

Springer Reference Medizin



Klaus Diedrich · Michael Ludwig
Georg Griesinger *Hrsg.*

Reproduktions- medizin

2. Auflage

 Springer

Springer Reference Medizin

Springer Reference Medizin bietet Ärztinnen und Ärzten die optimale Lösung für ihren Arbeitsalltag. Unser neues Publikationsangebot beinhaltet die Qualität, die man von Springer kennt, bietet nun aber den Vorteil, dass das Wissen ständig aktualisiert wird und die Leser immer auf dem neuesten Stand sind. Während bislang die großen, umfassenden Fachbücher die Inhalte gebündelt und statisch in einer Printausgabe präsentiert haben, bieten wir nun zusätzlich auch dynamische online Publikationen an. Der Vorteil der dynamischen online Publikationen liegt auf der Hand: Wer ein LiveReference abonniert, muss sein Bücherregal nicht in regelmäßigen Abständen erneuern – jetzt sind die Informationen jederzeit online abrufbar: schnell, übersichtlich und in deutscher Sprache. Zudem hat die neue Publikationsform den großen Vorteil, dass alle Kapitel, die fertig geschrieben und einem Peer-Reviewing unterzogen wurden, sofort online gestellt werden und für alle Leser sichtbar und vor allem zitierbar sind. Außerdem können Autoren ihre Kapitel jederzeit aktualisieren – neue Erkenntnisse können dann sofort online publiziert werden. Springer Reference Medizin wächst kontinuierlich um neue Kapitel und Fachgebiete.

Alle deutschsprachigen Referenzwerke – auch anderer Fächer – finden Sie unter www.springerreference.de.

Weitere Bände in der Reihe <http://www.springer.com/series/13534>

Klaus Diedrich • Michael Ludwig • Georg
Griesinger
Hrsg.

Reproduktionsmedizin

2., erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage

mit 186 Abbildungen und 127 Tabellen

 Springer

Hrsg.

Klaus Diedrich
Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch
Pränatale Medizin, Endokrinologie und
Osteologie Hamburg GmbH
amedes experts
Hamburg, Deutschland

Michael Ludwig
SYNLAB Holding Deutschland GmbH
Augsburg, Deutschland

Georg Griesinger
Sektion für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck
Lübeck, Deutschland

ISSN 2625-3461 ISSN 2625-350X (electronic)
Springer Reference Medizin
ISBN 978-3-662-57635-9 ISBN 978-3-662-57636-6 (eBook)
ISBN 978-3-662-59286-1 (print and electronic bundle)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-57636-6>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2013, 2020

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © nyul, Fotolia (Symbolbild mit Fotomodellen)
Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature. Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort zur zweiten Auflage

Die erste Auflage des Buches über die Reproduktionsmedizin ist jetzt 6 Jahre alt. Die Entwicklung in diesem wichtigen Bereich der Medizin ist rasant weitergelaufen. Hiervon haben nicht nur angeschlossene Forschungsfelder sondern auch die zahlreichen Patientenpaare mit unerfülltem Kinderwunsch profitiert. Bis 2018 wurden weltweit über 8 Millionen Kinder nach In-vitro-Fertilisation und Embryotransfer geboren. Allein in Deutschland waren es zwischen 1997 und 2017 mehr als 300.000 Kinder.

Der Bedarf für Kinderwunschbehandlung ist hoch. Die Zahl der extrakorporalen Befruchtungen lag 2017 bei mehr als 15.000 IVF und mehr als 45.000 ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion)-Zyklen sowie zusätzlich bei 25.000 Kryozyklen.

Die deutschen Reproduktionsmediziner haben einen hohen Standard erreicht. Die klinische Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer lag 2016 bei 33,8 % nach IVF und 31,8 % nach ICSI. Im internationalen Vergleich gibt die Organisation EIM (European IVF Monitoring) mit 34,5 % für IVF und 32,9 % für ICSI absolut vergleichbare Zahlen an. So können durchaus nach assistierter Reproduktion Schwangerschaftsraten erreicht werden, die mit denen der natürlichen Konzeptionsraten gesunder Paare vergleichbar sind. Die Chance auf eine Schwangerschaft nach Spontankonzeption ist abhängig in erster Linie vom Alter der Frau. Dies gilt auch für die Maßnahmen der assistierten Reproduktion. Nach dem 35. Lebensjahr kommt es zum Beispiel bei IVF zu einem stetigen Absinken der Schwangerschaftsrate von 24,1 % pro Embryotransfer mit 40 Jahren auf 14,6 % mit 43 Jahren. Dies spiegelt sich auch in der Geburtenrate pro Embryotransfer wider. Liegt sie bei der 35-jährigen Patientin bei 27 %, so sinkt sie bei einer 40-jährigen Patientin auf 15 % und verringert sich weiter bei einer 44-jährigen Patientin auf noch lediglich 3,2 %.

Ausgehend von der „klassischen“ IVF sind die Techniken der assistierten Reproduktion in den letzten 3 Jahrzehnten in den verschiedensten Bereichen der Behandlung modifiziert worden: Einerseits um eine möglichst hohe Chance auf eine Schwangerschaft und Geburt, andererseits um eine Minimierung der mit der assistierten Reproduktion verbundenen mütterlichen und kindlichen Risiken zu erreichen. Zu den Modifikationen zählen unter anderem:

- Neue Methoden der ovariellen Stimulation
- Die verbesserte Bewertung der embryonalen Entwicklung in vitro durch Langzeitkultur und *Time-Lapse-Imaging*
- Der elektive Single-Embryotransfer (eSET)
- Neue Techniken zur Kryokonservierung von Eizellen, Vorkernstadien und Embryonen sowie
- die genetische Analyse von Eizellen und Embryonen

Das Deutsche Embryonenschutzgesetz wurde 1990 verabschiedet und gab den deutschen Reproduktionsmediziner zu der Zeit den gesetzlichen Rahmen, in dem sie arbeiten konnten. Der Fortschritt ist jedoch rapide weitergelaufen, so dass aufgrund des starren Gesetzes zahlrei-

che Rechtsunsicherheiten entstanden sind. So ist der *Single-Embryotransfer* in Deutschland nach wie vor schwierig, wodurch sich die erhöhte Mehrlingsquote von 20 % im Vergleich zu Schweden mit 3 % erklärt. Dies führt zu vermehrten Komplikationen durch Frühgeburtlichkeit und schwangerschaftsbedingte Erkrankungen, z. B. EPH-Gestose.

Viele dieser Entwicklungen ließen sich 1990 nicht vorhersehen. Umso wichtiger ist heute eine neue und umfassende Regelung der Voraussetzungen, Verfahren und Folgen der Fortpflanzungsmedizin, die den betroffenen Personen die möglichst beste und schonendste Behandlung ermöglicht und die die Rechte der Beteiligten einschließlich der zukünftigen Kinder angemessen ausgestaltet. Die Komplexität der Materie kann kein Grund sein, eine gesetzliche Neuregelung weiter aufzuschieben.

Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina hat es sich deshalb zur Aufgabe gemacht, eine zeitgemäße Gesetzgebung für die Fortpflanzungsmedizin in Deutschland zu erarbeiten und damit dem politischen Entscheidungsträger eine Hilfestellung zu geben. Über 7 Jahre hat eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus Reproduktionsmedizinern, Embryologen, Juristen, Theologen, Ethikern und Genetikern eine Stellungnahme zum Fortpflanzungsmedizinergesetz erarbeitet und im Juni 2019 in Berlin der Öffentlichkeit und politischen Entscheidungsträgern vorgelegt. Es wurden alle regelungsbedürftigen Punkte ausführlich diskutiert:

- Definition des Embryos
- Der elektive Single-Embryotransfer, der bereits im Ausland häufig praktiziert wird
- Die Spende von Spermien und Eizellen
- Die Embryonenspende/Embryooption mit den familienrechtlichen Folgen für die Kinder
- Besonders schwierige ethische und rechtliche Fragen wirft die in Deutschland verbotene Leihmutterchaft auf
- Kryokonservierung von Eizellen aus medizinischen Gründen (z. B. vor einer chemotherapeutischen Behandlung) oder aus sozialen Gründen (Social freezing)

Während in unseren Nachbarländern Österreich und der Schweiz seit Jahrzehnten umfassende Fortpflanzungsmedizinergesetze vorliegen, die zudem 2015 bzw. 2017 grundlegend reformiert wurden, ist die deutsche Rechtslage noch immer von dem 1990 als reines Strafgesetz konzipierten Embryonenschutzgesetz geprägt.

Nur in einem umfassenden Fortpflanzungsmedizinergesetz kann die komplexe Materie angemessen geregelt werden. Dies ist in dem wichtigen Beitrag der Leopoldina gründlich bearbeitet worden und liegt jetzt vor. Auch in diesem Buch wird dieses Papier entsprechend erwähnt.

Wir möchten an dieser Stelle den Autoren für ihre gründliche Arbeit danken.

Dem Springer-Verlag und hier insbesondere Frau Kühn und Frau Dr. Höschele möchten wir sehr herzlich für die Unterstützung bei der Fertigstellung dieses Werkes danken.

Klaus Diedrich
Michael Ludwig
Georg Griesinger

Inhaltsverzeichnis

Teil I Einführung	1
1 Was ist „Sterilität“ – eine Begriffsbestimmung	3
Michael Ludwig, Klaus Diedrich und Frank Nawroth	
1.1 Einleitung und Definitionen	3
1.2 Welches Paar ist „steril“?	4
1.3 Warum sind Paare ungewollt kinderlos?	4
1.4 Die Relativität der Subfertilität	6
1.5 Vorschlag für eine Beschreibung der exakten Diagnose des ungewollt kinderlosen Paares	7
1.6 Literatur	8
2 Historischer Abriss zur Reproduktionsmedizin	11
Michael Ludwig und Klaus Diedrich	
2.1 Die Reproduktionsmedizin im Alten Testament	11
2.2 Entwicklung der Prävalenz des unerfüllten Kinderwunsches	12
2.3 Ovarielle Stimulation	12
2.4 Geschichte der Inseminationsbehandlung	15
2.5 Der erste Bericht einer erfolgreichen In-vitro-Fertilisation (IVF) . . .	15
2.6 Kryokonservierung	16
2.7 ... und heute?	16
2.8 Literatur	18
Teil II Physiologie	21
3 Endokrine Kontrolle der Ovarfunktion	23
Tim Cordes	
3.1 Einleitung	23
3.2 Anatomie und Entwicklung	23
3.3 Die und deren Hormone	24
3.4 Follikulogenese	30
3.5 Ovulation	34
3.6 Lutealphase	36
3.7 Literatur	36
4 Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Reproduktionsmedizin	39
Catharina Bullmann	
4.1 Einleitung und Definition	39
4.2 Physiologische Veränderungen der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft	39
4.3 Schilddrüsenunterfunktion – Hypothyreose	40
4.4 Schilddrüsenüberfunktion – Hyperthyreose	43
4.5 Jodsupplementierung in der Schwangerschaft	46

4.6	Zusammenfassung	46
4.7	Literatur	46
5	Hyperprolaktinämie	49
	Frank Nawroth	
5.1	Physiologie	49
5.2	Hyperprolaktinämie	50
5.3	Makroprolaktinämie	51
5.4	Prolaktinome	51
5.5	Zusammenfassung	53
5.6	Fazit für die Praxis	53
5.7	Literatur	54
6	Hyperandrogenämie – Diagnostik, Differenzialdiagnostik	55
	Michael Ludwig	
6.1	Grundlagen	55
6.2	Literatur	57
7	Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)	59
	Kay Neumann und Georg Griesinger	
7.1	Geschichte des polyzystischen Ovarsyndroms	59
7.2	Diagnostik des PCOS	60
7.3	Epidemiologie	60
7.4	Evolutionäre Aspekte des PCOS	61
7.5	Ätiologie und Pathophysiologie	61
7.6	PCOS, Anti-Müller-Hormon und gestörte Follikulogenese	62
7.7	Genetische Prädisposition des PCOS	62
7.8	PCOS und metabolisches Syndrom	62
7.9	Risikofaktor PCOS	63
7.10	PCOS und Fertilität	63
7.11	Management des PCOS	64
7.12	Anovulatorisches PCOS	64
7.13	Medikamentöse Ovulationsinduktion mittels Clomifen oder Letrozol	64
7.14	PCOS in der Schwangerschaft	67
7.15	Literatur	68
8	Beurteilung und Therapie der Lutealphase	71
	Barbara Sonntag	
8.1	Bedeutung des Corpus luteum für Entstehung und Erhalt der Schwangerschaft	71
8.2	Beurteilung der Lutealphase	73
8.3	Therapeutische Optionen	75
8.4	Literatur	77
9	Physiologie der Befruchtung	79
	Barbara Sonntag	
9.1	Einleitung	79
9.2	Oozytenmaturation	80
9.3	Spermioselektion und Kapazitation im weiblichen Genitaltrakt	82
9.4	Interaktion zwischen Spermium und Eizelle – die Rolle der Zona pellucida	82
9.5	Eizell-Spermien-Fusion und Aktivierung der Eizelle	83
9.6	Klinische Relevanz	83
9.7	Literatur	85

10 Endometrium und Embryo – Interaktion	87
Thomas Strowitzki und Klaus Diedrich	
10.1 Einleitung	87
10.2 Dezidualisierung des Endometriums	87
10.3 Einnistung des Embryos	88
10.4 Zusammenfassung	91
10.5 Literatur	91
Teil III Reproduktionsmedizinische Techniken	93
11 Natürlicher Zyklus und Spontanschwangerschaftsraten	95
Christian Gnoth, Tanja Freundl-Schütt und Günter Freundl	
11.1 Einleitung	95
11.2 Der natürliche Zyklus	95
11.3 Schwangerschaftsraten in Spontanzyklen	98
11.4 Literatur	100
12 Natürliche Familienplanung bei Kinderwunsch und unerfülltem Kinderwunsch	103
Christian Gnoth, Tanja Freundl-Schütt und Günter Freundl	
12.1 Die verschiedenen natürlichen Methoden zur Beobachtung des Zyklus	103
12.2 Bedeutung der natürlichen Familienplanungsmethoden (NFP) bei Kinderwunsch und unerfülltem Kinderwunsch	106
12.3 Literatur	108
13 Optimierung der natürlichen Fertilität und Zukunftsaspekte	109
Günter Freundl, Tanja Freundl-Schütt und Christian Gnoth	
13.1 Optimierung der natürlichen Fertilität	109
13.2 Zukunftsaspekte	113
13.3 Literatur	114
14 Ovulationsinduktion und ovarielle Stimulation	115
Georg Griesinger	
14.1 Einleitung und Begriffsbestimmung	115
14.2 Wirkweise: Schwellenwertprinzip	116
14.3 Ovulationsinduktion mit Letrozol und Clomifen	116
14.4 Ovulationsinduktion mit Letrozol	119
14.5 Ovulationsinduktion mit Gonadotropinen	119
14.6 Induktion der finalen Eizellreifung mit HCG	134
14.7 Induktion der finalen Eizellreifung mit GnRH-Agonisten	135
14.8 Adjuvante Behandlungen und Zukunft	136
14.9 Literatur	136
15 Pulsatile GnRH-Therapie	143
Ludwig Wildt, Bettina Böttcher und Gerhard Leyendecker	
15.1 Einleitung	143
15.2 Physiologische Grundlagen	143
15.3 Hypothalamische Ovarialinsuffizienz	144
15.4 Ätiologie der hypothalamischen Amenorrhö	145
15.5 Diagnostisches Vorgehen	146
15.6 Therapeutisches Vorgehen	148
15.7 Zusammenfassung	154
15.8 Literatur	155

16	Ultraschall in der Reproduktionsmedizin	157
	Jan Weichert und Andreas Schröer	
16.1	Transvaginalsonografie	157
16.2	Farbdopplersonografie	158
16.3	Sonografische Evaluation des Endometriums	158
16.4	Sonodiagnostik der Ovarien	161
16.5	Andere Adnexbefunde	164
16.6	Extrauterin gravidität	165
16.7	Sonografische Beurteilung der Tubendurchgängigkeit	167
16.8	3D-/4D-Sonografie	169
16.9	Andere bildgebende Verfahren	171
16.10	Sonografische Diagnostik kongenitaler Uterusanomalien	172
16.11	US-gesteuerte transvaginale Oozytengewinnung	173
16.12	Literatur	174
17	Endoskopische Techniken in der Reproduktionsmedizin	179
	Friederike Höllen und Michael Bohlmann	
17.1	Einleitung	179
17.2	Diagnostische und operative Hysteroskopie	180
17.3	Uterus- und Vaginalfehlbildungen	181
17.4	Endometriumpolypen	182
17.5	Intrauterine Adhäsionen	182
17.6	Intraabdominale Adhäsionen und tubare Sterilität (Tubenfaktor)	182
17.7	Tubenchirurgie	185
17.8	Chromopertubation	185
17.9	Myome	186
17.10	Endometriose	187
17.11	PCO-Syndrom	188
17.12	Fertilitätserhalt vor einer gonadotoxischen Therapie	189
17.13	Ausblick	190
17.14	Literatur	191
18	Rekonstruktive Tubenchirurgie	193
	Jürgen Kleinstein	
18.1	Einleitung	193
18.2	Tubenchirurgie vs. IVF als Primärtherapie	193
18.3	Tubenchirurgie als Primärtherapie	194
18.4	Tubenchirurgie als adjuvante Therapie vor IVF-ET	197
18.5	Literatur	198
19	Inseminationsbehandlung	201
	Christoph Dorn	
19.1	Indikationen	202
19.2	Methode und Durchführung der Insemination	204
19.3	Komplikationen und Risiken	208
19.4	Rechtliche Voraussetzungen	208
19.5	Erfolgsraten	208
19.6	Zusammenfassung	209
19.7	Literatur	209
20	Follikelpunktion und Eizellgewinnung	213
	Michael Ludwig	
20.1	Historie	213
20.2	Technik der transvaginalen, ultraschallgesteuerten Follikelpunktion	213

20.3	Mögliche Komplikationen durch eine transvaginale Follikelpunktion	215
20.4	Das Erlernen der transvaginalen Follikelpunktion	215
20.5	Literatur	216
21	In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion	217
	Thomas Ebner und Klaus Diedrich	
21.1	Beurteilung der Cumulus-Eizell-Komplexe	218
21.2	Aufbereitung des Samens	218
21.3	In-vitro-Fertilisation	219
21.4	Denudation der Oozyten	220
21.5	Aufbereitung der Spermien	220
21.6	ICSI	222
21.7	Post-IVF/ICSI-Prozesse	223
21.8	Literatur	224
22	Bewertung der Qualität menschlicher Oozyten und Embryonen	227
	Safaa Al-Hasani und Klaus Diedrich	
22.1	Abweichungen der Eizellmorphologie	228
22.2	Bewertungsparameter für Eizellen im Vorkernstadium und	230
22.3	Zusammenfassung	233
22.4	Literatur	233
23	Kryokonservierung	235
	Jürgen Liebermann	
23.1	Einleitung	235
23.2	Langsame Kryokonservierung („slow freezing“)	236
23.3	Die Vitrifikationskomponente	237
23.4	Zusammenfassung	245
23.5	Literatur	246
24	In-vitro-Maturation (IVM)	249
	Thomas Strowitzki, Klaus Diedrich und Sabine Rösner	
24.1	Geschichte der IVM	249
24.2	Indikationen für die IVM	249
24.3	Physiologie der Oozytenreifung	250
24.4	Technik der IVM	251
24.5	Ergebnisse der IVM	252
24.6	Langzeitfolgen der IVM	253
24.7	Ausblick	254
24.8	Literatur	255
25	Embryonentransfer	257
	Safaa Al-Hasani und Klaus Diedrich	
25.1	Vorbereitung des Embryonentransfers	257
25.2	Durchführung des Embryonentransfers	259
25.3	Zusammenfassung	262
25.4	Literatur	262
26	„Assisted Hatching“	263
	Markus Montag und Bettina Toth	
26.1	Einleitung und Begriffsbestimmung	263
26.2	Hatching in vitro und in vivo	263
26.3	Techniken zur Eröffnung der Zona einschließlich Vor- und Nachteilen	264
26.4	Aktuelle Datenlage	267

26.5	Fazit	268
26.6	Literatur	268
27	Polkörper- und Präimplantationsdiagnostik	269
	Markus Montag, Bettina Toth und Thomas Strowitzki	
27.1	Einleitung und Begriffsbestimmung	269
27.2	Indikationen für die Präimplantationsdiagnostik	270
27.3	Stadienspezifische Biopsien und ihre Vor- und Nachteile	272
27.4	Untersuchungsmethoden im Rahmen der PID	277
27.5	Entwicklung der PID in Deutschland	279
27.6	Aktuelle Datenlage	280
27.7	Zukünftige Entwicklungen	282
27.8	Empfehlungen für die Praxis	282
27.9	Literatur	283
28	Eizell- und Embryonenspende	287
	Marion Depenbusch und Askan Schultze-Mosgau	
28.1	Einleitung und Definitionen	287
28.2	Indikationen	288
28.3	Ablauf der Behandlung	288
28.4	Eizellspende in Deutschland	289
28.5	Embryonenspende in Deutschland	289
28.6	Eizell-/Embryonenspende im Ausland	290
28.7	Kinderwunschbehandlung jenseits der Grenze – wohin wenden sich deutsche Paare?	291
28.8	Medizinische Aspekte	291
28.9	Ethische Aspekte	292
28.10	Literatur	295
29	Leihmutterchaft	297
	Marion Depenbusch und Askan Schultze-Mosgau	
29.1	Einleitung und Definitionen	297
29.2	Die Rechtslage in Deutschland	298
29.3	Die Rechtslage im Ausland	299
29.4	Ethische, soziale und psychologische Aspekte	300
29.5	Handlungsoptionen	301
29.6	Literatur	301
Teil IV	Komplikationen in der Reproduktionsmedizin	303
30	Direkte Komplikationen der Behandlungsmethoden in der Reproduktionsmedizin	305
	Annika K. Ludwig und Michael Ludwig	
30.1	Überblick über die Komplikationen	305
30.2	Risiken der Stimulation	305
30.3	Operative Risiken der Eizellgewinnung durch transvaginale Follikelpunktion	306
30.4	Mehrlingsschwangerschaften	313
30.5	Literatur	313
31	Ovarielles Überstimulationssyndrom	317
	Alexandra Petra Bielfeld, Jan-Steffen Krüssel und Dunja-Maria Baston-Büst	
31.1	Einleitung und Definition	317
31.2	Häufigkeit und Risikofaktoren	318

31.3	Pathophysiologie	319
31.4	Symptome, Klassifikation und Komplikationen	320
31.5	Behandlungsstrategie	321
31.6	Prävention	323
31.7	Fazit	325
31.8	Literatur	325
32	Mehrlingsschwangerschaften	329
	Andreas Schröer und Jan Weichert	
32.1	Übersicht	329
32.2	Embryologie und Frühschwangerschaft	330
32.3	Spezielle Risiken bei Mehrlingsschwangerschaften	332
32.4	Pränataldiagnostik bei Mehrlingen	332
32.5	Mehrlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion (ART)	333
32.6	Literatur	336
33	Mehrlingsreduktion	339
	Annegret Geipel, Ulrich Gembruch und Christoph Berg	
33.1	Grundlagen	339
33.2	Reduktion bei >3 Feten	343
33.3	Reduktion von Drillingen	344
33.4	Reduktion auf einen Einling	345
33.5	Psychologische Konsequenzen	346
33.6	Zusammenfassung	346
33.7	Literatur	347
Teil V	Besondere Situationen	351
34	Endometriose	353
	Wolfgang Küpker und Admir Agic	
34.1	Einleitung	353
34.2	Inspektion der Peritonealhöhle	354
34.3	Pleiomorphe der Läsionen	354
34.4	Tief infiltrierende Endometriose	354
34.5	Ovarialendometriose und Adenomyose	355
34.6	Klassifikationssysteme	356
34.7	Ein Blick hinter die Kulissen	357
34.8	Endometriose und Malignität – gibt es ein erhöhtes Risiko?	358
34.9	Behandlung der Endometriose bei Kinderwunsch	358
34.10	Operative Therapie der peritonealen (rASRM-Stadium I und II)	359
34.11	Operative Therapie der ovariellen Endometriose	360
34.12	Operative Therapie der tief infiltrierenden Darmendometriose (TIE) und schwere Endometriose (rASRM-Stadium IV)	360
34.13	Was ist wichtig bei Patientinnen mit Endometriose und Kinderwunsch	361
34.14	Literatur	361
35	Adenomyose	363
	Frank Nawroth	
35.1	Definition, Prävalenz und klinische Symptomatik	363
35.2	Diagnostik	364
35.3	Therapeutisches Vorgehen	365
35.4	Nichtmedikamentöse Therapie	367

35.5	Adenomyose und assistierte Reproduktion (ART)	367
35.6	Schwangerschaftsverlauf	368
35.7	Zusammenfassung	368
35.8	Literatur	368
36	Uterine Fehlbildungen	371
	Thomas Römer und Frank Nawroth	
36.1	Epidemiologie	371
36.2	Ätiologie der Uterusfehlbildungen	371
36.3	Klassifikation der uterinen Fehlbildungen	372
36.4	Diagnostisches Vorgehen	372
36.5	Assoziierte Erkrankungen bei Uterusfehlbildungen	374
36.6	Therapeutisches Vorgehen	375
36.7	Geburtshilfliches Management bei uterinen Fehlbildungen	380
36.8	Zusammenfassung	380
36.9	Literatur	381
37	Uterus myomatosus	383
	Ricardo E. Felberbaum	
37.1	Einleitung	383
37.2	Ätiologie	384
37.3	Therapeutisches Vorgehen	384
37.4	Zusammenfassung	388
37.5	Literatur	389
38	Die Patientin über 40 mit Kinderwunsch	391
	Michael Ludwig, Frank Nawroth, Christoph Dorn und Barbara Sonntag	
38.1	Einleitung	391
38.2	Der Faktor „Alter“	391
38.3	Faktoren zur Indikationsstellung einer Therapie bei der über 40-jährigen Kinderwunschpatientin	394
38.4	Alternative: Eizellspende	397
38.5	Abrechnungsaspekte	397
38.6	Fazit	398
38.7	Literatur	398
39	Behandlung der Patientin mit geringem Ansprechen auf die ovarielle Stimulation	401
	Georg Griesinger	
39.1	Einleitung und Begriffsbestimmung	401
39.2	Erhöhung der Gonadotropindosis	402
39.3	Protokollwechsel	403
39.4	Zusätzliche Verabreichung von rekombinantem LH	403
39.5	Vorbehandlung mit einer kombinierten Pille oder Östrogen	404
39.6	Androgenvorbehandlung	405
39.7	Wachstumshormon	406
39.8	Eizellgewinnung ohne Gonadotropinstimulation	407
39.9	Doppelstimulation	407
39.10	Zusammenfassung	408
39.11	Literatur	409

40	Wiederholtes Implantationsversagen – diagnostische und therapeutische Ansätze	413
	Frank Nawroth und Michael Ludwig	
40.1	Definition	413
40.2	Ursachen	413
40.3	Therapiemöglichkeiten zur Verbesserung der Implantation	417
40.4	Literatur	417
41	HIV und Hepatitis in der Reproduktionsmedizin	421
	Markus S. Kupka	
41.1	Einführung	421
41.2	Hepatitis	433
41.3	Fazit	436
41.4	Literatur	437
	Teil VI Andrologische, psychosomatische, genetische und gynäkologische Aspekte	441
42	Andrologie in der interdisziplinären Reproduktionsmedizin	443
	Hans-Christian Schuppe, Frank-Michael Köhn und Klaus Steger	
42.1	Einführung	443
42.2	Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen	444
42.3	Andrologische Diagnostik	456
42.4	Spermiaufbereitung	472
42.5	Therapie männlicher Fertilitätsstörungen	474
42.6	Fertilitätsprotektion: Kryospermakonservierung	479
42.7	Kontrazeption beim Mann	482
42.8	Literatur	482
43	Psychosomatik und psychosoziale Betreuung in der Reproduktionsmedizin	491
	Almut Dorn und Tewes Wischmann	
43.1	Einleitung	491
43.2	Kinderlosigkeit – gewollt oder ungewollt	492
43.3	Chancen und Risiken der Reproduktionsmedizin	493
43.4	Psychologische Folgen des unerfüllten Kinderwunsches	494
43.5	Stress und Fruchtbarkeit	496
43.6	Psychische Auswirkungen der ART	497
43.7	Entwicklung der Kinder nach ART	497
43.8	Lebenssituation ungewollt kinderlos gebliebener Paare	497
43.9	Inanspruchnahme psychosozialer Unterstützung	498
43.10	Beratung bei Gametenspende	500
43.11	Psychosoziale Interventionen nach ART (z. B. Aborte, Mehrlinge, induzierte Aborte)	501
43.12	Aktivierung anderer Ressourcen psychosozialer Unterstützung	502
43.13	Ein Blick über Deutschlands Grenzen und das Phänomen des „reproduktiven Reisens“	502
43.14	Organisation der psychosozialen Kinderwunschberatung	503
43.15	Beratungsqualität und Qualifikation der Berater	503
43.16	Zusammenfassung und Ausblick	504
43.17	Literatur	505

44	Genetik in der Reproduktionsmedizin	509
	G. Gillessen-Kaesbach und Y. Hellenbroich	
44.1	Chromosomenstörungen	509
44.2	Mikrodeletionen der AZF-Region auf dem Y-Chromosom	511
44.3	Mutationen des <i>CFTR</i> -Gens	511
44.4	Genomisches Imprinting – Bedeutung für die Reproduktionsmedizin	513
44.5	Epigenetische Aspekte von Aborten	516
44.6	Fehlbildungsrisiko bei reproduktionsmedizinischen Maßnahmen	516
44.7	Literatur	516
45	Immunologische Aspekte in der Reproduktionsmedizin	519
	Michael Bohlmann	
45.1	Immunologische Vorgänge an der embryomaternalen Grenzfläche	519
45.2	Immunologische Grundlagen	520
45.3	Antiphospholipidsyndrom als Beispiel einer Autoimmunerkrankung	521
45.4	Immunmodulatorische Therapieansätze	522
45.5	Zusammenfassung	526
45.6	Literatur	527
46	Adjuvante Therapien in der Reproduktionsmedizin	529
	Jan-Steffen Krüssel, Dunja-Maria Baston-Büst und Alexandra Petra Bielfeld	
46.1	Einleitung	529
46.2	TCM und Akupunktur	530
46.3	„Assisted hatching“	532
46.4	Embryokultur mit Time-lapse-Verfahren	532
46.5	Mitochondrien/Mitochondriale Nährstoffe	533
46.6	Fazit für die Praxis	535
46.7	Zusammenfassung	535
46.8	Literatur	536
47	Fertilitätserhalt in der Onkologie	539
	Ralf Dittrich, Laura Lotz und Michael von Wolff	
47.1	Einleitung	539
47.2	Gonadotoxizität durch Chemotherapie	540
47.3	Gonadotoxizität durch Strahlentherapie	541
47.4	Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Männern	542
47.5	Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Frauen	542
47.6	Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen	546
47.7	Zusammenfassung	546
47.8	Literatur	546
48	Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion	549
	Annika K. Ludwig und Michael Ludwig	
48.1	Einleitung	549
48.2	Frühaborte	550
48.3	Schwangerschaftskomplikationen und neonatales Outcome	551
48.4	Fehlbildungen	553
48.5	Risiko für Chromosomenaberrationen	554
48.6	„Vanishing twin“ – ein Phänomen der gestörten Implantation?	555

48.7	Spezielle Aspekte der Pränataldiagnostik	556
48.8	Welche Konsequenz ergibt sich aus dem erhöhten Risiko für Präeklampsie, Wachstumsrestriktion und Frühgeburtlichkeit?	558
48.9	Welche Konsequenz ergibt sich aus dem erhöhten Fehlbildungsrisiko?	559
48.10	Gesundheit und Entwicklung der Kinder im 1. Lebensjahrzehnt	560
48.11	Gesundheit und Entwicklung im 2. Lebensjahrzehnt	561
48.12	Subfertilität oder Kinderwunschtherapie – wo liegt die Ursache?	562
48.13	Fazit für die Aufklärung von Kinderwunschpaaren	562
48.14	Literatur	563
49	Spontanschwangerschaften bei Kinderwunschpatientinnen	567
	Annika K. Ludwig	
49.1	Spontane Schwangerschaften bei subfertilen Paaren	567
49.2	Spontane Schwangerschaften nach erfolgloser Kinderwunschtherapie	569
49.3	Spontane Schwangerschaften nach erfolgreicher Kinderwunschtherapie	569
49.4	Kontrazeption nach erfolgreicher ART	571
49.5	Schlussfolgerung	572
49.6	Literatur	572
50	Langzeit-Follow-up von Patientinnen nach ovarieller Stimulation und Kinderwunschtherapien	575
	Michael Ludwig	
50.1	Kurzfristige gesundheitliche Risiken	575
50.2	Langfristige psychische Gesundheit und Lebensplanung nach IVF	576
50.3	Wahrscheinlichkeit des Auftretens benigner gynäkologischer und hormonabhängiger Erkrankungen abhängig vom Grad der ovariellen Reaktion	577
50.4	Onkologische Erkrankungen infolge der Anwendung von Stimulationsmedikamenten	578
50.5	Beeinflussung der langfristigen Ovarfunktion durch die ovarielle Stimulation	579
50.6	Fazit	580
50.7	Literatur	581
Teil VII	Rechtliche und ethische Aspekte	583
51	Rechtliche Regelung der Reproduktionsmedizin in Deutschland	585
	Karl-Heinz Möller und Kyrill Makoski	
51.1	Rechtlicher Rahmen	585
51.2	Spezielle Probleme der Reproduktionsmedizin	587
51.3	Verwendung von Fremdsamen	594
51.4	Einwilligung und deren Widerruf	601
51.5	Rechtsprobleme der Kryokonservierung	602
51.6	Leistungsrecht	603
51.7	Leistungserbringerrecht	608
51.8	Haftung	609
51.9	Steuerrecht	611
51.10	Literatur	612

52	Rechtliche Regelung der Reproduktionsmedizin in Österreich	615
	Wolfgang Urdl	
52.1	Ad 1) Fortpflanzungsmedizingesetz	615
52.2	Ad 2) Gewebesicherheitsgesetz	619
52.3	AD 3) In-vitro-Fertilisierungs-Fonds-Gesetz (IVF-Fonds-Gesetz)	624
52.4	Literatur	626
53	Rechtliche Regelung der Reproduktionsmedizin in der Schweiz	627
	Bruno Imthurn	
53.1	Die medizinisch-ethischen Richtlinien der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften (SAMW)	627
53.2	Schweizerische Bundesverfassung Art. 119	628
53.3	Das Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG)	629
53.4	Ausblick	636
53.5	Literatur	636
54	Regulation der Reproduktionsmedizin im europäischen Vergleich	637
	Wolfgang Küpker und Peter Hartmann	
54.1	Notwendigkeit supranationaler Rahmenbedingungen	637
54.2	Patientenautonomie und Entwicklung der Gesellschaften	638
54.3	Samenspende	639
54.4	Eizellspende und Leihmutterchaft	640
54.5	Präimplantationsdiagnostik (PID) und Bedeutung des Embryos	640
54.6	Forschung und Ethik im Spannungsfeld von Gesellschaft und Politik	641
54.7	Literatur	642
55	Samenbanken: Organisation und rechtliche Regulierungen	645
	Thomas Katzorke und Franz B. Kolodziej	
55.1	Einleitung	645
55.2	Begriffsbestimmung	646
55.3	Geschichte der Samenbanken	646
55.4	Biologie und Technik der Kryokonservierung von Sperma	647
55.5	Organisation und Betrieb einer Samenbank	648
55.6	Medizinische und soziale Aspekte der Kryobank	651
55.7	Die Zukunft der Samenbanken	654
55.8	Literatur	654
56	Ethik: Reproduktionsmedizin unter dem Aspekt ethischer Normen und des Kindeswohls	657
	Hartmut Krefß	
56.1	Rechtsethisches Dilemma: Fortpflanzungsmedizin in Deutschland zwischen medizinischem Fortschritt und dem Stillstand der Gesetzgebung	657
56.2	Konzeptioneller Zugang der Ethik	659
56.3	Die Perspektive von Patientinnen und Kinderwunschaaren: Selbstbestimmungsrecht und Persönlichkeitsrechte	660
56.4	Embryonenschutz in Anbetracht der Reproduktionsmedizin	663
56.5	Gesundheitsschutz und das Kindeswohl	665
56.6	Vorwirkende Rechte des Kindes	666

56.7	Lebensweltlich-kultureller Aspekt: Die Pluralität sozioreligiöser und weltanschaulicher Überzeugungen	668
56.8	Neue Handlungsoptionen der Fortpflanzungsmedizin	672
56.9	Ethisches Resümee	674
56.10	Literatur	675
57	Diskussionsbeitrag: Ein Fortpflanzungsmedizingesetz für Deutschland	677
	Henning M. Beier, Martin Bujard, Klaus Diedrich, Horst Dreier, Helmut Frister, Heribert Kantenich, Hartmut Kreß, Jan-Steffen Krüssel, Annika K. Ludwig, Eva Schumann, Thomas Strowitzki, Jochen Taupitz, Christian J. Thaler, Petra Thorn, Claudia Wiesemann und Hans-Peter Zenner	
	Stichwortverzeichnis	681

Autorenverzeichnis

Admir Agic Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Krankenhaus Mühlacker, Mühlacker, Deutschland

Safaa Al-Hasani Al-Hasani IVF-Consulting, Lübeck, Deutschland

Dunja-Maria Baston-Büst Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Henning M. Beier Institut für Molekulare und Zelluläre Anatomie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Christoph Berg Zentrum für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Alexandra Petra Bielfeld Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Michael Bohlmann Frauenklinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

Bettina Böttcher Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Martin Bujard Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB), Wiesbaden, Deutschland

Catharina Bullmann Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch und Pränatale Medizin im Barkhof, amedes, Hamburg, Deutschland

Tim Cordes Gynaekologicum Hamburg, Kinderwunschzentrum Altonaer Strasse, Hamburg, Deutschland

Marion Depenbusch Sektion für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie, Universitäres Kinderwunschzentrum, Lübeck, Deutschland

Klaus Diedrich Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie Hamburg GmbH, amedes experts, Hamburg, Deutschland
Universitäts-Frauenklinik Lübeck, Lübeck, Deutschland

Ralf Dittrich Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Almut Dorn Praxis für Gynäkologische Psychosomatik, Hamburg, Deutschland

Christoph Dorn Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, amedes MVZ Hamburg, Hamburg, Deutschland

Horst Dreier Lehrstuhl für Rechtsphilosophie, Staats- und Verwaltungsrecht, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

Thomas Ebner Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und gyn. Endokrinologie, Kepler Universitätsklinikum GmbH, Linz, Österreich

Ricardo E. Felberbaum Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Kempten Klinikverbund Kempten – Oberallgäu, Kempten, Deutschland

Günter Freundl Sektion Natürliche Fertilität (SNF) der Deutschen Ges. für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsmedizin (DGGEF), Düsseldorf/Heidelberg/München, Deutschland

Tanja Freundl-Schütt Universitätsfrauenklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Helmut Frister Lehrstuhl für Strafrecht und Strafprozessrecht, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Annegret Geipel Zentrum für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Ulrich Gembruch Zentrum für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

G. Gillessen-Kaesbach Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Christian Gnoth green-ivf: Grevenbroicher Endokrinologie & IVF-Zentrum, Grevenbroich, Deutschland

Georg Griesinger Sektion für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Peter Hartmann Zentrum für Minimal Invasive Gynäkologie, Endometriose und Reproduktionsmedizin, Klinikum Mittelbaden, Bühl, Deutschland

Y. Hellenbroich Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Friederike Höllen Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Bruno Imthurn Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

- Thomas Katzorke** novum-Zentrum für Reproduktionsmedizin Essen, Essen, Deutschland
- Heribert Kentenich** Fertility Center Berlin, Berlin, Deutschland
- Jürgen Kleinstein** Zentrum für Frauen medizin Department für Reproduktionsmedizin und Gyn. Endokrinologie, Helios Klinik Jerichower Land, Burg, Deutschland
- Frank-Michael Köhn** Andrologicum, München, Deutschland
- Franz B. Kolodziej** novum-Zentrum für Reproduktionsmedizin Essen, Essen, Deutschland
- Jan-Steffen Krüssel** Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf (Uni-KiD), Düsseldorf, Deutschland
- Hartmut Kreß** Evangelisch-Theologische Fakultät, Abteilung Sozialethik, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland
- Markus S. Kupka** Kinderwunschzentrum Altonaer Strasse, Gynaecologicum Hamburg, Hamburg, Deutschland
- Wolfgang Küpker** Zentrum für Minimal Invasive Gynäkologie, Endometriose und Reproduktionsmedizin, Klinikum Mittelbaden, Bühl, Deutschland
- Gerhard Leyendecker** Kinderwunschzentrum Darmstadt, Darmstadt, Deutschland
- Jürgen Liebermann** Fertility Centers of Illinois, Chicago, Vereinigte Staaten
Oak Park, Vereinigte Staaten
- Laura Lotz** Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland
- Annika K. Ludwig** Praxis für Frauengesundheit und Pränatalmedizin, Hamburg, Deutschland
- Michael Ludwig** SYNLAB Holding Deutschland GmbH, Augsburg, Deutschland
- Kyrill Makoski** Möller und Partner – Kanzlei für Medizinrecht, Düsseldorf, Deutschland
- Karl-Heinz Möller** Möller und Partner – Kanzlei für Medizinrecht, Düsseldorf, Deutschland
- Markus Montag** ilabcomm GmbH, St. Augustin, Deutschland
- Frank Nawroth** Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, amedes MVZ Hamburg, Hamburg, Deutschland
- Kay Neumann** Sektion für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland
- Thomas Römer** Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Evangelisches Klinikum Köln-Weyertal, Köln, Deutschland

Sabine Rösner Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsklinikum Heidelberg Frauenklinik, Heidelberg, Deutschland

Andreas Schröer Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik, Berlin, Deutschland

Askan Schultze-Mosgau Sektion für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie, Universitäres Kinderwunschzentrum, Lübeck, Deutschland

Eva Schumann Zentrum für Medizinrecht sowie Institut für Rechtsgeschichte, Rechtsphilosophie und Rechtsvergleichung, Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

Hans-Christian Schuppe Sektion Konservative Andrologie/Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, GmbH – Standort Giessen/Justus-Liebig-Universität Giessen, Gießen, Deutschland

Barbara Sonntag Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, amedes experts Hamburg, Hamburg, Deutschland

Klaus Steger Sektion Molekulare Andrologie/Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität, Biomedizinisches Forschungszentrum, Gießen, Deutschland

Thomas Strowitzki Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsklinikum Heidelberg Frauenklinik, Heidelberg, Deutschland

Jochen Taupitz Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik, Universitäten Heidelberg und Mannheim, Mannheim, Deutschland

Christian J. Thaler Hormon- und Kinderwunschzentrum, Klinikum der Ludwig Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Petra Thorn Praxis für Paar- und Familientherapie/Psychosoziale Kinderwunschberatung, Mörfelden, Deutschland

Bettina Toth Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Wolfgang Urdl Institut bei Hormonstörungen und Kinderwunsch, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Graz, Österreich

Michael von Wolff Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Inselspital, Universitätsklinikum Bern, Bern, Schweiz

Jan Weichert Bereich Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Claudia Wiesemann Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Ludwig Wildt Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Medizinische Reproduktionsmedizin, Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Tewes Wischmann Institut für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Hans-Peter Zenner Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Teil I

Einführung



Was ist „Sterilität“ – eine Begriffsbestimmung

1

Michael Ludwig, Klaus Diedrich und Frank Nawroth

Inhalt

1 Einleitung und Definitionen	3
2 Welches Paar ist „steril“?	4
3 Warum sind Paare ungewollt kinderlos?	4
4 Die Relativität der Subfertilität	6
5 Vorschlag für eine Beschreibung der exakten Diagnose des ungewollt kinderlosen Paares	7
Literatur	8

1 Einleitung und Definitionen

Der Begriff „**Sterilität**“ beschreibt das Unvermögen, schwanger zu werden, der Begriff „**Infertilität**“ das Unvermögen, ein lebendes Kind zu gebären. Ferner wird in Abhängigkeit davon unterschieden, ob die Frau in der betroffenen Paarbeziehung bereits schwanger war (**„sekundäre“ Sterilität**) oder noch nie konzipierte (**„primäre“ Sterilität**).

Heutzutage werden beide Begriffe häufig synonym verwendet.

Beim Ausbleiben der Geburt trotz wenigstens 3 aufeinanderfolgenden Schwangerschaften in derselben Paarbeziehung spricht man von „habituellen Aborten“. Zur Abgrenzung von

dieser Definition wird bei 2 Aborten meist von „wiederholten“ Aborten gesprochen.

Schwangerschaften, die der Partner in vorangehenden Paarbeziehungen induziert hat, spielen bei der Betrachtung der Klassifikation einer „Sterilität“ keine Rolle: Eine „idiopathische Sterilität“ liegt auch dann vor, wenn die Frau selbst noch nie schwanger war, der Mann aber bereits ein oder mehrere Kinder gezeugt hat.

Auch wenn wir heute bemüht sind, in zahlreichen Arbeiten die Notwendigkeit der Abklärung beider (!) Partner in den Vordergrund zu stellen, so steht doch weiterhin bei der Nomenklatur fast ausschließlich die Frau im Zentrum der Beobachtung.

Der „Sterilität“ gegenüber steht der Begriff der **„Fertilität“** – die Fähigkeit, ein Kind zu zeugen. Dieser Begriff ist getrennt anwendbar auf die Frau und den Mann oder auch auf eine Paarbeziehung.

Die Begriffe „Sterilität“ und „Infertilität“ geben damit in vielen Fällen die Realität falsch bzw. missverständlich wieder (Habbema et al. 2004). Außerdem bezeichnet „Sterilität“ etwas Absolutes und ist daher für die meisten „sterilen“ Paare nicht zutreffend. Der überwiegende Teil der Paare ist nicht zu 100 % unfruchtbar und damit „steril“, sondern weist lediglich eine nicht genau bezifferbare Einschränkung seiner Fertilität auf. Zusätzlich zur Fokussierung der Kausalität auf die „Frau“ bedeutet dies einen zweiten wesentlichen Nachteil dieser Nomenklatur.

M. Ludwig (✉)
SYNLAB Holding Deutschland GmbH, Augsburg, Deutschland
E-Mail: michael.ludwig@synlab.com

K. Diedrich
Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin,
Endokrinologie und Osteologie Hamburg GmbH, amedes experts,
Hamburg, Deutschland

Universitäts-Frauenklinik Lübeck, Lübeck, Deutschland
E-Mail: prof.diedrich@gmail.com

F. Nawroth
Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin,
Endokrinologie und Osteologie, amedes MVZ Hamburg, Hamburg,
Deutschland
E-Mail: frank.nawroth@amedes-group.de

In diesem Kapitel wird die Begrifflichkeit der „Sterilität“ verdeutlicht und in Anlehnung an andere Autoren ein Modell vorgestellt, welches die tägliche Kommunikation mit Patienten, ärztlichen Kollegen sowie weiteren involvierten Parteien (z. B. Kostenträgern) praxisrelevanter gestalten und erleichtern könnte.

Zudem soll dieses Kapitel für das Problem der häufig „nur“ eingeschränkten, aber nicht komplett reduzierten Fertilität sensibilisieren. Dieser Sachverhalt spielt in zahlreichen Problembereichen der Reproduktionsmedizin eine relevante Rolle. Beispiele sind die Indikationsstellung zu allen Formen der Kinderwunschtherapie, die Aufklärung über die Wahrscheinlichkeit der spontanen Konzeption und der Schwangerschaftsverlauf nach Maßnahmen der assistierten Reproduktion im Vergleich zu spontanen Schwangerschaften bei subfertilen Paaren.

- ▶ Da der Begriff „Infertilität“ im deutschen Sprachraum kaum eingesetzt und, wie bereits erwähnt, synonym zum Begriff „Sterilität“ verwendet wird, wird er in den folgenden Ausführungen nicht verwendet.

2 Welches Paar ist „steril“?

Wird die „Sterilität“ – also der Zustand der nicht eintretenden Schwangerschaft bei bestehendem Kinderwunsch – im eigentlichen Sinn betrachtet, dann trifft dieser Begriff auf die wenigsten ungewollt kinderlosen Paare zu.

Die Sterilität beschreibt lediglich den Zustand jener Paare korrekt, bei denen auf Seiten des **Mannes** eine bilaterale Orchiectomie oder eine Azoospermie anderer Genese vorliegt, bei der ursächlich z. B. histologisch ein Sertoli-cell-only-Syndrom mit irreversibel erloschener Spermatogenese nachweisbar ist. Ebenso kann man nach adäquat durchgeführter Vasektomie zur Sterilisation des Mannes eine Sterilität annehmen. Damit aber endet das Spektrum andrologisch bedingter Ursachen. In jedem anderen Fall ist der Eintritt einer Schwangerschaft, mit welcher Chance auch immer, grundsätzlich möglich.

Die **Frau** hingegen ist im eigentlichen Sinn des Wortes „steril“ außerhalb der reproduktiven Phase – also präpubertär oder postmenopausal – sowie nach beidseitiger Salpingektomie oder Ovariectomie bzw. Hysterektomie. Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch nach einer Tubensterilisation eine Schwangerschaft aufgrund einer Versagerate von etwa 1–2 % nicht völlig auszuschließen ist (Awonuga et al. 2009; Varma und Gupta 2007). Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach Hysterektomie ohne Adnexe ist eher rar und somit zu vernachlässigen (Wiesenfeld und Guido 2003). Akzeptiert man diese Betrachtungsweise der „sterilen“ Partnerschaften, werden die meisten Kinderwunschpaare nicht erfasst.

Deutlich häufiger finden sich qualitativ eingeschränkte SpermioGrammbefunde oder tubare Faktoren ohne kompletten Tubenverschluss. Noch frequenter dürften z. B. die Diagnose einer Follikelreifungsstörung verschiedenster Genese, die milde Endometriose rAFS I–II und die diskrete SpermioGrammauffälligkeit sein.

Bei der Frage nach den Ursachen des unerfüllten Kinderwunsches wird i. Allg. von 40 % auf Seiten der Frau, 40 % auf Seiten des Mannes und 20 % bei beiden Partnern bzw. einer idiopathischen Situation (Fehlen offensichtlicher Ursachen) ausgegangen. Diese Anschauung erscheint falsch.

- ▶ Es finden sich viel häufiger mehr oder weniger bedeutende Ursachen bei beiden Partnern (80 %) und nur selten die eindeutige Situation einer alleinigen Ursache auf Seiten der Frau oder des Mannes bzw. des Fehlens einer offensichtlichen Ursache (20 %).

3 Warum sind Paare ungewollt kinderlos?

Wirklich „steril“ sind die wenigsten Kinderwunschpaare. Welche Einschränkung findet sich bei den anderen Paaren, und worauf beruht sie?

Hierzu seien ein paar Beispiele genannt.

Ein Extrembeispiel sind v. a. diejenigen Paare mit einer idiopathischen Sterilität. In der Betrachtung problematisch sind weiterhin Paare, bei denen einer der Partner – oder beide – bereits Kinder aus einer anderen Beziehung hat/haben, aktuell kein offensichtlicher Faktor vorliegt und dennoch keine Schwangerschaft eintritt.

Lucidi et al. (2005) haben vor einigen Jahren Daten publiziert, in der „bewiesene fertile“ Männer mit anderen Männern ohne bewiesene Fertilität in der Kinderwunschsprechstunde verglichen wurden (Tab. 1). Dabei fand sich in jeweils etwa 60 % ein normales SpermioGramm. Die Anamnese einer vom Mann bereits induzierten Schwangerschaft spielte offensichtlich keine große Rolle für die Wahrscheinlichkeit eines komplett unauffälligen Befundes.

Die Endometriose gilt als typischer Faktor für die eingeschränkte Fertilität der Frau (de Ziegler et al. 2010). Dies ist bei einer fortgeschrittenen Endometriose nachvollziehbar, da

Tab. 1 Qualität des SpermioGramms mit und ohne nachgewiesene Fertilität bei Vorstellung in einer Kinderwunschsprechstunde. (Nach Lucidi et al. 2005)

	Bewiesene Fertilität	Unbewiesene Fertilität
Anzahl (n)	73	96
Normale Konzentration [%]	58 [79]	66 [69]
Normale Motilität [%]	53 [73]	74 [77]
Normale Morphologie [%]	69 [95]	91 [95]
Normales SpermioGramm [%]	44 [60]	57 [59]

es dann zu morphologischen Veränderungen kommen kann, die auf mechanische Weise die Fertilität beeinträchtigen. Bei einer geringgradigen Endometriose ist diese Frage jedoch schwieriger zu beantworten. Offensichtlich besteht hier z. B. eine gestörte tubare Zilienmotilität (Lyons et al. 2002) oder auch eine uterine Dysperistaltik (Kunz und Leyendecker 2002). Beides beeinträchtigt den Spermien- bzw. auch den Eizell- und Embryotransport, sodass es auch ohne morphologische Auffälligkeiten (z. B. Tubenfaktor) zu einer Fertilitätsminderung kommen kann. Wieso allerdings diese Einschränkung bei einigen Frauen gegeben ist, bei anderen aber nicht, ist bisher nicht zu beantworten.

- ▶ Die Endometriose findet sich in einem nicht selektierten Patientenkollektiv in etwa 10 % der Fälle, aber in bis zu 50 % bei Patientinnen mit Schmerzen und/oder einer Einschränkung der Fertilität (Holoch und Lessey 2010; Meuleman et al. 2009). Sie stellt daher das klassische Beispiel einer relativen Fertilitätsminderung dar.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte weiterhin gezeigt werden, dass auch minimalgenetische Auffälligkeiten eine Minderung in der Fertilisierungswahrscheinlichkeit auf Seiten des weiblichen oder männlichen Partners verursachen können. Im Mausmodell hatten Spermien mit einem Defekt des Proakrosins eine diskret niedrigere Fertilisierungswahrscheinlichkeit gegenüber Spermien ohne diesen Defekt (Nayernia et al. 2002). Bei Verwendung von chemisch vorbehandelten oder gealterten Eizellen bzw. von Eizellen mit auffällig dicker Zona pellucida sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Fertilisierung der Eizelle überproportional, wenn Proakrosin-defiziente Spermien verwendet werden. Interessant an dieser Beobachtung ist, dass den Spermien selbst diese Veränderung morphologisch nicht anzusehen ist, also auch bei einem Spermio-gramm nicht auffallen würde.

Angenommen, ein solcher Defekt existiert auch beim Menschen, so wäre ein Schwangerschaftseintritt bei einem Paar, bei dem der Mann derartig veränderte Spermien aufweist, nicht unwahrscheinlicher als unter normalen Bedingungen, solange auf Seiten der Frau keinerlei Auffälligkeit besteht. Kommt es aber zu einer zusätzlichen Einschränkung der Fertilität auf Seiten der Partnerin – sei es durch eine Follikelreifungsstörung oder vielleicht eine genetische Variation mit Veränderung der Zona pellucida – wird die Fertilität des Paares herabgesetzt sein. Bei keinem der Partner wird aber ggf. in irgendeiner Weise eine mit herkömmlichen Methoden nachweisbare Auffälligkeit bestehen – die Diagnose wäre eine „idiopathische Sterilität“.

Ein solches Beispiel könnte diejenigen Fälle erklären, in denen ein Partner bereits in früheren Partnerschaften Kinder gezeugt hat, in der aktuellen aber bisher nicht. Der Zusatz „primär“ und „sekundär“ wäre hier von Bedeutung. Aller-

dings müsste die Situation beider Partner berücksichtigt werden und nicht nur die der Frau.

Eine andere Arbeit konnte im Tiermodell belegen, dass Spermien olfaktorische Rezeptoren tragen, die eine zielgerichtete Bewegung ermöglichen (Spehr et al. 2003). Mittlerweile konnten olfaktorische Rezeptoren auch beim menschlichen Spermium nachgewiesen werden (Spehr et al. 2006). Spehr et al. (2003) gelang es, gleichzeitig Hemmstoffe einzusetzen, die diese zielgerichtete Bewegung empfindlich beeinträchtigen.

Bei einer möglichen Übertragung auch dieses Beispiels auf den Menschen und die Abläufe der Fertilisierung in vivo wäre ein vom weiblichen Genitaltrakt oder der Eizelle gebildeter Botenstoff denkbar, der die gerichtete Bewegung der Spermien bedingt und damit die Fertilisierungswahrscheinlichkeit bei dem nur engen Fertilisierungsfenster der Eizelle von wenigen Stunden erhöht. So wurde bereits mehrfach gezeigt, dass z. B. der Geschlechtsverkehr erst am Tag der Ovulation kaum noch zu einer Schwangerschaft führt, während die Schwangerschaftschance bei einem Koitus bereits 24–48 h vor der Ovulation deutlich höher ist (Dunson et al. 2002; Wilcox et al. 1995). Ist also aufgrund einer genetischen Veränderung ein solcher Botenstoff im weiblichen Genitaltrakt nicht vorhanden oder wird ein Hemmstoff produziert, so sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass die Spermien rechtzeitig auf die Eizelle treffen. Diese Situation würde sich diagnostisch ebenfalls als „idiopathische Sterilität“ darstellen.

Zuletzt sei erwähnt, dass bei Patientinnen mit „idiopathischer Sterilität“ häufiger auffällige Progesteronrezeptoren gefunden wurden als bei fertilen Kontrollen, obwohl das Endometrium histologisch unauffällig war und die endokrinen Parameter keine Auffälligkeit zeigten (Pisarska et al. 2003). Dies mag teilweise diejenige Patientengruppe repräsentieren, die trotz unauffälliger Endometriummorphologie und ansonsten komplett unauffälliger Befundkonstellation nicht zu einer Schwangerschaft kommen wird. Interessanterweise werden derartige Veränderungen des Progesteronrezeptors auch mit habituellen Aborten in bestimmten Populationen in Zusammenhang gebracht (Su et al. 2010). Dies ließ sich allerdings in anderen Populationen am Modell des Implantationsversagens nicht nachvollziehen (Coulam et al. 2008).

Es können also minimale Veränderungen vorhanden sein, die der üblichen Diagnostik nicht zugänglich sind, aber dennoch zu einer Subfertilität führen. Das Besondere an den oben genannten tierexperimentellen Befunden ist, dass v. a. erst dann eine relevante Problematik auftrat, wenn auf beiden Seiten – Spermien und Eizellen – Pathologien vorlagen (Nayernia et al. 2002). Dies könnte erklären, warum sich ein zumindest diskret auffälliges Spermio-gramm sowohl bei Männern mit als auch ohne bewiesene Fertilität mit vergleichbarer Wahrscheinlichkeit fand (Lucidi et al. 2005).

- ▶ Offensichtlich bewirkt in vielen Fällen nicht der Befund eines Partners, sondern das Gesamtbild der Befunde beider Partner eine Minderung der Fertilität.

Ein Mann mit einer diskreten Einschränkung des Spermogramms hätte wahrscheinlich mit einer fertilen Partnerin ohne jede Auffälligkeit keine Einschränkung der Fertilität zu erwarten. Derselbe Mann mit einer Partnerin mit zumindest gewisser Fertilitätsminderung, wie z. B. einer minimalen Endometriose oder molekulargenetischen Veränderungen, wird als subfertil diagnostiziert – und vice versa.

- ▶ Generell unterstützen die genannten Untersuchungen die Vermutung, dass es die idiopathische Sterilität nicht gibt, sondern die aktuellen diagnostischen Methoden lediglich noch nicht belegen, alle die Fertilität einschränkenden Faktoren zu erkennen.

4 Die Relativität der Subfertilität

Subfertilität ist ein relativer Begriff, da es, wie bereits erläutert, nur in den seltensten Fällen eine „absolute“ Sterilität gibt – obwohl dieser Begriff dies stets impliziert.

Die besten Beispiele dafür sind Paare mit einer hochgradigen männlichen Subfertilität, bei denen die Indikation zur intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) gestellt wird. Tatsächlich wird diesen Paaren des Öfteren vermittelt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft auf normalem Weg verschwindend gering sei oder nicht existiere. Diese Aussage widerspricht den zu dieser Problematik vorhandenen Untersuchungsergebnissen.

Die ICSI wurde in Belgien Anfang der 1990er-Jahre entwickelt. Osmanagaoglu et al. (2002) haben 200 Paare, die als erste in der Zeit von 7/1992 bis 12/1993 in das belgische ICSI-Programm eingeschlossen wurden, aber in 433 Zyklen keine Schwangerschaften erzielten, nachuntersucht. Von diesen Paaren wurden ca. 12 % nach Beendigung der ICSI-Therapie spontan schwanger. Trat eine Schwangerschaft ein, geschah dies innerhalb von 5 Jahren nach der letzten ICSI-Therapie. Außerdem fand sich eine Korrelation der Schwangerschaftsrate mit der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches und der Zahl der frustranen ICSI-Zyklen. Je länger der unerfüllte Kinderwunsch bestand, und je mehr ICSI-Zyklen ohne Eintritt einer Schwangerschaft durchgeführt wurden, desto unwahrscheinlicher wurde eine spätere spontane Schwangerschaft.

In einer deutschen Studie versuchten von 899 Paaren, die durch eine ICSI konzipiert und ein Kind bekommen hatten, 695 Paare erneut schwanger zu werden. Innerhalb von 5,5 Jahren wurden 20 % spontan schwanger. Bei 16,4 %

endete die Schwangerschaft mit einer Geburt (Ludwig et al. 2008).

Anstieg der Wahrscheinlichkeit einer spontanen Schwangerschaft bei Paaren mit ICSI-Indikation

- Mit abnehmender Dauer des Kinderwunsches
- Mit abnehmender Zahl frustraner ICSI-Zyklen
- Mit Eintritt einer Schwangerschaft durch einen ICSI-Zyklus

Im Gegensatz zur Auffassung subfertiler Paare, die in einer eingetretenen Schwangerschaft eine Art „Bahnung“ für weitere Schwangerschaften sehen, ist es vielmehr so, dass eine eingetretene Schwangerschaft diejenigen Paare identifiziert, die eine geringere Einschränkung ihrer relativen Subfertilität haben als andere Paare, die sich einer ICSI unterziehen.

Diese Relativität einer Subfertilität äußert sich auch in anderen Zahlen. So findet sich eine Korrelation der Wahrscheinlichkeit einer Konzeption mit der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches auch für die assistierte Reproduktion selbst. Je länger der unerfüllte Kinderwunsch besteht, desto geringer ist die Chance, mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) oder ICSI eine Schwangerschaft herbeizuführen (Kupka et al. 2003; Abb. 1).

Auch bei der intrauterinen Insemination sinkt mit der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches die Wahrscheinlichkeit eines späteren Schwangerschaftseintritts (Martinez et al. 1993; Nuojua-Huttunen et al. 1999; Tomlinson et al. 1996). Dies lässt sich ansonsten an keinem anderen objektivierbaren Befund ablesen.

Die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches reflektiert offensichtlich die Schwere der Subfertilität unabhängig von

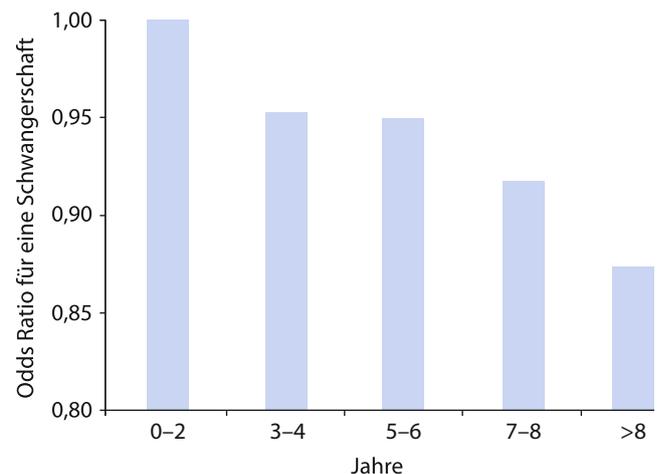


Abb. 1 Zusammenhang zwischen der Kinderwunschkdauer und der Wahrscheinlichkeit einer Konzeption durch IVF oder ICSI. Die Chance auf eine Schwangerschaft für die Kinderwunschkdauer „0–2 Jahre“ wurde willkürlich auf 1,0 gesetzt. (Mod. nach Kupka et al. 2003)