Schwangerschaft (Gravidität):→Extrauterin gravidität.

Embryo: Nach neuerem Gebrauch das Resultat der Befruchtung einer Ei- durch eine Samenzelle.

Früher wurde die befruchtete Eizelle als →Zygote bezeichnet, die sich weiter teilt und das Beerenstadium (→Morula) und Bläschenstadium (→Blastula) durchläuft und dann im →Endometrium der Gebärmutter (→Uterus) einnistet (→Implantation). Es kommt dann zur Ausbildung der Bestandteile, die sich zum eigentlichen →Embryo (→Embryoblast) und zum Mutterkuchen (→Plazenta; →Trophoblast) entwickeln. Aus dem Embryo entwickelt sich nach Abschluß der Organentwicklung der →Fetus. Die weitere Entwicklung besteht lediglich in Wachstum und Ausreifung. Beim Neugeborenen ist die intrauterine Reifungs- und Wachstumsphase abgeschlossen.

Embryoblast: Zellen des frühen →Embryos, die sich zum eigentlichen Embryo und →Fetus entwickeln; im Gegensatz zum →Trophoblast, der in der weiteren Entwicklung mit Anteilen des →Endometrium die →Plazenta (Mutterkuchen) bildet

Embryonenschutzgesetz: (EschG) 1991 vom Deutschen Bundestag erlassenes Gesetz , welches einige Aspekte der →Reproduktionsmedizin und insbesondere den Umgang mit menschlichen →Embryonen regelt.

Embryotransfer: Einbringen eines →Embryos in die Gebärmutterhöhle oder den Eileiter mittels eines feinen Schlauches (Katheters; Embryotransfer-Katheters).

Endogen: Körpereigen oder im Körperinnern entstehend.

Endokrinologie: Lehre von der „inneren Sekretion“ also von den →Hormonen.

Endokrine Drüsen: Organe, welche Hormone in den Blutkreislauf absondern und dadurch verschiedene Vorgänge im Körper regulieren, z.B. Schilddrüse, →Nebenniere, →Ovar, →Hoden.

Endometrialer Zyklus: Vom Ovar gesteuerte Veränderungen des →Endometrium als Vorbereitung für die →Implantation des →Embryos.

Endometriom: abgekapselte →Endometriose im Ovar mit Bildung einer mit →Menstrualblut gefüllten Zyste.

Endometriose: Erkrankung, die durch außerhalb der Gebärmutter wachsende Zellen der Gebärmutter Schleimhaut (→Endometrium) verursacht wird (Endometriosis genitalis externa). Die Zellen gelangen über die →Eileiter in die Bauchhöhle, wo sie sich hinter der Gebärmutter, an den die Gebärmutter am Becken fixierenden Bändern, am Bauchfell der Harnblase und in den Eierstöcken (→Endometriom) festsetzen. Bereits bei ihrer Ausspülung

aus die Gebärmutterhöhle sind die Zellen durch einen auf der Ebene des Endometriums krankhaften Prozeß verändert, der ihnen das Anwachsen (Implantation) und Weiterwuchern (Proliferation) im Bauchraum ermöglicht. Endometrioseherde können in die Harnblase und in den Darm und vor allem zwischen Mastdarm und Gebärmutterhals in die Scheide vorwuchern. Die Endometriose kann zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und zur Unfruchtbarkeit führen bzw. mit ihr vergesellschaftet sein. Eine Endometriose kann auch ohne Beschwerden bestehen; sie wird dann meist als Minimalendometriose bei einer →Laparoskopie im Rahmen einer Sterilitätsdiagnostik festgestellt. Die Sterilität ist in einer solchen Situation nicht auf die meist diskreten Endometrioseherde sondern auf die primäre Funktionsstörung bzw. krankhafte Veränderung des innersten Teils der Gebärmutter (→Archimetra) zurückzuführen. Die Behandlung einer Endometriose richtet sich nach dem Beschwerdebild und dem primären Ziel der Behandlung (z.B. Kinderwunsch; Verhindern der Weiterentwicklung einer Endometriose; Beschwerdefreiheit etc.). Es handelt sich um eine problematische Erkrankung mit einer diffizilen Behandlungsstrategie. Auf der Ebene der Gebärmutter handelt es sich um einen krankhaften Prozeß, der als →Adenomyose bezeichnet wird (früher und besser: Endometriosis genitalis interna im Vgl. zu Endometriosis genitalis externa)

Endometrium: Schleimhaut der Gebärmutter, die während des →Zyklus durch die weiblichen →Sexualhormone aufgebaut, für die Einnistung (→Implantation) vorbereitet und, wenn diese nicht stattfindet, mit der Regelblutung (→Menstruation) abgestoßen wird. Das Endometrium wird während des Zyklus zunächst durch →Östradiol des heranreifenden →Follikels im Wachstum der Drüsenschläuche stimuliert (→Proliferationsphase), dann durch →Progesteron des →Gelbkörpers (Corpus luteum) in eine sekretorische Schleimhaut (→Sekretionsphase) umgewandelt. Diese charakteristischen Veränderungen während des →Zyklus in Bezug auf das Endometrium werden als endometrialer Zyklus bezeichnet.

Endorphine: Endogene (also vom Körper selbst hergestellte) wie Opiate wirkende Substanzen: diese Substanzen helfen im Normalfall, Schmerzen und Streß besser ertragen zu können; sind zu viele Endorphine vorhanden, wird u. U. der →Zyklus gestört; dabei bleiben eventuell die Blutungen aus, und es tritt Sterilität ein.

Endoskopie: Griech. Wort, das „Hineinschauen“ bedeutet; Endoskope sind Instrumente, mit denen Hohlräume innerhalb des Körpers betrachtet werden können; es ist daher mit dem Endoskop möglich, beispielsweise das Innere des Magens (Gastroskopie) oder den Bauchraum (Laparoskopie) zu untersuchen; die endoskopische Untersuchung der Geschlechtsorgane im kleinen Becken heißt →Pelviskopie.

Epididymis: Nebenhoden; besteht aus dem hodennahen und stark aufgeknäulten Anteil des Samenleiters (→Ductus deferens).

Epididymo-Vasotomie: Mikrochirurgischer Eingriff zur Behebung einer hodennahen Behinderung des Samentransportes.

Extrakorporale Befruchtung: Befruchtung einer weiblichen Eizelle mit einer männlichen Samenzelle außerhalb des Körpers (extrakorporal); da diese Befruchtung in einem Labor in einem Gefäß stattfindet, bezeichnet man den Vorgang auch als →In-vitro-Fertilisation (IVF) mit oder ohne vorgeschalteter →intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI).

Extrauterin gravidität: (→ektopye Gravidität) Implantation des →Embryos außerhalb der Gebärmutterhöhle; z. B. →Peritoneum; Darm; →Ovar; in der Regel jedoch im Eileiter (→Tubargravidität).

Fertilisation: Befruchtung der Eizelle (Ovum) durch ein →Spermatozoon, indem dieses zunächst in die Eizelle eindringt (→Imprägnation) und es dann nach Verschmelzung des genetischen Materials beider →Gameten zur Bildung des →Embryos kommt.

Fertilität: Fruchtbarkeit (von fero= ich trage; gebäre); also ursprünglich die Fähigkeit, eine Schwangerschaft auszutragen. Heute allgemein: Fähigkeit zur Reproduktion (=Fortpflanzung).

Fetus: Ungeborenes ab abgeschlossener Organentwicklung, d.h. ab der 12. Schwangerschaftswoche, wenn die weitere intrauterine Entwicklung im wesentlichen in der Organausreifung und im Wachstum besteht.

Fimbrientrichter: Kelchartig ausgestülptes, ovarnahes Ende des Eileiters. Zum Auffangen des Eis legt sich der Fimbrientrichter vor dem Eisprung über den sprungbereiten →Follikel.

Follikel: Eibläschen. Aus mehreren Zellschichten bestehende Höhlung, in der eine →Eizelle (Ovum) heranwächst. Normalerweise entwickelt sich im →Ovar während eines →Zyklus nur ein Follikel, mithin auch nur eine Eizelle. Bei ovarieller Stimulation mit →Gonadotropinen im Rahmen der →assistierten Reproduktion bilden sich mehrere Follikel in jedem Ovar, so daß bei der →Follikelpunktion mehrere Eizellen gewonnen werden können. Siehe →Ovar

Follikelpunktion: Die Follikelpunktion, meist unter Ultraschallkontrolle, dient der Eizellgewinnung für die →assistierte Reproduktion. Mit einer Hohlnadel werden die Follikel unter Sicht punktiert und die Follikelflüssigkeit abgesaugt. In dieser befindet sich die Eizelle.

Follikelstimulierendes Hormon (FSH): Hormon, das die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) bildet; durch FSH werden Eibläschen zum Wachstum angeregt; in den Eibläschen reift jeweils eine Eizelle heran.

Fötus/Fetus: Bezeichnung für die Frucht im Mutterleib nach Abschluß der Organbildung, d. h. nach dem 3. Monat.

Fruchthöhle: Aus →Eihäuten bestehende und mit Fruchtwasser gefüllte Höhle, in der sich der →Embryo und →Fetus entwickeln. Sie kann in der Frühschwangerschaft erstmalig etwa 21 Tage nach der →Ovulation mit dem Ultraschallverfahren nachgewiesen werden.

Galaktorrhoe: Milchproduktion ohne Schwangerschaft; häufig auf einen Überschuß des Hormons Prolaktin zurückzuführen.

Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT): Methode der →assistierten Reproduktion mit Einspülen von →Gameten (Eizellen und Samenzellen) in einen →Eileiter. Es handelt sich nicht um eine →extrakorporale Befruchtung, da die Befruchtung der Eizellen im Eileiter als dem dafür vorgesehenen Organ stattfindet. Die Methode hat nur eine geringe Anwendungsbreite, da sie intakte Eileiter und funktionsfähige Spermien voraussetzt.

Gameten: Sammelbegriff für weibliche und männliche Keimzellen, d. h. →Eizellen und →Spermien.

Gametentransfer: →GIFT

Gebärmutter:→Uterus

Gebärmutterschleimhaut:→Endometrium

Gelbkörper: (Corpus luteum) wird nach dem Eisprung (→Ovulation) aus dem Follikel gebildet. Es ist der Hauptsyntheseort für →Progesteron während der zweiten Hälfte des menstruellen →Zyklus und während der Frühschwangerschaft bis zur Übernahme der Progesteronsekretion durch die →Plazenta. In der Frühschwangerschaft wird die Funktion des Gelbkörpers durch →HCG aufrecht erhalten.

GIFT: (Gamete intrafallopian transfer; intratubarer Gametentransfer); Behandlungsmethode der →assistierten Reproduktion, bei der nach ovarieller Stimulation und →Follikelpunktion gewonnene →Eizellen mit →Spermien zusammen in den Eileiter transferiert werden, wo die Befruchtung stattfindet. Die Methode hat nur eine geringe Anwendungsbreite, da sie intakte Eileiter und funktionsfähige Spermien voraussetzt.

GnRH: (Gonadotropin-releasing-Hormon) Aus zehn Aminosäuren bestehendes Hormon des Hypothalamus (=Struktur der Hirnbasis) mit stimulierender Wirkung auf Bildung und Ausschüttung der →Gonadotropine der →Hirnanhangsdrüse.

Gonaden: (Keimdrüsen) Drüsen, die die →Gameten produzieren (bei der Frau die Eierstöcke, beim Mann die Hoden). Zusätzlich produzieren und sezernieren sie die →Sexualhormone.

Gonadotropine: Die →Gonaden (Keimdrüsen) stimulierende Hormone der →Hirnanhangsdrüse. FSH: Follikel stimulierendes Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon. Beide Hormone wirken bei der Bildung von Ei- und Samenzellen im Ovar bzw. im Hoden zusammen. HMG, humanes Menopause Gonadotropin: Aus dem Urin von Frauen nach der →Menopause gewonnene, gereinigte und aufbereitete Gonadotropine mit einem bestimmten Mischungsverhältnis von →FSH und →LH. Die einzelnen Gonadotropine der Hirnanhangsdrüse werden auch hochgereinigt isoliert oder gentechnologisch hergestellt. →HCG: humanes Choriongonadotropin wird von der Plazenta produziert und aus dem Urin von Schwangeren isoliert. Die Gonadotropine werden zur Stimulation der →Gonadenfunktion eingesetzt.

Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH): Hormon, das im Gehirn (Hypothalamus) produziert wird und auf die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) wirkt: bei einer Störung der GnRH-Absonderung bleibt die Anregung der Eierstöcke zum Follikelwachstum und/oder zur Bildung eines funktionstüchtigen Gelbkörpers aus, weil die Hypophyse unzureichend arbeitet und ihrerseits keine oder zu wenig auf das Ovar wirkende Hormone abgibt (LH/FSH/, siehe dort).→Ovarialinsuffizienz.

Gravidität: Schwangerschaft.

Gynäkologie: Frauenheilkunde

HCG: humanes Choriongonadotropin (Schwangerschaftshormon); Eiweißhormon der →Plazenta. Der implantierte (→Implantation) Embryo produziert sofort HCG und gibt es in die Blutbahn ab. Dadurch wird der Zusammenbruch des →Gelbkörpers verhindert, die →Progesteronsekretion aufrecht erhalten und das →Endometrium nicht durch eine Blutung abgestoßen. Der Nachweis von HCG im Blut oder im Urin ist die Grundlage für den Schwangerschaftstest. HCG hat eine ähnliche strukturelle Zusammensetzung und biologische Wirkung wie →LH (Luteinisierendes Hormon). Es wird daher zur →Ovulationsinduktion und zur Unterstützung der →Gelbkörperfunktion eingesetzt.

Heterologe Insemination: Spendersamen (meist anonym) wird in die Gebärmutter gebracht (→ Insemination).

Hirnanhangsdrüse: →Hypophyse

Hirsutismus: männlicher Behaarungstyp bei Frauen

HMG: humanes Menopause Gonadotropin. Aus dem Harn von Frauen in der →Postmenopause gewonnene →Gonadotropine.

Hoden: lat. Testis; männliche Geschlechtsorgane, die sich im Hodensack befinden. Sie sondern das männliche →Sexualhormon →Testosteron ab und produzieren die männlichen Keimzellen, die →Spermien.

Hodenbiopsie: Gewebentnahme aus dem →Hoden zur Untersuchung auf Erkrankungen und zur evtl Gewinnung von →Spermien (→TESE) für →ICSI. →Bei Azoospermie kann die Hodenbiopsie zeigen, ob noch eine gewisse →Spermiogenese vorliegt.

Homologe Insemination: →Insemination mit Verwendung von →Spermien des Ehepartners;→heterologe Insemination.

Hormone: Chemische Substanzen, die als Botenstoffe von Drüsen abgesondert werden und die Funktion anderer Drüsen oder Organe und somit den Stoffwechsel eines Organismus oder auch die Sexualfunktion kontrollieren.

HSG (Hysterosalpingographie): Röntgenologische Untersuchung der weiblichen inneren Geschlechtsorgane, besonders zur Feststellung von Mißbildungen der Gebärmutter und der Durchgängigkeit der →Eileiter. Hierzu wird ein Kontrastmittel über den Gebärmuttermund in die Gebärmutter und die Eileiter gespritzt. Bei Austritt des Kontrastmittels in die freie Bauchhöhle über beide Eileiter kann von beidseitiger Durchgängigkeit der Eileiter ausgegangen werden. Verwachsungen und Endometriose können damit nicht ausgeschlossen werden.

Hydrosalpinx: Eileiterverschluß mit gleichzeitiger, den Eileiter auftreibenden Flüssigkeitsansammlung.

Hyperandrogenämie: Überproduktion männlicher Hormone bei Frauen (→Androgene). Ursache: meist Stoffwechselstörungen in den →Ovarien →Polycystische Ovarien (PCO-

Syndrom). Androgene produzierende Tumoren der Ovarien und der →Nebennierenrinde müssen ausgeschlossen werden.

Hyperprolaktinämie: Überproduktion von Prolaktin (→Prolaktin). Sie verursacht eine →Ovarialinsuffizienz mit Sterilität, meist auf einem Prolaktin bildenden Tumor der Hirnanhangsdrüse beruhend.

Hyperstimulationssyndrom (OHSS): Krankheitsbild, das bei der Ovulationsauslösung auftreten kann. Symptome können sein: Vergrößerung des Eierstocks, Flüssigkeitsansammlung im Unterleib, Magen-Darm-Störungen, Unterleibsblähungen; in ernsten Fällen auch Störungen der Lungen und des Herz-Kreislauf-Systems, welche einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen. Das OHSS ovarielles Hyperstimulationssyndrom wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt.

Hypophyse: Hirnanhangsdrüse; an der Hirnbasis (→Hypothalamus) lokalisierte und in ihrer Funktion u.a. vom Gehirn kontrollierte Drüse, in der zahlreiche Hormone produziert werden, die in der Mehrzahl der Fälle auf andere Drüsen wirken, die ihrerseits Hormone ausschütten (z.B. Schilddrüse, Nebennierenrinde, Eierstöcke und Hoden).

Hypothalamus: Teil des Gehirns, der eine übergeordnete Rolle in der Steuerung von Stoffwechsel-, Drüsen- und Fortpflanzungsfunktionen spielt. Ein Teil dieser Steuerungsfunktionen wird über die Hirnanhangsdrüse vermittelt.

ICSI: →Intracytoplasmatische Spermieninjektion.

Implantation: Einnistung, Einpflanzung (z.B. des →Embryos in das →Endometrium)

Impotenz: Die Medizin unterscheidet u. a. eine Impotentia coeundi und eine Impotentia generandi; die Impotentia coeundi ist das, was im Volksmund gewöhnlich als Impotenz bezeichnet wird: männliche Unfähigkeit, einen normalen Geschlechtsverkehr auszuüben (z.B. wegen mangelnder Versteifung des Gliedes); eine Impotentia generandi liegt vor, wenn sich trotz normalen Geschlechtsverkehrs (etwa wegen einer Störung bei der Bildung normaler Samenzellen) kein Nachwuchs einstellt.

Imprägnation: Eindringen des Samenfadens in die Eizelle. Bei Sterilität infolge Unmöglichkeit einer Imprägnation (andrologische Sterilität) wird die →Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) eingesetzt.

Infertilität: Im engeren Sinn Unfähigkeit schwanger zu werden und auszutragen (von fero: ich trage; vgl. gebären: austragen). Heute auch auf die Unfähigkeit zu zeugen angewandt. Generell: Unfruchtbarkeit (→Sterilität).

Insemination: (wörtlich: Besamung) Bei der künstlichen Insemination wird durch Masturbation gewonnener Samen durch ärztlichen Eingriff in das weibliche Genitale gebracht; Beispiele dafür sind die Insemination direkt an oder in den Gebärmutterhals (mit einer Portiokappe) sowie die Insemination in die Gebärmutter; auch die Platzierung von Samen in ein Gefäß, in dem eine In-vitro-Fertilisation vorgesehen ist, wird als Insemination bezeichnet; man unterscheidet die homologe (mit Samen des Ehemannes) und die heterologe (mit Fremdsamen) Insemination.

Intracytoplasmatische Spermieninjektion: abgekürzt: ICSI. Einspritzen eines Samenfadens in die Eizelle. Hierbei wird mit Hilfe eines Mikromanipulators unter einem hochauflösenden Mikroskop ein Samenfaden in die Eizelle verbracht also der normalerweise von selbst ablaufende Vorgang der →Imprägnation künstlich vorgenommen. (siehe: Wann sind IVF und ICSI indiziert?).

Intrauterin: In der Gebärmutter liegend (z.B. Intrauterinpressar = Spirale) oder in die Gebärmutter eingeben (z.B. inseminieren).

Intratubarer Gametentransfer: →GIFT.

In vitro: (wörtlich: in einem Glas) also: in einem Reagenzglas/Retorte; außerhalb des Körpers.

In-vitro-Fertilisation: Wörtlich übersetzt: Reagenzglasbefruchtung. Abkürzung: IVF. Eine Ei- und mehrere Samenzellen werden in geeigneten Medien (Nährflüssigkeiten) zusammengebracht und über eine längere Zeit inkubiert. In die Eizelle dringt eine der vielen Samenfäden ein (→Imprägnation) und befruchtet diese. Der Befruchtungsvorgang ist abgeschlossen, wenn das in den jeweiligen Zellkernen von Ei- und Samenzelle vorhandene Erbgut in einem neuen Zellkern verschmolzen ist. (siehe: Wann sind IVF und ICSI indiziert?).

In vivo: Im Körper.

IVF: →In vitro-Fertilisation; →extrakorporale Befruchtung.

Kapazitation: Physiologische und biochemische Prozesse, die eine Samenzelle durchläuft, um in eine Eizelle eindringen und sie befruchten zu können.

Keimzelle: →Eizelle und →Spermatozoon.

Klimakterium: →Menopause

Kontrazeption: Schwangerschaftsverhütung.

Konzeption: Empfängnis

Konzeptionsoptimum: Zeitpunkt im weiblichen Zyklus, zu dem eine Empfängnis am wahrscheinlichsten ist. Die Eizelle ist nach dem Eisprung wahrscheinlich nur 12 Stunden lang befruchtbar. Das Konzeptionsoptimum erstreckt sich jedoch auf einen Zeitraum bis zu 48 (72) Stunden vor dem Eisprung. Aber auch bei letztmaligem Verkehr 6 Tage vor dem Eisprung ist noch mit einer Wahrscheinlichkeit von 5-10% bei einem fertilen Paar eine Konzeption möglich. Während des Konzeptionsoptimums liegt die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei einem fertilen Paar bei etwa 30%. Das relativ breite Konzeptionsoptimum von 48/72 Stunden beruht auf der langen Überlebens- und Befruchtungsfähigkeit vitaler Spermien in den beiden Spermienreservoirs des weiblichen Körpers, im Schleim des Gebärmutterhalses und des Gebärmutter-nahen Anteils des Eileiters, auf dessen Seite der Eisprung stattfinden wird. Peristaltische Kontraktionen der Gebärmutter transportieren andauernd und in Zyklusmitte mit maximaler Intensität Spermien aus dem Zervixschleim in den Schleim des Eileiters. Verkehr, auch nur einen Tag nach dem Eisprung z.B. bei angestiegener →Basaltemperatur, hat keine Schwangerschaft mehr zur Folge. In Umkehrung kann man die Kenntnis über das

Konzeptionsoptimum auch zur →Kontrazeption verwenden, indem während des Konzeptionsoptimums verhütet wird.

Kürettage: Gewebsgewinnung und Behandlung durch Aus- oder Abschabung. In der Frauenheilkunde meist Gewinnung, bzw. Entfernung von Gewebe aus der Uterushöhle; Ausschabung.

Kryokonservierung: Lagerung von biologischem Material (Eizellen, Samenzellen) in flüssigem Stickstoff bei -170 °C . Durch einen gesteuerten Prozeß des Einfrierens und späteren Auftauens wird die Lebensfähigkeit des Materials nicht zerstört.

Kryozyklus: Laborjargon. Ein natürlicher oder künstlich aufgebauter Zyklus, im Verlauf dessen ein →Embryo nach Kryokonservierung und Auftauung von Eizellen im →Vorkernstadium in die Gebärmutter eingespült wird (siehe: Erfolge im Kryozyklus).

Künstliche Befruchtung: →assistierte Reproduktion

Laparoskopie: (wörtlich: Bauch(höhlen)betrachtung) Bauchspiegelung, minimal-invasiver chirurgischer diagnostischer Eingriff (meist durch den Nabel) zur Untersuchung der Bauchhöhle und ihrer Organe (z.B. Darm, Leber, Eierstöcke, Eileiter, Gebärmutter). Über die Betrachtung hinaus kann der diagnostische Eingriff erweitert werden (Überprüfung der Eileiterdurchgängigkeit durch →aszendierende Blauprobe). Operative Erweiterung des Eingriffes durch Einbringen geeigneten Instrumentars (operative Laparoskopie; →minimal-invasive Chirurgie). Die Laparoskopie wird heute allgemein unter Videosicht durchgeführt.

LH: →Luteinisierendes Hormon

Luteinisierendes Hormon (LH): Hormon der Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) mit Wirkung auf →Hoden und →Ovar. U. a. notwendig für den →Eisprung und die Bildung und Unterhaltung des →Corpus luteum

Maldescensus testis: Hemmung der normalen intrauterin Wanderung der Hoden von der Bauchhöhle unterhalb der Nieren durch den Leistenkanal in den Hodensack (z.B. Leistenhoden). Eine frühzeitige hormonale und/oder operative Behandlung des Maldescensus ist erforderlich, um eine spätere →Spermiogenesestörung mit Unfruchtbarkeit zu verhindern.

Mehrlingsschwangerschaft: Aufgrund der →Monoovulation mit Freisetzung nur eines Eis ist die Einlingsschwangerschaft beim Menschen die Regel. Spontane Zwillingsschwangerschaften treten in Deutschland mit einer Häufigkeit von ca 1:80 und Drillingsschwangerschaften mit einer Häufigkeit von ca. 1:8000 Geburten auf. Etwa 100 spontane Drillingsschwangerschaften sind pro Jahr in Deutschland zu erwarten. Durch die Reproduktionsmedizin hat sich in den letzten Jahren die Zahl vervierfacht. Spontane Zwillingsschwangerschaften können eineiig und mehreiig sein. Drillingsschwangerschaften sind in der Regel nicht komplett eineiig. Mehrlingsgraviditäten nach ovarieller Stimulation sind praktisch immer mehreiig.

Menopause: altersbedingtes Ausbleiben der Menstruationsblutungen; erfolgt normalerweise zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr einer Frau. Die Zeit danach ist die Postmenopause. →Klimakterium ist die Übergangsperiode von noch vorhandenen Regelblutungen bis in die

frühe Postmenopause mit Symptomen, die in Beziehung zur nachlassenden Eierstocksfunction stehen.

Menstruation: monatliche Regelblutung. Sie begleitet die Abstoßung (Desquamation) der Gebärmutter Schleimhaut (→Endometrium). Das Menstrualblut mit dem abgestoßenem Endometrium wird durch peristaltische Kontraktionen des Gebärmuttermuskels (→Myometrium) nach außen befördert. Ein Teil des Menstrualblutes gelangt auch über die →Tuben in die Bauchhöhle (retrograde Menstruation) zwecks Reduzierung des Eisenverlustes des Körpers. Die Auffassung, daß die Endometriose durch den Mechanismus der retrograden Menstruation zustande käme, ist revidiert worden.

Menstruationsblutung: reguläre Blutung am Ende Zyklus als Folge des Zusammenbruchs des →Corpus luteum bei nicht eingetretener Schwangerschaft.

MESA: engl.: Microsurgical epididymal sperm aspiration. Absaugen von Samenfäden aus dem →Nebenhoden. Dieses Verfahren ist bei Fehlen oder Verschluss des Samenleiters erforderlich.

Mikroinjektion:→ICSI

Monoovulation: →Ovulation von nur einem →Follikel in einem Zyklus. →Mehrlingsschwangerschaft.

Morphologie: Lehre von Form, Gestalt (Anatomie; Pathologie) Morphologie der Spermien als Kriterium des →Spermiogramms.

Morula: Befruchtetes Ei, das nach einigen Tagen einen beerenähnlichen Zellklumpen bildet - Morulastadium.

Motilität: Beweglichkeit von Spermien. Kriterium des →Spermiogramms Sie wird in ortsständige und Progressivmotilität unterteilt. Bei letzterer wird noch eine schnelle Progressivmotilität berücksichtigt. Bei →Asthenozoospermie besteht eine eingeschränkte und schlechte Progressivmotilität.

Mukus: Schleim, Zervikalschleim, auch Zervikalsekret. Zunahme dieses dann fädenziehenden (spinnbaren) Schleims als Zeichen des bevorstehenden Eisprungs.

Myom: Gutartige, vom →Myometrium ausgehende Geschwulst der Gebärmutter mit der Möglichkeit der Verursachung von Beschwerden (z. B. starke Blutungen, Schmerzen, Sterilität); Myome wachsen unter dem Einfluß von Hormonen.

Myometrium: Gebärmuttermuskulatur

Nebenhoden:→Epididymis

Nebenhodenaspiration: Gewinnung von Samenfäden aus dem Nebenhoden bei Verschluss oder Fehlen der Samenleiter.

Nebenniere: aus Mark und Rinde bestehende paarige Drüsen oberhalb der Nieren gelegen.

Nebennierenmark: Produktionsort der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin.

Nebennierenrinde: Produktionsort wichtiger Hormone für den Stoffwechsel (Glucokortikoide wie Cortisol) und Mineralhaushalt (Mineralokortikoide wie Aldosteron) des Körpers

Nekrozoospermie: Unbeweglichkeit aller →Spermien im Ejakulat

Nidation: Einnistung des befruchteten Eis in die Gebärmutterschleimhaut.

Normozoospermie: Im →Spermiogramm normale Anzahl, Form und Beweglichkeit der Spermien.

Östradiol: Wichtigstes weibliches Sexualhormon mit dem heranreifenden →Follikel als wesentlichem Produktionsort.

Östrogene: Klasseweiblicher →Sexualhormone, die vor allem im Eierstock gebildet werden; von der Wirkung der Östrogene hängen zahlreiche wichtige Körperfunktionen ab (z. B. der zyklische Aufbau der Gebärmutterschleimhaut, der Knochenstoffwechsel, aber auch die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsmerkmale); Östrogenmangel kann daher sehr vielfältige Auswirkungen haben; das wichtigste natürliche Östrogen im Körper der Frau ist das →Östradiol.

Oligomenorrhoe: zu seltenes Auftreten der →Menstruation.

Oligozoospermie: Anormal niedrige Anzahl von Spermien in der Samenflüssigkeit. Kriterium des →Spermiogramms.

Ooplasma: Flüssigkeit innerhalb der Eizelle.

Oocyte: Weibliche Keimzelle.

Ovar: (Eierstock) doppelt angelegtes Organ in Walnußgröße rechts und links neben dem →Uterus gelegen. Das Ovar ist der Ort der Bildung weiblicher →Sexualhormone und beherbergt die →Eizellen (Ovum). Während eines →Zyklus reift im Ovar ein →Follikel mit einer Eizelle heran, die durch den Eisprung (→Ovulation) in den →Eileiter gelangt. Der gesprungene Follikel wird in den →Gelbkörper (→Corpus luteum) umgewandelt. Ohne →Implantation eines →Embryos in das →Endometrium bricht der Gelbkörper und damit seine Absonderung von →Progesteron zusammen. Das Reifen eines Follikels, die Ovulation und Bildung des Gelbkörpers sowie dessen Zugrundegehen über den Zeitraum von 28 Tagen wird als ovarieller Zyklus bezeichnet.

Ovarialinsuffizienz: Unzureichende Funktion des Eierstocks, die entweder auf eine mangelhafte Anregung durch die übergeordneten Hormone (→GnRH, →LH, →FSH) zurückzuführen ist (sekundäre Ovarialinsuffizienz) oder auf dem Fehlen oder mangelhaften Ansprechen von →Keimzellen bzw. den →Follikeln beruht (primäre Ovarialinsuffizienz).

Ovarieller Zyklus: charakteristische Veränderungen auf der Ebene des →Ovars während eines →Zyklus mit dem Heranwachsen eines →Follikels, der →Ovulation und der Bildung des →Corpus luteum und dessen Zusammenbruch mit der Folge der →Menstruation.

Ovulation: Eisprung durch Platzen des →Follikels in der Mitte des →Zyklus (spontane Ovulation) oder mittels einer den Eisprung auslösenden Hormoninjektion (Ovulationsinduktion).

Ovulationsinduktion: Auslösen des Eisprungs mittels Zufuhr von meist→HCG.

Ovum: Eizelle

Pathologisch: Krankhaft.

Pelviskopie: →Endoskopie;→Laparoskopie

Peristaltische Kontraktionen: Wurmartige Zusammenziehungen eines schlauchähnlichen Muskels wie des Darms zum Transport des Inhaltes. Der Uterus wirkt während des Zyklus als peristaltische Pumpe für den gerichteten Transport der Spermien vom Muttermund bzw. Zervikalschleim in die Tube auf der Seite des zu erwartenden Eisprungs.

Peritoneum: Bauchfell; überzieht sämtliche Organe innerhalb der Bauchhöhle sowie ihre Wand.

Pertubation: Einbringen von CO₂-Gas oder einer Flüssigkeit in die Eileiter zur Durchgängigkeitsprüfung (z. B. Pertubation mit einer Farbstofflösung als Chromopertubation im Rahmen einer →Laparoskopie); findet auch Verwendung zur Beseitigung etwaiger Verklebungen.

Plazenta: Mutterkuchen. Die Plazenta ist primär als Trophoblast eine Bildung des →Embryos. Der Trophoblast dringt in das vorbereitete (dezidualisierte) →Endometrium und in die innere Muskelschicht des →Myometrium unter gleichzeitiger Eröffnung der mütterlichen Gefäße ein, so daß die komplette Plazenta aus einem kindlichen und mütterlichen Teil besteht. Bei der Geburt wird auch der mütterliche Teil der Plazenta in der Nachgeburtsperiode mit ausgestoßen. Das Endometrium und die innere Muskelschicht regenerieren sich wieder aus verbliebenen Stroma(=Bindegewebs)zellen. Die Plazenta bewerkstelligt den Gas- und Stoffwechselfaustausch zwischen Mutter und Conceptus und ist selbst ein Hormone produzierendes Organ, die u.a. die Schwangerschaft erhalten (→HCG;→Progesteron).

Polyzystische Ovarien (PCO): typisches, auch im Ultraschallverfahren erkennbares Erscheinungsbild der →Ovarien mit randständigen kleinen Zysten als in ihrer Entwicklung aufgehaltener Follikel, die zusammen mit dem Ovarialstroma (-Bindegewebe), welches in der Regel vermehrt ist, →Androgene produzieren. Der Zyklus ist meist gestört bis zur Amenorrhoe mit dem Resultat der Sterilität. Hintergrund sind genetisch verankerte Stoffwechselstörungen. Die Kombination aus →Hirsutismus als Folge einer →Hyperandrogenämie, Amenorrhoe und polycystischen Ovarien wird als PCO-Syndrom (Stein-Leventhal-Syndrom) bezeichnet. Bei ovulationsauslösender Therapie neigen Frauen mit PCO zum ovariellen →Überstimulationssyndrom.

Postkoital-Test (PCT): Untersuchung des Schleimes aus dem Gebärmutterhals auf lebende, nach vorwärts bewegliche Spermien; der PCT wird sechs bis acht, auch 24 Stunden nach

einem Geschlechtsverkehr zum Zeitpunkt des →Konzeptionsoptimums durchgeführt. Ein pathologischer PCT kann auf weibliche und männliche Funktionsstörungen hinweisen.

Präimplantationsdiagnostik: In-vitro befruchtete Eizellen werden vor dem Transfer in die Gebärmutter auf chromosomale und genetische Veränderungen hin untersucht.

Pränatale Diagnostik: Sammelbegriff für verschiedene Methoden, z. B. →Amniozentese, Ultraschall, →Chorionzottenbiopsie, bei denen der Embryo/Fötus untersucht wird.

Primäre Amenorrhoe:→Amenorrhoe

Primordialfollikel: „Urformen“ bzw. früheste Entwicklungsstufen der Eibläschen, die unter dem Einfluß der Hormone bei der geschlechtsreifen Frau im Zyklusverlauf zu den sprungreifen Follikeln heranreifen können; Primordialfollikel werden noch vor der Geburt etwa im 5. Schwangerschaftsmonat angelegt; bei einer primären Ovarialinsuffizienz (→Ovarialinsuffizienz) findet man normalerweise keine Primordialfollikel oder diese sprechen auf die →Gonadotropine nicht an.

Progesteron: Hormon (→Sexualhormon) des →Gelbkörpers (Corpus luteum). Es wandelt das durch →Östradiol aufgebaute →Endometrium in das sekretorische Endometrium um, damit der →Embryo sich einnisten kann. Der implantierte Embryo gibt →HCG (humanes Choriongonadotropin) an die Blutbahn ab, welches die Funktion des Gelbkörpers und somit dessen Sekretion von Progesteron aufrecht erhält. Dies wiederum verhindert, daß das →Endometrium in einer →Menstruationsblutung abgestoßen wird, was die junge Schwangerschaft ausspülen würde. Ab der 6. bis 8. Schwangerschaftswoche übernimmt der →Embryo mit seinem →Trophoblasten (Plazenta) die Progesteronproduktion selbst. Progesteron stellt die Gebärmuttermuskulatur ruhig (→Myometrium). Progesteron ist somit ein für das Eintreten einer Schwangerschaft und ihren Erhalt notwendiges Hormon des Ovars und der →Plazenta.

Prolaktin: Hormon der Hirnanhangsdrüse; Prolaktin wirkt u.a. auf die Brustdrüse und regt dort die Milchbildung an; erhöhte Werte außerhalb der Stillperiode (→Hyperprolaktinämie) können zu Zyklusstörungen und Sterilität führen; gelegentlich zeigt sich auch Flüssigkeitabsonderung aus der Brustwarze (→Galaktorrhoe).

Prolaktinom: Gutartige Geschwulst in der →Hirnanhangsdrüse (Hypophyse), die zur →Hyperprolaktinämie führt; Prolaktinome lassen sich meist mit Medikamenten behandeln; ein operativer Eingriff ist nur selten erforderlich.

Proliferationsphase: Aufbauphase der Schleimhaut in der ersten Zyklushälfte mit →Östradiol als dem stimulierenden →Hormon

Pronucleus-Stadium: (PN-Stadium)→Vorkernstadium.

Punktion: Gewebeprobe- oder Flüssigkeitsgewinnung durch Einstechen in ein Organ mit einer Hohlnadel. →Follikelpunktion zur Eizellgewinnung.

Reproduktion: Fortpflanzung (med.); eigentlich: Vervielfältigung.

Reproduktionsbiologie: Wissenschaftszweig der Biologie, der sich mit der Fortpflanzung befaßt. Vgl. →Reproduktionsmedizin.

Reproduktionsmedizin: Teil der Medizin, der sich mit den Mechanismen der Fortpflanzung (→Reproduktionsbiologie), ihren Störungen, Erkennungs- und Behandlungsmöglichkeiten befaßt. Es handelt sich um einen elementar wichtigen Teil der Medizin mit wachsender Bedeutung, da ca 15% aller Paare ungewollt kinderlos sind. Darüber hinaus zeichnet sich ab, daß das Reproduktionspotential des Menschen (und auch von Tieren) in der letzten Zeit wahrscheinlich aufgrund von Umweltfaktoren abnimmt. Dieser elementar bedrohliche Prozeß muß erforscht und, wenn möglich, aufgehalten oder wieder rückgängig gemacht werden. An der Reproduktionsmedizin sind als Disziplinen im wesentlichen die →Gynäkologie und Geburtshilfe, aber auch die Urologie, die →Andrologie sowie die →Endokrinologie beteiligt. Für die breitere Öffentlichkeit ist die Reproduktionsmedizin durch spektakuläre Ereignisse wie die Reagenzglasbefruchtung (→In vitro-Fertilisation) bekannt geworden.

Retrograde Ejakulation: Ejakulation in die Harnblase statt orthograd durch die Harnröhre nach außen.

Sekretionsphase: Zweite, von →Progesteron gesteuerte Hälfte des Zyklus, in der die Zellen des →Endometrium Zeichen einer starken Drüsentätigkeit (Sekretion) aufweisen

Sexualhormon: Begriff für die von den weiblichen (→Ovar) und männlichen (→Hoden; Testis) Geschlechtsdrüsen gebildeten und ans Blut abgegebenen Botenstoffe (→Hormone), die für die spezifisch weibliche bzw. männliche Entwicklung und Sexualfunktion notwendig sind.

Skrotum: Hodensack.

Spermatogenese: Bildung und Ausreifung der Spermatozoen; auch Spermio-genese

Spermatozoon: Samenfaden

Spermien: Spermatozoen; Samenfäden

Spermientransport: Im weiblichen Genitale ist der Spermientransport eine aktive Tätigkeit des →Uterus. Durch →peristaltische Kontraktionen der innersten Muskelschicht des →Myometrium (→Archimetra) wird der Samen vom äußeren Muttermund binnen Minuten in den Eileiter auf der Seite der zu erwartenden →Ovulation transportiert. Der Spermientransport ist unabhängig von einem gerade stattgefundenen Geschlechtsverkehr. Im →Zervixschleim deponierte Spermien werden andauernd durch die peristaltische Pumpe in Richtung Eileiter befördert, allerdings mit stärkster Intensität zum Zeitpunkt des Eisprungs (→Konzeptionsoptimum).

Spermio-genese: Entwicklung der Samenfäden im Hoden

Spermio-genese-störung: Entwicklungsstörung der →Spermien durch unterschiedliche Schädigungen u.a. durch Chemikalien, Strahlen, Chemotherapie und →Maldescensus testis. Angeborene Spermio-genese-störungen beruhen auf diskreten →Chromosomenaberrationen auf u.a. dem das männliche Geschlecht bestimmenden Y-Chromosom.

Spermiogramm: Auch Samenanalyse. Laboruntersuchung der Samenflüssigkeit (Ejakulat) u.a. zur Ermittlung der Spermaqualität. Wichtige Parameter des Spermiogramms sind Dichte, →Motilität und →Morphologie der Spermien. Auch andere chemische Parameter sowie Hinweise auf Entzündungen werden erfaßt.

Sterilität: Unfruchtbarkeit; genauer: Unfähigkeit zu empfangen. Die Gründe der Sterilität können funktioneller und organischer Natur sein. Sie reichen von der →Ovarialinsuffizienz, über Entzündungsprozesse im Genitale, die Endometriose, organische Defekte wie Zustand nach Eileiterschwangerschaft (→Tubargravidität) bis zu →Miß- und Fehlbildungen im Genitalbereich. Es ist die Aufgabe der →Reproduktionsmedizin, die Gründe für die Sterilität und Behandlungsmöglichkeiten zu erforschen bzw. anzuwenden.

Sterilitätsoperationen: operative Eingriffe, um Sterilitätsursachen zu beseitigen, z.B. Beseitigung von tubaren oder ovariellen Verwachsungen (Salpingolyse; Ovariolyse); Bildung neuer Eileiteröffnungen (Salpingoneosteotomie); plastische operative Maßnahmen an der →Tube (Salpinx) wie Salpingoplastik; Fimbrioplastik; Ausschälen von →Myomen (Myomenukleation); operative Beseitigung von →Uterusfehlbildungen. Diese u.a. Operationen werden meist minimal-invasiv, d. h. operativ schonend mittels →Laparoskopie durchgeführt. Indikationen zu diesen Operationen sind →Sterilität oder Beschwerden bei →Endometriose; Myomen; Zustand nach aufsteigenden →Genitalinfektionen, Uterusfehlbildungen u.a. Bei Fehlschlag einiger dieser Eingriffe als Sterilitätsbehandlung erfordert dann ein Verfahren der →assistierten Reproduktion.

Stimulation (hormonelle): Anregen der Eierstockfunktion durch die Hormone LH und FSH, die entweder in Form von Spritzen verabreicht werden (→HMG) oder endogen durch die orale Einnahme von Antiöstrogenen aus der Hirnanhangsdrüse mobilisiert werden. Bei unvorsichtiger und nicht kontrollierter Stimulation besteht das Risiko des Überstimulationssyndroms und der Mehrlingsschwangerschaft.

Subfertilität: Männer und Frauen betreffende eingeschränkte Zeugungs- und Empfängnisfähigkeit, obwohl der Begriff der →Fertilität sich auf das Austragen einer Schwangerschaft bezieht (fero=ich trage; gebäre).

Teratozoospermie: vermehrt pathologische Form der →Spermien im →Spermiogramm.

TESE: engl.: testicular sperm extraction. Bei →Azoospermie, →Nekrozoospermie und schwerer →Kryptozoospermie wird eine Gewebeprobe aus dem/den Hoden gewonnen in der Hoffnung, aus Nestern noch erhaltener Samenbildung (→Spermiogenese) lebensfähige und für →ICSI verwendbare Samenfäden (→Spermatozoen = Spermien) zu gewinnen.

Testis; Testikel: Hoden.

Testosteron: Männliches →Sexualhormon, das von den Hoden und der Nebennierenrinde gebildet wird.

TET: →Embryotransfer in den Eileiter

Transferrate: Begriff der →Reproduktionsmedizin. Prozentuale Anzahl von Behandlungszyklen, in denen ein Embryotransfer zustande gekommen ist.

Trophoblast: →embryonale Zellen, die zur späteren →Plazenta ausreifen.

Tubargravidität: (dtsch Eileiterschwangerschaft; s. auch→Extrauterinravidität). Einnisten des →Embryos im Eileiter. Ursachen: Verklebungen; →Endometriose, funktionelle Transportstörungen. Bei Verdacht auf eine Tubargravidität muß die Diagnose (z.B. durch →Laparoskopie) erzwungen werden, um lebensbedrohlichen inneren Blutungen zuvorzukommen. Die Beseitigung der grundsätzlich nicht intakten →Gravidität erfolgt entweder operativ oder medikamentös. Ziel ist eine so frühzeitige Behandlung, daß einerseits der inneren Blutung vorgebeugt und andererseits ein Funktionserhalt der Tube möglich ist. Andernfalls resultiert eine eileiterbedingte, tubare Sterilität.

Tube: (dtsch: Eileiter) Paariges, circa 10 –15 cm langes Organ mit jeweils einer Tube von den oberen äußeren Ecken des →Uterus. Der zu den →Ovarien hin gerichtete Teil ist erweitert und hat eine lockere Beziehung zum Ovar. Dieser Teil (die Ampulle mit dem Fimbrientrichter) legt sich über den sprungbereiten →Follikel und fängt das Ei auf. In der Tube erfolgt die →Fertilisation des Eis durch ein→Spermatozoon, welches mit anderen Spermatozoen durch den von der Gebärmutter kontrollierten →Spermientransport vom Gebärmutterhalskanal in den uterusnahen Teil des Eileiters verbracht worden war. Die befruchtete Eizelle (der→Embryo) wird im Verlaufe der frühen Entwicklung durch →peristaltische Kontraktionen in die Gebärmutterhöhle transportiert und dort mit Hilfe gegenläufiger peristaltischer Kontraktionen des→Uterus im oberen Anteil der Gebärmutterhöhle zwecks →Implantation an diesem dafür günstigsten Ort festgehalten. Die Funktion der Tube gilt demnach dem Spermatozoen und Eizell- bzw. Embryotransport und ist der natürliche Ort der →Fertilisation. Bei nicht behebbarem Tubarschaden kann die damit zwangsläufig verbundene Sterilität durch die →In vitro-Fertilisation überwunden werden.

Überstimulationssyndrom: →Hyperstimulationssyndrom

Uterus: Gebärmutter. Unpaares Hohlorgan im kleinen Becken, mit dem äußeren Muttermund des Gebärmutterhalskanals (Zervikalkanal) in das obere Ende der Scheide hineinreichend. Der Uterus wird in den Gebärmutterhals (Cervix uteri) und den Gebärmutterkörper (Corpus uteri) aufgeteilt. Der Gebärmutterkörper reicht frei in die Bauchhöhle und wird von Bauchfell (→Peritoneum) überzogen. Rechts und links am oberen Ende des Corpus uteri gehen die →Eileiter (→Tube) ab, die mit ihrem anderen Ende am →Ovar während der →Ovulation die →Eizelle aufnehmen. Im Corpus uteri besteht die Wand aus mehreren Schichten: dem inneren →Endometrium und der äußeren Gebärmuttermuskulatur (→Myometrium). Die Funktionen des Uterus bestehen im →Spermientransport vom äußeren Muttermund in den Eileiter auf der Seite des sprungbereiten →Follikels, in der Aufnahme des befruchteten Eies (→Implantation), im Schutz und in der Ernährung des Embryos und des Feten sowie am Ende der Schwangerschaft in der Austreibung der Frucht. Alle die Funktionen sind →hormonal gesteuert.

Uterusfehlbildungen: In der →Embryonalentwicklung zustande kommende Fehlbildungen meistens infolge inkompletter Vereinigung von zwei Gangsystemen zum →Uterus

Vagina: Weibliche Scheide.

Varikozele: Krampfadern am →Hoden.

Varikokektomie: Entfernung der Krampfader im Hoden. Der Sinn der Varikokektomie als Sterilitätstherapie ist umstritten.

Vasektomie: Sterilisation des Mannes durch Exzision (Entfernen) eines kleinen Teils des Samenleiters.

Vasogramm: Röntgendarstellung der Samenleiter.

Vorkernstadium: Pronucleus- oder PN-Stadium. Nach →Imprägnation der Eizelle mit dem →Spermatozoon lagern sich die Kerne der beiden Zellen nebeneinander, bevor sie mit einander verschmelzen.

Zervikalschleim: Glasartiger Schleim des Gebärmutterhalses. Er erfährt charakteristische Veränderungen während des Zyklus. Er wird in Zyklusmitte vermehrt sezerniert und ist dann dünnflüssig und spinnbar. Sofort nach dem Eisprung und infolge des Anstieges von Progesteron im Blut wird er durch Zellanreicherung undurchsichtig und zäh. Er fungiert vor dem Eisprung als Spermienreservoir.

Zervix: w.; Gebärmutterhals; unterster Teil der Gebärmutter mit dem äußeren Muttermund in die obere Scheide hineinreichend. Sie bildet während der Schwangerschaft den Verschluss der Gebärmutter.

ZIFT: (zygote intrafallopian transfer; intratubarer Zygotentransfer): anders als bei dem Embryotransfer mit Einspülung befruchtete Eizelle in die Gebärmutter, wird die Zygote (befruchtete Eizelle) in den Eileiter transferiert.

Zona pellucida: die Eizelle umhüllende Membran.

Zygote: Befruchtete Eizelle (erstes Stadium embryonaler Entwicklung).

Zyklomatpumpe: Elektrische Pumpe, die unsichtbar am Körper getragen werden kann und über ein Infusionssystem in bestimmten Abständen Hormone (z.B. GnRH) in das Gewebe oder die Blutbahn abgibt.

Zyklus: →menstrueller Zyklus (s. →Menstruation); →ovarieller Zyklus (s. Ovar); →endometrialer Zyklus (s. Endometrium). In der Reproduktionsmedizin ist der Zyklus das regelhafte Auftreten von Erscheinungen, die mit der weiblichen Fortpflanzungsfunktion in Verbindung stehen. Im Normalfall wird unter Zyklus das mehr oder weniger regelmäßige Auftreten von Monatsblutungen (→Menstruation) betrachtet. Die Regelblutung entsteht als Folge des Zusammenbruchs des →Corpus luteum im →Ovar, wenn keine →Implantation stattgefunden hat.

Zytoplasma: Von der Zellmembran umschlossene Zellflüssigkeit.

19 Das Team

1. *Ärztliche Mitglieder*

Professor Dr. med. Gerhard Leyendecker

(ehem. Direktor der Frauenklinik des Klinikum Darmstadt)

Frau Dr. med. Aysen Bilgicyildirim (Leiterin der Arbeitsgruppe i.S. der Berufsordnung für Ärzte in Hessen und des §121a SGB V)

Dr. med. Matthias Inacker (Stellvertreter)

(Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin)



Frau Dr. med. Carmen Welte (*Anästhesiologie*)



2. *Biologen*

Dr. sc. hum. Wolfgang Bernart

Dr. rer. nat. Uwe Mischeck



3. med.-technische Assistentin

Frau Michaela Leichtlein (*androl. Und Hormonlabor*)



4. Arzthelferinnen (von links nach rechts)

Frau Manuela Bauer

Frau Elmaz Yalzin

Frau Michaela Bernart

Frau Beate Wilfer

Frau Anja Schickart



5. Sekretariat

Frau Claudia Sternke





Das erste IVF-Baby 1986

Verantwortlich für Design und Text:
Prof. Dr. med. G. Leyendecker
2. korrigierte Auflage 2007

Copyright:
Ferticonsult GmbH
Dieburger Strasse 209
64287 Darmstadt