

Diplomarbeit

Unerfüllter Kinderwunsch Ursachen, Diagnostik und Therapie

eingereicht von

Elisabeth Thurner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Dr. h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 04.08.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.08.2022

Elisabeth Thurner eh.

Danksagungen

Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Betreuung meiner Diplomarbeit und bei meiner Zweitbetreuerin, Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Dr. h.c. Irmgard Lippe, für die Begutachtung meiner Arbeit.

Bei meinen Freundinnen und Freunden, die mich durch das Studium begleitet haben, möchte ich mich herzlich für diese unvergessliche Zeit bedanken. Besonders bei dir, liebe Hannah - du hast nicht nur meine Studienzeit mit unzähligen wunderschönen Erlebnissen und Momenten bereichert, wir haben die vergangenen Jahre - vom ersten bis zum letzten Semester - gemeinsam gemeistert und du warst mir dabei stets eine riesengroße Hilfe!

Vielen Dank auch an dich, Daniel – du hast mich in den intensiven letzten Wochen des Studiums ertragen, hast immer an mich geglaubt und warst mir eine große emotionale Stütze!

Der größte Dank gilt jedoch meiner gesamten Familie, allen voran meinen Eltern Susanna, Josef, Claudia und Christian, welche mir mit ihrer finanziellen Unterstützung das Studium ermöglicht haben und mir stets liebevoll mit Rat und Tat zur Seite standen! Ich danke euch von Herzen!

Vielen Dank auch an meine Schwester Sophie – du hast die schönen und schlechten Zeiten des Studiums mit mir durchlebt und ich kann immer auf dich zählen! Abschließend möchte ich meiner Schwester Emma Fe danken – dafür, dass du mir durch deine Kinderaugen immer wieder eine andere, unbeschwerte Sichtweise auf das Leben erlaubst.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	ix
Abstract.....	x
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden.....	2
3 Grundlagen	3
3.1 Begriffsdefinitionen.....	3
3.2 Menstruationszyklus.....	3
3.3 Spermienqualität	5
3.4 Befruchtung.....	7
4 Ätiologie	8
4.1 Ovarielle Ursachen.....	8
4.1.1 Primäre Ovarialinsuffizienz.....	8
4.1.2 Hypothalamische Ovarialinsuffizienz.....	10
4.1.3 Hypophysäre Ovarialinsuffizienz	10
4.1.4 Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz	13
4.2 Polyzystisches Ovarialsyndrom	14
4.3 Tubare Ursachen	15
4.3.1 Infektionen.....	16
4.3.2 Primäre ziliäre Dyskinesie	16
4.3.3 Hydrosalpinx.....	16
4.4 Uterine Ursachen	17
4.4.1 Uterine Fehlbildungen	17
4.4.2 Asherman-Syndrom.....	18
4.4.3 Myome und Polypen.....	18
4.5 Endometriose.....	19
4.5.1 Pathophysiologie	19
4.5.2 Phänotypen	19
4.5.3 Fertilitätsreduzierende Mechanismen.....	20
4.6 Adenomyosis uteri.....	20
4.7 Männliche Faktoren.....	21
4.7.1 Erektile Dysfunktion.....	22

4.7.2	Störungen der Hodenfunktion.....	22
4.7.3	Varikozele.....	23
4.7.4	Störungen der Samenwege.....	23
4.7.5	Einschränkungen der Samenqualität.....	23
5	Diagnostik	24
5.1	Anamnese.....	24
5.2	Klinische Untersuchung	25
5.3	Hormonstatus.....	25
5.4	Transvaginale Sonographie	26
5.4.1	Sonographie des Ovars und AFC.....	27
5.4.2	Sonographie des Uterus.....	27
5.5	Invasive Diagnostik	28
5.5.1	Hysteroskopie (HSK).....	28
5.5.2	Laparoskopie (LSK).....	29
5.6	Prüfung der Tubendurchgängigkeit.....	30
5.6.1	Chromopertubation im Rahmen der LSK.....	30
5.6.2	Hysterosalpingokontrastsonographie (HyCoSy).....	31
5.6.3	Hysterosalpingographie (HSG).....	31
5.7	Magnetresonanztomographie (MRT)	32
5.8	Urologische Untersuchung.....	32
6	Therapie	33
6.1	Ovarielle Stimulation	33
6.1.1	Clomifen	33
6.1.2	Letrozol.....	34
6.1.3	Intrauterine Insemination (IUI)	35
6.1.4	Verkehr zum Optimum (VZO).....	35
6.2	In-Vitro-Fertilisation (IVF)	36
6.2.1	Kurzes Protokoll	36
6.2.2	Langes Protokoll.....	37
6.2.3	Follikelpunktion.....	38
6.2.4	Fertilisation	39
6.2.5	Embryotransfer	39
6.2.6	Kryokonservierung.....	40
6.3	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).....	41
6.4	Eizellspende.....	41
6.5	Samenspende.....	42
7	Risiken	43
7.1	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)	43
7.2	Mehrlingsschwangerschaft.....	43
8	Diskussion.....	45

8.1	Ethische Aspekte	45
8.1.1	Präimplantationsdiagnostik.....	45
8.1.2	Social freezing	46
8.1.3	Leihmutterschaft.....	46
8.2	Rechtliche Aspekte	47
	Literaturverzeichnis	49

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AFC	Antral Follicle Count
AMH	Anti - Müller - Hormon
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMI	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
CF	Zystische Fibrose
CL	Corpus Luteum
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
D.h.	Das heißt
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
E2	Estradiol
ED	Erektile Dysfunktion
EMJ	Endometrial Myometrial Junction
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin – Releasing - Hormon
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HIV	Humanes Immundefizienz – Virus
HMG	Humanes Menopausengonadotropin
HPO	Hypothalamus - Pituitary - Ovarian
HSK	Hysteroskopie
HyCoSy	Hysterocontrastsonographie
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IE	Internationale Einheit
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In - Vitro - Fertilisation
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon

LSK	Laparoskopie
Mb.	Morbus
mg	Milligramm
mIE	Milli-Internationale-Einheit
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OAT	Oligo - Astheno - Teratospermie
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCD	Primäre ziliäre Dysfunktion
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PDE - 5 - Hemmer	Phosphodiesterase - 5 - Hemmer
pg	Pikogramm
PID	Pelvic Inflammatory Disease
POI	Primäre Ovarialinsuffizienz
SERM	Selektiver Östrogenrezeptormodulator
SHBG	Sexualhormon - bindendes Globulin
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
St. p.	Status post
TPO - AK	Thyreoperoxidase - Antikörper
TSH	Thyreoida - stimulierendes Hormon
U.a.	Unter anderem
VZO	Verkehr zum Optimum
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hormonspiegel im Verlauf des Menstruationszyklus (13)	5
Abb. 2: Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse mit Rückkopplungen (37)	12
Abb. 3: Ausprägungsstufen des männlichen Behaarungsmusters (38)	15
Abb. 4: Phänotypen der Endometriose und Adenomyosis uteri (67)	21
Abb. 5: Schema für die Durchführung der monofollikulären Stimulation (112)	34
Abb. 6: Schema für die Durchführung des Antagonistenprotokolls (112)	37
Abb. 7: Schema für die Durchführung des Agonistenprotokolls (112)	38
Abb. 8: Sonographische Darstellung der Follikelpunktion (122)	39

Zusammenfassung

Einleitung 10 - 15 % der Paare im reproduktionsfähigen Alter sind von Sterilität oder Infertilität betroffen und die Inzidenz des unerfüllten Kinderwunsches ist steigend. Die Thematik stellt somit ein globales Problem dar, welches nicht nur mit somatischen, sondern auch mit psychischen, gesellschaftlichen und partnerschaftlichen Aspekten vergesellschaftet ist. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, Interessierten durch die Aufarbeitung der aktuellen Literatur einen Überblick über die Thematik zu verschaffen.

Material und Methoden Die Arbeit beruht auf einer Literaturrecherche, für die sowohl Fachbücher als auch Studien und wissenschaftliche Artikel durchsucht wurden. Für die Recherche wurden vorwiegend die Datenbank Pubmed sowie die Suchmaschine Google Scholar herangezogen.

Ergebnisse Zum besseren Verständnis der Materie werden zu Beginn die physiologischen Grundlagen behandelt. Diese umfassen Informationen zum Menstruationszyklus, der Spermienqualität und der Befruchtung. Ätiologisch werden vorwiegend gynäkologische Aspekte, gegliedert in Ursachen der Geschlechtsorgane Ovarien, Tuben und Uterus betrachtet. Anschließend werden urologische Pathologien im Sinne des männlichen Faktors aufgearbeitet. Im darauffolgenden Kapitel werden sowohl anamnestische Grundpfeiler als auch apparative und bildgebende diagnostische Verfahren beschrieben. Die therapeutischen Optionen werden in mono- und polyfollikuläre Stimulationen mit anschließender intrauteriner Insemination, Verkehr zum Optimum, In-Vitro-Fertilisation oder intrazytoplasmatischer Spermieninjektion eingeteilt. Im Anschluss wird auf die Risiken der Kinderwunschtherapie in Form des ovariellen Hyperstimulationssyndroms und der erhöhten Rate an Mehrlingsschwangerschaften eingegangen.

Diskussion Die Thematik der Kinderwunschtherapie ist seit jeher zwangsläufig mit ethischen und rechtlichen Konflikten behaftet. Das letzte Kapitel widmet sich der Problematik der Präimplantationsdiagnostik, des kontrovers diskutierten Konzepts des Social freezing und dem Thema Leihmutterchaft. Abschließend werden die wichtigsten rechtlichen Grundlagen zur Reproduktionsmedizin in Österreich erfasst.

Abstract

Introduction 10 - 15 % of couples of reproductive age are affected by infertility and the incidence of the unfulfilled desire to have children is rising. Therefore, the topic represents a global issue which is not only associated with physical but also with psychological, social, and relationship-related aspects. The aim of this thesis is to summarize recent studies and literature to provide those who are interested with an overview of the topic.

Material and methods This thesis is based on literature research – specialist books, studies and scientific articles were used, which were taken from the databases Pubmed and Google scholar.

Results First, the reader is provided with basic knowledge of physiology to reach a better understanding of the topic including information about the menstrual cycle, sperm quality and fertilization. Second, this paper deals with the gynecological aspects, subdivided into causes within the different sexual organs – ovaries, fallopian tubes and uterus. Third, urological pathologies are mentioned to explain the causes of male factor infertility. Furthermore, the core points in medical history and frequently used examination and imaging techniques are explained. The treatment options are based on either monofollicular or polyfollicular stimulation followed by procedures such as intrauterine insemination, timed intercourse, in-vitro-fertilization and intracytoplasmatic sperm injection. Subsequently, a short overview of the risks which come along reproductive medicine, especially ovarian hyperstimulation syndrome and the increased risk of multiple pregnancies is presented.

Discussion Reproductive medicine has always been associated with ethical and legal conflicts. Therefore, the reader is provided with a discussion of the problems with pre-implantation genetic diagnosis and the controversial concepts of social freezing and surrogacy. Finally, the legal conditions concerning reproductive medicine in Austria are mentioned.

1 Einleitung

Die Gründung einer Familie ist ein grundlegendes menschliches Bedürfnis. Unerfüllter Kinderwunsch stellt daher seit jeher ein wichtiges Problem in der Gesellschaft dar. Da die Familienplanung eng mit der persönlichen Lebensplanung verbunden ist, hängt diese Problematik oft mit der Angst, die Vorstellung über die eigene Zukunft könnte unter Umständen nicht eintreten, zusammen. Hinzu kommt, dass ein Ende der Belastungssituation trotz bestmöglicher Diagnostik und Therapie nicht vorhersehbar ist, was den psychischen und emotionalen Leidensdruck oftmals verstärkt. Versagensangst, depressive Verstimmungen, sozialer Rückzug und Schuldgefühle können die Folge sein. (1) Dies hat nicht nur Einfluss auf den psychischen Zustand des Individuums, sondern kann auch zu Konflikten in der Partnerschaft führen. (1, 2) Die Zahl der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch steigt stetig. Zurzeit sind 10-15% der Paare im reproduktionsfähigen Alter von Sterilität oder Infertilität betroffen. (3)

Ein wichtiger Faktor für die Fruchtbarkeit ist das maternale Alter zum Zeitpunkt der Konzeption, Schwangerschaft und Geburt. Die optimale Fruchtbarkeit besteht am Anfang der dritten Lebensdekade und nimmt daraufhin kontinuierlich ab. (4) Während 1988 die durchschnittliche österreichische Erstgebärende 24,6 Jahre alt war, stieg das Durchschnittsalter bis 2019 auf 29,7 Jahre an. (5)

Aufgrund der ohnehin niedrigen Fekundabilität von etwa 25% im physiologischen Zyklus und stark reduzierten Voraussetzungen für eine Spontankonzeption und einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf mit steigendem maternalen Alter, nimmt die Reproduktionsmedizin einen immer wichtigeren Stellenwert ein. (4)

Die vorliegende Arbeit behandelt die ätiologischen, diagnostischen und therapeutischen Aspekte des unerfüllten Kinderwunsches und soll Interessierten die Möglichkeit bieten, sich einen Überblick über die Thematik zu verschaffen.

2 Material und Methoden

Die Arbeit beruht auf einer umfassenden systematischen Literaturrecherche zum Thema „Unerfüllter Kinderwunsch - Ursachen, Diagnostik und Therapie“ mit dem Ziel, einen Überblick über das Thema zu liefern.

Zur Aufarbeitung der Inhalte wurden Fachbücher, Studien und wissenschaftliche Artikel nach relevanten Quellen durchsucht.

Für die Recherche wurden vorwiegend die Datenbank Pubmed sowie die Suchmaschine Google Scholar herangezogen.

Die Suche erfolgte unter anderem mit den Schlagwörtern „Kinderwunsch“, „infertility“, „ivf“ und „assisted reproductive technology“.

Die verwendeten Quellen wurden im Literaturverwaltungsprogramm „EndNote“ gespeichert und verarbeitet. Die Zitate erfolgten im Vancouver-Stil.

Die Arbeit ist wie folgt aufgebaut: Zuerst wird auf die Grundlagen zum besseren Verständnis der Thematik eingegangen, im Verlauf werden die wichtigsten Ursachen, diagnostischen Möglichkeiten sowie therapeutischen Ansätze und Risiken des unerfüllten Kinderwunsches beschrieben. In der Diskussion werden schließlich ethische und rechtliche Aspekte behandelt.

3 Grundlagen

3.1 Begriffsdefinitionen

- Reproduktionsmedizin

Die Reproduktionsmedizin umfasst alle diagnostischen Verfahren und Therapiemöglichkeiten, welche das Ziel verfolgen, eine Schwangerschaft und Geburt herbeizuführen. Diese Vorgänge erfordern den Umgang mit menschlichen Eizellen, Samenzellen und Embryonen. (6)

- Sterilität

Unter Sterilität versteht man das Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs über einen Zeitraum von einem Jahr. (4, 7) War die Frau noch nie schwanger, handelt es sich um primäre Sterilität, trat in der Vergangenheit bereits eine Schwangerschaft ein, um sekundäre Sterilität. (8)

- Infertilität

Infertilität bezeichnet die Unfähigkeit, ein lebensfähiges Kind auszutragen und eine Schwangerschaft aufrechtzuerhalten. Es finden wiederholte Fehlgeburten statt. (4, 9)

- Fekundabilität

Als Fekundabilität wird die Wahrscheinlichkeit bezeichnet, während eines Menstruationszyklus schwanger zu werden. Sie ist ein Synonym für Empfängniswahrscheinlichkeit. (4)

3.2 Menstruationszyklus

Der monatliche menstruelle Zyklus beginnt definitionsgemäß am ersten Tag der Monatsblutung und endet am Tag vor der nächsten Blutung. Seine durchschnittliche Dauer beträgt 28 Tage. Der Zyklus wird in zwei Phasen eingeteilt. Die Follikelphase beginnt am ersten Tag der Periode und endet am Tag des Eisprungs. Sie dient der Reifung der Eizellen und ist zeitlich sehr variabel. Die Ovulation stellt den Übergang zur nachfolgenden Lutealphase dar.

Diese bereitet den Uterus auf die Einnistung eines Embryos vor und ist mit 14 Tagen zeitlich sehr konstant. (6, 10)

Das fertile Fenster des Zyklus umfasst die 5 präovulatorischen Tage sowie den Tag der Ovulation selbst. Den fruchtbarsten Tag in dieser Phase stellt der Tag vor der Ovulation dar. Aufgrund der hohen zeitlichen Variabilität der Follikelphase ist der Eintritt einer Schwangerschaft jedoch auch außerhalb dieses Fensters möglich. (11)

In der Follikelphase wird durch die pulsatile Freisetzung von Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) die Ausschüttung von Gonadotropinen angeregt. Das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) fördert die Follikelreifung. Nach der Selektion eines dominanten Follikels steigt die Östrogenproduktion, was zu einer negativen Rückkopplung und damit Hemmung der hypophysären FSH-Sekretion führt. Zudem führt das gebildete Estradiol zum Aufbau einer neuen Funktionalis des Endometriums. (9)

In der periovulatorischen Phase findet durch den schnellen Anstieg der Estradiolkonzentration die Synthese und massive Ausschüttung von luteinisierendem Hormon (LH) statt. Durch die Luteinisierung des Follikels wird präovulatorisch Progesteron ausgeschüttet, welches die positive Feedbackwirkung des Östrogens unterstützt und somit den LH-Peak, welcher schließlich die Ovulation auslöst, bedingt. (9)

Die Ovulation ist definiert als die Ruptur des dominanten Follikels und Freisetzung der Eizelle aus dem Ovar in die Tube, wo potenziell eine Befruchtung stattfinden kann. Sie erfolgt am 14. Tag eines 28-tägigen Zyklus. Nach der Freisetzung wird die Eizelle von den Fimbrien der Tube aufgenommen. (12)

Die Lutealphase dauert in einem 28-tägigen Zyklus von Tag 14 bis 28. Sie beginnt mit der Bildung eines Corpus luteum (CL) und endet entweder in einer Schwangerschaft oder in der Zerstörung des CL und der folgenden Menstruation.

Das CL entwickelt sich durch die Stimulation der postovulatorischen Reste des reifen Follikels mit FSH und LH. Es wächst und sezerniert Progesteron und Östrogen, welche das Endometrium empfänglicher für eine Einnistung machen. Findet keine Befruchtung statt, fallen die Östrogen- und Progesteronlevels ab und das Corpus luteum bildet sich zum Corpus albicans zurück. In diesem Fall setzt durch die verminderte Progesteronausschüttung nachfolgend eine Blutung ein. Tritt eine Schwangerschaft ein, hält das von der frühen Plazenta gebildete humane Choriongonadotropin (hCG) den Progesteronspiegel hoch, bis die Plazenta selbst eine suffiziente Progesteronbildung zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft gewährleisten kann. (10, 12)

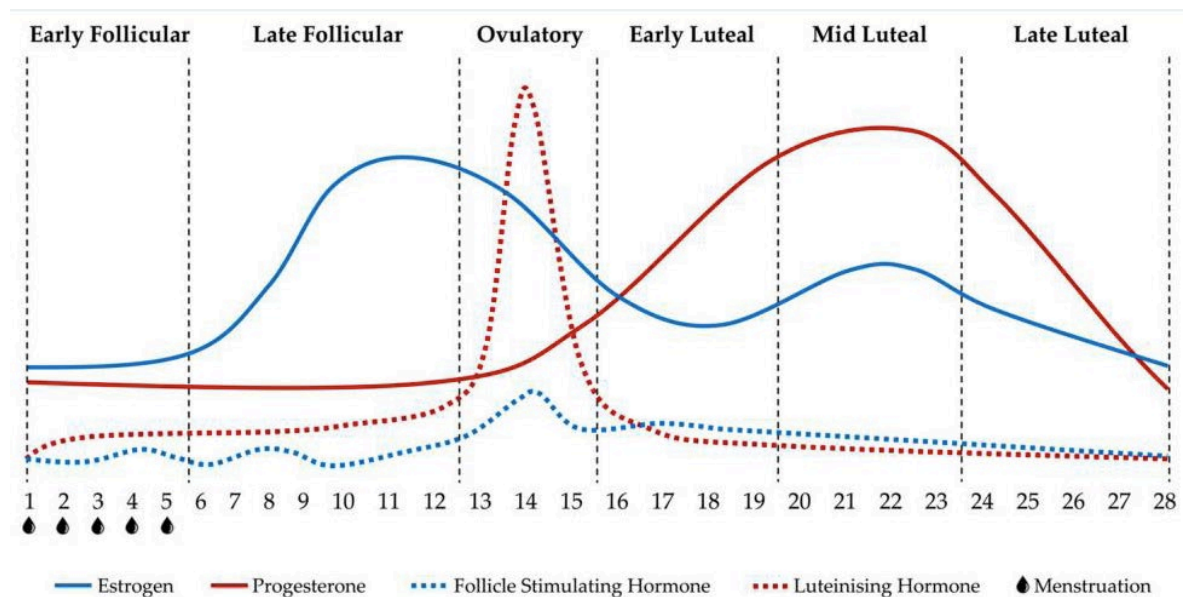


Abb. 1: Physiologische Hormonspiegel im Verlauf des Menstruationszyklus (13)

3.3 Spermienqualität

Die Bestimmung der Spermienqualität mittels Ejakulatdiagnostik wird durchgeführt, um eine Einschätzung des Fertilitätspotenzials des männlichen Partners zu erlangen. (14)

Die drei Grundpfeiler der Ejakulanalyse sind Spermienzahl, Spermienmorphologie und Spermienmotilität. (15) Weitere wichtige Parameter sind Farbe, Konsistenz und Geruch des Ejakulats, der pH-Wert und das

Ejakulatvolumen. Der pH-Wert befindet sich im Normbereich, wenn er einen Wert von $> 7,2$ erreicht. (14)

Vor der Abgabe des Ejakulats sollte eine sexuelle Karenz von 2-7 Tagen eingehalten werden. Eine zu kurze Karenz kann zu verminderten Spermienzahlen führen, bei zu langer Karenz kann die Motilität eingeschränkt sein. (14)

Den Normalbefund eines SpermioGRAMMS stellt die Normozoospermie dar. Hierbei liegen die 3 Basisparameter Spermienzahl, -motilität und -morphologie jeweils im Normbereich. Die Gesamtzahl der Spermien im Ejakulat soll demnach mindestens 39 Millionen betragen, $\geq 32\%$ der Spermien sollten progressiv beweglich sein und $\geq 4\%$ der Spermien sollten eine normale Morphologie aufweisen. (14, 15) Werden die Normwerte unterschritten, handelt es sich bezüglich der Gesamtzahl um eine Oligozoospermie, bei einer zu geringen Rate an progressiv motilen Spermien um Asthenozoospermie und bei einem zu geringen Prozentsatz an morphologisch normalen Samenzellen um Teratozoospermie. (14) Die Kombination dieser 3 Abweichungen wird als Oligo-Astheno-Teratozoospermie-Syndrom (OAT- Syndrom) bezeichnet. (16) Das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat wird als Azoospermie bezeichnet. (17) Kryptozoospermie beschreibt das Vorhandensein von einzelnen motilen Spermien. (14, 15)

Die Samenqualität hängt von verschiedenen endokrinen und äußeren Einflüssen ab. Neben dem Lebensstil spielt auch die regelmäßige Einnahme von Medikamenten eine wichtige Rolle. Testosteronpräparate können in die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse eingreifen und somit durch die Suppression von Gonadotropinen zu einer reversiblen Oligo- oder Azoospermie führen. (14, 15) Darüber hinaus können auch Antidepressiva und Antihistaminika die hormonelle Achse und somit die Spermienqualität beeinflussen. (15)

3.4 Befruchtung

Die Befruchtung der Eizelle durch die Samenzelle beginnt mit der akrosomalen Reaktion, wo zunächst mehrere Spermien durch die Freisetzung von Enzymen wie Hyaluronidase die Corona radiata durchdringen. Daraufhin folgt die Imprägnation. Diese bezeichnet die Penetration der Zona pellucida durch ein Spermium. Die Membranen von Eizelle und Samenzelle fusionieren und es entwickeln sich durch Abschnürung des zweiten Polkörperchens und Degeneration des Schwanzfadens der weibliche und männliche Vorkern. Im Zentrum der Zelle erfolgt daraufhin die Konjugation. Dabei verlieren die zwei Vorkerne ihre Membranen und verschmelzen zu einer Zelle mit diploidem Chromosomensatz, der Zygote. (9)

4 Ätiologie

Die Ursache der Sterilität stellt in etwa einem Drittel der männliche Faktor, in einem Drittel der weibliche Faktor und im dritten Drittel eine gemischte Sterilität durch Probleme bei beiden Partnern dar. (18)

Im folgenden Kapitel werden die wichtigsten Ursachen erläutert.

4.1 Ovarielle Ursachen

Die Ovarialinsuffizienz bezeichnet eine Störung der Ovarialfunktion und damit verbunden auch eine Störung der Eizellreifung. Sie kann sich unabhängig von der Ursache klinisch sehr variabel präsentieren. Die Symptomatik reicht von Corpus-Luteum-Insuffizienz und Polymenorrhoe über anovulatorische Zyklen bis hin zu Oligo- und Amenorrhoe. (19)

4.1.1 Primäre Ovarialinsuffizienz

Die primäre Ovarialinsuffizienz (POI) beschreibt eine Unterklasse der Ovarialinsuffizienz, welche ihren Ursprung im Ovar selbst hat. (20) Sowohl genetische als auch autoimmunologische und iatrogene Faktoren stellen ätiologische Aspekte dar. (21)

Nur wenige genetische mit POI assoziierte Faktoren sind bekannt, dazu zählen Chromosomenabberationen und genetische Mutationen. (22) Eine große Gruppe der POI wird durch numerische X-chromosomale Abweichungen gebildet.

Frauen mit Turner-Syndrom (45X) leiden an reproduktiven Störungen aufgrund des teilweisen oder vollkommenen Verlustes eines X-Chromosoms. Obwohl ein X-Chromosom zur ovariellen Differenzierung fähig wäre, brauchen Eizellen, im Gegensatz zu den meisten somatischen Zellen, zwei funktionsfähige X-Chromosomen. (20) Über 50 Gene können bei der Entstehung einer POI involviert sein. (23)

POI ist mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen assoziiert und tritt bei Betroffenen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. (22, 24) Eine

Autoimmunerkrankung ist charakterisiert durch autoreaktive T-Zellen und organspezifische oder nicht-organspezifische Autoantikörper. (24) Häufig ist die POI mit Autoimmunthyreoiditiden verbunden. Daher sollten bei positiven Thyreoperoxidaseantikörpern (TPO-Antikörpern) jährliche Kontrollen der Werte durchgeführt werden, bei negativen Antikörpern ist ein 5-jährliches Screening empfohlen. Darüber hinaus ist eine Assoziation zwischen POI und Mb. Addison bekannt, diese besteht meist im Rahmen einer polyendokrinen Autoimmunerkrankung. (22) Eine POI kann noch mit weiteren lokalisierten oder systemischen Erkrankungen wie Hypoparathyreoidismus, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1 und systemischem Lupus erythematodes (SLE) vergesellschaftet sein. (24)

Chemotherapien oder Radiotherapien im Rahmen einer Krebsbehandlung können die ovarielle Funktion direkt schädigen und sind die häufigste iatrogene Ursache der POI. (25) Dabei bestimmen die Krebsart, die Intensität der Therapie und das Alter der Patientin sowohl das Risiko für POI als auch die Langzeitüberlebensrate. (20) Ein weiterer iatrogener Risikofaktor sind Operationen im Bereich des Beckens, da es durch eine gestörte Blutzufuhr zum Ovar oder durch lokale Inflammation zur ovariellen Schädigung kommen kann. (25) Darüber hinaus können virale Erkrankungen wie Mumpsoophoritis und HIV sowie Umwelttoxine oder Lifestylefaktoren wie Nikotinkonsum ursächlich für POI sein. (20, 25)

Wenngleich die Ursache der POI oft unbekannt ist, ist sie meist mit einer Dysfunktion der ovariellen Follikel oder mit einer Reduktion der Follikelreserve verbunden. Unregelmäßige oder anovulatorische Zyklen stellen hierbei das Hauptsymptom dar. Diagnostisch wird zusätzlich die Bestimmung von erhöhten FSH-Spiegeln und erniedrigten Estradiolspiegeln im Serum, welche jeweils für einen ovariellen Defekt sprechen, herangezogen. (20) Es handelt sich um einen hypergonadotropen Hypogonadismus. (26) Bei bestehender Oligo-/Amenorrhoe über mindestens 4 Wochen sowie erhöhten FSH-Spiegeln von $> 25 \text{ mIE/ml}$ bei zwei Untersuchungen im Abstand von > 4 Wochen gilt die Diagnose als gesichert. (22)

4.1.2 Hypothalamische Ovarialinsuffizienz

Im Hypothalamus erfolgt physiologisch über die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse (HPO-Achse) eine pulsatile Sekretion von GnRH, welches der Stimulus für die Produktion von LH und FSH in der Hypophyse ist. (27) Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz entsteht durch eine reduzierte Sekretion von GnRH aus dem Hypothalamus. (19) Die Hypophyse reagiert auf den verminderten Reiz mit einer wiederum reduzierten Sekretion der Gonadotropine FSH und LH, welche daraufhin die benötigten Level für die Follikelreifung und Ovulation nicht erreichen. (28) Es besteht ein hypogonadotroper Hypogonadismus mit erniedrigten Spiegeln von sowohl Gonadotropinen als auch weiblichen Sexualhormonen. (27, 29)

Die funktionelle hypothalamische Amenorrhoe ist eine reversible Form der GnRH-Defizienz. Sie wird meist durch Faktoren wie exzessiven Sport, restriktive Nahrungsaufnahme im Rahmen von Essstörungen oder durch psychischen Stress ausgelöst (27, 28) In der Regel sistiert das Beschwerdebild, wenn die genannten Stressoren nicht mehr existieren. Bei vielen Patientinnen ist jedoch eine jahrelange Hormonersatztherapie notwendig. (27)

Einige Systemerkrankungen können mit einer hypothalamischen Ovarialinsuffizienz assoziiert sein. Dazu gehören unter anderem Speicherkrankheiten wie Hämochromatose und Mb. Wilson oder Thalassämia major. Hierbei kann es durch lokale Hämosiderinablagerungen zu einer neuronalen Schädigung im Bereich des Hypothalamus kommen.

Zu den genetischen Ursachen gehört das Kallmann-Syndrom, die olfaktogenitale Dysplasie, welche erstmals 1944 beschrieben wurde. (30) Es handelt sich hierbei um einen hypogonadotropen Hypogonadismus mit einer Hypoplasie oder Aplasie des Rhinenzephalons. Das Syndrom kann autosomal-dominant oder X-chromosomal-rezessiv vererbt werden. (19)

4.1.3 Hypophysäre Ovarialinsuffizienz

Die hypophysäre Ovarialinsuffizienz bezeichnet eine gestörte Ovarialfunktion durch unzureichende Stimulation der Ovarien durch Gonadotropine. Dies beruht

auf einer verminderten Produktion und/oder Sekretion von FSH und LH in der Hypophyse. Meist tritt sie im Rahmen eines Hypopituitarismus auf. Die Gonadotropinsekretion ist hierbei am häufigsten und zuerst gestört, danach folgen das Wachstumshormon, ACTH, TSH und Vasopressin. (31)

Eine Ursache für Hypopituitarismus stellt eine lokale Gewebsnekrose bedingt durch eine vorangegangene akute Ischämie im Bereich der Hypophyse dar. Weitere ätiologische Faktoren sind eine Autoimmunhypophysitis oder eine infektiöse Hypophysitis. (32) Diese kann als Komplikation einer Meningitis oder Enzephalitis auftreten. (31)

Die hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz stellt eine wichtige Unterform der hypophysären Ovarialinsuffizienz dar. (33) Prolaktin ist ein Hormon, welches hauptsächlich von den laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens sezerniert wird. Seine Wirkung ist essenziell für die Laktation, spielt jedoch auch bei anderen biologischen Funktionen eine wichtige Rolle. Hyperprolaktinämie bezeichnet einen erhöhten Spiegel des Hormons im Serum. Sie wird eingeteilt in eine organische und eine funktionelle Form. Die organische Hyperprolaktinämie beruht meist auf Hypophysentumoren, sogenannten Prolaktinomen, oder einer Zerstörung von dopaminergen Neuronen im Hypothalamus. (34) Für das Vorliegen eines Mikro- oder Makroadenoms sprechen Prolaktinwerte von > 50 ng/ml. Werte < 50 ng/ml sprechen hingegen für eine funktionelle Hyperprolaktinämie. (33) Diese tritt als Begleiterscheinung bei verschiedenen Endokrinopathien wie Hypothyreose und adrenokortikaler Insuffizienz sowie bei anderen Erkrankungen wie Leberzirrhose und Niereninsuffizienz auf. (34) Die Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Neuroleptika und Antidepressiva kann ebenfalls zu einer Hyperprolaktinämie führen. (33, 34) Weitere Ursachen für eine vorübergehende Prolaktinerhöhung sind eine exzessive Mamillenstimulation sowie St.p. Geschlechtsverkehr. (33) Die Hemmung der Gonadotropinsekretion durch Prolaktin führt zur Anovulation und damit zur Unfruchtbarkeit. (19, 35)

Eine seltene Erkrankung, welche zur hypophysären Ovarialinsuffizienz führen kann, ist das Sheehan-Syndrom. Es entsteht durch die ischämische Nekrose

des Hypophysenvorderlappens in der peripartalen Phase. In der Schwangerschaft kommt es zu einer physiologischen Hyperplasie der Hypophyse, welche deshalb eine stärkere Durchblutung erfordert. Eine peripartale Hämorrhagie führt zu einer Hypovolämie und unter Umständen zu einem Vasospasmus der zuführenden Gefäße, woraufhin die Hypophyse ischämisch geschädigt werden kann. Dabei können eine oder mehrere Zelllinien betroffen sein. (36)

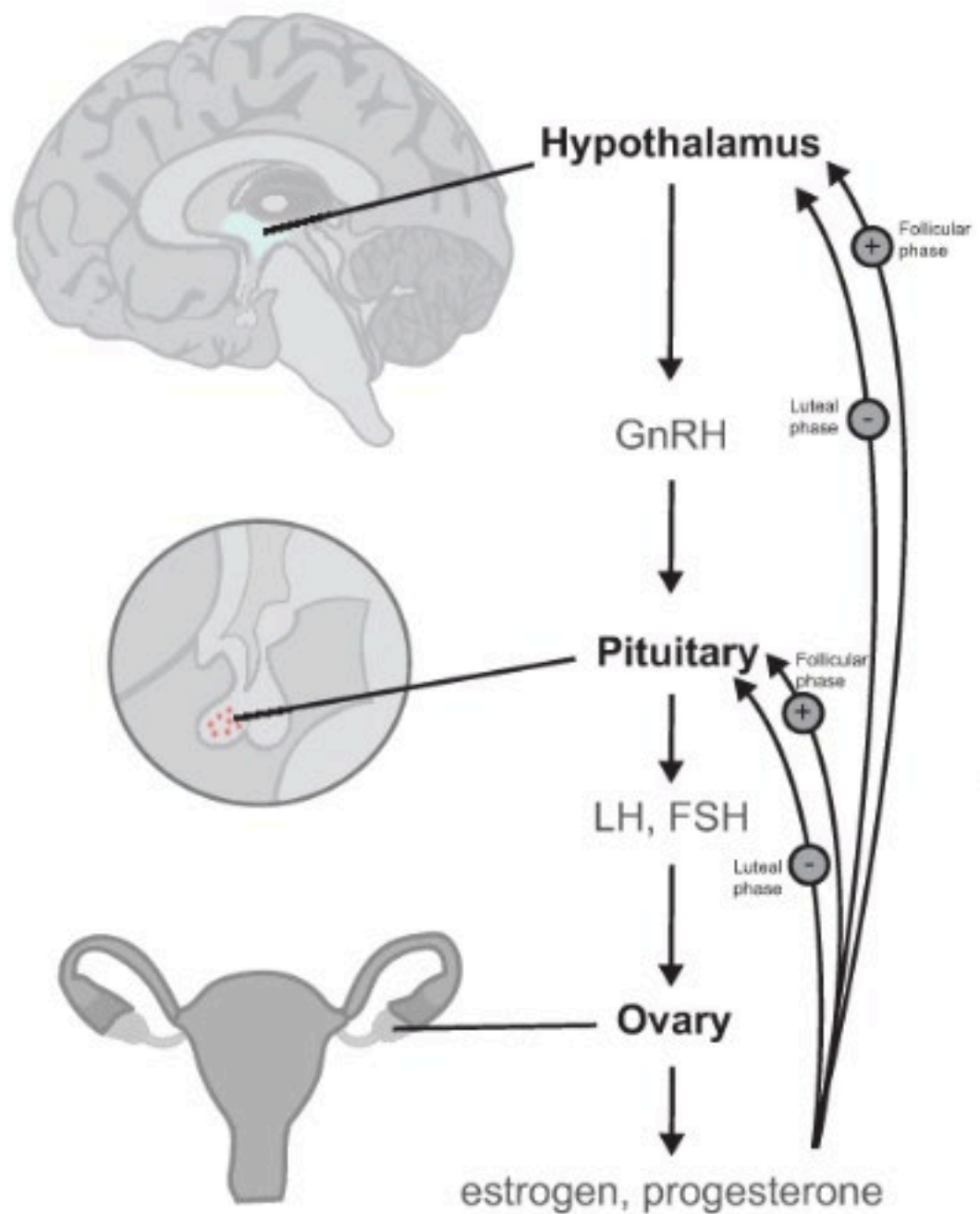


Abb. 2: Hypothalamus – Hypophysen – Ovar – Achse mit Rückkopplungen (37)

4.1.4 Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz

Hyperandrogenämie ist ein Zustand mit zu hohen Androgenspiegeln im Blut. (38) Dieser ist auf eine ovarielle oder adrenale Ursache zurückzuführen. (33) Die Hauptsymptome einer Hyperandrogenämie sind Akne, Hirsutismus und Zyklusstörungen. (39)

Akne ist ein androgenabhängiger Prozess, welcher in der Jugend meist mit einem Anstieg von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) und im Erwachsenenalter mit erhöhten Testosteronspiegeln assoziiert ist. Sie reagiert in der Regel auf androgenunterdrückende Therapien wie orale Kontrazeptiva und Androgenrezeptorantagonisten. (39)

Unter Hirsutismus versteht man ein abnormes Haarwachstum im männlichen Verteilungsmuster, welches bei Frauen auftritt. Häufig betroffene Körperstellen sind unter anderem die Oberlippe, die Oberschenkel oder der Bauch. (40) Zyklusstörungen sind eine weitere Komponente im klinischen Bild der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz. (39)

Eine angeborene Ursache für Hyperandrogenismus bei Frauen ist die kongenitale adrenale Hyperplasie. Hierbei bestehen Mutationen in Genen, welche für Enzyme im Syntheseweg der adrenalen Steroidhormone codieren. Am häufigsten betroffen ist das Enzym 21-Hydroxylase. (41) Darüber hinaus kann Adipositas zu hyperandrogenämischer Ovarialinsuffizienz führen. Eine Hypothese besagt, dass überschüssiges Fettgewebe sowohl Androgenvorstufen als auch Östrogen produziert. Betroffene Patientinnen bemerken häufig, dass sie ab dem Erreichen eines kritischen Körpergewichts unregelmäßige Zyklen oder Amenorrhoe entwickeln. (39)

Eine Erkrankung, welche bei Patientinnen mit hyperandrogenämischer Ovarialinsuffizienz immer ausgeschlossen werden soll, ist das Cushing-Syndrom. Mögliche Ursachen dafür sind exogene Kortisolzufuhr, endogene Kortisolproduktion durch ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom, ektope hormonproduzierende Tumore oder eine gestörte Kortisolproduktion in der Nebenniere. Bei einem bestehenden Cushing-Syndrom zeigen sich häufig

noch weitere Symptome wie Stammfettsucht, Striae, ein Mondgesicht und Veränderungen der Stimmung. (42)

Eine seltene Ursache für hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz sind ovarielle oder adrenale androgenproduzierende Tumore. Diese präsentieren sich klinisch häufig mit einem schnelleren Verlauf und schwerwiegenderen Symptomen der Hyperandrogenämie. (43)

4.2 Polyzystisches Ovarialsyndrom

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist die am häufigsten zugrundeliegende Ursache für hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz. 6-12% der Frauen im reproduktiven Alter sind davon betroffen. (39, 44) Die Rotterdam-Kriterien beinhalten einen laborchemisch oder klinisch festgestellten Hyperandrogenismus, Anovulation und die Anzahl der antralen Follikel (AFC) mit > 20 pro Ovar als sonographisch definierte Morphologie. 2 von 3 der genannten Kriterien müssen für eine Diagnosestellung vorliegen. (39)

Patientinnen mit PCOS haben deutlich erhöhte Spiegel des Anti-Müller-Hormons (AMH). (35) AMH wird von den Granulosazellen der antralen Follikel des Ovars sezerniert. (45) Der Wert korreliert eng mit dem AFC und somit mit der ovariellen Reserve. (46, 47)

Obwohl PCOS eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung aufweist, ist die Pathogenese noch immer nicht vollständig geklärt. In einigen Studien wird ein genetischer Faktor in Verbindung mit der Steroidsynthese diskutiert. (48)

PCOS ist durch eine intrinsische Insulinresistenz charakterisiert, welche zu einem metabolischen Syndrom sowie dessen Folgen führen kann. Zu diesen gehören ein gestörter Kohlenhydratstoffwechsel und Diabetes mellitus Typ 2. Die häufigste klinische Manifestation des PCOS ist die abdominelle Adipositas, welche die Entstehung einer Dyslipidämie, einer arteriellen Hypertonie und einer Fettleber begünstigt. Diese Faktoren wiederum können zur Ausbildung einer kardiovaskulären Erkrankung führen. Daher beschränkt sich die Therapie des PCOS nicht ausschließlich auf die Symptome des Hyperandrogenismus und der

Sterilität, sondern strebt auch eine Verbesserung der Insulinresistenz und deren internistischen Konsequenzen an. (49)

Frauen mit PCOS neigen zu endometrialer Hyperplasie und Unfruchtbarkeit aufgrund anovulatorischer Zyklen. Tritt trotzdem eine Schwangerschaft ein, haben die Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten. (50) Das Potenzial für eine Einnistung ist bei Vorliegen eines PCOS ebenfalls vermindert. (51)

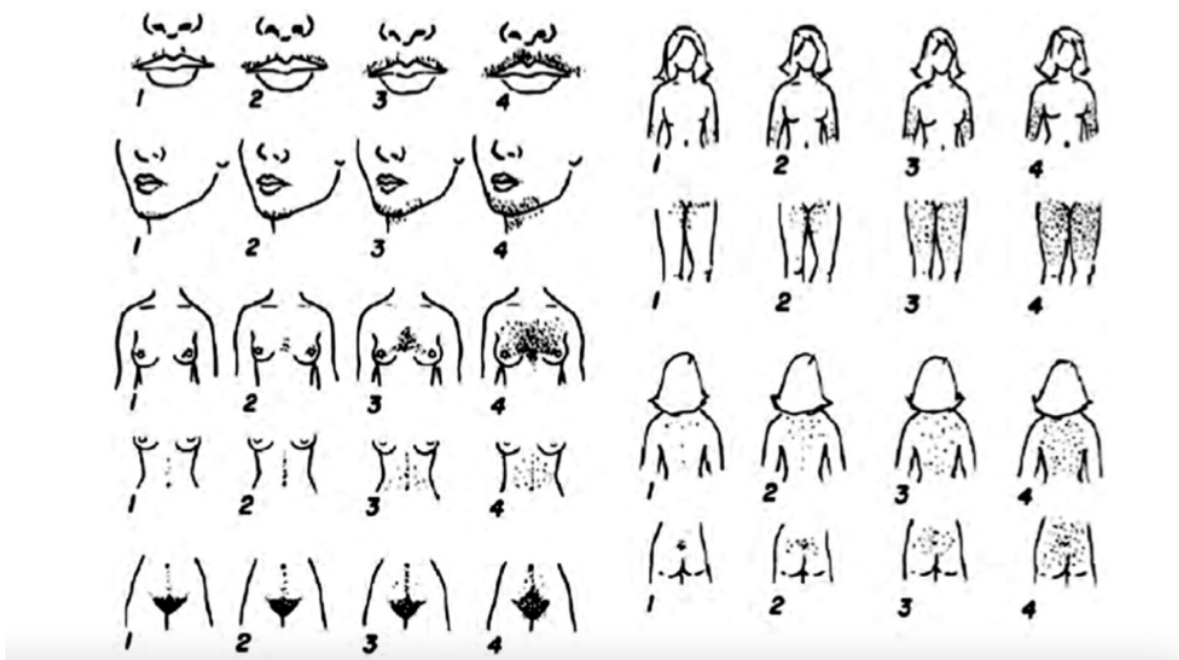


Abb. 3: Ausprägungsstufen des männlichen Behaarungsmusters (Hirsutismus) (38)

4.3 Tubare Ursachen

Tubare Faktoren sind in etwa 25% der Fälle ursächlich für eine weibliche Sterilität. (52) Der häufigste Grund für den Tubenfaktor sind unbehandelte sexuell übertragbare Krankheiten, welche im Genitaltrakt aufsteigen und folglich tubare Entzündungen, Zerstörung und Vernarbung auslösen können. (53) Die betreffenden Keime aszendieren hierbei entlang der Schleimhautoberflächen von der Zervix über das Endometrium bis hin zu den Tuben. (53, 54) Dadurch

entsteht eine Salpingitis, eine Inflammation der epithelialen Oberflächen der Tube und daraus folgend pelviperitoneale Adhäsionen. (55)

4.3.1 Infektionen

Die häufigsten ursächlichen Keime sind Chlamydia trachomatis und Neisseria gonorrhoea. (53, 56) Unbehandelte aufsteigende Chlamydieninfektionen können zu irreversiblen Schäden mit Verschluss der proximalen oder distalen Tube führen. (57) Darüber hinaus können persistierende Infektionen eine Autoimmunreaktion auslösen, welche das Risiko für eine beeinträchtigte embryonale Entwicklung und eine gestörte Einnistung erhöht. (53) Bei den meisten Patientinnen präsentieren sich Infektionen mit Chlamydien asymptomatisch. (58) Daher bleiben viele Erkrankungen leider unerkannt und unbehandelt. (53)

Gonokokken attackieren im Rahmen der Infektion die epithelialen Zellen der Tube. Der resultierende Schaden hindert die Tube am Transport der Eizelle sowohl zum Ort der Befruchtung als auch nachfolgend zur Implantation im Uterus. Diese Faktoren erhöhen wiederum das Risiko für Infertilität und ektope Schwangerschaften. (53)

4.3.2 Primäre ziliäre Dyskinesie

Die Tube in ihrer Funktion als Verbindung für den Spermien- oder Embryonentransport ist abhängig von einer effektiven ziliären Aktivität. Diese kann neben Pathogenen oder Inflammation auch durch eine seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die primäre ziliäre Dyskinesie (PCD), gestört sein. Der tubare Transport wird hierbei behindert und es treten gehäuft ektope Schwangerschaften auf. (35, 51)

4.3.3 Hydrosalpinx

Die schwerwiegendste Manifestation des Tubenfaktors stellt die Hydrosalpinx dar. Sie beschreibt eine Dehnung oder Dilatation sowie den Verschluss der Tube. Das proximale, distale oder gesamte Organ können involviert sein. Betroffene Frauen haben auch bei Inanspruchnahme assistierter

Reproduktionsmedizin geringere Implantations- und Schwangerschaftsraten durch eine Kombination aus mechanischen und chemischen Faktoren, welche das endometriale Milieu stören.

Es gibt viele Ursachen für eine Hydrosalpinx, unter anderem Endometriose, Appendizitis oder vorausgegangene Operationen im Bauch oder kleinen Becken. Am häufigsten liegt jedoch eine Pelvic Inflammatory Disease (PID) durch sexuell übertragbare Infektionen mit Chlamydia trachomatis oder Neisseria gonorrhoea zugrunde. (52)

4.4 Uterine Ursachen

Uterine Ursachen der Infertilität können in angeborene und erworbene Faktoren eingeteilt werden. (59) Sie erstrecken sich von anlagebedingten Anomalien des Organs über Folgen vorausgegangener Operationen, Implantationshindernisse und Auslöser habitueller Aborte. (33)

4.4.1 Uterine Fehlbildungen

Zwischen der 8. und 16. Schwangerschaftswoche entwickelt sich bei weiblichen Feten der Uterus aus den 2 Müller-Gängen im Rahmen der Organogenese. (60) Aus der Fusion der beiden Gänge gehen der obere Teil der Vagina und der Uterus hervor. Anschließend wird das entstandene Septum zurückgebildet. Tritt ein Fehler in einem dieser Schritte auf, kommt es zu uterinen Fehlbildungen. (59)

Die häufigste angeborene uterine Fehlbildung ist der Uterus arcuatus. Er ist definiert durch eine Vertiefung des Cavums von < 1 cm bei einer gedanklich gezogenen Linie zwischen den 2 Tubenostien. (59)

Uterine Septen können nach unvollständiger Rückbildung partiell oder vollständig im Cavum verbleiben. Ein komplettes Septum reicht hierbei, im Gegensatz zu partiellen Septen, bis zur Zervix. (61) Uterine Septen sind sowohl mit geringeren Schwangerschaftsraten als auch mit Fehlgeburten und Frühgeburten assoziiert. (59)

Ein Uterus bicornis ist das Ergebnis einer partiellen Fusion der Müllerschen Gänge. Er kann je nach Beteiligung der Zervix in zwei verschiedene Typen eingeteilt werden, den Uterus bicornis unicollis und den Uterus bicornis bicollis. (62) Im rudimentären Horn eines Uterus bicornis kann sich nach dem Transport eines Spermiums durch die Tube eine Schwangerschaft einnisten. In diesem Fall handelt es sich in der Regel um einen klinischen Notfall, da das Horn bei Fortschreiten der Schwangerschaft rupturieren kann. (59)

Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom ist durch das Fehlen des Uterus, der Tuben und der oberen zwei Drittel der Vagina gekennzeichnet. Die betroffenen Patientinnen besitzen einen normalen weiblichen genetischen Chromosomensatz von 46XX und entwickeln aufgrund der vorhandenen normal funktionierenden Ovarien sekundäre Geschlechtsmerkmale. Aus diesem Grund wird das Syndrom häufig erst spät entdeckt. Meist fällt das Fehlen der Organe beim Eintritt der Pubertät und Ausbleiben der ersten Regelblutung (Menarche) aufgrund der anatomischen Bedingungen auf. (59)

4.4.2 Asherman-Syndrom

Das Asherman-Syndrom bezeichnet intrauterine oder endozervikale Adhäsionen mit daraus folgender Hypo- oder Amenorrhoe, reduzierter Fertilität, Fehlgeburten oder gestörter Plazentation. Intrauterine Adhäsionen können durch Läsionen in der basalen Schicht des Endometriums als Komplikation einer Kurettage entstehen.

Weitere Gründe sind hysteroskopische Operationen, Embolisationen der A. uterina oder uterine Tuberkulose. Der Uterus kurz nach einer Schwangerschaft ist aufgrund der hormonellen Veränderung besonders anfällig für Verletzungen der basalen endometrialen Schicht. Die Diagnosestellung erfolgt hysteroskopisch. (63)

4.4.3 Myome und Polypen

Uterine Myome sind benigne Tumore, welche von glatten Muskelzellen des myometrialen Gewebes ausgehen. (59) Sie sind die häufigsten benignen Tumore des weiblichen Genitaltrakts. (35) Verschiedene Mechanismen wie anatomische Veränderungen des Cavums, abnorme Kontraktilität der

Uterusmuskulatur oder eine verminderte Durchblutung des Endometriums können die Fertilität negativ beeinflussen. (64)

Darüber hinaus wird angenommen, dass Myome den Spermientransport durch eine Verlagerung der Zervix oder Vergrößerung des Cavums beeinträchtigen können. Insbesondere submukosale Myome, welche ins Cavum einwachsen, haben einen erheblichen Effekt auf die Fertilität mit niedrigeren klinischen Schwangerschafts- und Geburtsraten.

Uterine Polypen sind endometriale Gewächse bestehend aus Drüsen, Stroma und Blutgefäßen. (59) Sie sind assoziiert mit geringerer Implantationsrate und einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten. (51)

4.5 Endometriose

Endometriose ist eine hochprävalente Erkrankung bei Frauen im reproduktiven Alter und ist häufig mit Unfruchtbarkeit assoziiert. (65) Sie ist definiert durch das Auftreten von endometrialem Gewebe außerhalb des Uteruscavums. (66, 67) Ein daraus resultierendes Symptom sind starke Unterbauchschmerzen. (67)

4.5.1 Pathophysiologie

Eine pathophysiologische Hypothese basiert auf einer retrograden Menstruation, welche bei vielen betroffenen Patientinnen beobachtet wird. In diesem Prozess werden mit der Menstruationsflüssigkeit endometriale Zellen retrograd über die Tuben in die Bauchhöhle transportiert, wo sie sich in weiterer Folge implantieren, entwickeln und in andere Gewebe eindringen können. (67)

4.5.2 Phänotypen

Es existieren 3 verschiedene Phänotypen der Endometriose. Die mildeste Form stellt die oberflächliche Endometriose dar. Hierbei finden sich oberflächliche Läsionen am Peritoneum. Im Gegensatz dazu wächst bei ovarieller Endometriose ektopes endometriales Gewebe zystisch in die Ovarien ein. Die schwerwiegendste Form ist die tief infiltrierende Endometriose, wo endometriales Gewebe als subperitoneale Läsionen > 5 mm ins Peritoneum eindringt. (67)

4.5.3 Fertilitätsreduzierende Mechanismen

Mehrere Mechanismen können bei bestehender Endometriose die Fertilität beeinträchtigen. Organische Veränderungen können den Transport von Eizellen, Spermien und Embryonen über die Tube beeinflussen. Durch ausgedehnte Endometriome am Ovar kann die Ovarialreserve vermindert und die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse gestört werden. Darüber hinaus besteht die Annahme, dass bei peritonealem Befall eine chronische Inflammation mit daraus folgender Rekrutierung von Makrophagen sowie Zytokinausschüttung induziert werden kann. (65)

4.6 Adenomyosis uteri

Adenomyosis uteri bezeichnet eine benigne uterine Erkrankung, welche durch die Infiltration des Myometriums durch endometriales Gewebe mit Drüsen und Stroma charakterisiert ist. (68-70) Darüber hinaus kommt es zur Fibrose der umliegenden glatten Muskelzellen des Myometriums. (69) Adenomyosis uteri ist häufig mit Endometriose assoziiert. (68)

Klinisch präsentiert sie sich meist mit abnormen vaginalen Blutungen bis hin zur Menorrhagie, Dysmenorrhoe und Dyspareunie. (59, 70)

Das Vorliegen einer Adenomyosis uteri scheint einen insgesamt negativen Einfluss auf die Fertilität und insbesondere das reproduktionsmedizinische Outcome zu haben. Dies kann durch eine veränderte myometriale Architektur und Funktion durch eine gestörte Peristaltik und einen daher behinderten Spermientransport erfolgen. Darüber hinaus kann es durch eine Adenomyosis uteri zu einer gestörten Dezidualisierung und somit zur verminderten Implantationsfähigkeit des Endometriums kommen. (71)

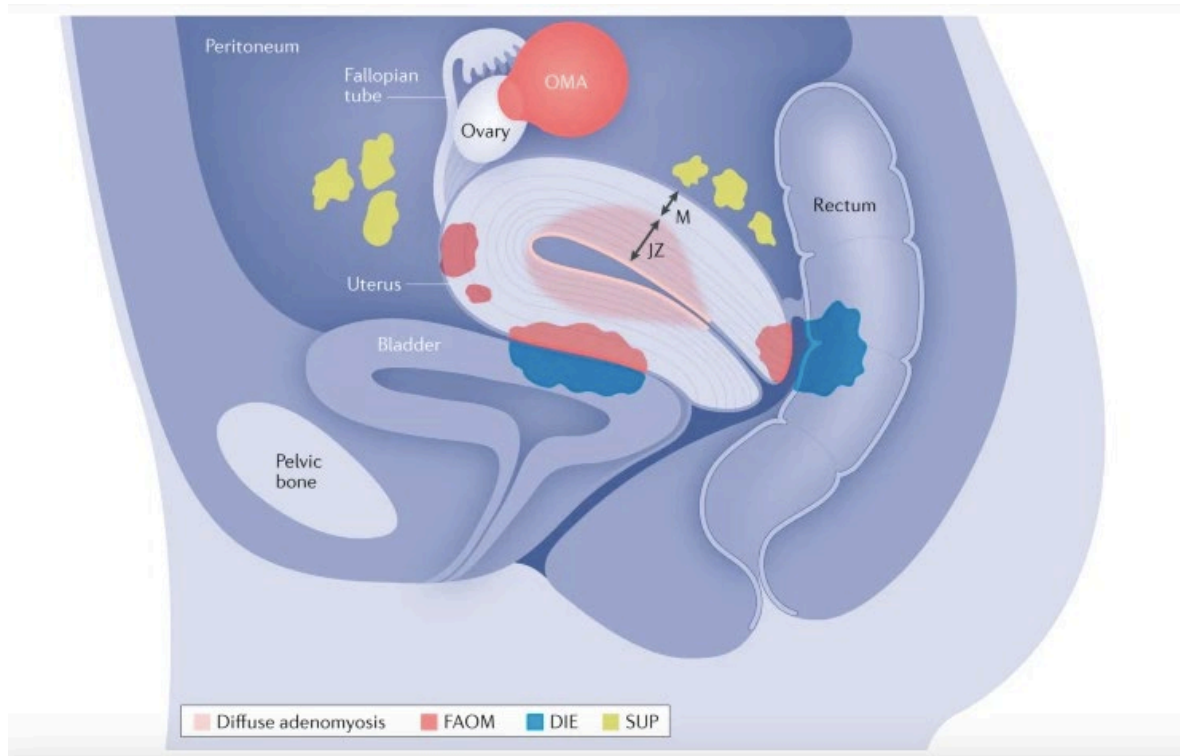


Abb. 4: Phänotypen der Endometriose und Adenomyosis uteri: OMA: ovarielle Endometriose, FAOM: fokale Adenomyosis des äußeren Myometriums, DIE: tief infiltrierende Endometriose, SUP: oberflächliche Endometriose (67)

4.7 Männliche Faktoren

Männliche Sterilität kann grob in Störungen der Spermienproduktion oder des Spermientransportes eingeteilt werden. (72) Diese können verschiedenste Gründe haben, welche sich von genetischen Mutationen über Lifestyle-Faktoren, Erkrankungen und Medikamenteneinnahme erstrecken. Zu den potenziell ursächlichen Erkrankungen gehören unter anderem Nierenerkrankungen, Leberversagen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), zystische Fibrose (CF) und multiple Sklerose (MS).

Adipositas ist ein weiterer wichtiger Faktor, da überschüssiges Fettgewebe den Hormonhaushalt beeinflusst. (73, 74) Es konnte in Studien gezeigt werden, dass beim Anstieg des Body-Mass-Index (BMI) eine Verminderung des Testosteronspiegels, des Verhältnisses zwischen Testosteron und Östrogen, des Ejakulatvolumens und der Spermienkonzentration auftritt. (74)

Eine seltene Ursache ist die primäre ziliäre Dyskinesie (PCD), eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, welche durch einen defekten Bewegungsablauf der Spermienflagella zur Spermienimmobilität und somit zur Unfruchtbarkeit führt. (35)

4.7.1 Erektile Dysfunktion

Unter erektiler Dysfunktion (ED) versteht man die Unfähigkeit, eine Erektion zu bekommen oder lange genug zu halten, um penetrativen Geschlechtsverkehr ausüben zu können. Wenngleich früher die Annahme bestand, dass sie meist psychisch bedingt sei, geht man heute häufiger von somatischen Ursachen aus.

Organische Ursachen können vaskulärer, neurogener, medikamentöser oder endokrinologischer Genese sein. Häufig liegt der Verschluss der fokalen Arterien der Dysfunktion zugrunde. Ein erhöhtes Risiko für ED besteht allerdings auch bei Patienten mit MS, Epilepsie und Rückenmarksverletzungen.

Zu den Medikamenten, welche ED auslösen können, gehören u.a. Antidepressiva, Neuroleptika, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und Finasterid. Körperliches Training und orale PDE-5-Hemmer stellen Therapieoptionen dar. (75)

4.7.2 Störungen der Hodenfunktion

Störungen der Hodenfunktion sind die häufigste Ursache für eine eingeschränkte Spermatogenese. Sie können in angeborene, erworbene und idiopathische Dysfunktionen eingeteilt werden. Beispiele für angeborene Störungen sind Anorchie und Kryptorchismus. (35)

Eine Differenzierung zwischen diesen Diagnosen kann eine klinische Herausforderung darstellen. (76, 77) Anorchie bezeichnet das Fehlen von funktionellem Hodengewebe bei vorliegendem 46XY Karyotyp. (77) Bei Kryptorchismus handelt es sich um eine abnorme Lage der Hoden außerhalb des Skrotums und oberhalb des Inguinalkanals. Sie können dabei entweder intraabdominal oder retroperitoneal liegen. (78)

Die häufigsten genetischen Abweichungen, welche zu Sterilität führen können, sind das Klinefelter-Syndrom (47XXY) und Y-chromosomale Mikrodeletionen.

Erworbene Hodendysfunktionen können durch Traumata, Hodentorsionen, Orchitis, Medikamenteneinnahme, systemische Erkrankungen oder Operationen bedingt sein. (35)

4.7.3 Varikozele

Eine Varikozele bezeichnet die abnorme Dilatation des venösen Plexus pampiniformis und stellt eine weitere Ursache für männliche Sterilität dar. (79) Der zugrundeliegende Mechanismus ist in erster Linie eine Stase des Blutes im Skrotum, welche zusätzliche Hitze erzeugt. Diese führt in weiterer Folge zu einer Beeinträchtigung der Spermatogenese. Eine operative Sanierung im Sinne einer Varikozelektomie verbessert sowohl die Spermienkonzentration als auch die progressive Motilität. (73)

4.7.4 Störungen der Samenwege

Störungen der Samenwege, meist als Folge einer Obstruktion, führen zu Unterbrechungen des Spermientransportes. Diese Obstruktionen, welche angeboren oder erworben auftreten können, sind auf verschiedenen anatomischen Ebenen zu beobachten - im Ductus epididymidis, Ductus deferens oder Ductus ejaculatorius. (72, 80) Angeborene Ursachen können die fehlende Anlage des Nebenhodens oder Ductus deferens sein, erworbene Störungen kommen meist durch Strikturen als Folge von chronischen Entzündungen zustande. (72)

4.7.5 Einschränkungen der Samenqualität

Männliche Sterilität resultiert zu 90% aus einer zu geringen Spermienzahl, -qualität oder beiden Faktoren. (81) Die verschiedenen Faktoren der Spermienqualität werden in Kap. 3.3 erläutert.

5 Diagnostik

Diagnostische Schritte zur Abklärung einer Sterilität oder Infertilität sollten jedem Paar mit diesbezüglich erhöhtem Risiko angeboten werden. Bei Patientinnen mit einem Lebensalter von > 35 Jahren sollte bereits nach 6 Monaten erfolgloser Versuche, schwanger zu werden, eine intensive Diagnostik angestrebt werden. (82) Die Diagnostik umfasst eine genaue Anamnese und körperliche Untersuchung beider Partner, Laboruntersuchungen, Bildgebung sowie operativer Exploration. (82, 83)

5.1 Anamnese

Der erste Schritt in der Abklärung eines unfruchtbaren Paares ist die genaue Anamnese beider Partner. (84) Anfangs sollte abgeklärt werden, wie lange der Kinderwunsch schon besteht und ob es sich um eine primäre oder sekundäre Sterilität handelt, d.h. ob bereits in der Vergangenheit eine Schwangerschaft mit dem aktuellen oder einem anderen Partner eingetreten ist.

Darüber hinaus sollte das Paar über das aktuelle Sexualleben befragt werden, um Aufschluss über die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs zu erlangen und etwaige Probleme wie erektile Dysfunktion oder Ejakulationsstörungen aufzudecken. (82, 84)

Das Alter der Patientin sollte in der Anamnese unbedingt berücksichtigt werden, da es sowohl für die Diagnostik als auch für das Outcome der Therapie einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. (85) Weitere aufschlussreiche Faktoren sind anamnestische Zeichen eines Hirsutismus oder einer Galaktorrhoe. (82)

Ein weiterer wichtiger Punkt ist eine genaue Zyklusanamnese, da sie bereits richtungsweisend für die zugrundeliegende Ursache sein kann und Hinweise auf verschiedene Störungen des Genitaltrakts liefern kann. Diese inkludiert das Alter bei der Menarche (erste Regelblutung), das Zyklusintervall und die Zyklus- sowie Blutungslänge. (82)

Ein regelmäßiger Zyklus kann bei Frauen unter 35 Jahren für einen ovulatorischen Zyklus sprechen. Während Menorrhagie auf uterine Polypen oder Myome hindeuten kann, kann eine schwere Dysmenorrhoe für das

Vorliegen einer Endometriose sprechen. Unregelmäßige Zyklen oder Amenorrhoe können sowohl auf Ovarialinsuffizienz als auch auf uterine Adhäsionen hinweisen. (84)

Relevante Vorerkrankungen, insbesondere Infektionen im Genitaltrakt, dauerhafte Medikamenteneinnahme, Operationen und Lifestyle-Faktoren wie Nikotin- oder Alkoholabusus sollten anamnestisch in jedem Fall bei beiden Partnern erfragt werden. (33, 82)

5.2 Klinische Untersuchung

Die gezielte klinische Untersuchung sollte die Abklärung der Schilddrüse, der Brust und der Beckenorgane beinhalten. Sowohl Vitalparameter wie arterieller Blutdruck und Puls als auch der Body-Mass-Index (BMI) sollten erfasst werden. Auffälligkeiten der Schilddrüse wie Vergrößerung, Verhärtungen oder Knoten sollten weiter abgeklärt werden. Bei der Brustuntersuchung wird vor allen Dingen auf Sekretionen als Hinweis auf eine Hyperprolaktinämie geachtet.

Zeichen einer bestehenden Hyperandrogenämie wie vermehrtes männliches Behaarungsmuster können hinweisend auf PCOS sein.

Die Palpation des Abdomens dient der Erfassung von abdomineller Abwehrspannung, Organvergrößerungen oder Resistenzen.

In der Spekulumuntersuchung wird auf vaginale oder zervikale Auffälligkeiten und die Beschaffenheit des Fluors geachtet. Darüber hinaus wird die Form, Position, Größe und Mobilität des Uterus beurteilt. (82, 86)

5.3 Hormonstatus

Der Basishormonstatus sollte am 2.-5. Zyklustag abgenommen werden, da die Sexualhormonlevels im Verlauf des Zyklus variieren und somit ein objektives Ergebnis erreicht werden kann. Die Untersuchung umfasst die Werte FSH, LH, Estradiol (E2), Progesteron, Prolaktin und TSH. (87)

Bei Verdacht auf PCOS oder dem klinischen Hinweis auf eine Hyperandrogenämie sollte ein erweiterter Hormonstatus mit den Werten Testosteron, Androstendion, Kortisol, Sexualhormon-bindendes Globulin

(SHBG) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) abgenommen werden. Darüber hinaus sollte mittels eines Glukosetoleranztests auf eine Insulinresistenz getestet werden. (87)

Die ovarielle Reserve repräsentiert die Anzahl der vorhandenen Eizellen für eine potenzielle Befruchtung zum Zeitpunkt der Messung. Eine verminderte Reserve wirkt sich negativ auf das Ansprechen einer ovariellen Stimulation aus. (88) Die Messung des Anti-Müller-Hormons (AMH) dient neben dem sonographisch festgestellten AFC der Beurteilung der Eizellreserve. AMH ist keiner zyklischen Varianz unterworfen und kann daher jederzeit festgestellt werden. (20, 82)

FSH und Estradiol sind weitere Marker, welche allerdings zyklusgebunden am 2.-5. Zyklustag bestimmt werden sollten. Ein FSH-Wert von > 10 IE/L ist mit einem geringeren Ansprechen auf hormonelle Stimulation assoziiert. Erhöhte basale Estradiollevels (> 80 pg/ml) haben einen suppressiven Effekt auf FSH und können ebenfalls ein Indikator für eine reduzierte Ovarialreserve sein. (82)

Einen weiteren Faktor des Hormonstatus stellt die Unterscheidung zwischen ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen mittels der Bestimmung des Progesteron-Wertes in der zweiten Zyklushälfte dar. Ein Wert von > 3 ng/ml ist hierbei beweisend für einen stattgehabten Eisprung. (89)

5.4 Transvaginale Sonographie

Die Sonographie stellt im Rahmen der Sterilitätsabklärung die bevorzugte initiale Bildgebungsmethode dar, da sie mit wenig Aufwand und Kosten verbunden ist. Sie bietet das erste Erfassen der Morphologie und Lage von Ovarien und Uterus und kann Hinweise auf Pathologien wie Myome und Anomalien in der Entwicklung der Müllergänge liefern. (83)

Im Gegensatz zu statischen Untersuchungsmethoden wie CT und MRT ermöglicht die sonographische Diagnostik eine Beurteilung in Echtzeit mit der Option, gemeinsam mit der Patientin lokale Schmerzpunkte zu eruieren. Darüber hinaus können Lokalisation und Morphologie der Organe des kleinen Beckens, ihre Durchblutung sowie ihre räumliche Beziehung zu den

benachbarten Organen Harnblase, Rektum und Beckenwand beurteilt werden. (90)

5.4.1 Sonographie des Ovars und AFC

Die sonographische Beurteilung der Ovarien ist aufgrund ihrer Rolle als eizelltragende Organe ein wichtiger Bestandteil der Sterilitätsabklärung. (90)

Unter dem antralen Follikelcount (AFC) versteht man die Anzahl der Follikel mit einer Größe von 2-10 mm Durchmesser in beiden Ovarien. (82, 91) Der AFC gibt die genaueste Auskunft über die Eizellreserve und ein potenzielles Ansprechen auf Stimulation durch Gonadotropine. (90, 92) Ein AFC < 6 wird dabei als erniedrigt bezeichnet und ist mit einem geringeren Therapieerfolg durch ovarielle Stimulation verbunden. (87, 91)

Sonographisch lassen sich die Follikel erst bei der Entwicklung eines flüssigkeitsgefüllten Antrums darstellen. Ab einer Größe von 2 mm werden die Follikel durch FSH stimuliert und es kommt zur Selektion eines dominanten Follikels. Dieser wächst daraufhin pro Tag 1-1,4 mm im natürlichen Zyklus und 1,7-2 mm bei ovarieller Stimulation. Bei einem Durchmesser von 16-29 mm ist der Follikel reif für den Eisprung. (90, 93)

5.4.2 Sonographie des Uterus

Der Uterus nimmt eine zentrale Rolle im Rahmen der Sterilitätstherapie ein. Daher stellt dessen sonographische Beurteilung einen wichtigen diagnostischen Schritt der Abklärung dar. Der Ausschluss von uterinen Fehlbildungen wie Uterus arcuatus, Uterus septus und Uterus bicornis sowie die Darstellung endometrialer und subendometrialer Gegebenheiten bilden die Hauptaspekte der Untersuchung. (90)

Bei der Beurteilung des Endometriums ist auf morphologische Parameter wie Dicke und Echogenität zu achten. Darüber hinaus stellt insbesondere die endometrial-myometriale Grenzschicht (endometrial myometrial junction, EMJ), bestehend aus der Basalschicht des Endometriums und dem inneren Myometrium, einen wichtigen diagnostischen Faktor dar. (94) Der myometriale

Anteil der EMJ weist eine zyklusabhängige Kontraktilität auf, welche sich auf den Erfolg einer Einnistung auswirken kann. (90)

Für die sonographische Untersuchung des Uterus ist es notwendig, ihn in koronaler Schnittebene darzustellen. (95) Während dies im transabdominalen Schall bei antevertiertem Uterus mitunter möglich ist, sollte im transvaginalen Untersuchungsgang der hochsensitive und hochspezifische 3D-Ultraschall für optimale Untersuchungsbedingungen genutzt werden. (90)

Die Evaluierung des Uterus sollte, wenn möglich, in der ersten Zyklushälfte (optimalerweise zwischen den präovulatorischen Zyklustagen 5 und 9) durchgeführt werden, da eine Endometriumstärke von ≥ 5 mm als Voraussetzung für eine suffiziente Beurteilung gilt. (90, 96)

Bei der Sonohysterographie wird eine isotone NaCl-Lösung über einen Katheter transzervikal in das Uteruscavum instilliert. (90) Dadurch wird dieses im Schall besser definiert und etwaige intrauterine Pathologien wie Polypen, submuköse Myome und Adhäsionen können leichter dargestellt werden. (82, 83)

Einen weiteren Aspekt bei der Beurteilung des Uterus stellt der Ausschluss einer Adenomyosis uteri dar. Typische sonographische Zeichen dafür sind eine asymmetrische Dicke zwischen Uterusvorderwand und Uterushinterwand, intramyometrale Zysten, hyperechogene Areale sowie eine diffuse Durchblutung im Doppler-Schall. (70) Weitere Hinweise sind eine Wanddicke von > 2 cm und eine schlecht abgrenzbare EMJ. (97)

5.5 Invasive Diagnostik

Die invasive Abklärung bezeichnet den diagnostischen operativen Zugang zu den reproduktiven Organen, welche jedoch aufgrund der hohen Invasivität nur nach individueller Entscheidung durchgeführt und nicht jeder Patientin routinemäßig angeboten werden soll. (98)

5.5.1 Hysteroskopie (HSK)

Die Hysteroskopie (HSK) ist der Goldstandard für die endoskopische Evaluation des Uteruscavums. (99) Sie erlaubt die direkte Beurteilung des Uteruscavums, insbesondere des Endometriums und kann zum Ausschluss von Polypen,

Myomen, Verwachsungen oder Entzündungsprozessen genutzt werden. (82, 98, 100) Sie stellt damit die genaueste Methode zur Feststellung uteriner Pathologien dar. Allerdings gehört die HSK nicht zu den initial angebotenen Untersuchungen, da sie mit hohen Kosten und Aufwand verbunden ist. Verdachtsdiagnosen, welche zuvor in der Sonographie gestellt wurden, können jedoch schließlich hysteroskopisch verifiziert werden. (82)

Der optimale Zeitpunkt für die Durchführung einer HSK befindet sich in der frühen Proliferationsphase, d.h. zwischen den Zyklustagen 4 und 11, da in dieser Phase das Endometrium noch am dünnsten ist. (99, 101) Die Patientin wird in Steinschnittlage gebracht, der/die Untersuchende führt daraufhin das Hysteroskop vaginal über den Cervixkanal ins Uteruscavum ein. Zur Dehnung des Cavums wird vorzugsweise Kohlenstoffdioxid oder eine Kochsalzlösung verwendet. Das Hysteroskop sollte in alle Richtungen beweglich sein und große externe Bewegungen für minimale interne Bewegungen erlauben, um Schmerzen möglichst zu reduzieren. (101)

5.5.2 Laparoskopie (LSK)

Die Laparoskopie (LSK, Bauchspiegelung) bezeichnet die minimal-invasive Vorgehensweise zur Exploration der Bauchhöhle und Durchführung chirurgischer intraabdomineller Prozeduren. Sie erfordert das Einführen von Kanülen, sogenannten Trokaren, durch die Bauchdecke, eine Dehnung der Bauchhöhle mit Gas oder Luft (Pneumoperitoneum) und die Ausleuchtung der Bauchhöhle und ihrer Organe mit einer Lichtquelle. (102)

Kürzere Krankenhausaufenthalte, weniger postoperative Schmerzen und schnellere Erholung nach der Operation sind einige Vorteile gegenüber der offenen Chirurgie (Laparotomie). (103)

Die LSK kann zur Prüfung der Tubendurchgängigkeit oder zur Evaluierung bzw. zum Ausschluss peritonealer Pathologien wie Endometrioseherden an der Bauchwand herangezogen werden. (98)

Da bei der LSK die Peritonealhöhle geschlossen bleibt, sinkt das Risiko für eine bakterielle Kontamination im Vergleich zur Laparotomie. Darüber hinaus können

exzellente Lichtverhältnisse zur besseren Visualisierung sowie eine Vergrößerung der betrachteten Strukturen erreicht werden. (104)

Bei Bedarf können im Rahmen der invasiven Abklärung auch therapeutische Eingriffe durchgeführt werden. (100)

Bei Patientinnen mit milder peritonealer Endometriose konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer Schwangerschaft durch die operative Ablation der Endometrioseherde im Rahmen der diagnostischen LSK erhöht wird. (98)

Da bei einer bestehenden Hydrosalpinx die Chance auf eine Einnistung nach dem Embryotransfer im Rahmen der IVF deutlich erniedrigt ist, wird eine vorherige laparoskopische Salpingektomie empfohlen. (105)

5.6 Prüfung der Tubendurchgängigkeit

Da der tubare Faktor eine der führenden Ursachen für Sterilität darstellt, kommt der Evaluierung der Tubendurchgängigkeit eine essenzielle Rolle in der Fertilitätsabklärung zu. (106)

Es stehen drei Verfahren zur Verfügung, welche in den folgenden Kapiteln erörtert werden.

5.6.1 Chromopertubation im Rahmen der LSK

Die Chromopertubation ist ein Verfahren zur Prüfung der Tubendurchgängigkeit im Rahmen einer Laparoskopie. Sie stellt den Goldstandard in dieser Fragestellung dar, da sie die sichersten Ergebnisse liefert. (106)

Dabei wird ein Katheter transzervikal ins Cavum uteri eingelegt und eine wässrige Methylenblaulösung unter laparoskopischer Kontrolle eingespritzt. Ein fehlender Austritt des Farbstoffes über die Tuben in die Bauchhöhle spricht für einen Verschluss der Tube. (107)

Die Vorteile einer Tubendurchgängigkeitsprüfung im Rahmen einer LSK sind einerseits, dass im Gegensatz zu allen anderen Methoden die Diagnose als gesichert gilt und andererseits, dass zusätzlich eine Umgebungsdiagnostik stattfinden und bei Bedarf therapeutisch eingegriffen werden kann. Nachteile

sind wiederum die hohe Invasivität und die Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie, welche mit zusätzlichen Risiken verbunden ist. (100)

5.6.2 Hysterosalpingokontrastsonographie (HyCoSy)

Die HyCoSy bezeichnet ein sonographisches Untersuchungsverfahren zur Darstellung der Tubendurchgängigkeit. Sie wird innerhalb der ersten Zyklushälfte durchgeführt. (90) Die Genauigkeit der Untersuchung hängt stark von der Erfahrung der untersuchenden Person ab. Nach Einstellung und Desinfektion der Zervix wird ein Katheter transzervikal eingeführt. Bei simultaner transvaginaler sonographischer Kontrolle wird durch den Katheter ein echodichtes Kontrastmittel bestehend aus einer Kochsalzlösung und Luft instilliert. Daraufhin kann bei intaktem Zustand der Verlauf der Tuben im Schall dargestellt und der Austritt des Kontrastmittels aus den Fimbrien in die Bauchhöhle beobachtet werden. (82, 83, 87, 90)

5.6.3 Hysterosalpingographie (HSG)

Bei der Hysterosalpingographie (HSG) handelt es sich um die Darstellung des Uteruscavums und der Tubendurchgängigkeit mittels Röntgenstrahlen. (106, 108) Sie findet aufgrund der Vorteile durch eine dünnere Endometriumstärke vorzugsweise in der ersten Zyklushälfte nach Sistieren der Regelblutung statt. Aufgrund der Strahlenbelastung im Rahmen der Untersuchung sollte eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen sein. Nach Einbringen eines transzervikalen Katheters und Einspritzen eines jodhaltigen und wasserlöslichen Kontrastmittels findet die Untersuchung unter fluoroskopischer Kontrolle statt, sodass Aufnahmen sowohl während der Füllung des Uteruscavums als auch während der Weiterleitung in die Tuben erfolgen können. (108)

Ein Vorteil der Methode ist die geringere Invasivität im Vergleich zur Chromopertubation, ein Nachteil gegenüber den anderen Methoden ist die vorhandene Strahlenbelastung. (100)

5.7 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt ein weiteres diagnostisches Mittel in der Abklärung des unerfüllten Kinderwunsches dar. Sie bietet genaue Ergebnisse bei der Evaluierung von Myomen, Adenomyosis uteri und kongenitalen Fehlbildungen der Reproduktionsorgane. (83, 109)

Darüber hinaus kann sie bei der Endometriosedagnostik zum Einsatz kommen. Endometriome können durch eine typische T2-gewichtete Schattierung mit einer Spezifität von > 90% identifiziert werden. Ein weiterer Vorteil der MRT ist, dass sie im Vergleich zum Goldstandard für die Abklärung von Endometriose – der LSK – viel weniger invasiv ist. Zusätzlich bietet sie ein weiteres Sichtfeld als die transvaginale Sonographie, welche in erster Linie als initiale Bildgebung herangezogen wird. (83, 110)

5.8 Urologische Untersuchung

Neben dem bereits in Kap. 3.3 beschriebenen Spermiogramm stellt eine urologische Untersuchung einen zentralen Bestandteil der männlichen Sterilitätsabklärung dar. Diese umfasst die Inspektion der Pénisanatomie, der Hoden und Nebenhoden, die Feststellung eines männlichen Körperbildes, der Muskelmasse und des Behaarungsmusters sowie den Ausschluss einer Varikozele und abnormer Befunde in der digital-rektalen Untersuchung.

Bei Untersuchungsergebnissen wie beispielsweise Kryptorchismus, welche das Risiko für eine Krebserkrankung erhöhen, wird zusätzlich eine Sonographie des Skrotums durchgeführt.

Bei Patienten mit einem Ejakulatvolumen von < 1,0 ml wird eine postejakulatorische Urinanalyse empfohlen, um eine retrograde Ejakulation auszuschließen.

Bei Verdacht auf eine Obstruktion des Ductus ejaculatorius kann eine transrektale Sonographie oder eine MRT erfolgen. (111)

6 Therapie

6.1 Ovarielle Stimulation

Bei der ovariellen Stimulation kann zwischen einem monofollikulären und einem polyfollikulären Ansatz unterschieden werden. (112) Im folgenden Kapitel wird lediglich der monofollikuläre Ansatz behandelt, da die polyfollikuläre Stimulation nur im Rahmen einer IVF/ICSI herangezogen wird und somit in ebendiesem Kapitel näher ausgeführt wird. Das Ziel der monofollikulären Stimulation ist das Heranreifen von einem oder maximal zwei Follikeln mit einer Größe von > 15 mm für eine nachfolgende Befruchtung durch Verkehr zum Optimum (VZO) oder mittels intrauteriner Insemination (IUI) nach induzierter Ovulation.

Es kommen hauptsächlich zwei Medikamente zur Verwendung, Clomifen und Letrozol. Diese können entweder vom 3. - 7. Zyklustag oder vom 5. - 9. Zyklustag verabreicht werden. Es stehen die orale oder subkutane Applikation zur Verfügung. Am 10.-12. Zyklustag wird eine sonographische und laborchemische Kontrolle durchgeführt.

Zeigt sich im Schall und Hormonstatus, dass noch keine Ovulation stattgefunden hat, wird diese mit einer subkutanen Applikation von 5000 IE humanem Choriongonadotropin (HCG) ausgelöst. (112)

6.1.1 Clomifen

Clomifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM), welcher sowohl Östrogen-agonistische als auch Östrogen-antagonistische Anteile aufweist. Liegt eine niedrige endogene Östrogenkonzentration vor, kommt die agonistische Wirkung zum Vorschein, andernfalls wirkt Clomifen als kompetitiver Antagonist am Östrogenrezeptor. Auf hypothalamischer Ebene bindet es an die Rezeptoren und hemmt somit das negative Feedback.

Daraufhin wird GnRH und folglich auch die Gonadotropine FSH und LH in der Hypophyse vermehrt ausgeschüttet, wodurch eine gezielte Follikelreifung und ein Eisprung stattfinden. (113) Bei einer Stimulation durch Clomifen werden täglich 25 – 100 mg verabreicht. (112)

6.1.2 Letrozol

Letrozol gehört zur Gruppe der Aromatasehemmer, welche im off-label-Gebrauch zur ovariellen Stimulation genutzt werden. (112) Primär wird das Medikament als adjuvante Therapie des hormonabhängigen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen eingesetzt. (114) Es bindet reversibel an das Enzym Aromatase, welches eine wichtige Rolle in der Östrogensynthese spielt. Durch die Bindung hemmt es die Umwandlung von Testosteron in Estradiol und von Androstendion in Östron. (115, 116)

Durch den erniedrigten Östrogenspiegel wird vermehrt FSH in der Hypophyse ausgeschüttet. Bei Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen kann Letrozol damit zur Ovulationsinduktion herangezogen werden, bei Patientinnen mit ovulatorischen Zyklen wiederum stimuliert es das Follikelwachstum. Da Letrozol nicht das negative Feedback der HPO-Achse hemmt, kommt es meist zur Reifung von einzelnen Follikeln, also zu einer monofollikulären Stimulation. (115) Es werden täglich 2,5 – 7,5 mg verabreicht. (112)

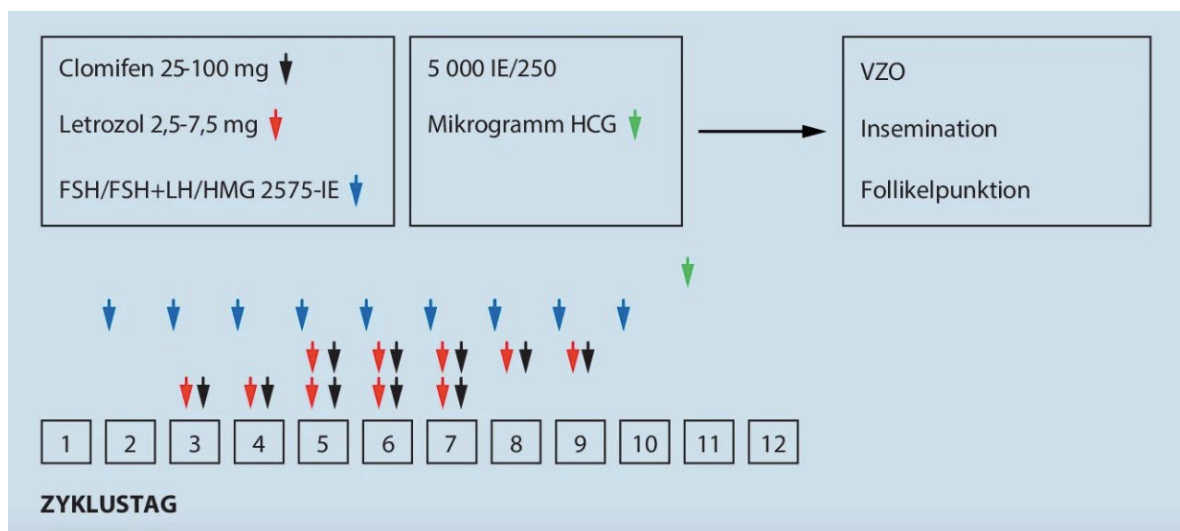


Abb. 5: Schema für die Durchführung einer monofollikulären Stimulation (112)

6.1.3 Intrauterine Insemination (IUI)

Die intrauterine Insemination (IUI) ist ein reproduktionsmedizinisches Verfahren, von dem insbesondere Paare mit einer männlichen Sterilitätsursache profitieren. Dabei werden die Spermien des Partners im Labor aufgearbeitet und morphologisch normale sowie progressiv motile Samenzellen selektiert. Daraufhin wird die Probe über einen Katheter transzervikal ins Uteruscavum eingebracht. Dieser Vorgang umgeht den natürlichen Weg der Spermien durch die Zervix, welche als Spermienreservoir agieren kann und macht den zurückzulegenden Weg für die unter Umständen in ihrer Motilität eingeschränkten Samenzellen kürzer.

Der Zeitpunkt dieses Eingriffes ist verständlicherweise essenziell. Er muss periovulatorisch erfolgen, da es sonst zu keiner Befruchtung kommen kann. Daher werden zur besseren Planbarkeit häufig 5000 IE HCG subkutan zur Ovulationsinduktion injiziert. (117)

6.1.4 Verkehr zum Optimum (VZO)

Alternativ zur IUI kann nach einer milden ovariellen Stimulation auch eine Befruchtung durch Verkehr zum Optimum erfolgen. Dieser bezeichnet gezielten Geschlechtsverkehr während des fruchtbaren periovulatorischen Fensters. (118) Ein optimal platzierter Verkehr im fertilen Fenster kann das reproduktive Potenzial des Zyklus voll ausschöpfen. (119) Viele Verkehre sind somit aus reproduktiven Aspekten nur sinnvoll, wenn der optimale Zeitpunkt nicht bekannt ist. Es gilt sogar die Annahme, dass zu viele schlecht platzierte Verkehre die Konzeptionswahrscheinlichkeit verringern können. Dies könnte einerseits an der abnehmenden Ejakulatqualität bei häufigen Verkehren als auch an immunologischen Faktoren in der Präimplantationsphase liegen, welche die Fekundabilität vermindern können. (118)

6.2 In-Vitro-Fertilisation (IVF)

Die In-Vitro-Fertilisation (IVF) bezeichnet die Befruchtung der Eizelle durch das Spermium außerhalb des Körpers der Mutter unter Laborbedingungen. Nach einer ovariellen Stimulation werden der Patientin Eizellen entnommen und daraufhin mit den Spermien des Partners befruchtet. Nach einer ersten Entwicklungsphase im Labor wird der entstandene Embryo schließlich entweder in den Uterus der Patientin transferiert oder kryokonserviert. (120)

Es gibt einige prädiktive Marker, welche eine Einschätzung über das Ansprechen bzw. den Erfolg einer polyfollikulären ovariellen Stimulation im Rahmen einer IVF bieten. Je älter die Patientin ist, desto geringer ist die Anzahl der zu erwartenden gewonnenen Eizellen. Dies muss jedoch immer individuell betrachtet werden, da das Alter als eher unzuverlässig für eine genaue Prädiktion zu erachten ist. (112, 121)

Der AMH-Wert ist ebenfalls ein häufig herangezogener Parameter zur Evaluierung der Eizellreserve. Hierbei sollte jedoch immer die klinische Situation der Patientin beachtet werden, da der Wert aufgrund diverser Bedingungen stark schwanken kann. So wird ein erniedrigter Wert bei rauchenden oder anorektischen Patientinnen beobachtet, während PCOS-Patientinnen in der Regel erhöhte AMH-Werte aufweisen.

Darüber hinaus kann ein hoher BMI ein negativer prädiktiver Marker sein, da aufgrund des erhöhten Körperfettgewebes weniger Hormon zur Stimulation die Ovarien erreichen kann.

Es gibt zwei verschiedene Stimulationsprotokolle, welche für eine polyfollikuläre Stimulation bei der Durchführung einer IVF-Behandlung zum Einsatz kommen. Das Ziel ist, zwischen 7 und 17 Eizellen zu generieren, d.h. eine kontrollierte ovarielle Hyperstimulation zu erreichen. Dafür wird eine Stimulation mit den Gonadotropinen FSH, HMG oder FSH in Kombination mit LH eingeleitet. Es werden täglich 125 – 300 IE verabreicht. (112)

6.2.1 Kurzes Protokoll

Das kurze Protokoll wird auch Antagonistenprotokoll genannt. Hierbei wird am 2. - 5. Zyklustag eine Stimulation durch die oben genannten Gonadotropine

eingeleitet. Nach 5 - 6 Stimulationstagen erfolgt eine sonographische Kontrolle. Zeigt sich bei dieser ein Leitfollikel mit einer Größe von > 13 mm, wird zusätzlich mit der Verabreichung eines GnRH-Antagonisten begonnen.

Am 9. Stimulationstag wird eine weitere Kontrolle durchgeführt. Die Voraussetzungen für eine Ovulationsinduktion sind mindestens 3 Follikel mit einem Durchmesser von > 17mm oder ein dominanter Leitfollikel mit > 20mm. Diese erfolgt mit 10.000 IE HCG subkutan. Nach weiteren 34 – 38 Stunden wird schließlich die Follikelpunktion durchgeführt. (112)

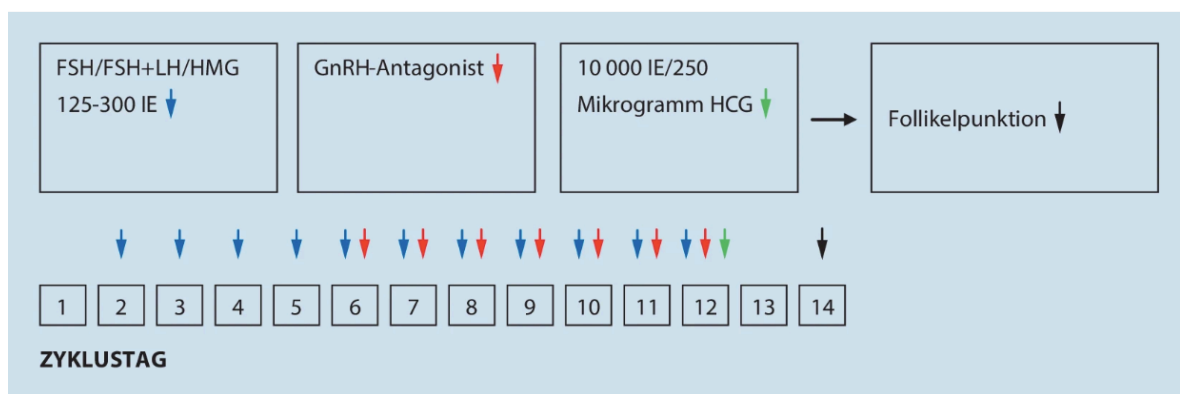


Abb. 6: Schema für die Durchführung des kurzen Protokolls (Antagonistenprotokoll) (112)

6.2.2 Langes Protokoll

Das lange oder agonistische Protokoll beginnt bereits im postovulatorischen Vorzyklus. Am 20. Zyklustag wird mit der Verabreichung eines GnRH-Agonisten wie Triptorelin oder Buserelin begonnen. Diese sogenannte „Downregulation“ dient der Drosselung der ovariellen Eigenaktivität, um nach der folgenden Stimulation mehrere Eizellen gewinnen zu können. Bei Triptorelin ist eine tägliche Dosis von 0,1 mg und bei Buserelin von 0,15 mg vorgesehen.

Nach einer anfänglichen agonistischen Wirkung am GnRH-Rezeptor kommt es zur Hemmung der HPO-Achse und damit zur Verhinderung eines vorzeitigen Eisprungs. Nach etwa einer Woche soll eine Blutung einsetzen. Für diesen Zeitpunkt wird eine sonographische und laborchemische Kontrolle angesetzt.

Anschließend erfolgt zusätzlich zum GnRH-Agonisten die Stimulation durch Gonadotropine. Nach 5 bzw. 10 Stimulationstagen werden erneut Kontrollen durchgeführt.

Das Prozedere wird schließlich analog zum kurzen Antagonistenprotokoll bei sonographischer Darstellung von mindestens 3 Follikeln > 17 mm oder einem Leitfollikel mit > 20 mm mit einer Ovulationsinduktion und anschließender Follikelpunktion nach 34 – 38 Stunden fortgeführt. (112)

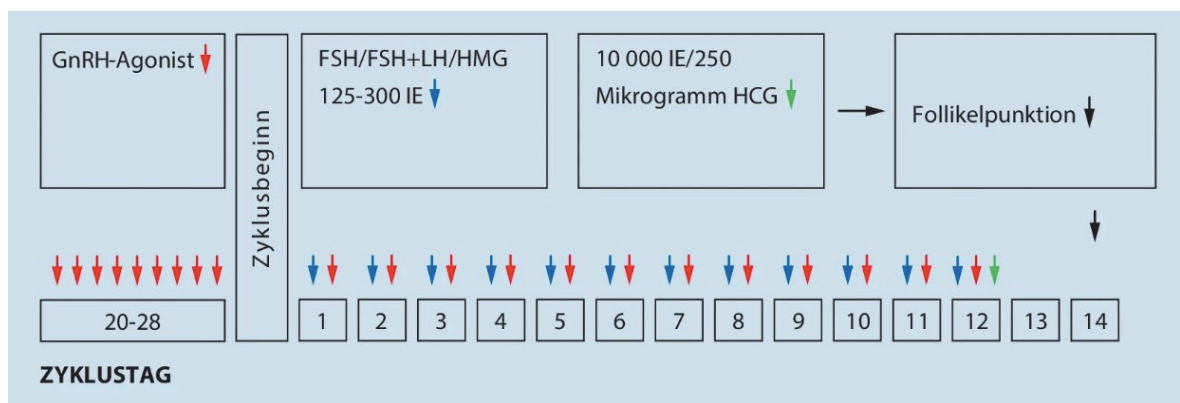


Abb. 7: Schema zur Durchführung des langen Protokolls (Agonistenprotokoll) (112)

6.2.3 Follikelpunktion

Vor der Follikelpunktion wird die Patientin in Steinschnittlage gelagert. Am Schallkopf wird Gel aufgetragen und eine Punktionsvorrichtung mit 2 Nadelführungshülsen angebracht. Dieser wird daraufhin durch die Scheide bis zur Zervix vorgeschoben, sodass die Ovarien sichtbar werden. Nachdem der Schallkopf so platziert worden ist, dass die Punktionslinien durch einen Follikel verlaufen, kann dieser punktiert werden. Hierfür wird die Vaginalwand zügig durchstoßen und die Punktionsnadel in die Follikelmitte vorgeschoben. Anschließend wird die darin enthaltene Flüssigkeit mit der Eizelle abgesaugt. (122)

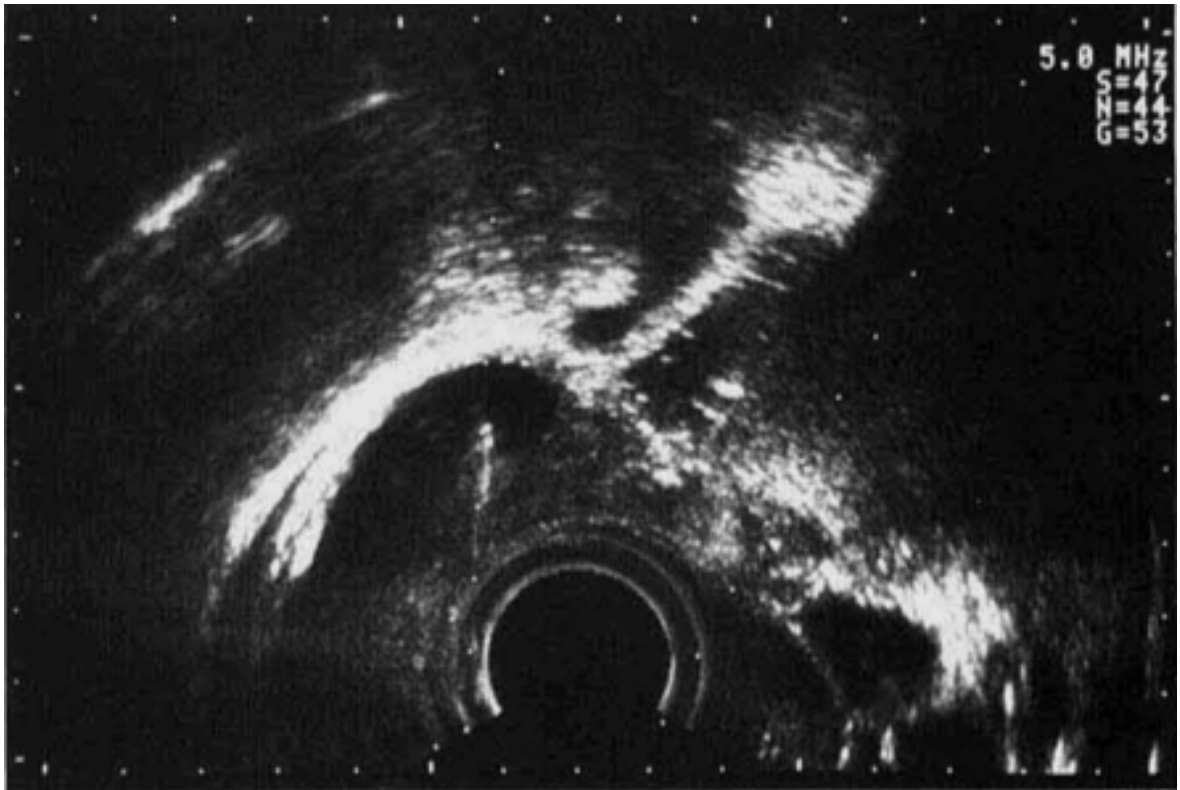


Abb. 8: Sonographische Darstellung der Follikelpunktion. Die Führungsrichtung der Nadel wird durch die gepunktete Linie vorgegeben. (122)

6.2.4 Fertilisation

Bei der In-Vitro-Fertilisation werden 2-3 Stunden nach erfolgter Follikelpunktion eine oder mehrere Eizellen in einer Kulturschale mit zuvor im Labor aufgearbeiteten Spermien versetzt. Für eine suffiziente Fertilisation müssen zumindest 20.000 – 25.000 Spermien pro zu befruchtender Eizelle vorhanden sein. Nach einer zweistündigen Inkubationszeit werden das Vorhandensein von zwei Vorkernen bzw. zwei Polkörperchen kontrolliert. Zu einem völligen Befruchtungsversagen nach IVF kommt es nur in etwa 5-10% aller Fälle. Gründe dafür sind immunologische, genetische oder andrologische Aspekte. (123)

6.2.5 Embryotransfer

Der entstandene Embryo wird nach entweder 48, 72, 96 oder 120 Stunden Kultur ins Uteruscavum der Patientin transferiert. Er befindet sich zu diesen Zeiten entweder im 4-Zell-, 8-Zell-, Morula- oder Blastozystenstadium. Vor dem Transfer ist es wichtig, Kenntnis über die anatomischen Verhältnisse der

Patientin zu erlangen. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf stark gestreckten oder retrovertierten Uteri, welche den Embryotransfer erschweren können. Weitere wichtige Diagnosen sind uterine Fehlbildungen, Verwachsungen oder Zervixstenosen.

Nachdem ein echogener Katheter ausgewählt wurde, welcher sonographisch gut verfolgt werden kann, findet der Transfer statt. Die Patientin befindet sich dazu in Steinschnittlage. Auf Desinfektionen jeder Art soll innerhalb dieser Prozedur verzichtet werden, da sich diese negativ auf Schwangerschaftsraten auswirken können. Die Zervix wird in der Spiegeleinstellung dargestellt und vorhandener Zervikalschleim mit einem trockenen Tupfer entfernt. Dies ist insofern wichtig, da verbleibender Schleim zu einem Verschluss der Katheterspitze und somit zum Verbleiben des Embryos im Katheter führen kann. Unter Ultraschallkontrolle wird der Embryo schließlich ohne Funduskontakt im Cavum platziert, um einen möglichst atraumatischen Transfer zu gewährleisten. (123)

6.2.6 Kryokonservierung

Kryokonservierung bezeichnet die Lagerung von lebenden Zellen und Geweben bei -196°C in flüssigem Stickstoff. Sie ist Teil der klinischen Routine eines reproduktionsmedizinischen Labors. Da menschliche Zellen und Gewebe unter natürlichen Bedingungen diesen niedrigen Temperaturen nicht ausgesetzt sind, bedarf es spezieller Techniken, um diese zu schützen. Dazu gehört die Anwendung kryoprotektiver Lösungen sowie ein definiertes Einfrierverfahren. Nur so wird sichergestellt, dass die Embryonen das Einfrieren und in weiterer Folge das Auftauen ohne Vitalitätsverlust überstehen.

Die routinemäßige Kryokonservierung von Blastozysten führt zu deutlich höheren Schwangerschaftsraten. Ein weiterer Vorteil ist, dass es aufgrund der Konservierung beim Embryotransfer möglich ist, die Anzahl der transferierten Embryonen zu reduzieren. Dies führt folglich zu einer Abnahme der Mehrlingsschwangerschaften und zu einem höheren Anteil gesunder Einnistungen. (123)

6.3 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) handelt es sich um die Befruchtung einer Eizelle mit einer einzigen selektierten Samenzelle mittels einer Mikroglasspipette. Wenngleich die ICSI zunächst als Modifikation der IVF für schwerwiegende Einschränkungen des Spermioграмms galt, gehört sie heute zu den meistgenutzten Methoden der Reproduktionsmedizin. Ihre Beliebtheit beruht darauf, dass nur sehr wenige Bedingungen für eine potenziell erfolgreiche Durchführung erfüllt sein müssen. Jedoch gibt es Grund zur Annahme, dass durch die stark invasive Vorgehensweise negative Nebeneffekte für das Kind auftreten könnten. Daher scheint es, dass, ausgenommen es besteht ein männlicher Faktor mit stark eingeschränktem Spermioграмm, die konventionelle IVF zu bevorzugen ist. (124)

6.4 Eizellspende

Einige Patientinnengruppen sind auf die Fortpflanzung mit gespendeten Eizellen angewiesen, um selbst eine Schwangerschaft austragen zu können. Zu ihnen gehören Frauen mit Ovarialinsuffizienz, mit genetischen Erkrankungen oder ausgeprägten Verwachsungen im Bauchraum, die eine transvaginale oder transabdominelle Eizellgewinnung unmöglich machen. In Österreich war die Eizellspende lange nicht zulässig. Betroffene Paare mussten für die Behandlung ins Ausland ausweichen.

Seit der Änderung des Embryonenschutzgesetzes im Jahr 2015 ist unter gewissen Voraussetzungen auch in Österreich eine Spende möglich. Diese umfassen das vorgegebene Alter der Spenderin zwischen 18 und 30 Jahren und der Empfängerin < 45 Jahren, die Spenderin darf nur in einer Klinik und für maximal 3 Familien spenden und die Spende darf nicht vollanonym ablaufen. Das Kind hat ab dem 14. Lebensjahr die Möglichkeit, Auskunft über die Identität der Spenderin zu erhalten. Darüber hinaus darf die Spenderin nicht entlohnt werden, lediglich eine Aufwandsentschädigung ist zulässig und es darf keine Werbung für Eizellspenden gemacht werden. (125)

6.5 Samenspende

Indikationen für eine Samenspende sind eine Azoospermie (das völlige Fehlen von Spermazellen im Ejakulat), ein höhergradiges OAT-Syndrom, d.h. die Einschränkung der Samenqualität in den Aspekten Dichte, Beweglichkeit und Morphologie oder die medizinische Unmöglichkeit, durch Geschlechtsverkehr eine Schwangerschaft zu erreichen (u.a. gleichgeschlechtliche weibliche Paare). Mit Spendersamen kann sowohl eine Insemination als auch eine IVF oder ICSI durchgeführt werden. (126)

Die rechtlichen Grundlagen einer Samenspende in Österreich werden in Kap. 8.2 erläutert.

7 Risiken

7.1 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Das OHSS stellt eine Komplikation im Rahmen der ovariellen Stimulation dar, die in seltenen Fällen einen sehr schweren Verlauf annehmen kann. Es setzt sich aus der Vergrößerung des Ovars, einem erhöhten Sexualhormonspiegel und der Ansammlung von extravaskulärem Exsudat zusammen. Die weltweite Beliebtheit der assistierten Reproduktion und insbesondere der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation brachte eine steigende Anzahl der OHSS-Fälle mit sich. 3-7% der ovariell stimulierten Frauen weisen ein mildes bis moderates OHSS auf, bei 0,1-2% kommt es zum schweren Verlauf. (127)

Risikofaktoren für das Auftreten eines OHSS sind ein junges Alter der Frau und PCOS. Die Ansammlung des Exsudats im Extrazellularraum resultiert aus einer erhöhten Permeabilität der Kapillaren, welche auch zur intravaskulären Dehydration führt. Schwerwiegende Folgen erstrecken sich von der erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von Thrombosen über Dysfunktionen der Niere und Leber oder dem Auftreten eines ARDS. (128) Durch den Shift von Flüssigkeit von intra- nach extravaskulär bildet sich zusätzlich eine Hyponatriämie aus. Die Behandlung des OHSS besteht aus einer Flüssigkeitssubstitution, um die intravaskuläre Perfusion aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus ist eine Thromboseprophylaxe essenziell, um Thrombembolien, welche durch den hypovolämischen Zustand und damit erhöhten Hämatokrit drohen, vorzubeugen. (129)

7.2 Mehrlingsschwangerschaft

Mit Eintritt einer Mehrlingsschwangerschaft nach assistierter Reproduktion steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Gesundheit und das Wohlergehen sowohl der Mutter als auch der Kinder und der gesamten Familie beeinträchtigt wird. Sie weist ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Frühgeburt, Anämie, Hämorrhagie und für die Notwendigkeit einer Geburt per Kaiserschnitt auf. Darüber hinaus besteht die Annahme, dass die Inzidenz von postpartaler Depression bei Müttern von Zwillingen erhöht ist.

Die meisten Zwillingschwangerschaften nach assistierter Reproduktion sind zweieiig. Dies ist auf den Transfer von zwei Embryonen ins Uteruscavum zurückzuführen und demnach durch einen Einzeltransfer zu vermeiden. Abgesehen davon besteht nach assistierter Fortpflanzung, insbesondere nach einem Blastozystentransfer oder ICSI, auch ein doppelt so hohes Risiko für eineiige Zwillingschwangerschaften. Diese bergen noch zusätzliche Gefahren wie erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität, häufigere Entwicklungsstörungen oder diskordantes Wachstum, welches häufig schwerwiegende psychische und emotionale Folgen für die Familie hat. (128)

8 Diskussion

8.1 Ethische Aspekte

Das Thema In-Vitro-Fertilisation wird mit einem stetigen Konflikt zwischen schnell voranschreitender Technologie und den gesellschaftlichen Werten im Wandel der Zeit konfrontiert. Wenngleich die Diskussion über die ethische Berechtigung der IVF selbst in den meisten Ländern bereits abgeklungen ist, gibt es einige Aspekte, die einer genaueren ethischen Betrachtung bedürfen. (130)

8.1.1 Präimplantationsdiagnostik

Präimplantationsdiagnostik bezeichnet die genetische Untersuchung eines Embryos noch vor dem Embryotransfer und der nachfolgenden Einnistung ins Cavum. Neben medizinischen Fragestellungen kann sie noch zu weiteren diagnostischen Zwecken genutzt werden, was einige ethische Fragestellungen aufwirft.

Der Grundgedanke der Untersuchung gilt der Testung auf schwere monogenetische Erkrankungen, welche Familien mit bereits einem erkrankten Kind oder einem erhöhten Risiko für Aneuploidien eine Möglichkeit bietet, Schwangerschaften mit einem schwer kranken Kind zu vermeiden. Es stellt sich in diesem Zusammenhang die ethische Frage, auf welche Erkrankungen getestet werden soll und ob auch weniger schwerwiegende Erkrankungen, die nicht zwingend zum frühen Tod des Kindes führen, erfasst werden sollten.

Ethisch noch herausforderndere Fragen sind, ob abgesehen von Erkrankungen auch auf andere genetisch beeinflusste Eigenschaften wie Intelligenz oder Schönheit des Kindes getestet werden könnte. Es bestehen Befürchtungen, dass derartige Testungen dazu führen könnten, dass Eltern ihre Kinder nur mehr dann bekommen wollen würden, wenn sie ihren persönlichen, subjektiven Vorstellungen, Wünschen und Bedürfnissen entsprächen.

Darüber hinaus kann Präimplantationsdiagnostik genutzt werden, um Embryonen nach Geschlechtern zu selektieren. Dies stellt insbesondere dann ein Problem dar, wenn männliche Nachkommen aus kulturellen oder wirtschaftlichen Gründen klar bevorzugt werden.

Ein seltenerer, jedoch nicht weniger problematischer Aspekt ist die Testung eines Embryos, welcher als genetisch kompatibles Geschwisterkind für Stammzell- oder Gewebespenden für ein schwer erkranktes Kind herangezogen werden soll. Die fehlende Autonomie und Zustimmung des Kindes stehen hierbei im Vordergrund. (130)

8.1.2 Social freezing

Social freezing bedeutet, Eizellen aus sozialen Gründen in jüngerem Alter zu entnehmen und zu konservieren, um sie in einem subjektiv besser geeigneten Alter für eine assistierte Fortpflanzung mittels IVF heranzuziehen. Da die Erfolgsrate einer konventionellen IVF bei Frauen im Alter von > 35 Jahren kontinuierlich abnimmt, versprechen sich viele Frauen ein besseres Outcome durch Social freezing.

Ethische Fragestellungen in diesem Zusammenhang betreffen die reproduktive Autonomie, entstehende Risiken im Rahmen der Follikelpunktion und Eizellentnahme, trügerische Hoffnungen und Erwartungen sowie die Möglichkeit des völligen Versagens der Methode. Aus diesem Grund ist es wichtig, in gegebenem Fall eine genaue Aufklärung durchzuführen. (130)

In Österreich ist Social freezing gesetzlich nicht erlaubt. (131)

8.1.3 Leihmutterschaft

Leihmutterschaft ist eine reproduktionsmedizinische Methode, bei der eine Frau als Leihmutter eine Schwangerschaft für ein anderes Paar austrägt. Obwohl das Konzept vorteilhaft für alle beteiligten Parteien scheint, birgt es viele damit verbundene soziale, ethische, moralische und rechtliche Probleme. (132)

Durch Leihmutterschaft wird es Patientinnen mit uterinen Fehlbildungen bis hin zu einem fehlenden Uterus (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom), mit uterinen Pathologien, welche eine Schwangerschaft unmöglich machen oder Patientinnen, welche sich z.B. im Rahmen einer Krebsbehandlung einer Hysterektomie unterziehen mussten, ermöglicht, leibliche Kinder zu bekommen. (133, 134) Darüber hinaus haben auch männliche homosexuelle Paare durch Leihmutterschaft die Chance auf ein biologisches Kind. (135)

Es können zwei verschiedene Arten der Durchführung unterschieden werden. Bei der traditionellen oder genetischen Form wird die Leihmutter durch Insemination mit den Spermien des Wunschvaters befruchtet. Sie wird damit zu einem genetischen Elternteil.

Die gestationale Form bezeichnet eine durch IVF erreichte Schwangerschaft nach Transfer eines Embryos, welcher nach einer Follikelpunktion und Samenspende beider Wunscheltern entstanden ist. Die Leihmutter hat somit keine genetische Verbindung zum Kind. (132)

Vom ethischen Standpunkt aus muss zwischen kommerzieller (gegen Bezahlung) und altruistischer (nur medizinische Versorgung bzw. Aufwandsentschädigung) Leihmutterschaft unterschieden werden. (132, 134) Da altruistische Gründe in der Gesellschaft akzeptiert und im Gegensatz zu monetären Motiven nicht so stark stigmatisiert sind, findet häufig eine Verzerrung der wahren Beweggründe statt. Zwischen den Wunscheltern und der Leihmutter besteht darüber hinaus nicht selten ein ökonomisches Ungleichgewicht, weshalb der finanzielle Anreiz häufig stark gegeben ist. Es stellt sich somit die Frage, ob die medizinischen Risiken, Strapazen und Schmerzen einer Schwangerschaft und Geburt im Austausch gegen Geld ethisch vertretbar sind. In Österreich ist Leihmutterschaft gesetzlich nicht erlaubt. (134)

8.2 Rechtliche Aspekte

Die rechtlichen Bedingungen für reproduktionsmedizinische Behandlungen werden im österreichischen Fortpflanzungsmedizingesetz festgehalten. Dieses umfasst sowohl Verbote als auch „administrativ-prozedurale“ Regelungen. (136) Im folgenden Kapitel werden ausgewählte Punkte daraus erläutert.

Um eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung in Anspruch zu nehmen, muss das Wunschelternteilpaar entweder in Ehe, einer eingetragenen Partnerschaft oder einer Lebensgemeinschaft leben. Es muss die Methode mit den geringsten gesundheitlichen Beeinträchtigungen für die Beteiligten gewählt werden. Diese

darf nur dann durchgeführt werden, wenn alle anderen in Betracht kommenden Möglichkeiten für die Entstehung einer Schwangerschaft ausgeschöpft wurden. Die ärztliche Beratung und Aufklärung im Rahmen einer reproduktionsmedizinischen Behandlung muss mindestens 14 Tage vor der geplanten Befruchtung stattfinden.

Primär sollen nach österreichischem Recht nur die Keimzellen der Wunscheltern verwendet werden. Die Samenspende eines Dritten ist nur dann zulässig, wenn der männliche Partner nicht fortpflanzungsfähig ist („Gebrechensprinzip“) oder wenn die reproduktionsmedizinische Maßnahme für eine gleichgeschlechtliche Partnerschaft zweier Frauen erfolgen soll. Der Samenspender muss mindestens 18 Jahre alt sein. Die gespendeten Samen dürfen nicht über den Tod des Spenders hinaus aufbewahrt werden. Das Kind eines verheirateten Wunschelternpaares, welches mit Spendersamen gezeugt wurde, kann vom Ehemann nicht bestritten werden, wenn dieser der entsprechenden reproduktionsmedizinischen Maßnahme in Form eines Notariatsakts zugestimmt hat. Bei gleichgeschlechtlichen Partnerschaften zweier Frauen wird die Partnerin der Mutter nach einer medizinisch unterstützten Fortpflanzung automatisch der zweite rechtliche Elternteil, sofern sie zum Zeitpunkt der Geburt in einer eingetragenen Partnerschaft mit der Mutter lebt. Andernfalls kann die Elternschaft nachträglich anerkannt werden. (136)

Literaturverzeichnis

1. Westermann AM, Alkatout I. Ist unerfüllter Kinderwunsch ein Leiden?–Der Leidensbegriff im Kontext der Kinderwunschtherapie. *Ethik in der Medizin*. 2020;32(2):125-39.
2. Wischmann T. Psychosoziale Aspekte bei Fertilitätsstörungen. *Der Gynäkologe*. 2003;36(2):125-36.
3. Colaco S, Sakkas D. Paternal factors contributing to embryo quality. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(11):1953-68.
4. Wölfler MM. Fertilität–Mythos und Realität. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2021;14(1):11-9.
5. Statistik Austria, Durchschnittsalter Erstgebärende Österreich. 2019.
6. Wischmann T. Einführung Reproduktionsmedizin: Medizinische Grundlagen–Psychosomatik–Psychosoziale Aspekte: UTB; 2012.
7. Von Wolff M, Stute P. Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin: das Praxisbuch: Schattauer Verlag; 2013.
8. Ludwig M, Diedrich K, Nawroth F. Was ist „Sterilität“–eine Begriffsbestimmung. *Reproduktionsmedizin*: Springer; 2020. p. 3-9.
9. Weyerstahl T, Stauber M, Andergassen U. Gynäkologie und Geburtshilfe: Thieme; 2013.
10. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2021, MDText.com, Inc.; 2000.
11. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*. 2011;124(3-4):229-36.
12. Holesh JE, Bass AN, Lord M. *Physiology, Ovulation*. 2017.
13. Carmichael MA, Thomson RL, Moran LJ, Wycherley TP. The Impact of Menstrual Cycle Phase on Athletes' Performance: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4).
14. Kliesch S. ["Practical spermogram"-semen analysis according to WHO recommendations]. *Urologe A*. 2021;60(5):647-56.
15. Kliesch S. [Rational diagnosis and treatment of male infertility]. *Urologe A*. 2017;56(9):1116-28.

16. Drinnan N, Naerger H. Male Infertility and OAT Syndrome. *Diagnostic Techniques in Urology*: Springer; 2014. p. 137-48.
17. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):15-26.
18. Imthurn B, MaurerMajor E, Stiller R, editors. *Sterilität/Infertilität Ursachen und Abklärung*. Swiss Medical Forum; 2008: EMH Media.
19. Hadžiomerović D, Wildt L. Hypothalamische Ovarialinsuffizienz. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2006;4(1):27-32.
20. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010;376(9744):911-21.
21. Laven JS. Primary Ovarian Insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2016;34(4):230-4.
22. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626924.
23. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):787-808.
24. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):427-30.
25. Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci China Life Sci*. 2012;55(8):677-86.
26. Piedade KC, Spencer H, Persani L, Nelson LM. Optimizing Fertility in Primary Ovarian Insufficiency: Case Report and Literature Review. *Front Genet*. 2021;12:676262.
27. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:124-34.
28. Ruiz-Zambrana A, Berga SL. A Clinician's Guide to Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63(4):706-19.
29. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):39-48.
30. Kallmann FJ. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic*. 1944;48:203-36.

31. Kaufmann MC, D.; Scharl, A. Zyklus-und Ovulationsstörungen. Die Gynäkologie. 2012:115.
32. Mikhael S, Punjala-Patel A, Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. Biomedicines. 2019;7(1).
33. Lawrenz B. Sterilität. Der unerfüllte Kinderwunsch–Ursachen und Diagnostik. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013;73(04):306-9.
34. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. Gynecol Endocrinol. 2015;31(7):506-10.
35. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2-10.
36. Laway BA, Baba MS. Sheehan syndrome. J Pak Med Assoc. 2021;71(4):1282-12568.
37. Seppä S, Kuiri-Hänninen T, Holopainen E, Voutilainen R. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. Eur J Endocrinol. 2021;184(6):R225-r42.
38. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. Med Clin North Am. 2021;105(6):1099-116.
39. Wierman ME. Hyperandrogenic Anovulation: Differential Diagnosis and Evaluation. Endocrinol Metab Clin North Am. 2021;50(1):1-10.
40. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. N Engl J Med. 2005;353(24):2578-88.
41. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043-88.
42. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2015;386(9996):913-27.
43. Shu S, Deng S, Tian JQ, Chen R, Sun JA, Yu Q, et al. The clinical features and reproductive prognosis of ovarian neoplasms with hyperandrogenemia: a retrospective analysis of 33 cases. Gynecol Endocrinol. 2019;35(9):825-8.
44. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(12):841-52.

45. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(2):213-20.
46. Bani Mohammad M, Majdi Seghinsara A. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):17-21.
47. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14(4):367-78.
48. Crespo RP, Bachega T, Mendonça BB, Gomes LG. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(3):352-61.
49. Rajska A, Buszewska-Forajta M, Rachoń D, Markuszewski MJ. Metabolomic Insight into Polycystic Ovary Syndrome-An Overview. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14).
50. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1071-e83.
51. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev.* 2016;96(3):873-909.
52. Ng KYB, Cheong Y. Hydrosalpinx - Salpingostomy, salpingectomy or tubal occlusion. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;59:41-7.
53. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(1):1-9.
54. Ross JD. Pelvic inflammatory disease. *BMJ Clin Evid.* 2013;2013.
55. Khanum S, Ahmed J, Rahim M, Sultana N, Begum R. Evidence based diagnostic approach to tubal factor infertility. *BIRDEM Medical Journal.* 2014;4(1):33-7.
56. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(4):793-809.
57. Steiner AZ, Diamond MP, Legro RS, Schlaff WD, Barnhart KT, Casson PR, et al. Chlamydia trachomatis immunoglobulin G3 seropositivity is a predictor of reproductive outcomes in infertile women with patent fallopian tubes. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1522-6.
58. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Deagas M, Pappas M. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.

Screening for Gonorrhea and Chlamydia: Systematic Review to Update the US Preventive Services Task Force Recommendations. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.

59. Hur C, Rehmer J, Flyckt R, Falcone T. Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):257-70.

60. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):415-29.

61. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):696-709.

62. Kaur P, Panneerselvam D. Bicornuate Uterus. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

63. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2019;11:191-8.

64. Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I, Chrelias G, Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. *Minerva Ginecol*. 2016;68(3):283-96.

65. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):273-80.

66. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511-9.

67. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-82.

68. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):917-32.

69. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557-68.

70. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8.

71. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2019;111(4):629-40.
72. Gokhale S, Kochhar K. Epididymal Appearance in Congenital Absence of Vas Deferens. *J Ultrasound Med*. 2021;40(6):1085-90.
73. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res*. 2019;8.
74. Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, et al. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1070-5.
75. Ludwig W, Phillips M. Organic causes of erectile dysfunction in men under 40. *Urol Int*. 2014;92(1):1-6.
76. Radmayr C, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Silay S, et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol*. 2016;12(6):335-43.
77. Jespersen K, Ljubcic ML, Johannsen TH, Christiansen P, Skakkebaek NE, Juul A. Distinguishing between hidden testes and anorchia: the role of endocrine evaluation in infancy and childhood. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):107-17.
78. Nieschlag E, Behre HM. Anamnese und körperliche Untersuchung. *Andrologie*: Springer; 2009. p. 97-105.
79. Clavijo RI, Carrasquillo R, Ramasamy R. Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men. *Fertil Steril*. 2017;108(3):364-9.
80. Lee HS, Seo JT. Advances in surgical treatment of male infertility. *World J Mens Health*. 2012;30(2):108-13.
81. Leaver RB. Male infertility: an overview of causes and treatment options. *Br J Nurs*. 2016;25(18):S35-s40.
82. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol*. 2019;133(6):e377-e84.
83. Dishuck CF, Perchik JD, Porter KK, Gunn DD. Advanced Imaging in Female Infertility. *Curr Urol Rep*. 2019;20(11):77.
84. Szamatowicz M, Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Adv Med Sci*. 2020;65(1):93-6.
85. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005;11(3):261-76.

86. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):e44-50.
87. Franz M. Abklärungsmethoden bei unerfülltem Kinderwunsch. *gynäkologie+ geburtshilfe*. 2017;22(5):18-24.
88. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151-7.
89. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6410):7-9.
90. Weichert J, Gembicki M, Rody A, Hartge D. Sonographische Diagnostik bei Kinderwunsch. *Der Gynäkologe*. 2018;51(3):188-96.
91. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-24.
92. Coelho Neto MA, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, da Silva Costa F, et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):10-20.
93. Brezinka C. Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall: Follikelmessung im Ultraschall mit 2D-und 3D-Ultraschall. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*. 2014;8(4):28-32.
94. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(1):1-11.
95. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril*. 2009;92(2):808-13.
96. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. Which patients benefit from a 3D reconstructed coronal view of the uterus added to standard routine 2D pelvic sonography? *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(3):626-9.
97. Kleinsorge F, Schmidmayr M, Niepoth K, Seifert-Klauss V. Adenomyosis uteri—sonographische Zeichen und klinische Symptomatik. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016;76(10):P257.

98. Kamath MS, Rikken JFW, Bosteels J. Does Laparoscopy and Hysteroscopy Have a Place in the Diagnosis of Unexplained Infertility? *Semin Reprod Med.* 2020;38(1):29-35.
99. Salazar CA, Isaacson KB. Office Operative Hysteroscopy: An Update. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):199-208.
100. Toth B, Feil K, Zippl A, Vomstein K, Strowitzki T. Bedeutung der Fertilitätschirurgie bei Kinderwunsch. *Gynäkologische Endokrinologie.* 2021;19(2):143-51.
101. Vitale SG, Bruni S, Chiofalo B, Riemma G, Lasmar RB. Updates in office hysteroscopy: a practical decalogue to perform a correct procedure. *Updates Surg.* 2020;72(4):967-76.
102. Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, Laberge PY. Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(5):433-47.
103. Elbiss HM, Abu-Zidan FM. Bowel injury following gynecological laparoscopic surgery. *Afr Health Sci.* 2017;17(4):1237-45.
104. Gomel V. From laparotomy to laparoscopy to in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2019;112(2):183-96.
105. Capmas P, Suarthana E, Tulandi T. Management of Hydrosalpinx in the Era of Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(3):418-41.
106. Chan CC, Ng EH, Tang O-S, Chan KK, Ho P-C. Comparison of three-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography and diagnostic laparoscopy with chromopertubation in the assessment of tubal patency for the investigation of subfertility. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2005;84(9):909-13.
107. Rimbach S. Invasive Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch. *Der Gynäkologe.* 2002;35(10):1024-38.
108. Chalazonitis A, Tzovara I, Laspas F, Porfyridis P, Ptohis N, Tsimitselis G. Hysterosalpingography: technique and applications. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009;38(5):199-205.
109. Fukunaga T, Fujii S, Inoue C, Mukuda N, Murakami A, Tanabe Y, et al. The spectrum of imaging appearances of müllerian duct anomalies: focus on MR imaging. *Jpn J Radiol.* 2017;35(12):697-706.

110. Tran-Harding K, Nair RT, Dawkins A, Ayoob A, Owen J, Deraney S, et al. Endometriosis revisited: an imaging review of the usual and unusual manifestations with pathological correlation. *Clin Imaging*. 2018;52:163-71.
111. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility - The other side of the equation. *Aust Fam Physician*. 2017;46(9):641-6.
112. Findeklee S, Grewe S, Diedrich K. Ovarielle Stimulation bei unerfülltem Kinderwunsch. *Der Gynäkologe*. 2021;54(6):447-53.
113. Quaas AM, Legro RS. Pharmacology of medications used for ovarian stimulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(1):21-33.
114. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(19):1793-802.
115. Yang AM, Cui N, Sun YF, Hao GM. Letrozole for Female Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:676133.
116. Rajan RK, M SS, Balaji B. Soy isoflavones exert beneficial effects on letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome (PCOS) model through anti-androgenic mechanism. *Pharm Biol*. 2017;55(1):242-51.
117. Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):Cd001838.
118. Gnoth C, Mallmann P. Natürliche Fertilität und Kinderwunsch. *Gynäkologische Endokrinologie*. 2016;14(2):70-7.
119. Bilian X, Heng Z, Shang-Chun W, Xiao-Ping J, Chang-Hai H, Wen-Qi S, et al. Conception probabilities at different days of menstrual cycle in Chinese women. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1208-11.
120. Montag M, van der Ven H. Grundlagen der In-vitro-Fertilisation und Embryonenkultivierung. *Reproduktionsmedizin*. 2002;18(4):147-52.
121. Scheffer JAB, Scheffer B, Scheffer R, Florencio F, Grynberg M, Lozano DM. Are age and anti-Müllerian hormone good predictors of ovarian reserve and response in women undergoing IVF? *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(3):215-20.
122. Michelmann H, Tinneberg H-R, Weisner D, Mettler L. Die transvaginale ultraschallkontrollierte Follikelpunktion im Rahmen der menschlichen In-vitro-Fertilisation. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1987;47(09):619-22.
123. Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G. *Reproduktionsmedizin*: Springer; 2013.

124. Esteves SC. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional IVF. *Lancet*. 2021;397(10284):1521-3.
125. Röthlisberger M. Eizellspende heute–Eizellspende morgen. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich*. 2020;30(3):97-100.
126. Kantenich H. Fortpflanzungsmedizin und Familienbildung mit Hilfe Dritter. *Assistierte Reproduktion mit Hilfe Dritter*: Springer; 2020. p. 19-29.
127. Blumenfeld Z. The Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Vitam Horm*. 2018;107:423-51.
128. Gelbaya TA. Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)*. 2010;13(1):19-27.
129. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1634-47.
130. Asplund K. Use of in vitro fertilization-ethical issues. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):192-9.
131. Rimón-Zarfaty N, Kostenzer J, Sismuth LK, de Bont A. Between "Medical" and "Social" Egg Freezing : A Comparative Analysis of Regulatory Frameworks in Austria, Germany, Israel, and the Netherlands. *J Bioeth Inq*. 2021;18(4):683-99.
132. Patel NH, Jadeja YD, Bhadarka HK, Patel MN, Patel NH, Sodagar NR. Insight into Different Aspects of Surrogacy Practices. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(3):212-8.
133. Dar S, Lazer T, Swanson S, Silverman J, Wasser C, Moskovtsev SI, et al. Assisted reproduction involving gestational surrogacy: an analysis of the medical, psychosocial and legal issues: experience from a large surrogacy program. *Hum Reprod*. 2015;30(2):345-52.
134. Bujard M, Thorn P. Leihmutterschaft und Eizellspende. *Der Gynäkologe*. 2018;51(8):639-46.
135. Kim HH. Family Building by Same-Sex Male Couples via Gestational Surrogacy. *Semin Reprod Med*. 2017;35(5):408-14.
136. Köppen S. I. Blick ins Ausland: So regeln Österreich und die Schweiz Fragen der Reproduktionsmedizin. *Samenspende und Register*: Springer; 2020. p. 333-67.