

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe-Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

**Kinderwunschbehandlung mit low dose FSH-Stimulation:
Spontanverkehr und intrauterine Insemination im Vergleich**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mirjam Thaler

aus
München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. J. Thaler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Schopohl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. H. Budiman

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2009

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract	Seite 5
2	Theoretische Grundlagen	Seite 7
2.1	Weibliche Sterilität und Infertilität	Seite 7
2.1.1	Definition, Epidemiologie und Ätiologie	Seite 7
2.1.2	Rezidivierende Spontanaborte	Seite 8
2.1.3	Störungen der Ovarialfunktion	Seite 13
2.1.3.1	Definition	Seite 13
2.1.3.2	Einteilung	Seite 14
2.1.3.3	Symptome	Seite 15
2.1.3.4	Diagnostik	Seite 16
2.1.4	PCO-Syndrom	Seite 16
2.1.5	Idiopathische Sterilität	Seite 18
2.1.6	Wirkungen des Progesterons	Seite 18
2.2	Andrologische Aspekte der Sterilität	Seite 18
2.2.1	Untersuchung des Ejakulats	Seite 19
2.2.2	Ejakulatparameter	Seite 19
2.2.3	Beurteilung andrologischer Befunde	Seite 20
2.3	Ovarielle Stimulation und Ovulationsinduktion	Seite 22
2.3.1	Indikationen	Seite 22
2.3.2	Voraussetzungen	Seite 23
2.3.3	Stimulation mit follikelstimulierendem Hormon	Seite 23

2.4	Fragestellungen	Seite 24
3	Patientinnenkollektiv und Methoden	Seite 25
3.1	Patientinnenkollektiv	Seite 25
3.2	Methoden	Seite 26
3.2.1	Sterilitätsabklärung	Seite 26
3.2.2	Abklärung bei RSA-Problematik	Seite 28
3.2.3	Indikation zur low dose FSH-Stimulation bei Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten	Seite 30
3.2.4	Durchführung der low dose FSH-Stimulation	Seite 30
3.2.5	Erstellen eines Spermogrammes	Seite 31
3.2.6	Die intrauterine Insemination	Seite 33
3.2.6.1	Voraussetzungen	Seite 33
3.2.6.2	Indikationen	Seite 33
3.2.6.3	Methodik der intrauterinen Insemination	Seite 34
3.2.6.4	Spermaaufbereitung	Seite 34
3.2.6.5	Rechtliche Rahmenbedingungen	Seite 35
3.3	Statistik	Seite 35
4	Ergebnisse	Seite 36
4.1	Demographische Daten und Schwangerschaftsdaten	Seite 36
4.2	Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation bei RSA-Patientinnen unbekannter Genese	Seite 38
4.3	Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation	

	und intrauterinen Insemination bei andrologischer Subfertilität	Seite 40
4.4	Der Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf die frühe Abortrate nach low dose FSH-stimulierten Zyklen	Seite 44
5	Diskussion	Seite 48
5.1	Unphysiologisch hohe Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation bei Patientinnen mit RSA?	Seite 48
5.2	Deutlich höhere Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation und intrauteriner Insemination bei andrologischer Subfertilität	Seite 50
5.3	Deutlicher Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf die frühe Abortrate nach low dose FSH- stimulierten Zyklen	Seite 52
5.4	Schlussfolgerung	Seite 54
6	Zusammenfassung	Seite 56
7	Anhang	Seite 59
7.1	Datenerfassungsbogen	Seite 59
7.2	Abkürzungsverzeichnis	Seite 60

Inhaltsverzeichnis

8	Literaturverzeichnis	Seite 62
9	Danksagung	Seite 72
10	Lebenslauf	Seite 73

1 Abstract

Fragestellungen: Die vorliegende retrospektive Studie erfasste den jeweils ersten Zyklus der 119 Patientinnen, die eine low dose FSH-Stimulation erhielten. Bei 17 Paaren mit rezidivierenden Spontanaborten deren medizinische Ursache nicht nachgewiesen werden konnte, war eine Pilotstudie unter der Nutzung dieser low dose FSH-Stimulation durchgeführt worden. Laut WHO definieren sich rezidivierende Spontanaborte als das Auftreten von drei oder mehr aufeinander folgenden spontanen Aborten vor der 20. Schwangerschaftswoche. Das Ziel dieser Studie war eine optimierte Follikulogenese mit nachfolgend höherer Geburtenrate zu erreichen. Zusätzlich wurden die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination im Vergleich zu Spontanverkehr in den low dose FSH-stimulierten Zyklen untersucht. Außerdem interessierte der Effekt der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf das Eintreten und den Verlauf einer nachfolgenden Schwangerschaft.

Patientinnen und Methodik: Für die low dose FSH-Stimulation wurden ab dem 3. Zyklustag 50 IU rekombinantes FSH (Puregon, Organon, Deutschland) subkutan injiziert. Unter vaginalsonographischem und laborchemischem (LH, Estradiol, Progesteron) Monitoring erfolgte bei einem oder maximal zwei reifen Follikeln die Ovulationsauslösung mit einer Ampulle rekombinantes HCG (Ovitrelle, Serono, Deutschland). Periovulatorisch wurden die Paare zum Spontanverkehr angehalten oder es erfolgte eine intrauterine Insemination. Am 7. postovulatorischen Tag erfolgte eine Bestimmung der Serum-Progesteron-Konzentration.

Ergebnisse: Bei den 17 Patientinnen mit idiopathischen RSA fand sich eine Schwangerschaftsrate von 47%. Von diesen Schwangerschaften endeten 63% erneut in frühen Spontanaborten. Im Rahmen aller analysierten Zyklen war die Schwangerschaftsrate nach intrauteriner Insemination mit 19,6% deutlich höher als nach Spontanverkehr (11,4%). In der Untergruppe der Paare mit normalen Spermogrammen (Definition laut WHO) war die Schwangerschaftsrate bei den Paaren mit IUI (8%) sogar diskret niedriger als bei den Paaren mit SV (11%). Bei Vorliegen eines eingeschränkten Spermogrammes betrug die Schwangerschaftsrate nach IUI 33% und lag somit wesentlich höher als nach IUI bei Vorliegen eines

normalen Spermogrammes (8%). Die Untersuchung des Effektes der mittlutealen Progesteronkonzentration ergab keinen Unterschied der durchschnittlichen Progesteron-Konzentration für die Zyklen mit (19,5 ng/ml) oder ohne (20,9 ng/ml) nachfolgende Schwangerschaft ($p= 0,676$). Allerdings lag die Abortrate für Schwangerschaften mit Progesteronwerten ≤ 20 ng/ml bei über 50% - gegenüber 17% bei Progesteronwerten > 20 ng/ml ($p= 0,146$).

Schlussfolgerung: Bei idiopathischen RSA fanden sich nach low dose FSH-Stimulation auffallend hohe Schwangerschafts- (47%) und Abortraten (63%). Es stellte sich die Frage, ob eine unphysiologisch hohe Implantationsrate entwicklungsgestörter Embryonen ursächlich an der erhöhten Abortrate beteiligt ist. Bei Vorliegen eines eingeschränkten Spermogrammes zeigten unsere Daten einen deutlichen Vorteil der IUI in Kombination mit der low dose FSH-Stimulation. Bei normalen Spermogrammen findet sich kein Vorteil der IUI. Darüber hinaus fand sich kein signifikanter Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf das Eintreten einer Schwangerschaft. Jedoch sind Progesteron-Konzentrationen ≤ 20 ng/ml mit deutlich erhöhten Raten früher Spontanaborte assoziiert.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Weibliche Sterilität und Infertilität

2.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Gemäß der Definition der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) spricht man von Sterilität, wenn in einer Partnerschaft trotz regelmäßigen und ungeschützten Geschlechtsverkehrs innerhalb eines Jahres keine Konzeption stattfindet. Eine Abklärung beider Partner ist obligat (Ben Rafael et al. 2000). Unter Infertilität versteht man die Unfähigkeit, eine eingetretene Schwangerschaft bis zur Lebensreife des Kindes auszutragen (Pschyrembel 2007).

In den Industrieländern der westlichen Welt geht man davon aus, dass etwa 10-15% aller Paare im reproduktiven Alter ungewollt kinderlos bleiben (Agarwal et al. 2004, Breckwoldt et al. 2000, Sharlip et al. 2002). Man unterscheidet in diesem Zusammenhang zwischen der primären Sterilität (es ist noch nie eine Schwangerschaft eingetreten) und der sekundären Sterilität (unerfüllter Kinderwunsch im Zustand nach Partus, Abort oder Extrauterin gravidität). Das Verhältnis beträgt etwa 2:1. Dabei liegen die Ursachen etwa gleich häufig bei Mann oder Frau. In 15-40% der Fälle sind beide Partner betroffen. In bis zu 15% der Fälle liegt eine idiopathische Sterilität vor (Thaler in Strowitzki, 1996).

Die Häufigkeitsverteilung der Sterilitätsursachen bei der Frau stellt sich nach Graf (2004), wie in Abbildung 1 zu sehen, dar. Darüber hinaus muss davon ausgegangen werden, dass auch die psychische Komponente einen hohen Stellenwert einnimmt.

Die sonographische Feststellung polyzystischer Ovarien ist die häufigste Diagnose bei Sterilitätspatientinnen mit Oligomenorrhö (Definition: selteneres Auftreten der Blutung in mehr als 35-tägigen und weniger als 90-tägigen Abständen, Pschyrembel 2007). Das Syndrom polyzystischer Ovarien gilt als häufigste endokrine Störung der Frau überhaupt (Thaler in Strowitzki, 1996).

Bei ca. 5% der gesunden Paare kommt es rezidivierend zu einem Abort (Coulam et al., 1997). In ca. 25% der Fälle kann dafür keine systematische Ursache gefunden werden (Strowitzki, 1996).

Häufigkeitsverteilung der Sterilitätsursachen bei der Frau

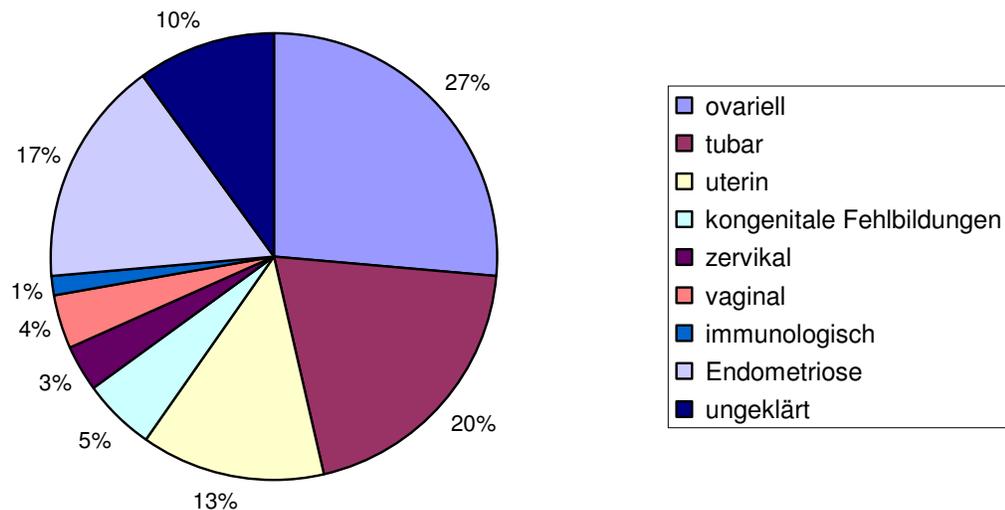


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Sterilitätsursachen bei der Frau (nach Graf 2004)

2.1.2 Rezidivierende Spontanaborte

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) versteht man unter Fehlgeburt oder Abort den vollständigen oder teilweisen Abgang von abgestorbenem Schwangerschaftsmaterial mit einem fetalen Geburtsgewicht von maximal 500g. In Deutschland wird außerdem derzeit jede Schwangerschaftsbeendigung bis einschließlich der 12. Schwangerschaftswoche post menstruationem mit fehlender oder avitaler Kindsanlage als Frühabort bezeichnet und bis einschließlich der 24. Schwangerschaftswoche post menstruationem als Spätabort (Thaler in Strowitzki, 1996).

Das Abortrisiko im Verlauf jeder Schwangerschaft beträgt ca. 15% (Thaler in Strowitzki, 1996). Hiervon abzugrenzen sind präklinische Frühaborte, welche nur biochemisch durch eine transiente HCG-Erhöhung ohne sonographischen Schwangerschaftsnachweis diagnostiziert werden (Bohlmann et al. 2007).

Unter Berücksichtigung dieser biochemischen Schwangerschaften beträgt das Risiko des Nichtaustragens einer befruchteten Eizelle mehr als 50% (Edmonds et al., 1982; Rai et al., 2006).

Je nach untersuchtem Kollektiv findet sich bei etwa 1-5% aller Paare mit Kinderwunsch ein erhöhtes Risiko für rezidivierende Spontanaborte (RSA). Dabei steigt das Risiko für einen Abort mit der Anzahl der vorangegangenen Abgänge an. Die Wiederholungswahrscheinlichkeit nach einem Abort beträgt ungefähr 21%, nach zwei Aborten 35% und nach drei Fehlgeburten mehr als 50% (Thaler in Strowitzki, 1996).

„Rezidivierende Spontanaborte“ werden als das Auftreten von drei oder mehr aufeinander folgenden Spontanaborten vor der 20. Schwangerschaftswoche definiert (Berry et al., 1995; Bricker and Farquharson, 2002; Stirrat, 1990).

Einige Autoren (Brock et al., 1990; Knudsen et al., 1991; Scott et al., 1998) favorisieren eine andere Definition und teilen Frauen mit 2 und mehr Aborten nach dem 30. Lebensjahr ebenfalls in die Gruppe der wiederholten Spontanaborte ein. Darüber hinaus unterscheidet man primäre (wiederholte Abgänge bereits ab der ersten Schwangerschaft) von sekundären (wiederholte Spontanaborte erst nach der Geburt eines gesunden Kindes) rezidivierenden Spontanaborten (Thaler in Strowitzki, 1996).

Ätiologie rezidivierender Fehlgeburten

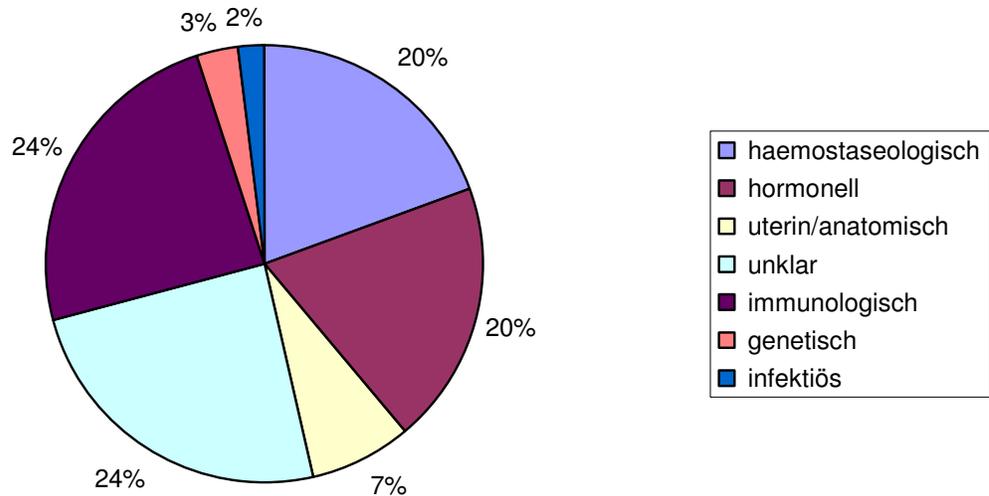


Abbildung 2: Ätiologie rezidivierender Fehlgeburten (modifiziert nach Strowitzki, 1996)

Die Ursachen dieser Fehlgeburtstendenz werden eingeteilt in:

1. Genetisch determinierte Ursachen (meist Robertsonsche- oder reziproke Translokationen) in 2-4% der Fälle (Bohlmann et al., 2007).
2. Uterine bzw. anatomische Veränderungen: Prävalenzen von Veränderungen wie Uterus subseptus und septus, Uterus unicornis, Uterus bicornis unicollis oder bicollis, Uterus didelphys in 15-30% der Fälle (Makino et al., 1992; Li et al., 2002). Die Rolle uteriner Myome, Endometriumpolypen und intrauterine Synechien werden uneinheitlich beurteilt (Bohlmann et al., 2007).
3. Endokrine Faktoren: Wegen der häufig präkonzeptionell und im Verlauf des ersten Trimenons anzutreffenden Hyperglykämie mit konsekutiv erhöhtem Abort- und Fehlbildungsrisiko ist eine Optimierung der Stoffwechselfunktion bereits präkonzeptionell anzustreben (Hunger-Dathe et al., 2005). Nach Lashen et al. (2004) stellt Übergewicht sowohl einen Risikofaktor für das Auftreten von Frühaborten als auch habituelle Fehlgeburten dar. Roberts et al.

beschrieben im Jahr 2000, dass eine Hypothyreose eine mögliche Ursache rezidivierender Aborte darstellt. Die Assoziation einer Hyperprolaktinämie mit habituellen Aborten gilt als wahrscheinlich. Durch eine Therapie mit Bromocriptin konnte das Abortrisiko in der Folgeschwangerschaft signifikant gesenkt werden (Hirahara et al., 1998). Der alleinige sonographische Nachweis eines polyzystischen Ovars ohne weitere endokrinologische Auffälligkeiten stellt kein erhöhtes Risiko für habituelle Aborte dar (Liddell et al., 1997; Tulppala et al., 1993). Bedeutsamer scheint die bei PCO-Patientinnen häufiger anzutreffende Insulinresistenz zu sein (Craig et al., 2002).

4. Infektiöse Ursachen wie persistierende, oligosymptomatische genitale Besiedelungen durch *Chlamydia trachomatis* und *Ureaplasma urealyticum* (Menge et al., 2004; Li et al., 2002).

5. Hämostaseologische Störungen: Die an dieser Stelle zu erwähnenden hämostaseologischen Aspekte schließen die Faktor-V-Leiden-Mutation, die Prothrombinmutation, Defekte im Protein C/S- und Antithrombinsystem sowie die Hyperhomozysteinämie ein. Rey et al. belegen in einer Metaanalyse, dass sowohl der Frühabort als auch der Spätabort statistisch signifikant mit der Faktor-V-Leiden-Mutation verbunden ist. Ähnliches gilt für die Prothrombin-Mutation und den Protein-S-Mangel. Protein-C- und Antithrombin-Mangel sind eher Risikofaktoren für einen Spätabort (Rey et al., 2003).

Toth et al. beschrieben 2008, dass Aborte in der Embryonalphase der fetalen Entwicklung signifikant mit einer höheren Inzidenz einer mütterlichen Heterozygotät für die Faktor-V-Leiden-Mutation assoziiert ist. Rezidivierende Spontanaborte sich jedoch unabhängig von einer väterlichen Thrombophilie.

6. Immunologischen Faktoren: Unterschieden werden hierbei alloimmunologische und autoimmunologische Faktoren.

- Alloimmunologische Faktoren:

Eine ungestört verlaufende Schwangerschaft wird häufig assoziiert mit einer aktiven immunologischen Auseinandersetzung zwischen dem sich entwickelnden Feten und der Mutter. Es findet sich dabei ein Gleichgewicht

zwischen T-Helfer-Zellen (TH) 1- und TH2- Immunantwort, das zu Gunsten der TH2-Antwort verschoben ist. Diese Verschiebung zeigt sich durch eine vermehrte Sekretion der TH2-Zytokine und TGF (transforming growth factor) - β . Die Sekretion abortiv wirkender TH1-Zytokine wie IL (Interleukin) -2, TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) - α und - β sowie Interferon- γ wird hingegen unterdrückt. Ist der Schwangerschaftsverlauf gestört, ist das immunologische Gleichgewicht zu Gunsten einer TH1-Immunantwort verschoben. Das lässt sich durch eine gesteigerte NK (natürliche Killerzellen) -Zellaktivität dokumentieren. Aoki et al. beschrieben schon 1995, dass Frauen mit wiederholten Spontanaborten und hoher peripherer NK-Zellaktivität ein 3,5-fach höheres Abortrisiko haben als Frauen mit normalen NK-Zellen.

- Autoimmunologische Faktoren (Antiphospholipidsyndrom):

Bei Frauen mit wiederholtem Spontanabort liegt die Prävalenz positiver Antikardiolipin-Antikörper zwischen 5% und 51% (Vanitier et al., 2001). Das Lupus Antikoagulanz ist in bis zu 20% der Fälle vorhanden. Durchschnittlich muss bei 7-25% der Frauen mit RSA mit einem Antiphospholipidsyndrom gerechnet werden.

Buchholz et al. beschrieben 2003, dass bei Patientinnen, die homozygote Erbanlage für das Angiotensin-I-Converting-Enzym (ACE) D Allel einen Risikofaktor für rezidivierende Spontanaborte darstellt. Die homozygoten Erbmerkmale für ACE D und PAI-I (Plasminogen-Activator-Inhibitor) 4G Allele kombiniert vergrößern das Risiko für wiederholte Spontanaborte. Die Analyse dieser beider Polymorphismen sollte laut Buchholz et al. (2003) in die Routine-Diagnostik der Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten eingeschlossen werden.

Des Weiteren muss erwähnt werden, dass Frauen mit RSA bei jeder Fehlgeburt einen emotionalen Stress erleben, der kumulativ wirkend in eine Depression übergehen kann (Brigham et al., 1999).

Insgesamt erscheint es unwahrscheinlich, dass ein einzelner Faktor als Abortursache anzusehen ist (Stirrat, 1990).

Im Rahmen der heute möglichen Ursachenforschung für rezidivierende Spontanaborte bleiben dennoch ca. 50% der Ursachen unbekannt (Bohlmann et al., 2007).

2.1.3 Störungen der Ovarialfunktion

2.1.3.1 Definition

Von einer Ovarialinsuffizienz spricht man bei Vorliegen einer primären oder sekundären Funktionsschwäche der Ovarien. Je nach Ausprägungsgrad unterscheidet man bei einer gestörten Ovarialfunktion eine Corpus-Luteum-Insuffizienz, einen anovulatorischen Zyklus oder eine Amenorrhö (Pschyrembel, 2007). Von einer Corpus-Luteum-Insuffizienz spricht man, wenn die Lutealphase auf 8 oder weniger Tage verkürzt ist. Davon abzugrenzen sind Lutealphasendefekte mit normaler hyperthermer Phase, aber unzureichender Progesteronsekretion (Keck et al., 2002).

Zur endokrinen Abklärung dieser Funktionsstörungen eignen sich folgende Parameter (vorzugsweise am Zyklustag 3-5): Prolaktin, LH, FSH (LH/FSH-Quotient), TSH, fT4, evtl. TRH-Test sowie Testosteron und Androstendion. Zur Abklärung bei Corpus-Luteum-Insuffizienz eignet sich laut Graf (2004) besonders die mittluteale Überprüfung von Progesteron und Estradiol (Tag 5-6 postovulatorisch). In mehr als 25% der Fälle sind Störungen der Ovarialfunktion Ursache der ungewollten Kinderlosigkeit (Thaler in Strowitzki, 1996). Die Ursachen für eine gestörte Ovarialfunktion sind auf zentraler Ebene (hypothalamischer und hypophysärer) und ovarieller Ebene zu finden. Vor diesem Hintergrund wird zwischen primärer (das Ovar betreffend) und sekundärer Ovarialinsuffizienz (hypothalamische-hypophysäre Form der Störung) unterschieden.

Die sekundäre Ovarialinsuffizienz kann dabei durch Störfaktoren wie Hyperandrogenämie, Hyperprolaktinämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen und auch deutlichen Abweichungen vom Normalgewicht entstehen.

Die Feststellung der Ebene der ovariellen Funktionsstörung erfolgt durch eine Bestimmung der Serumkonzentration von FSH: ist die Serumkonzentration des FSH normal oder erniedrigt handelt es sich in der Regel um eine Störung auf

hypothalamisch-hypophysärer Ebene. Erhöhte FSH-Serumwerte stehen für eine Störung der Funktion auf ovarieller Ebene.

2.1.3.2 Einteilung

Die 1976 von der WHO vorgeschlagene Einteilung ovarieller Funktionsstörungen war primär auf eine einfache therapieorientierte Klassifikation angelegt. Im folgenden Abschnitt sollen die verschiedenen Formen der Ovarialinsuffizienz systematisch, orientiert an der WHO- Klassifikation erläutert werden (Keck et al., 2002):

WHO Gruppe I: hypogonadotrope, normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz

- Desynchronisierte hypothalamische GnRH-Freisetzung
- idiopathische Entwicklungsverzögerung
- Kallmann-Syndrom
- Chronifizierte Anorexia nervosa
- Drogenabhängigkeit (Opiate → Hemmung der LH-Sekretion)
- Sheehan-Syndrom (Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz)

WHO Gruppe II: normogonadotrope, normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz

IIa:

- Corpus-Luteum-Insuffizienz
- Anovulatorischer Zyklus

IIb:

- primäre und sekundäre Amenorrhö
- Hyperandrogenämische Formen der Ovarialinsuffizienz (PCO-Syndrom, adrenale Hyperandrogenämie)

WHO Gruppe III: Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz

- Ullrich-Turner-Syndrom
- reine Gonadendysgenese
- Swyer-Syndrom

- Premature Ovarian Failure Syndrom (= frühzeitiger ovarieller Funktionsverlust)
- Resistant Ovary Syndrom (= Amenorrhö bei normaler Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale)
- exogene Ursachen

WHO Gruppe IV: Anatomisch bedingte Amenorrhö

- Fehlbildungen (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom)
- intrauterine Adhäsionen (Asherman-Syndrom)

WHO Gruppe V: Hyperprolaktinämie mit Tumor: Mikro- oder Makroprolaktinome

WHO Gruppe VI: Hyperprolaktinämie ohne Tumor: Medikamenteninduziert

WHO Gruppe VII: Tumoren mit normalem Prolaktin-Wert:

- raumfordernde Prozesse in der Hypothalamus-Hypophysen-Region
- Kraniopharyngeom (hypogonadotroper Hypogonadismus)
- Hamartome

2.1.3.3 Symptome

Eine Ovarialinsuffizienz kann sich klinisch als Eumenorrhö mit Corpus-Luteum-Insuffizienz, als Oligomenorrhö oder in der schwersten Ausprägungsform des pathophysiologischen Kontinuums als primäre oder sekundäre Amenorrhö äußern. Dabei weisen die klinischen Befunde unter Umständen auf eine spezifische Störung hin.

2.1.3.4 Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen einer ovariellen Dysfunktion eignet sich eine apparative Überwachung der Ovarfunktion mit vaginaler Sonographie und zyklusbezogenen Hormonbestimmungen im Serum:

Am Zyklustag 3 erfolgte laut vorliegendem Behandlungsplan die Bestimmung von Estradiol, FSH und des LH-Peaks durch einen Urintest. An Tag 7 ermittelte man postovulatorisch (post LH-Peak) die Serum-Konzentration des Progesterons.

Zur Diagnose einer Corpus-Luteum-Insuffizienz eignet sich die Bestimmung von 2 bis 3 mittlutealen Progesteronkonzentrationen frühestens 5 Tage nach der Ovulation in mehrtägigem Abstand (Thaler in Strowitzki, 1996). Erniedrigte Progesteronwerte weisen auf eine Corpus-Luteum-Insuffizienz hin. In der weiter fortgeschrittenen Lutealphase können die Progesteronkonzentrationen an einem Maximumpunkt 4- bis 5-fach höher liegen als im Nadir. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft einer Einzelmessung zu diesem Zeitpunkt begrenzt, weshalb einige Autoren eine Mehrfachblutentnahme favorisieren (Graf, 2004; Thaler in Strowitzki, 1996). Die zusätzliche Bestimmung von Estradiol gibt Auskunft über die Ausgewogenheit der Lutealphase. Das Verhältnis von Progesteron (ng/ml) zu Estradiol (pg/ml) sollte etwa 100:1 betragen.

In mindestens 10% der nachgewiesenen Ovarialfunktionsstörungen lässt sich ursächlich oder begleitend eine Schilddrüsenfunktionsstörung diagnostizieren (Moltz et al., 1991). Mit zunehmendem Grad der Hypothyreose finden sich Störungen bis zur Anovulation (Thaler in Strowitzki, 1996).

2.1.4. PCO-Syndrom

Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) wurde bereits 1935 von Stein und Leventhal als ein Symptomenkomplex beschrieben, der klinisch durch die Trias Oligo- bis Amenorrhö, Adipositas und Hirsutismus geprägt ist. Laut der Rotterdam Kriterien der Konsensuskonferenz der Europäischen Gesellschaft für Human-Reproduktion und Embryologie (ESHRE) und der Amerikanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) (2003) spricht man von einem polyzystischen

Ovarsyndrom, wenn 2 der folgenden 3 Diagnosekriterien vorliegen (Balen et al., 2003):

- ovarielle Dysfunktion (oligo- und/ oder anovulatorische Zyklen)
- Hyperandrogenämie (klinische und/ oder biochemische Zeichen)
- polyzystische Ovarien

Bei fast jeder 4. Frau im fertilen Alter lassen sich polyzystische Ovarien sonographisch nachweisen (Ehrmann et al., 1995).

Wenn das Adrenogenitale Syndrom, der Morbus Cushing sowie ovarielle und adrenale androgen- bildende Tumoren als Ursache ausgeschlossen sind, lässt sich die Diagnose eines PCO-Syndroms stellen.

Klinisch weist das PCO-Syndrom in etwa 75% der Fälle Androgenisierungserscheinungen und/ oder Zyklusstörungen (Oligomenorrhö, Amenorrhö und dysfunktionelle Blutungen) mit Infertilität auf. Die Hyperandrogenämie kann sich durch Hirsutismus, Akne, Seborrhö und androgenetische Alopezie äußern.

Die Pathogenese des PCO-Syndroms ist immer noch unklar. Es ist ein Symptomenkomplex, der nichts über den Anfang der zur Störung im Androgenhaushalt führenden pathogenetischen Kette aussagt.

Zu den Faktoren für die Entstehung eines PCO-Syndroms zählen laut Graf folgende Störungen im Androgenhaushalt (2004):

- die primäre intraovarielle Störung der Steroidbiosynthese bzw. des Regulationssystems der Wachstums-, Differenzierungs- und Apoptose-Faktoren,
- sekundär infolge einer gesteigerten hypophysären LH-Sekretion,
- sekundär infolge Insulinresistenz und Hyperinsulinämie bei schlanken Patientinnen,
- sekundär infolge von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie bei Adipositas.

Das morphologische Kriterium dieses Syndroms sind die polyzystischen Ovarien. Sonographisch spricht man vom Vorliegen eines PCO-Syndroms bei Nachweis von

12 oder mehr Follikeln mit einem Durchmesser von 2- 9 mm, sowie einem Ovarvolumen größer als 10 cm³ (Balen et al., 2003).

2.1.5 Idiopathische Sterilität

Unter idiopathischer Sterilität versteht man die unerklärbare Sterilität nach Ausschluss sämtlicher somatischer Ursachen. Diese wird von Thaler in Strowitzki mit einer Häufigkeit von ca. 15% angegeben (1996). Einen wesentlichen Stellenwert dürften dabei auch psychische Ursachen haben. Stauber fand in 28% steriler Ehen keine somatische Ursache. In dieser Gruppe traten bemerkenswert häufig Schwangerschaften nach Urlauben oder längeren Therapiepausen ein (Stauber, 1988).

2.1.6 Wirkungen des Progesterons

Da Östradiol die Expression von Progesteronrezeptoren induziert, ist eine wichtige Bedingung für die zellkernvermittelte Wirkung von Progesteron die vorausgehende Östradiolwirkung am Erfolgsorgan. Progesteron wirkt auf die Zielorgane und -gewebe der Östrogene; einige der Wirkungen des Progesterons können als antiöstrogen bezeichnet werden. In anderen Fällen ergänzen sich die Wirkungen. Ein Beispiel dieser komplementären Wirkung ist die Ausdifferenzierung des Endometriums in der Lutealphase durch Bildung von Drüsenschläuchen und Spiralarterien sowie durch Glykogeneinlagerung unter dem Einfluss von Progesteron. Man nennt diesen Vorgang die sekretorische Transformation des Endometriums. Prinzipiell bietet sich die Möglichkeit, diese sekretorische Umwandlung durch eine Progesteron-Gabe zu unterstützen.

2.2 Andrologische Aspekte der Sterilität

Im Falle einer andrologischen Infertilität, die meist mit einer Einschränkung der Ejakulatparameter einhergeht, bleibt in ca. 30% der Fälle trotz umfassender

Diagnostik die Ursache der Infertilität unklar. Man spricht von der so genannten „idiopathischen Infertilität“ (Kamische et al., 1998).

Bei der Interpretation vorliegender Ergebnisse zu diesem Thema mussten mehrere Aspekte berücksichtigt werden: Ejakulatparameter wie Spermienkonzentration, -motilität oder -morphologie unterliegen zum Teil ausgeprägten Schwankungen (Lilford et al., 1994; Vandekerckhove et al., 2000).

2.2.1 Untersuchung des Ejakulats

Die Untersuchung des Ejakulats erfolgte nach den standardisierten Vorschriften der Weltgesundheitsorganisation (WHO 1999):

- Eine ejakulatorische Karenz von mindestens 48 Stunden bis höchstens 7 Tagen wurde eingehalten.
- Das Ejakulat wurde am Untersuchungsort durch Masturbation in einen weithalsigen, graduierten, sterilen und inerten Messzylinder gewonnen.
- Es wurde darauf geachtet, dass weite Transportwege über 30 min Dauer das Ergebnis verfälschen, Plastikgefäße vor ihrem Einsatz auf toxische Einflüsse getestet sein müssen und dass der Transport des Ejakulats möglichst bei Körpertemperatur stattfinden sollte.

2.2.2 Ejakulatparameter (Referenzwerte laut WHO 1999)

Volumen	$\geq 2,0\text{ml}$
pH	$\geq 7,2$
Spermienkonzentration	$\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$
Gesamtspermienzahl	$\geq 40 \times 10^6$
Motilität a + b	> 50% vorwärts beweglich oder > 25% schnell vorwärts beweglich
Morphologie	> 15% normal geformte Spermien
Anteil lebender Spermien	$\geq 75\%$
Leukozyten	$< 1 \times 10^6/\text{ml}$

Die Motilität eines jeden Spermiums wird nach WHO wie folgt klassifiziert:

- a) schnelle progressive Beweglichkeit (d.h. $\geq 25 \mu\text{m/s}$ bei 37°C und $\geq 20\mu\text{m/s}$ bei 20°C)
- b) langsame oder träge progressive Beweglichkeit
- c) nichtprogressive Beweglichkeit ($< 5\mu\text{m/s}$)
- d) Immotilität

Die routinemäßige mikroskopische Untersuchung des Nativejakulats erfolgte mit einem Lichtmikroskop im Phasenkontrast bei 400-facher Vergrößerung.

2.2.3 Beurteilung andrologischer Befunde

Die Referenzwerte der Ejakulatparameter laut WHO-Laborhandbuch 1999, erlauben eine standardisierte Beurteilung der Fertilität des Mannes.

Laut Eimers et al. (1994) finden sich jedoch nur 6 unabhängige Faktoren, wenn man auf der Basis bestimmter Routineparameter die Prognose für eine Schwangerschaft bei ungewollt kinderlosen Paaren stellen will:

- Alter der Partnerin
- Dauer des Kinderwunsches
- primäre oder sekundäre Infertilität
- familiäre männliche Sterilitätsprobleme
- Anteil progressiv motiler Spermien
- Motilität der Spermien im Postkoitaltest

In diesem Zusammenhang fällt auf, dass sowohl die Spermienkonzentration als auch andere männliche Parameter keine Prognosefaktoren darstellen. Dieser Sachverhalt erklärt sich einerseits aus der relativ hohen Korrelation der klassischen Ejakulatparameter untereinander. Das heißt, wenn sich eine gute progressive Motilität der Spermien findet, ist meistens auch mit einer ausreichenden Spermienzahl und regelrechten Spermienform zu rechnen. Andererseits ist eine Unterscheidung zwischen späterem Therapieerfolg und -misserfolg aufgrund der Ejakulatparameter bis zu einem überraschend niedrigen Bereich nicht möglich (Comhaire et al., 1987; Michelmann, 1995). Auch die WHO beschreibt in ihrem

Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien Zervikalschleim-Interaktion die enormen Schwankungen der Spermienkonzentrationen in Ejakulatproben eines Mannes, die alle 2 Wochen in einem Zeitraum von 120 Wochen gewonnen wurden. Während dieser Zeit nahm die Testperson keine Medikamente und war fieberfrei. Die Spermienkonzentrationen schwankten zwischen 0 und $170 \times 10^6/\text{ml}$ Ejakulat.

Die Beurteilung der andrologischen Fertilität erfolgte in vorliegendem Protokoll auf Grund des prozentualen Anteils gut motiler Spermien, wie von der WHO vorgegeben, sowie der Höhe der Spermienkonzentration.

Tabelle 1 (siehe unten) zeigt Werte für konventionelle Ejakulatparameter laut WHO (1999) sowie Oligoasthenoteratozoospermie (OAT)-Syndrome Grad I-III. Angegeben sind hier die „Mittelwerte“ verschiedener Definitionen laut Popovici und Würfel(2006). Die WHO macht für die Einteilung der OAT-Syndrome keine klaren Vorgaben. Nach Popovici und Würfel ist ab einem OAT-Syndrom Grad II die Überweisung an ein reproduktionsmedizinisches Zentrum zur Insemination, IVF (In-Vitro-Fertilisation) oder ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion) notwendig.

	Anzahl	Motilität (a + b)	Fehlformrate
Normospermiogramm (fruchtbar)	> 20 Mio./ml	> 50%	< 50%
OAT-Syndrom Grad I (leicht eingeschränkt)	15-20 Mio./ml	30-50%	50–70%
OAT-Syndrom Grad II (stark eingeschränkt)	5-15 Mio./ml	10-30%	70–90%
OAT-Syndrom Grad III (massiv eingeschränkt)	< 5 Mio./ml	< 10%	> 90%

Tabelle 1: Werte zur Definition eines normalen Spermigramms und der OAT-Syndrome Grad I-III Mittelwerte laut Popovici und Würfel (2006); Morphologie nach Kiechle, 2006

Nomenklatur andrologischer Befunde (laut WHO- Laborhandbuch, 1999):

Normozoospermie	normaler Ejakulatbefund
Oligozoospermie	Verringerung der Spermienkonzentration
Asthenozoospermie	Verringerung der Spermienmotilität
Teratozoospermie	Reduktion normal geformter Spermien
Oligoasthenoteratozoospermie (OAT)	Kombination der vorausgegangenen Störungen
Azoospermie	keine Spermien im Ejakulat
Aspermie	kein Ejakulat

Tabelle 2: Definition andrologischer Befunde laut WHO-Manual 1999

Laut WHO muss berücksichtigt werden, dass die Nomenklatur nur einige Ejakulatparameter beschreibt und kein kausaler Zusammenhang impliziert wird.

2.3 Ovarielle Stimulation und Ovulationsinduktion

2.3.1 Indikationen

Für eine ovarielle Stimulationsbehandlung gibt es 4 Hauptindikationen:

- Behandlung einer ovariellen Dysfunktion WHO Grad I und II
- Zyklusoptimierung bei Patientinnen mit endokrinologisch normaler Ovarialfunktion und ungeklärter Sterilität
- Zyklusoptimierung im Zusammenhang mit einer geplanten intrauterinen Insemination
- Durchführung einer kontrollierten Überstimulation im Rahmen der In-vitro-Fertilisation

2.3.2 Voraussetzungen

Vor dem Beginn einer ovariellen Stimulation mussten eine genaue endokrinologische Abklärung der Ovarialfunktion sowie eine andrologische Basisuntersuchung mit Spermogramm erfolgt sein.

2.3.3 Stimulation mit Follikelstimulierendem Hormon

Die Entwicklung der hormonellen Stimulationstherapie ist durch gentechnisch hergestelltes rekombinantes FSH und LH gekennzeichnet. Laut Daya et al. (2007) ergab die ovarielle Stimulation in assistierter Reproduktion mit rekombinantem FSH zudem einen statistisch signifikanten Anstieg der klinischen Schwangerschaftsraten im Vergleich zu urinem FSH.

Voraussetzung für eine Stimulationsbehandlung ist immer die Beseitigung der Störfaktoren für die Ovarfunktion, d.h. eine Hyperprolaktinämie, eine Schilddrüsendysfunktion und andere Fehlfunktionen müssen zunächst korrigiert werden. Bei Übergewicht sollte vorab eine Gewichtsreduktion von wenigstens 5-10% des Körpergewichts stattfinden. Übergewicht stellt sowohl einen Risikofaktor für das Auftreten von Frühaborten als auch habituellen Fehlgeburten dar (Lashen et al., 2004). Eine Gewichtsoptimierung ist ein wichtiger Baustein bei der Behandlung von Patientinnen mit Sterilitätsproblematik. Außerdem wird eine Nikotinabstinenz beider Partner angestrebt. Darüber hinaus wird im Rahmen der Sterilitätsbehandlung vor Beginn einer zeit- und kostenintensiven Stimulationsbehandlung mit FSH eine tubare Sterilität durch Laparoskopie mit Chromopertubation oder eine Hysterosalpingokontrastsonographie ausgeschlossen.

Das primäre Therapieziel bei Frauen mit ovarieller Dysfunktion besteht in der Entwicklung von 1 bis maximal 2 reifen Leitfollikeln nach low dose FSH-Stimulation, um nach Ovulationsauslösung eine intrauterine Insemination durchzuführen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie erhielten die Patientinnen rekombinantes FSH (Puregon, Organon, Deutschland).

2.4 Fragestellungen

- Bei 5% aller Paare mit Kinderwunsch findet sich ein erhöhtes Risiko für rezidivierende Spontanaborte (RSA). Bei fast 50% dieser Patientinnen mit wiederholten Spontanaborten kann keine Ursache gefunden werden (Bohlmann et al., 2007). Es wurde eine Pilotstudie unter Nutzung der low dose FSH-Stimulation durchgeführt, mit dem Ziel, eine optimierte Follikulogenese mit nachfolgend höherer Geburtenrate zu erreichen.
- Die intrauterine Insemination (IUI) ermöglicht die Anreicherung motiler Spermatozoen im Cavum uteri, weshalb dieses Verfahren besonders bei andrologischer Subfertilität propagiert wird. Es erfolgte die Untersuchung der Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination im Vergleich zu Spontanverkehr in low dose FSH-stimulierten Zyklen.
- Progesteron transformiert das Endometrium und ist wesentlich für die endometriale Rezeptivität verantwortlich. Zusätzlich reflektiert die mittluteale Serum-Progesteron-Konzentration die Gelbkörperfunktion und damit indirekt die Reife des ovulierten Follikels. Der Effekt der mittlutealen Progesteron-Konzentration nach low dose FSH-Stimulation auf das Eintreten und den Verlauf einer nachfolgenden Schwangerschaft wurde eruiert.

3 Patientinnenkollektiv und Methoden

3.1 Patientinnenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 119 Patientinnen erfasst, die sich in den Jahren 2003 bis 2006 in der Kinderwunschsprechstunde vorstellten. Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die in dieser Zeit eine low dose FSH-Stimulation erhielten und nach Ovulationsauslösung mit rekombinantem HCG (Ovitrelle, Serono, Deutschland) entweder zum Spontanverkehr angehalten wurden oder eine intrauterine Insemination erhielten. Insgesamt lagen 256 Zyklen von 119 Patientinnen vor. Alle Zyklen wurden einheitlich nach einem zuvor erstellten Datenerfassungsbogen ausgewertet. Dieser enthielt folgende Daten: Identifikationsnummer der Patientin, Alter der Patientin zum Stimulationszeitpunkt und eine eindeutige Zuordnung zu einer der folgenden 6 Indikationsgruppen:

- Patientinnen mit PCO-Syndrom,
- Patientinnen mit RSA,
- Patientinnen mit einer Follikulogenesestörung sonstiger Genese,
- Patientinnen mit Vorliegen einer idiopathischen Sterilität,
- Patientinnen, deren Partner ein pathologisches Spermogramm aufwies,
- Ursache der Sterilität sowohl auf der Seite der Frau als auch bei ihrem Partner zu finden.

Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob nach Ovulationsauslösung Spontanverkehr stattgefunden hatte oder eine intrauterine Insemination durchgeführt wurde. Ebenso wurden die Gesamtdosis und die Dauer der Medikation sowie der Auslösetag festgehalten. Weitere Parameter waren die Endometriumshöhe, die Follikelanzahl, die Follikelgröße sowie die Bestimmung des Estradiols zum Zeitpunkt der Ovulationsauslösung. Zusätzlich wurde der Wert der am 7. postovulatorisch gemessenen Serum-Progesteron-Konzentration notiert. Besonderes Augenmerk galt dem Eintreten einer Schwangerschaft sowie dem weiteren Schwangerschaftsverlauf, d.h. ob es zur Geburt eines lebensfähigen Kindes kam.

Ein weiterer näher beleuchteter Aspekt war die genaue Analyse des Ejakulats unter Beachtung der Referenzwerte laut WHO-Manual 1999.

3.2 Methoden

3.2.1 Sterilitätsabklärung

Die Sterilitätsabklärung fand unter Berücksichtigung der Leitlinie zur Abklärung des unerfüllten Kinderwunsches der OEGGG (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) statt.

- Anamneseerhebung und Beratung:

Zunächst erfolgte im Kinderwunschzentrum ein ausführliches Anamnesegespräch, das folgende Punkte beinhaltete:

1. Dauer des Kinderwunsches, als laut Thaler (2006) wichtigste Orientierungsgröße
2. Alter der Patientin und ihres Partners
3. Schwangerschaftsanamnese: sie gibt Aufschluss über primäre und sekundäre Sterilität, sowie auch über mögliche Sterilitätsursachen
4. Zyklus- und Menstruationsanamnese (Menstruationsbeschwerden)
5. Vorerkrankungen und bestehende Erkrankungen
6. exakte Medikamentenanamnese, sowie Fragen zum Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum
7. Fragen nach Voroperationen und Vorbehandlungen bzw. Untersuchungen im Hinblick auf die Sterilität
8. Sexualanamnese
9. Familienanamnese
10. soziales Umfeld, berufliche Belastung
11. vor Beginn jeder diagnostischen und therapeutischen Intervention: ausführliches, aufklärendes Gespräch über Chancen, Risiken, Kosten und Alternativen einer Sterilitätsbehandlung

- gynäkologische Untersuchung:

An die Erhebung der Anamnese schloss sich die gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung und bimanueller Palpation an:

1. Erfassung evtl. Fehlbildungen des Genitale
2. Abstrichuntersuchungen: mikroskopische Untersuchung des Vaginalsekrets, PAP (Papanicolaou-Abstrich), Chlamydien-Abstrich
3. Vaginaler Ultraschall
4. Brustuntersuchung
5. Erhebung wichtiger klinischer Befunde wie Hirsutismus, Adipositas, Striae, Struma oder Haarausfall (Thaler in Strowitzki, 1996)

- Zyklusmonitoring zum Ovulationsnachweis und hormonelle Basisdiagnostik:

Das Zyklusgeschehen wurde sonographisch beobachtet. Für das Zyklusmonitoring ist beim idealen 28-tägigen Zyklus eine einmalige sonographische Untersuchung zwischen dem 10. und 12. Tag mit Ausmessen des dominanten Follikels und des Endometriums ausreichend. Zur Überprüfung der Qualität der Ovulation wird die Sonographie in der Lutealphase ergänzt (Thaler in Strowitzki, 1996).

Laut OEGGG wird die Erstellung eines gezielten Hormonstatus zwischen 2. und 5. Zyklustag empfohlen. Aus ökonomischen Überlegungen erfolgt bei dieser Screeninguntersuchung die Bestimmung folgender Hormone: Follikelstimulierendes Hormon, Prolaktin, Thyreoidea stimulierendes Hormon, LH/FSH-Ratio, Östrogen.

- Diagnostik der Endometriose:

Leitsymptome der Endometriose sind das Vorliegen einer primären oder auch sekundären Dysmenorrhö und die Sterilität. Zur exakten Diagnosestellung ist die laparoskopische Abklärung unvermeidlich, da der klassische bimanuelle Palpationsbefund bei 60% der Endometriosepatientinnen unauffällig ist (Thaler in Strowitzki, 1996).

- Diagnostik der Tubenfunktion:

Bei etwa einem Drittel der Frauen ist die Sterilität tubarer Ursache (Thaler in Strowitzki, 1996). Im Rahmen unserer Sterilitätsabklärung stellten wir die

Tubendurchgängigkeit mit Hilfe der Hysterosalpingokontrastsonographie dar: durch das sonographische Kontrastmedium Echovist wird ein positiver Ultraschallkontrast erzielt. Standarduntersuchung zur Feststellung der Tubendurchgängigkeit ist darüber hinaus die Laparoskopie mit Chromopertubation.

- Andrologische Diagnostik:
 1. wichtige anamnestische Angaben bei männlichen Infertilitätspatienten nach Thaler in Strowitzki (1996):
 - Hodenhochstand als Kind
 - Leistenbruchoperationen
 - Mumpsorchitis
 - sexuell übertragbare Erkrankungen
 - Dauer des Kinderwunsches
 - bisher durchgeführte Maßnahmen
 - Libidomangel, Impotentia coeundi
 - Beruf
 - Nikotin- und Alkoholkonsum
 - Medikamenteneinnahme
 - Grunderkrankungen
 2. Klinische Untersuchung: Beurteilung des Habitus und des Behaarungstyps, Palpation der Hoden und Nebenhoden, Varikozelendiagnostik, Palpation der Prostata
 3. Bakteriologische Ejakulatkultur
 4. Spermogramm (näheres siehe Abschnitt: Theoretische Grundlagen: andrologische Aspekte der Sterilität)

3.2.2 Abklärung bei RSA-Problematik

Laut der Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanaborts sind folgende Untersuchungen bei Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten sinnvoll (DGGG, 2006):

- genetische Beratung des Ehepaares und Chromosomenanalyse beider Partner, Karyotypisierung des Abortmaterials zum Ausschluss genetischer Ursachen
- Hysteroskopie: Diagnostik und ggf. Therapie angeborener und erworbener Uterusveränderungen
- Thrombophilie-Screening (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation, Protein-C und -S, Antithrombin, PAI (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor)-Polymorphismus: höhere Prävalenz hereditärer Thrombophilie bei RSA-Patientinnen
- Screening auf Antiphospholipid-Antikörper: höhere Prävalenz des Antiphospholipid-Syndroms bei Patientinnen mit RSA

- Ausschluss endokriner Ursachen:

Als endokrine Abortursachen sind Hyper- und insbesondere Hypothyreosen sowie das PCO-Syndrom zu nennen. Die Reduzierung der Aborthäufigkeit durch die Behandlung einer Hypothyreose von 71,4% auf 9,5% (Abalovich et al., 2002) unterstreicht deren Relevanz bei der Entstehung wiederholter Spontanaborte.

Auch das metabolische Syndrom bzw. das PCO-Syndrom sind mit einer erhöhten Abortrate assoziiert. Der Effekt einer Behandlung des PCO-Syndroms mittels laparoskopischen Ovarien-Drilling ist nicht eindeutig (Pirwany et al., 2003). Dagegen scheint Metformin die Aborthäufigkeit effektiv zu senken (Jakubowicz et al., 2002). Dieser Wirkstoff kann – unter strengster Indikationsstellung – auch in der Schwangerschaft nach entsprechender Aufklärung über die rein retrospektive Datenlage eingesetzt werden (Off-Label-Use). Die Beziehung zwischen Progesteron-Konzentration, β -HCG-Konzentration und RSA ist nicht signifikant. Dennoch ist Progesteron ein Marker für eine gute und ausreichende β -HCG-Produktion. Drei kontrollierte Studien haben einen kleinen – aber günstigen – Effekt der Progesteron-Applikation bei Frauen mit RSA gefunden (Daya et al., 1989; Oates-Whitehead et al., 2004).

- Ausschluss aszendierender Infektionen (Mikrobiologie der Zervix, insbesondere Chlamydien und Ureaplasmen)
- Falls alle Abklärungen negativ sind, sollte die Untersuchung der alloimmunologischen Faktoren durchgeführt werden.

3.2.3 Indikation zur low dose FSH-Stimulation bei Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten

Mit dem Ziel eine optimierte Follikulogenese mit nachfolgend höherer Geburtenrate zu erreichen, wurde bei 17 Patientinnen, bei denen nach intensivster Diagnostik und Ausschluss der einzelnen ätiologischen Aspekte keine Ursache für ihre wiederholten Spontanaborte gefunden werden konnte, eine Pilotstudie unter Nutzung der low dose FSH-Stimulation durchgeführt. Li et al. beschrieben 2002 in Fertility and Sterility eine Verringerung der Abortrate bei einer histologisch nachgewiesenen Lutealphaseninsuffizienz durch eine Gonadotropinstimulation.

3.2.4 Durchführung der low dose FSH-Stimulation

Eine detaillierte endokrine Abklärung der Ovarialfunktion vorausgesetzt, wurde nach sonographischem Ausschluss von Ovarialzysten und der Überprüfung auf suffizient abgeblutetes Endometrium am 3. Zyklustag mit der low dose FSH-Stimulation begonnen. Hierfür wurde zunächst bis einschließlich Zyklustag 7 täglich 50 IU rekombinantes FSH (Puregon, Organon, Deutschland) subkutan injiziert.

Zwischen dem 6. und 8. Zyklustag fand die erste Kontrolle des Stimulationseffektes durch eine vaginale Sonographie statt. Mit ihrer Hilfe wurden die Follikelgröße sowie die Endometriumshöhe festgestellt. Zugleich wurden das LH, das Estradiol und das Progesteron im Serum bestimmt. Abhängig vom Befund fanden in 1- bis 3-tägigen Abständen Verlaufskontrollen statt.

Unter diesem vaginalsonographischen und laborchemischen Monitoring erfolgte dann bei einem oder maximal zwei reifen Follikeln, d.h. bei Follikeln mit einem Durchmesser von mindestens 18 mm und einem Estradiolspiegel von wenigstens

250 pg/ml pro reifem Leitfollikel, die Ovulationsauslösung mit 5000IE rekombinatem HCG (Ovitrelle, Serono, Deutschland oder Predalon, Organon, Deutschland).

Bei ausgebliebenem oder noch völlig unzureichendem Stimulationseffekt erfolgte eine Erhöhung der FSH-Dosis auf 75 IU. Mit der Ovulation ist 36-42 Stunden nach der HCG-Gabe zu rechnen.

An Tag 7 nach sonographischem Ovulationsnachweis wurde die Lutealphase durch Bestimmung der Progesteron- und Estradiolwerte kontrolliert.

Die Paare wurden nach der Ovulationsauslösung zum Spontanverkehr angehalten oder es erfolgte eine intrauterine Insemination.

3.2.5. Erstellen eines Spermogramms

- Die Spermagewinnung fand nach einer sexuellen Karenzzeit von 48 Stunden bis höchstens 7 Tagen statt. Die Probe wurde durch Masturbation in einen mit dem Namen des Patienten beschrifteten sterilen 100 ml Becher (Fa. Greiner bio one) gewonnen, der davor mit einem äquilibrierten und auf 37°C vorgewärmten Medium (Hams F10) ausgespült wurde.
- Nach Abgabe der Spermaprobe wurden das Datum und die Uhrzeit der Gewinnung notiert und das Ejakulat bei 37°C ca. 20 min verflüssigt.
- Nach der Verflüssigung der Samenprobe erfolgte die Beurteilung. Dafür wurde ein Tropfen des Ejakulats mit Hilfe einer Eppendorfpipette und steriler Spitze auf einen Objektträger pipettiert und mit einem Deckglas abgedeckt. Im Folgenden wurden nun das Volumen, das Aussehen, die Konsistenz, die Motilität sowie das Vorhandensein von Rundzellen, Bakterien, Agglutinaten und Aggregaten bei 40-facher mikroskopischer Vergrößerung beurteilt. Dabei wurde die Motilität prozentual in Bezug auf folgende Eigenschaften beurteilt:
 - schnelle progressive Beweglichkeit
 - langsame progressive Beweglichkeit
 - nicht progressive Beweglichkeit
 - immotile Spermien

Die Leukozyten wurden mit einem Teststreifen (Combur Test) nachgewiesen.

- Die Spermienkonzentration wurde mit Hilfe der Zählkammer (Neubauer) ermittelt. Dafür gab man 50 μl Nativsperma und 950 μl destilliertes Wasser in ein 5 ml Rundbodenröhrchen und durchmischte die Probe mit Hilfe eines Vortex- Geräts.

Im Folgenden wurden die Spermien unbeweglich und konnten gezählt werden. Mit ca. 10 μl der verdünnten Spermaprobe bespickte man die dafür vorbereitete Neubauer Zählkammer.

Nach 5 min zählte man die abgesetzten Spermien. Dabei wurden nur morphologisch ausgereifte Spermien gezählt. In der Mitte des Rasters der Neubauer-Zählkammer befanden sich 16 große Quadrate, die wiederum jeweils in 16 kleine Quadrate unterteilt waren. Ausgezählt wurde das gesamte Raster. Samenzellen, die auf den Begrenzungslinien lagen, wurden nur dann mitgezählt, wenn sie auf der oberen oder linken Begrenzungslinie lagen.

Die ermittelte Spermienkonzentration wurde mit dem Umrechnungsfaktor (312.000) multipliziert und ergab somit die Anzahl der Spermien in der Ejakulatprobe in Millionen/ml.

- Die Untersuchung der Spermienmorphologie erfolgte mit Hilfe von Testsimplets. Ein morphologisches Präparat wurde angefertigt, indem man 10 μl des Nativejakulates auf einen gebrauchsfertigen farbbeschichteten Objektträger pipettierte und mit einem Deckglas bedeckte. Nach einer Inkubationszeit von 1 – 2 Stunden bei Raumtemperatur erfolgte die Beurteilung. Dabei wurde der prozentuale Anteil der Spermien die keinen Defekt aufweisen (normale Zellen) sowie der prozentuale Anteil der Spermien mit Defekten (pathologische Zellen) eruiert.

3.2.6 Intrauterine Insemination

3.2.6.1 Voraussetzungen

Bei Verkehr mit einem fertilen männlichen Partner kann davon ausgegangen werden, dass wenigstens 120-180 Mio. Spermien im Scheidengewölbe deponiert werden. Von diesen gelangen allerdings nur ca. 100-300 Spermien in die Eileiter. Durch diese hohe Verlustrate ist zu erwarten, dass bei einem eingeschränkten Spermogramm nur vereinzelte Spermien den Weg in die Tuben finden (Graf, 2004).

3.2.6.2 Indikationen

Die intrauterine Insemination stellt aufgrund ihrer einfachen und wenig belastenden Durchführbarkeit das am häufigsten angewandte Verfahren reproduktionsmedizinischer Techniken dar. Ihre Hauptindikation ist die andrologisch bedingte Subfertilität (Thaler in Strowitzki, 1996). Die „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung“ unterscheiden als medizinische Indikationen zur Durchführung der intrazervikalen, intrauterinen oder intratubaren Insemination im Spontanzyklus sowohl nach Auslösung der Ovulation durch HCG-Gabe, als auch nach Stimulation mit Antiöstrogenen zwischen:

- somatischen Ursachen (zum Beispiel Impotentia coeundi, retrograde Ejakulation, Hypospadie, Zervikalkanalstenose, Dyspareunie),
- gestörter Spermatozoen-Mukus-Interaktion,
- Subfertilität des Mannes,
- immunologisch bedingter Sterilität.

Als medizinische Indikationen für die intrazervikale, intrauterine und intratubare Insemination nach hormoneller Stimulation mit Gonadotropinen gelten:

- Subfertilität des Mannes,
- immunologisch bedingte Sterilität.

Die Sterilitätsbehandlung wurde exakt nach diesen Richtlinien durchgeführt.

3.2.6.3 Methodik der intrauterinen Insemination

Der Katheter wird ins Cavum uteri eingeführt und 300 µl Inseminationsvolumen langsam eingebracht (nach Thaler in Strowitzki, 1996) (siehe Abbildung 3).

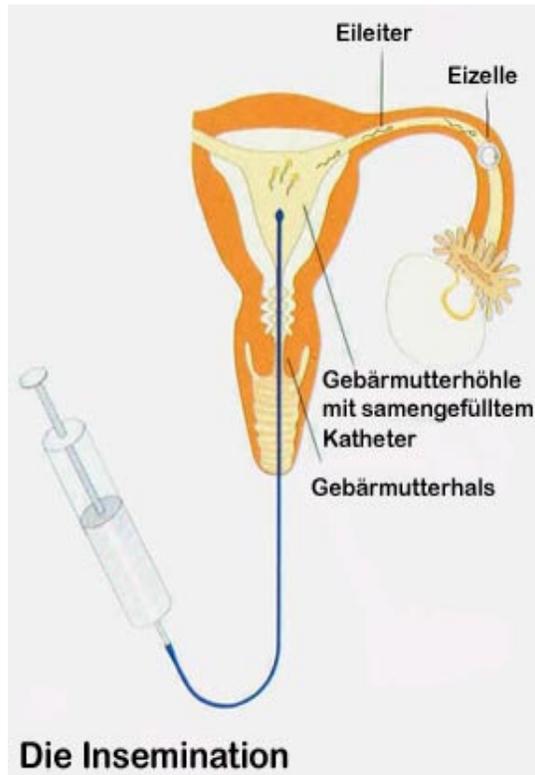


Abbildung 3: Die intrauterine Insemination ermöglicht die Anreicherung motiler Spermatozoen im Cavum uteri (www.frauenklinik-salzburg.at)

3.2.6.4 Spermaaufbereitung

Die Aufbereitung des Spermias für die Insemination erfolgte durch Zentrifugieren über einen Dichtegradienten (Sil Selekt Plus: Lösung 1 Lower Layer und Lösung 2 Upper Layer). In ein 15 ml konisches Röhrchen (Falcon Nr. 352095) pipettierte man erst 2 ml der Lösung 1, die dann vorsichtig mit 2 ml der Lösung 2 überschichtet wurden. Je nach Qualität des Spermias pipettierte man vorsichtig 2-3 ml Nativsperma über den Dichtegradienten und zentrifugiert 20 min bei 1500 U/min.

Die Zentrifugation diente dem Zurückhalten von Seminalplasma, der zellulären Elemente und der morphologisch abnormen Spermien im Dichtegradienten. Daher enthielt der Unterstand vorwiegend progressiv motile Spermien. Das Spermienpellet wurde vorsichtig mit einer sterilen 1 ml Pipette abpipettiert und in ein steriles 5 ml Rundbodenröhrchen mit 300 µl Universal IVF Medium überführt. Danach erfolgte die, wie bereits unter 3.2.5 beschriebene erneute Zählung und Beurteilung der Spermien.

3.2.6.5 Rechtliche Rahmenbedingungen

Unverheiratete Paare benötigen vor der Durchführung einer Insemination eine notariell beglaubigte, von beiden unterzeichnete Erklärung als Einverständniserklärung zur Durchführung dieser therapeutischen Maßnahme.

3.3 Statistik

Sämtliche Daten wurden retrospektiv erhoben und in einer Exel-Datenbank (Microsoft Exel Windows XP) zusammengeführt.

Zur Erhebung der Schwangerschaftsraten wurde in erster Linie die deskriptive Statistik angewandt. Es erfolgte die Bestimmung von Häufigkeiten und die Verwendung von Kreuztabellen. Dabei wurde der jeweils erste low dose FSH-Zyklus der Patientinnen in die Datenanalyse mit einbezogen. Nach der demographischen Datenerhebung erfolgte die deskriptive Beschreibung der Daten. Zum Datenvergleich wurde der Mann-Whitney-U- Test herangezogen. Zusätzlich wurde als weiterer nicht parametrischer Test der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Die Durchführung erfolgte mit dem „Statistik-Paket für Social Sciences“ (SPSS Version 14.0 für Windows).

Für das Signifikanzniveau wurden 5% ($p\text{-Wert} \leq 0,05$) für signifikante Unterschiede gewählt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten und Schwangerschaftsdaten

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse erfolgte nach Ausschluss einer tubaren Sterilität durch Laparoskopie mit Chromopertubation oder Hysterosalpingokontrastsonographie zunächst die eindeutige Zuordnung der 119 Patientinnen zu einer der nachfolgend aufgeführten Gruppen (siehe Tabelle 3). Dabei galten die in Kapitel 2.1 bereits beschriebenen Einschlusskriterien.

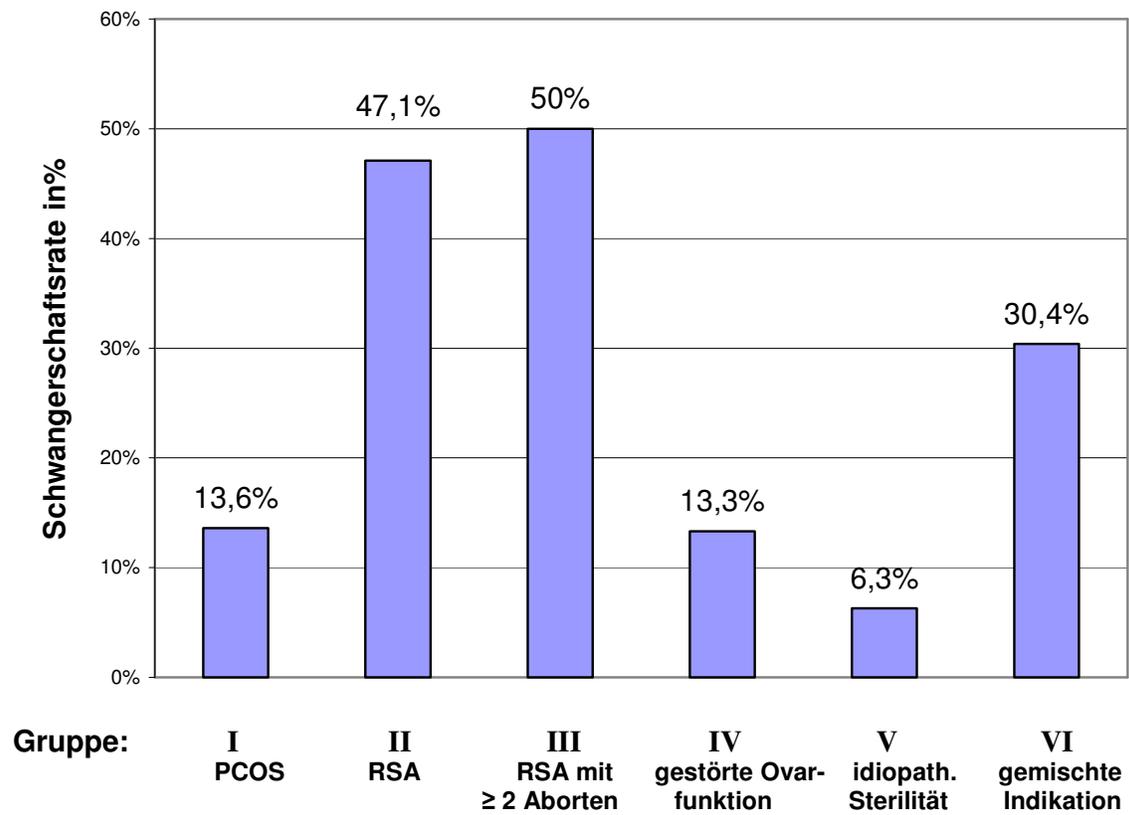
Gruppe	Häufigkeit	Prozent	
I	PCO- Syndrom	22 Pat.	18,5%
II	RSA (≥ 3 Aborte)	17 Pat.	14,3%
III	Pat. mit 2 Spontanaborten	5 Pat.	4,2%
IV	gestörte Ovarialfunktion	15 Pat.	12,6%
V	idiopathische Sterilität	32 Pat.	26,9%
VI	gemischte Indikation (Mann + Frau)	23 Pat.	19,3%
VII	pathologisches Spermogramm	5 Pat.	4,2%

Tabelle 3: Gruppen, denen die Patientinnen zugeordnet wurden

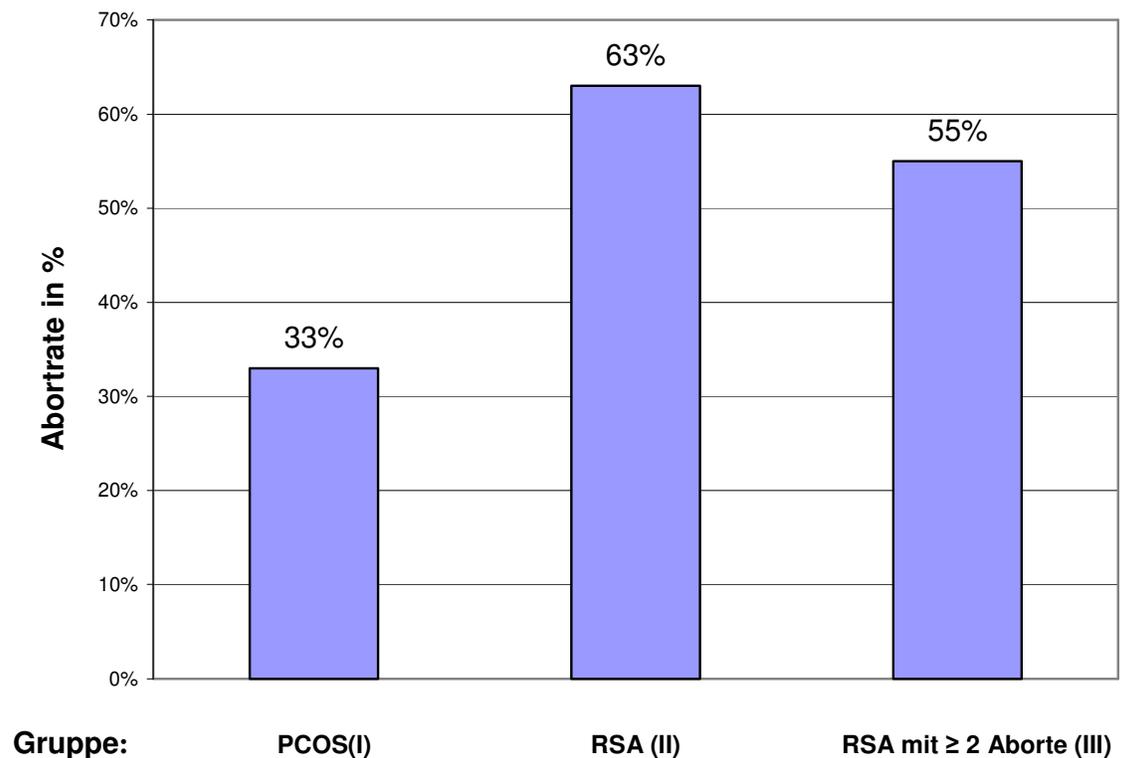
Zunächst interessierten die **Schwangerschaftsraten in %** innerhalb der einzelnen Gruppen (siehe Graphik 1).

In der Gruppe der 5 Patientinnen, deren Männer ein pathologisches Spermogramm aufwiesen, trat keine einzige Schwangerschaft ein. Allerdings wiesen die Spermogramme auch Werte auf, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit für eine Infertilität des Mannes sprechen. Nur auf besonderen Wunsch der Paare wurde dennoch zunächst eine low dose FSH-Stimulation durchgeführt und anschließend periovulatorisch eine intrauterine Insemination durchgeführt.

Ergebnisse



Graphik 1: Schwangerschaftsrate nach low-dose FSH-Stimulation in den einzelnen Gruppen



Graphik 2: Abortraten in % folgender Gruppen: PCOS, RSA, RSA mit ≥ 2 Aborte

Graphik 2 zeigt die Abortraten der Patientinnen mit PCO-Syndrom und derjenigen mit rezidivierenden Spontanaborten. Die dritte Säule stellt die gesamte Abortrate der Patientinnen sowohl mit 2 als auch 3 und mehr Aborten dar.

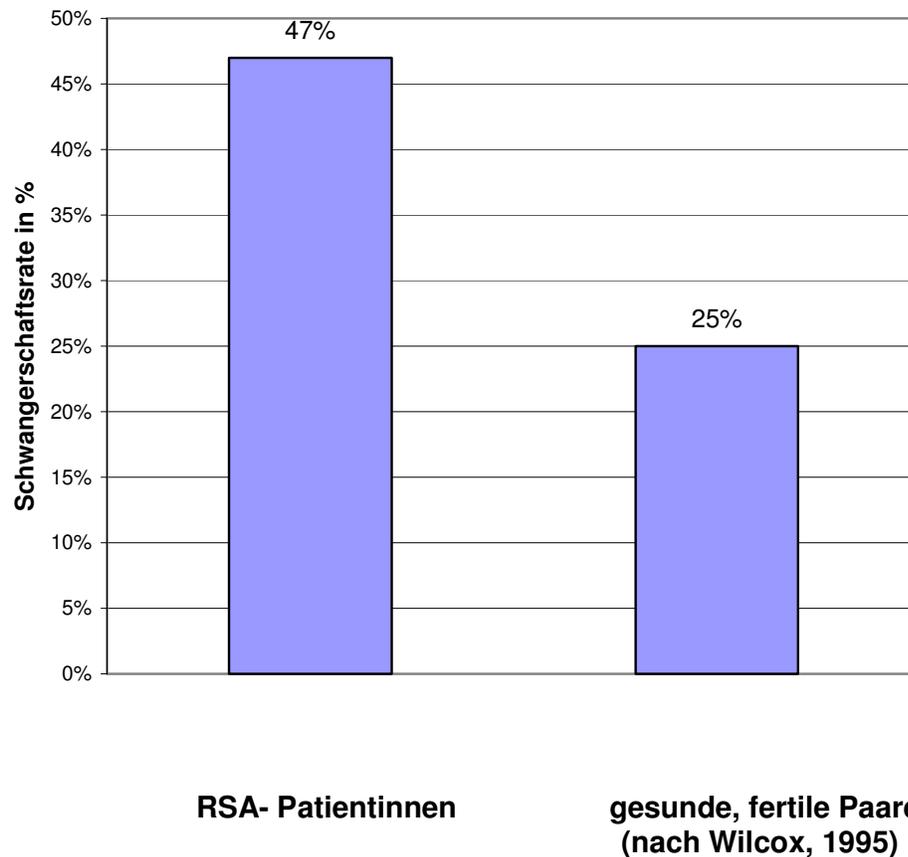
In der Gruppe der Patientinnen mit Vorliegen einer gestörten Ovarialfunktion traten bei 2 der 15 Patientinnen Schwangerschaften ein, wobei beide Patientinnen eine unauffällige Schwangerschaft durchliefen und gesunde Kinder zur Welt brachten. Die Gruppe, in der die Indikation zur low dose FSH-Stimulation sowohl auf der Seite der Frau als auch des Mannes zu finden war, verzeichnete eine Schwangerschaftsrate von 30,4% (7 Schwangerschaften) und eine Geburtenrate von 100%. Bei den Patientinnen mit idiopathischer Sterilität trat, wie oben bereits erwähnt, nur in 6,3% der Fälle eine Schwangerschaft ein (2 Schwangerschaften in 32 Zyklen). Eine dieser Schwangerschaften führte zur Geburt, der Verlauf der zweiten Schwangerschaft ließ sich auf Grund des nicht Auffindens der Patientin nicht eruieren.

Insgesamt wurden 25 der 119 Frauen im ersten Zyklus schwanger, was eine Schwangerschaftsrate von 21% bedeutet. 8 dieser 25 Schwangerschaften endeten in einem Frühabort, einer der Fälle ließ sich, wie bereits erwähnt, nicht nachvollziehen. Damit ergibt sich eine Geburtenrate bezogen auf die eingetretenen Schwangerschaften von insgesamt 64%.

4.2 Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation bei RSA-Patientinnen unbekannter Genese

Mit dem Ziel eine optimierte Follikulogenese mit nachfolgend höherer Geburtenrate zu erreichen, wurde bei 17 Patientinnen, bei denen nach intensivster Diagnostik und Ausschluss der einzelnen ätiologischen Aspekte keine Ursache für ihre wiederholten Spontanaborte (definitionsgemäß mindestens 3 aufeinander folgende Aborte) gefunden werden konnte, eine Pilotstudie unter Nutzung der low dose FSH-Stimulation durchgeführt. Die Stimulation erfolgte wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben. Nach Ovulationsauslösung wurden alle Paare periovulatorisch zum Spontanverkehr angehalten.

Schwangerschaftsrate: RSA- Patientinnen und fertile Paare im Vergleich



Graphik 3: Schwangerschaftsrate der RSA- Patientinnen nach low- dose FSH-Stimulation im Vergleich mit der gesunder fertiler Paare (nach Wilcox, 1995)

Bei den 17 Patientinnen mit idiopathischen rezidivierenden Spontanaborten traten bereits im ersten Behandlungszyklus 8 Schwangerschaften ein. Diese Schwangerschaftsrate von 47% liegt deutlich über allen Vergleichsgruppen und entspricht somit fast der doppelten Schwangerschaftsrate gesunder, fertiler Paare. Diese liegt laut Wilcox (1995) bei 25% (siehe Graphik 3).

Somit finden sich bei idiopathischen RSA-Patientinnen nach low dose FSH-Stimulation auffallend hohe Schwangerschaftsraten (47%), die allerdings mit ebenfalls sehr hohen Abortraten assoziiert sind (63%).

Wie bereits erwartet, besteht tatsächlich eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate bei den RSA-Patientinnen im Vergleich zu allen übrigen

Kinderwunschpatientinnen. Die asymptotische Signifikanz in diesem Zusammenhang liegt bei 0,002.

Das heißt, dass die Schwangerschaftsrate der RSA-Patientinnen bei 47% liegt, wohingegen die Schwangerschaftsrate der übrigen Kinderwunschpatientinnen (alle übrigen Gruppen, die Gruppe der pathologischen SpermioGramme ausgeschlossen) nur bei 17,5% liegt.

Nimmt man, wie es von einigen Autoren bereits definiert wurde (Brock et al., 1990; Knudsen et al., 1991; Scott et al., 1998) die Patientinnen mit 2 Aborten nach dem 30. Lebensjahr in die Gruppe der RSA-Patientinnen mit auf, ergibt sich ein hoch signifikantes Ergebnis von $p < 0,001$.

4.3 Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation und intrauteriner Insemination bei andrologischer Subfertilität

Die intrauterine Insemination wird bei andrologischer Subfertilität angewandt, da durch sie die Anreicherung motiler Spermatozoen im Cavum uteri ermöglicht wird.

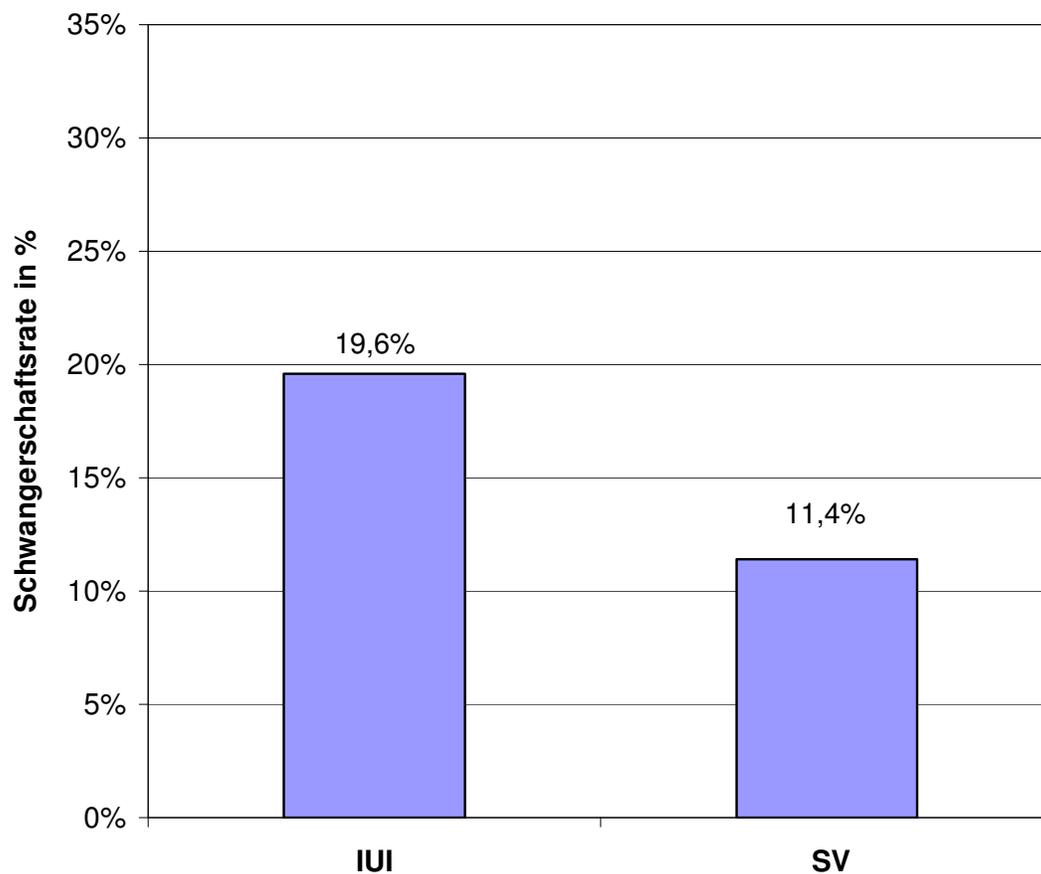
Bei 90 Paaren mit endokriner und/ oder andrologischer bzw. idiopathischer Sterilität/ Subfertilität wurden im Rahmen der Studie die Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation und intrauteriner Insemination bzw. Spontanverkehr retrospektiv ausgewertet.

Bei 46 dieser Paare fand periovulatorisch eine intrauterine Insemination statt, 44 Paaren wurde zum Spontanverkehr geraten.

Zunächst interessierte die Schwangerschaftsrate nach erfolgter intrauteriner Insemination, verglichen mit der nach Spontanverkehr bei allen analysierten Zyklen. In diese Analyse wurden folgende Gruppen mit eingeschlossen: Patientinnen mit PCOS, Patientinnen mit einer gestörten Ovarialfunktion, Patientinnen mit idiopathischer Sterilität sowie die Gruppe mit gemischter Indikation.

In der Analyse aller Zyklen (n = 90) konnten folgende Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination bzw. nach Spontanverkehr beobachtet werden:

Schwangerschaftsrate nach IUI bzw. SV: alle Zyklen im Vergleich



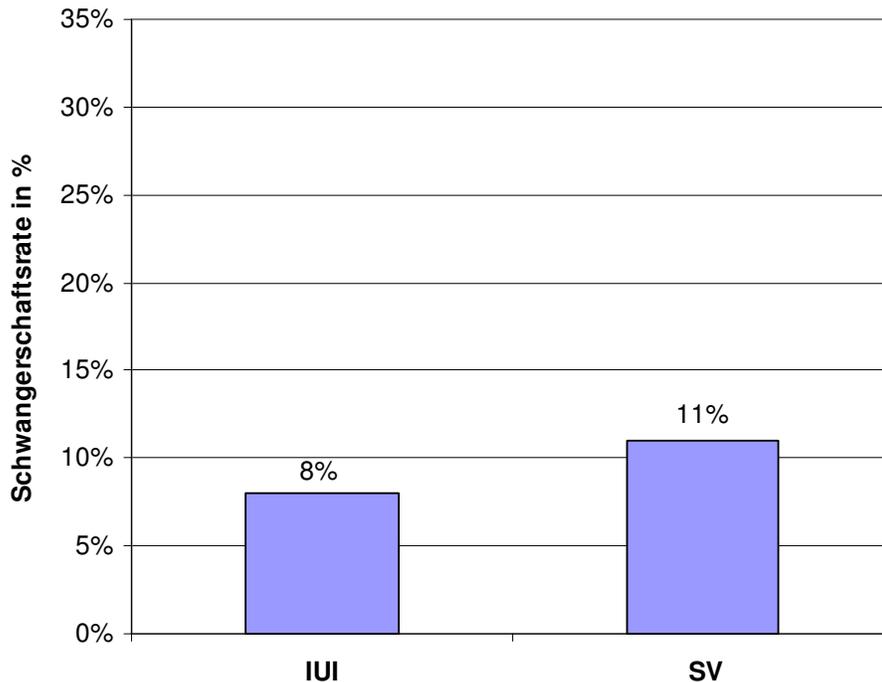
Graphik 4: Analyse aller Zyklen: Schwangerschaftsraten nach IUI (n = 46) bzw. SV (n = 44) im Vergleich

Diese Auswertung erbrachte eine deutlich höhere Schwangerschaftsrate nach intrauteriner Insemination (19,6%) als nach Spontanverkehr (11,4%) ($p= 0,286$) (Graphik 4).

In der Untergruppe der 69 Paare mit normalen Spermogrammen (laut WHO-Manual 1999) war die Schwangerschaftsrate bei den 25 Paaren mit IUI jedoch diskret geringer als in der Gruppe der 44 Paare mit Spontanverkehr. Die

Schwangerschaftsraten betragen 8% vs. 11% (siehe Graphik 5). Statistisch ergab sich keine Signifikanz.

Schwangerschaftsrate nach IUI bzw. SV bei Paaren mit Normospermiogramm



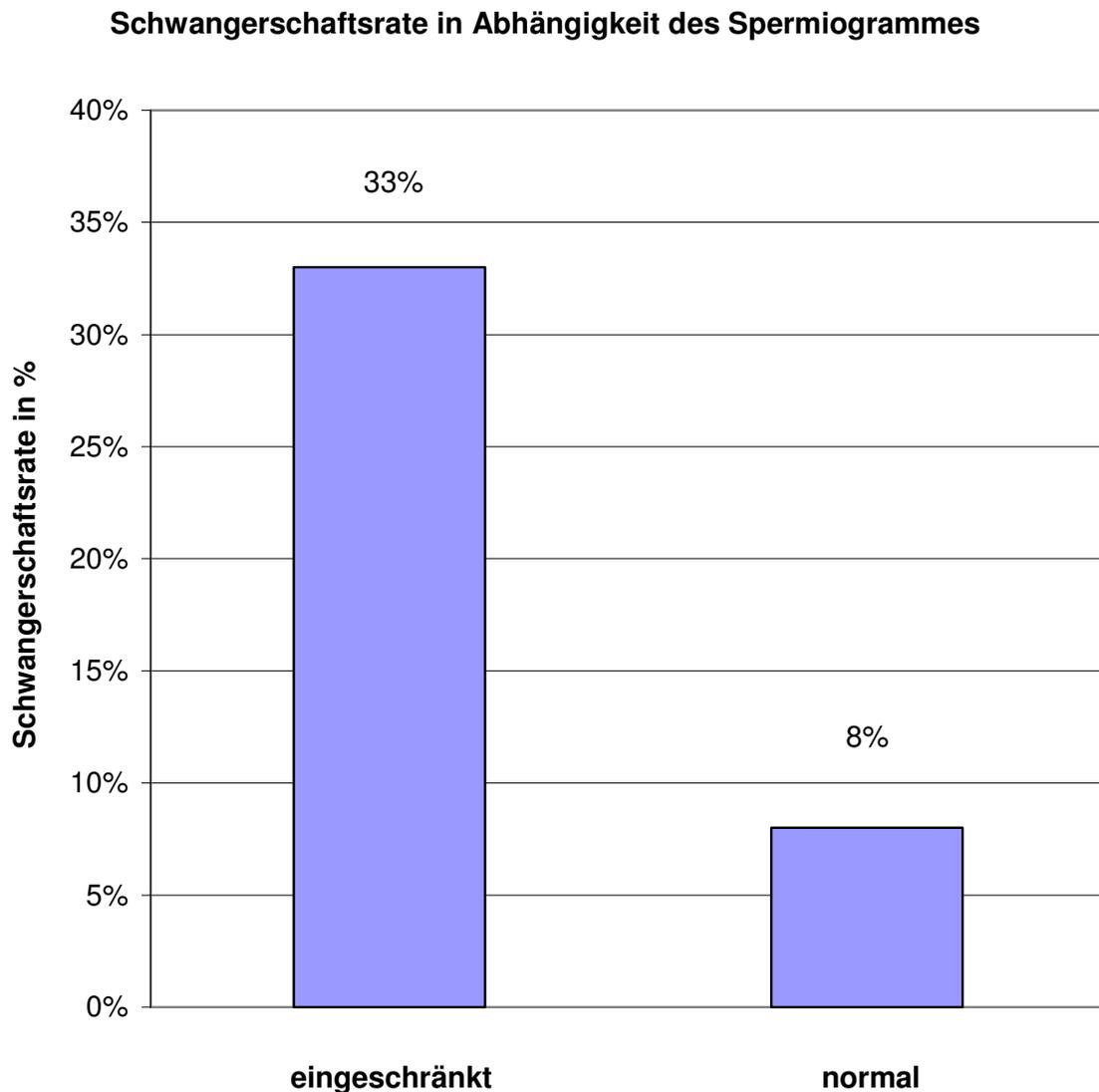
Graphik 5: Die Schwangerschaftsrate nach IUI (n= 25) bzw. SV (n=44) im Vergleich bei Paaren mit normalen Spermiogrammen

Darüber hinaus wurde die Schwangerschaftsrate nach intrauteriner Insemination (n=46) bei Paaren mit normalen Spermiogrammen (n=25) mit der bei Paaren mit eingeschränkten Spermiogrammen (n=21) verglichen.

In der Untergruppe der 21 Paare mit eingeschränkten Spermiogrammen (OAT Grad I und OAT Grad II nach Popovici und Würfel, 2006) lag die Schwangerschaftsrate nach intrauteriner Insemination bei 33% und somit wesentlich höher als in der Vergleichsgruppe der 25 Paare mit normalen Spermiogrammen nach intrauteriner Insemination. Diese lag bei 8% (siehe Graphik 6).

Die vorliegenden Daten zeigten somit beim Vorliegen pathologischer Spermiogramme einen deutlichen Vorteil der intrauterinen Insemination in

Kombination mit der low dose FSH-Stimulation. Bei normalen Spermogrammen fand sich allerdings kein Vorteil der intrauterinen Insemination.



Graphik 6: Die Schwangerschaftsrate nach IUI bei Paaren mit normalen (n=25) bzw. eingeschränkten (n= 21) Spermogrammen im Vergleich

Im Rahmen der Datenanalyse dieser 90 Zyklen war der Zusammenhang zwischen der Follikelgröße und dem Eintreten einer Schwangerschaft von besonderem Interesse. Anhand einer Kreuztabelle ließ sich erkennen, dass ausschließlich die Follikel mit einer Größe zwischen 18 und 22 mm zu einer Schwangerschaft führten. Die Schwangerschaftsrate lag dabei bei 15,5%. Sowohl bei einer Follikelgröße

kleiner 18 mm als auch größer 22 mm trat in keinem Fall eine Schwangerschaft ein. Daher sollte, wie auch im gegenwärtigen Protokoll zur Durchführung einer low dose FSH-Stimulierung angegeben, die Ovulationsauslösung bei einer Follikelgröße von 18 mm stattfinden.

Die zusätzlich erfolgte Analyse eines Zusammenhangs zwischen der Estradiol-Konzentration zum Zeitpunkt der Ovulationsauslösung und dem Eintreten einer Schwangerschaft lieferte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auch die statistische Auswertung der Gesamtdosis und Dauer der Medikation, des exakten Auslösetags sowie der Endometriumshöhe bzgl. ihres Einflusses auf das Eintreten einer Schwangerschaft erbrachte keine klinisch relevanten Ergebnisse.

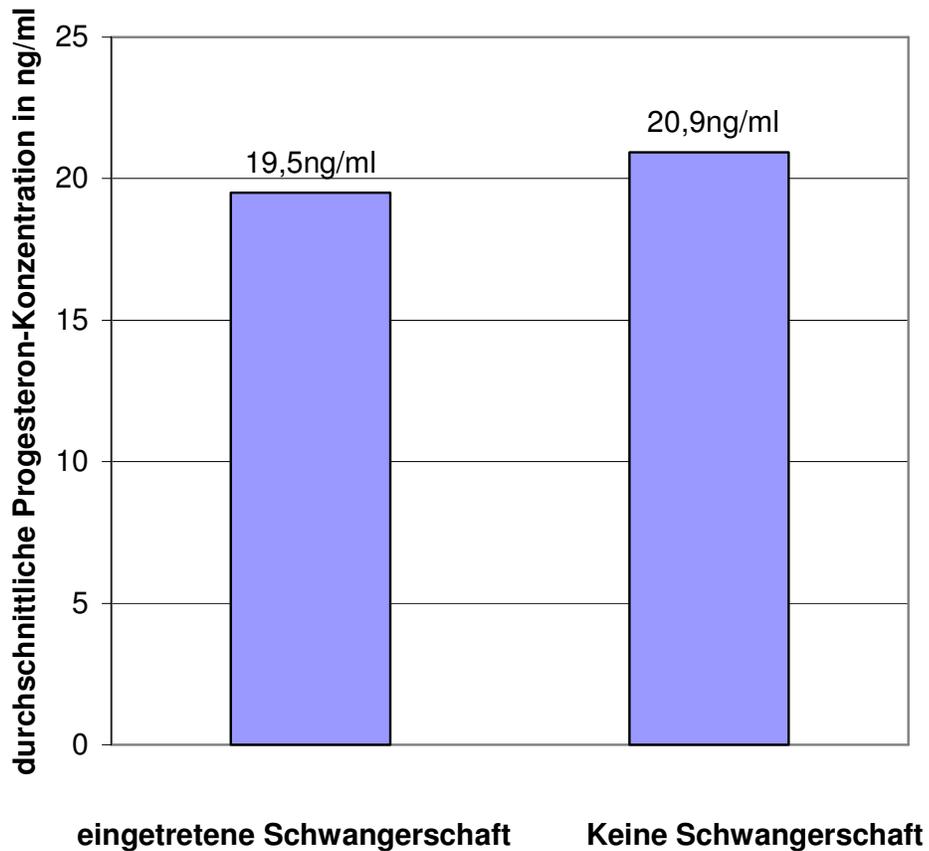
4.4 Der Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf die frühe Abortrate nach low dose FSH-stimulierten Zyklen

Das Progesteron ist wesentlich für die endometriale Rezeptivität und die sekretorische Transformation des Endometriums verantwortlich. Außerdem reflektiert die mittluteale Serum-Progesteron-Konzentration die Gelbkörperfunktion und ist somit indirekt ein Zeichen für die Reife des ovulierten Follikels. Deshalb wurde die Frage gestellt, ob die Serum-Progesteron-Konzentration einen frühen prädiktiven Wert für das Eintreten einer Schwangerschaft darstellt.

Die vorliegende Datenanalyse schloss 92 Zyklen von Paaren mit Indikation zur Kinderwunschbehandlung ein. Diese Pilotstudie sollte einen eventuellen Trend der Ergebnisse aufzeigen, um diesen ggf. in weiteren Studien näher beleuchten zu können. Es wurde bei allen Patientinnen eine low dose FSH-Stimulierung nach beschriebenem Studienprotokoll durchgeführt. Am 7. postovulatorischen Tag erfolgte die Bestimmung der Serum-Progesteron-Konzentration.

Die Datenanalyse ergab keinen Unterschied der durchschnittlichen Progesteron-Konzentration für die 15 Zyklen mit und die 77 Zyklen ohne nachfolgende Schwangerschaft. Die Mittelwerte waren mit 19,5 ng/ml und 20,92 ng/ml fast identisch ($p=0,676$) (siehe Graphik 7).

Durchschnittliche Progesteronkonzentration mit und ohne nachfolgende Schwangerschaft



Graphik 7: Mittelwerte (MW) der Progesteron-Konzentrationen mit (n=15) und ohne (n=77) nachfolgende Schwangerschaft bestimmt am 7. postovulatorischen Tag

Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse bezüglich der Abhängigkeit der Abortrate bzw. Geburtenrate von der Progesteron-Konzentration dargestellt.

Ergebnisse

Die Analyse der 15 eingetretenen Schwangerschaften unter Berücksichtigung der am 7. postovulatorischen Tag gemessenen Progesteron-Konzentration ergab folgende Verteilung der Progesteronkonzentrationen (siehe Tabelle 4):

Progesteronkonz. in ng/ml	Abort	Geburt	Gesamt
4	0	1	1
7	0	1	1
10	1	0	1
13	0	1	1
14	1	0	1
17	1	0	1
18	1	1	2
20	1	0	1
<hr/>			
21	0	1	1
24	0	2	2
25	1	0	1
36	0	1	1
42	0	1	1
<hr/>			
	6	9	15

Tabelle 4: Verteilung der Progesteronkonzentrationen der 15 eingetretenen Schwangerschaften

9 der 15 eingetretenen Schwangerschaften konnten ausgetragen werden. Diese sind, wie aus der Tabelle ersichtlich, gleichmäßig verteilt. 6 der eingetretenen Schwangerschaften allerdings endeten in frühen Spontanaborten. Diese Aborte sind fast ausschließlich unterhalb einer Progesterongrenze von 20 ng/ml wiederzufinden (5 der 6 Aborte: in der Tabelle grün hinterlegt).

Ergebnisse

Damit lag die Abortrate für Schwangerschaften mit Progesteronwerten ≤ 20 ng/ml bei über 50% gegenüber 17% bei Progesteronwerten > 20 ng/ml ($p=0,146$).

Somit zeigt sich für low dose FSH-stimulierte Zyklen kein signifikanter Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf das Eintreten einer Schwangerschaft.

Allerdings sind Serum-Progesteron-Konzentrationen ≤ 20 ng/ml mit deutlich erhöhten Raten früher Spontanaborte assoziiert.

5 Diskussion

Ungewollte Kinderlosigkeit betrifft rund 15% der Bevölkerung im fortpflanzungsfähigen Alter (Thaler in Strowitzki, 1996). Im Rahmen einer konventionellen Sterilitätstherapie wurde die Effizienz der low dose FSH-Stimulation untersucht. Der folgende Abschnitt greift einige Fragestellungen in diesem Zusammenhang auf und diskutiert die Effektivität dieser Behandlungsmethode anhand der Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse.

5.1 Unphysiologisch hohe Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation bei Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten?

Habituelle Frühaborte, also drei und mehr aufeinander folgende Fehlgeburten, betreffen bis zu 5% aller Partnerschaften (Coulam et al., 1997). Bei fast 50% dieser untersuchten Paare wird keine zugrunde liegende Abortursache gefunden (Bohlmann et al., 2007).

In der aktuellen Analyse fanden sich bei Patientinnen mit wiederholten Spontanaborten ungeklärter Ursache nach low dose FSH-Stimulation mit rekombinantem FSH sehr hohe Schwangerschaftsraten (47%) und Abortraten (63%). Es stellt sich die Frage, ob eine unphysiologisch hohe Implantationsrate entwicklungsgestörter Embryonen ursächlich an der erhöhten Abortrate beteiligt ist.

Stern et al. analysierten im Jahr 1996 retrospektiv die Häufigkeit chromosomaler Abnormalitäten im zuvor gesammelten Konzeptionsmaterial von Frauen ohne rezidivierende Spontanaborte verglichen mit dem derer mit RSA. Die Datenanalyse erbrachte eine 60%ige Wahrscheinlichkeit für ein abnormales Karyogramm im untersuchten Konzeptionsmaterial sowohl in der Gruppe der Patientinnen mit RSA als auch in der Vergleichsgruppe.

Laut Gianaroli et al. (2000) gibt es deutliche Anzeichen dafür, dass die Patientinnen mit RSA höhere Raten an aneuploiden Embryonen produzieren als gesunde Frauen. Dieser Sachverhalt ließe sich mit Hilfe der Präimplantationsdiagnostik (PID) ermitteln. Munné et al. beschrieben schon 1999 den positiven Einfluss der Präimplantationsdiagnostik auf die Abortrate nach In-vitro-Fertilisation. In diese

Studie wurden Patientinnen der drei Studienzentren mit einem Alter ≥ 35 Jahre, bei denen eine In-vitro-Fertilisation durchgeführt werden sollte, eingeschlossen. Die Implantationsraten konnten nicht signifikant verbessert werden (17,8% in der Gruppe mit PID vs. 13,7% in der Kontrollgruppe), allerdings stieg die Anzahl der fortbestehenden Schwangerschaften. Die Abortrate konnte von 23% auf 9% gesenkt werden. Darüber hinaus stieg die Anzahl der lebensfähig geborenen Kinder von 10,5% auf 16,1%. 2006 analysierte Munné diesen Sachverhalt erneut in einer großen multizentrischen Studie. Die Studie schloss 2.279 Zyklen mit Präimplantationsdiagnostik ein. Nach PID wird eine Spontanabortrate von 14,1% für Patientinnen im Alter von 35-40 Jahren und von 22,2% für Patientinnen über 40 Jahre beschrieben. Die Prozentzahlen der Vergleichsgruppe nach IVF ohne Präimplantationsdiagnostik lagen bei 19,4% ($p= 0,03$) und 40,6% ($p< 0,001$). Diese Datenanalyse ergab somit, dass eine PID das Risiko eines Spontanabortes signifikant verringern konnte, besonders bei Patientinnen über 40 Jahre. Robinson et al. (2001) beschrieben, dass meistens maternale abnormale Oozyten für diese aneuploiden Embryos verantwortlich sind. Egozcue et al. beschrieben 2000 eine Assoziation zwischen chromosomalen Spermienanomalien und rezidivierenden Spontanaborten.

Es stellt sich die Frage, warum Paare mit wiederholt abnormalen Embryonen infolge ihrer rezidivierenden subklinischen Fehlgeburten keine Infertilität aufweisen. Die Hypothese in diesem Zusammenhang ist, dass die Patientinnen, die unter rezidivierenden Spontanaborten leiden, ein Endometrium haben, das „rezeptiver“ ist für die Implantation abnormaler Embryonen (Quenby et al., 2002).

Zu den endometrialen Faktoren, die bei der Implantation eine Rolle spielen, zählen:

- Integrine, Osteopontin,
- Barrieremoleküle: MUC 1,
- endometriale uterine NK-Zellen.

Aplin et al. (1996) erläuterten, dass die Expression des Barrieremoleküls MUC 1 bei Patientinnen mit RSA in niedrigeren Dosen als in der Vergleichsgruppe gefunden wurde. Die reichlich vorhandenen Leukozyten der maternalen Dezidua sind die sogenannten endometrialen, uterinen Natürlichen-Killer-Zellen. Dieser

uterusspezifische Zelltyp ist häufiger in der Dezidua als im nicht-schwangeren Endometrium vorhanden.

Quenby et al. (2007) gingen in einer Studie der Frage nach, ob sich die hohe Implantationsrate aneuploider Embryonen durch eine bisher ungeklärte Interaktion zwischen dem Endometrium und der Blastozyste erklären lässt.

Sie stellten die Hypothese auf, dass verschiedene Typen rezidivierender Spontanaborte mit unterschiedlichen Markern der endometrialen Rezeptivität assoziiert sind. In diesem Artikel wird beschrieben, dass die Herabsetzung der Implantationsbarriere erheblich zu wiederholten Spontanaborten beiträgt.

Dieser Forschungsansatz soll in naher Zukunft Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

5.2 Deutlich höhere Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation und intrauteriner Insemination bei andrologischer Subfertilität

Die intrauterine Insemination stellt im Vergleich zur extrakorporalen Befruchtung eine sehr viel weniger invasive, weniger zeitintensive und nicht zuletzt kostengünstigere Methode der Sterilitätstherapie dar.

Um den Stellenwert der intrauterinen Insemination besser diskutieren zu können, analysierten Schröder et al. (2004) retrospektiv 1005 IUI- Zyklen bei 349 Frauen. In dieser Studie lag die Schwangerschaftsrate pro Zyklus in den ersten 4 Zyklen bei 9,4-11,7% und nahm dann ab. Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus wurde beeinflusst vom Alter der Frau, von der Kinderwunschdauer, von der zugrunde liegenden Sterilitätsursache und von der Qualität der Spermienparameter.

Bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch lassen sich in ca. 40% der Fälle Einschränkungen der männlichen Fertilität nachweisen (Hancke et al., 2006). Daher war es eines der wichtigsten Anliegen, die Erfolgsaussichten nach low dose FSH-Stimulation und intrauteriner Insemination bei andrologischer Subfertilität zu eruieren. Die vorliegenden Daten zeigen beim Vorliegen eingeschränkter Spermioogramme einen deutlichen Vorteil der IUI in Kombination mit der low dose FSH- Stimulation. Cohlen et al. (2000) weisen in einem Cochrane Database Systematic Review einen Nutzen der intrauterinen Insemination gegenüber dem Geschlechtsverkehr zum

optimalen Zeitpunkt auf, sowohl in natürlichen Zyklen als auch in Zyklen mit kontrollierter ovarieller Hyperstimulation. Sie erwähnen, dass im Falle einer schweren Subfertilität (allerdings mit mindestens einer Million Spermien nach Samenaufbereitung) die intrauterine Insemination die Methode der ersten Wahl sein sollte. Zu einer milden ovariellen Überstimulation mit Gonadotropinen raten sie im Falle weniger schwerwiegender Subfertilität. In einem neuen Cochrane Database Systematic Review beschäftigten sich Bendsorp et al. (2007) mit der Frage, ob die IUI bei Paaren mit männlicher Subfertilität bezüglich der Lebendgeburtenrate und des Fortbestehens einer Schwangerschaft einen Vorteil gegenüber dem Verkehr zum optimalen Zeitpunkt, mit oder ohne ovarieller Überstimulation aufweist. Im Rahmen dieser Metaanalyse kam er zu folgendem Ergebnis: Die Datenlage war zu insuffizient, um eine Aussage diesbezüglich treffen zu können. Dafür müssten zunächst große, randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt werden.

Die ESHRE Capri Workshop Group evaluierte in diesem Jahr (2009) die Effektivität der intrauterinen Insemination in relevanten randomisiert-kontrollierten Studien. Wichtiges Ergebnis war hierbei, dass eine intrauterine Insemination nach Stimulierung ineffektiv ist bei männlicher Infertilität. Badawy et al. (2009) beschrieben, dass die intrauterine Insemination als Behandlung männlicher Infertilität eine geringe Erfolgsaussicht zeigt, wenn die Frau älter als 35 Jahre ist, die Anzahl der inseminierten Spermien kleiner 5×10^6 oder der prozentuale Anteil der Spermien, die eine normale Morphologie aufweisen, kleiner 30% ist. Auch Haim et al. (2009) beschrieben in einer prospektiven Studie, die 248 Zyklen einschloss, die Bedeutung der Ejakulatparameter auf den Erfolg der intrauterinen Insemination. Ein Grenzwert von mindestens 10% schnell progressiv beweglicher Spermien, sowie 20% Spermien, die eine unauffällige Morphologie aufweisen, standen in Beziehung zum Erfolg der intrauterinen Insemination. Die Anzahl motiler inseminierter Spermien, sowie deren Konzentration und Gesamtmotilität sowohl vor als auch nach Selektion bestimmt, zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsquote der intrauterinen Insemination.

Einen zusätzlichen Impuls in der konservativen Sterilitätsbehandlung könnte der Artikel von Liu et al. (2006) liefern: sie vergleichen die Effektivität einer doppelten intrauterinen Insemination (18-24 Stunden und 36-48 Stunden nach medikamentöser Ovulationsauslösung) mit einer einfachen IUI (nach 34 Stunden) bei Patientinnen mit idiopathischer Sterilität bzw. männlicher Subfertilität. Die Gesamt-

Schwangerschaftsrate betrug 15,43%. Die Schwangerschaftsrate nach einer bzw. zwei intrauterinen Inseminationen lag bei 11,06% und 19,87% ($p < 0,05$). Ein signifikanter Unterschied fand sich beim Vergleich der Schwangerschaftsrate nach einer IUI bzw. 2-maliger IUI bei leichter bis mäßiger männlicher Infertilität: 11,34% vs. 24,9% ($p < 0,05$). Der Effekt bei Patientinnen mit idiopathischer Sterilität wurde als wesentlich geringer beschrieben: 10,53% Schwangerschaftsrate nach einer IUI vs. 11,93% nach zwei Inseminationen. Somit sollte man bei Patientinnen, deren Partner unter Subfertilität leiden, über eine 2-fache intrauterine Insemination nachdenken, da diese die klinische Schwangerschaftsrate signifikant erhöhen kann. Allerdings lag in der vorliegenden retrospektiven Studie die Schwangerschaftsrate nach IUI bei eingeschränkten Spermogrammen bereits bei 33%. Laut Liu et al. (2006) scheint für Patientinnen mit idiopathischer Sterilität eine IUI zum optimalen Zeitpunkt die Methode der Wahl.

5.3 Deutlicher Einfluss der mittlutealen Progesteron- Konzentration auf die frühe Abortrate nach low dose FSH-stimulierten Zyklen

Die Analyse der Daten zeigte für low dose FSH-stimulierte Zyklen keinen signifikanten Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf das Eintreten einer Schwangerschaft. Allerdings waren die Progesteron-Konzentrationen ≤ 20 ng/ml mit deutlich erhöhten Raten früher Spontanaborte assoziiert.

Yamashita et al. befassten sich schon 1989 mit dem prognostischen Vorhersagewert des Estradiols, des Progesterons und des β -HCGs auf den Schwangerschaftsverlauf – jedoch nach IVF und Embryo-Transfer. Sie beschrieben, dass jedes dieser Hormone, gemessen zwischen der zweiten und vierten Woche nach Follikelpunktion, klinisch wertvolle Informationen liefert bzgl. des Schwangerschaftsverlaufes. Buyalos et al. untersuchten 1992 bei 110 Paaren mit idiopathischer Sterilität das β -HCG, das Estradiol und ebenfalls das Progesteron und deren Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf. Ziel war es prospektiv zu analysieren, ob sie einen frühen prädiktiven Wert für eine pathologische Schwangerschaft darstellen. Es ergab sich die höchste Sensitivität (78%) und Test-Effektivität (88%) für das β -HCG allein, Estradiol und Progesteron hingegen steigern die Effektivität des Tests nicht und senken die Sensitivität für das Erkennen einer pathologischen Schwangerschaft in

einer asymptomatischen infertilen Population. Die Bestimmung der Hormone fand 5 Wochen nach der Ovulation statt.

Dem gegenüber veröffentlichten Daily et al. (1994) eine Studie, die den prognostischen Wert des Serum-Progesterons und des quantitativen β -HCGs während der ersten 8 Schwangerschaftswochen erklären sollte. Im Rahmen ihrer Analysen ergab sich ein durchschnittlicher Serum-Progesteron-Wert für entwicklungsfähige Schwangerschaften von 22,1 ng/ml. Dieser war signifikant höher als der Wert bei Schwangerschaften ohne lebensfähige Frucht, der bei 10,1 ng/ml ($p < 0,001$) lag. Sie beschrieben, dass die Wahrscheinlichkeit für einen abnormalen Schwangerschaftsverlauf bei Progesteronwerten ≤ 6 ng/ml 81% betrug. Ihre Schlussfolgerung lautete damit, dass der Serum-Progesteron-Wert allein einen prädiktiven Wert für den Schwangerschaftsverlauf darstellt.

In einer neueren Publikation behandelten Carmona et al. (2003) die frühen hormonellen Marker nach IVF und Embryo-Transfer in Bezug auf den Schwangerschaftsverlauf. Es ergab sich, dass die β -HCG-Konzentrationen und Progesteron-Konzentrationen, gemessen an Tag 12-13 nach Embryotransfer in der Gruppe mit fortbestehender Schwangerschaft signifikant höher waren als in der Abortgruppe. Allerdings beschrieben sie als besten alleinigen Prädiktor für den Schwangerschaftsverlauf die β -HCG-Konzentration gemessen an Tag 20 nach Embryo-Transfer.

In einer aktuellen Publikation beschreiben Daya und Gunby (2009), dass die Unterstützung der Lutealphase mit HCG oder Progesteron zu höheren Schwangerschaftsraten führt, wobei HCG keine besseren Ergebnisse erzielt als Progesteron und zudem ein größeres Risiko für ein Überstimulationssyndrom besteht, wenn HCG zusammen mit GnRH-Analoga verwendet wird. Eine optimale Strategie der Progesteronanwendung habe sich jedoch noch nicht etabliert. Auch Aboulghar beschreibt in der aktuellen Literatur (2009), dass Progesteron die zu bevorzugende Option der Lutealphasenunterstützung darstellt. Er empfiehlt innerhalb 2 Tage ab Ovulationsauslösung mit der Progesteron-Substitution zu beginnen und zum Zeitpunkt des ersten Ultraschalls oder der ersten β -HCG-Bestimmung die Progesteron-Substitution abzusetzen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wiesen eine Assoziation der Progesteronwerte ≤ 20 ng/ml, gemessen am 7. postovulatorischen Tag mit deutlich erhöhten Raten früher Spontanaborte ($> 50\%$) auf. Dieser Zusammenhang spricht,

gemeinsam mit den Aussagen der hierzu publizierten Artikel, dafür, dass das Progesteron in der Diagnostik einen hohen Stellenwert bzgl. der Prognose des Schwangerschaftsverlaufes hat. Verminderte Progesteron- Konzentrationen könnten Symptom einer defekten Gelbkörperfunktion und/ oder Ursache einer inadäquaten endometrialen Rezeptivität sein.

5.4 Schlussfolgerung

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die low dose FSH-Stimulation durchaus einen hohen Stellenwert in der Sterilitätsbehandlung verdient. Allerdings sollte die Indikationsstellung durchaus kritisch betrachtet werden. Im Rahmen der Analyse ergaben sich unphysiologisch hohe Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation bei Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten. Allerdings wurden ebenfalls außergewöhnlich hohe Abortraten beobachtet. Daher ist eine low dose FSH-Stimulation bei idiopathischen RSA auf Grund der Ergebnisse dieser Pilotstudie nicht sinnvoll. Da das primäre Problem dieser Patientinnen wahrscheinlich nicht im schwanger werden, sondern im schwanger bleiben besteht, sollte das für die Implantation abnormaler Embryonen rezeptivere Endometrium Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Betrachtet man die deutlich besseren Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation und intrauteriner Insemination bei andrologischer Subfertilität, sollte man, um therapeutisch möglichst effektiv zu arbeiten, die Möglichkeit einer IUI schon im ersten Stimulationszyklus nutzen. Liegt bei einem Paar allerdings keine Einschränkung der männlichen Fertilität vor, sollte zunächst auf jeden Fall nach einer low dose FSH-Stimulation und Ovulationsauslösung zu Spontanverkehr geraten werden. Bezug nehmend auf den Artikel von Liu et al. (2006) sollte man bei Patientinnen mit männlicher Subfertilität über eine 2-fache IUI innerhalb eines Zyklusses nachdenken, da diese die klinische Schwangerschaftsrate signifikant erhöhen kann.

Des Weiteren interessierte bei der Untersuchung der vorliegenden Daten der Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf die frühe Abortrate nach low dose FSH-stimulierten Zyklen. Die Datenlage bezüglich des prognostischen Wertes des Serum-Progesteron-Wertes erwies sich als sehr inhomogen. Allerdings sollte auf

Grund dieses Ergebnisses über eine prophylaktische Progesteron- Substitution ab Ovulationsauslösung im Rahmen einer prospektiven Studie nachgedacht werden.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse ermöglichte die nähere Beleuchtung einiger wichtiger, therapeutisch relevanter Aspekte in der konservativen Sterilitätsbehandlung.

- Bei 17 idiopathischen RSA-Paaren wurde eine Pilotstudie unter Nutzung der low dose FSH-Stimulation durchgeführt, mit dem Ziel, eine optimierte Follikulogenese mit nachfolgend höherer Geburtenrate zu erreichen.

Für die low dose FSH-Stimulation wurden ab Zyklustag drei 50 IU rekombinantes FSH subkutan injiziert. Unter vaginalsonographischem und laborchemischem (LH, Estradiol, Progesteron) Monitoring erfolgte bei einem oder maximal zwei reifen Follikeln die Ovulationsauslösung mit einer Ampulle rekombinantes HCG. Die Paare wurden periovulatorisch zum Spontanverkehr angehalten.

Bei diesen 17 Patientinnen mit idiopathischen RSA traten bereits im ersten Behandlungszyklus 8 Schwangerschaften ein. Diese Schwangerschaftsrate von 47% liegt deutlich über allen Vergleichsgruppen und entspricht fast der doppelten Schwangerschaftsrate gesunder, fertiler Paare (25% nach Wilcox AJ, New England Journal of Medicine, 1995).

Fünf dieser Schwangerschaften (63%) endeten erneut als frühe Spontanaborte.

Es stellt sich die Frage, ob eine unphysiologisch hohe Implantationsrate entwicklungsgestörter Embryonen ursächlich an der erhöhten Abortrate beteiligt ist.

- Des Weiteren wurden die Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation und intrauteriner Insemination bei andrologischer Subfertilität untersucht. Bei 90 Paaren mit endokriner und/ oder andrologischer bzw. idiopathischer Sterilität/ Subfertilität wurden die Schwangerschaftsraten nach IUI und SV retrospektiv ausgewertet. Nach low dose FSH-Stimulation und Ovulationsauslösung wurde bei 46 Paaren periovulatorisch eine IUI durchgeführt, bei 44 Paaren zum Spontanverkehr geraten.

Im Rahmen aller analysierten Zyklen war die Schwangerschaftsrate nach IUI mit 19,6% deutlich höher als nach SV (11,4%). In der Untergruppe der 69 Paare mit normalen Spermogrammen (gemäß WHO) war die Schwangerschaftsrate bei den 25 Paaren mit IUI (8%) sogar diskret geringer als bei den 44 Paaren mit Spontanverkehr (11%). In der Untergruppe der 21 Paare mit eingeschränkten Spermogrammen lag die Schwangerschaftsrate nach IUI bei 33% und somit wesentlich höher als in der Gruppe der 25 Paare nach IUI mit normalen Spermogrammen (8%).

Die Daten zeigen somit beim Vorliegen pathologischer Spermogramme einen deutlichen Vorteil der IUI in Kombination mit der low dose FSH- Stimulation. Bei normalen Spermogrammen findet sich kein Vorteil der IUI – wobei die Schwangerschaftsraten hier insgesamt auffallend gering sind.

- Außerdem galt das Interesse dem Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf die frühe Abortrate nach low dose FSH-stimulierten Zyklen. Progesteron ist wesentlich für die endometriale Rezeptivität und die sekretorische Transformation des Endometriums verantwortlich. Zusätzlich reflektiert die mittluteale Serum-Progesteron-Konzentration die Gelbkörperfunktion und damit indirekt die Reife des ovulierten Follikels. Es wurde der Effekt der mittlutealen Progesteron-Konzentration nach low dose FSH-Stimulation auf das Eintreten und den Verlauf einer nachfolgenden Schwangerschaft untersucht.

Die Datenanalyse schloss 92 Zyklen von Paaren mit endokrinologischer und/oder andrologischer Sterilität ein. Die Patientinnen wurden mit low dose FSH stimuliert und nach Ovulationsauslösung periovulatorisch zum Spontanverkehr angehalten oder es erfolgte eine intrauterine Insemination. Am 7. postovulatorischen Tag wurde die Serum-Progesteron-Konzentration bestimmt.

In den 92 analysierten Zyklen traten insgesamt 15 Schwangerschaften ein. Dabei fand sich kein Unterschied der durchschnittlichen Progesteron-Konzentrationen für die Zyklen mit (19,5 ng/ml) oder ohne (20,92 ng/ml) nachfolgende Schwangerschaft ($p = 0,676$). Innerhalb der 15 Schwangerschaften endeten 6 in frühen Spontanaborten. Fünf dieser Fehlgeburten ergaben sich aus Zyklen mit Progesteron ≤ 20 ng/ml, nur eine

Fehlgeburt mit Progesteron $> 20\text{ng/ml}$. Damit lag die Abortrate für Schwangerschaften mit Progesteron $\leq 20\text{ng/ml}$ bei über 50% – gegenüber 17% bei Progesteronwerten $> 20\text{ng/ml}$.

Die Daten zeigten für low dose FSH-stimulierte Zyklen keinen signifikanten Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf das Eintreten einer Schwangerschaft. Allerdings waren Progesteron-Konzentrationen $\leq 20\text{ng/ml}$ mit deutlich erhöhten Raten früher Spontanaborte assoziiert.

7 Anhang

7.1 Datenerfassungsbogen

Geburtsdatum:

Patientinnen- Identifikationsnummer:

SV:	ja	nein
IUI:	ja	nein
Schwangerschaft:	ja	nein
Geburt:	ja	nein

Medikation:

Dosierung:

Dauer: Tage

Indikation:

Spermiogramm:

Spermienkonzentration:	normal	pathologisch
Spermienmotilität:	normal	pathologisch
Spermienmorphologie:	normal	pathologisch

Progesteronwert (7 Tage nach SV/IUI):

Größe der Follikel:

Anzahl der Follikel:

Höhe des Endometriums:

Estradiol:

7.2 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ASRM	American Society of Reproductive Medicine
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
d. h.	das heißt
DHEA	Dehydroepiandrosteron
ET	Embryo Transfer
evtl.	eventuell
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
ggf.	gegebenenfalls
HCG	humanes Choriongonadotropin
HELLP-Syndrom	hemolysis, elevated liver function test, low platelet counts
HMG	humanes Menopausengonadotropin
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IE, IU	internationale Einheiten
IL	Interleukin
IUI	intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
LH	luteinisierendes Hormon
Min.	Minuten
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
ng	nanogramm
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie

Anhang

OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Pat.	Patientin
PCO	polyzystisches Ovar
pg	Picogramm
PID	Präimplantationsdiagnostik
RSA	rezidivierende Spontanaborte
s	Sekunde
s. c.	subkutan
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
TGF- α	transforming growth factor
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
TRH	thyrotropin releasing hormone
U/min	Umdrehungen pro Minute
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

8 Literaturverzeichnis

Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O (2002): Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy , in: Thyroid 12: 63-68

Aboulghar M (2009): Luteal support in reproduction: when, what and how?, in: Curr Opin Obstet Gynecol, 2

Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM (2004): Role of antioxidants in treatment of male fertility: an overview of the literature, in: Reprod Biomed Online 8: 616-627

Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, Gleicher N (1995): Preconceptional natural-killer-cells as a predictor of miscarriage, in: Lancet 345: 1340-1342

Aplin JD, Hey NA, Li TC (1996): MCU1 as a cell surface and secretory component of endometrial epithelium: Reduced levels in recurrent miscarriage, in: Am J Reprod Immunol 35: 261- 266

Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M (2009): Effect of sperm morphology and number of success of intrauterine insemination, in: Fertil Steril 91 (3): 777-81

Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D (2003): Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions, in: Hum Reprod Update 9(6): 505-14

Ben Rafael Z, Farhi J, Feldberg D, Bartoov B, Kovo M, Eltes F et al. (2000): Follicle-stimulating hormone treatment for men with idiopathic oligoteratoasthenozoospermia before in vitro fertilization: the

impact on sperm microstructure and fertilization potential, in:
Fertil Steril 73: 24-30

Bensdorp A, Cohlen B, Heineman M, Vandekerckhove P (2007): Intrauterine insemination for male subfertility, in: Cochrane Database Syst Rev. (3): CD000360

Berry CW, Bramabati B, Eskes TKAB, Exalto N, Fox H, Geraedts JPM, Gerhard I, Gomes GF, Grudzinskas JG, Hustine J et al. (1995): The Euro-Team Early Pregnancy (ETEP) protocol for recurrent miscarriage, in: Hum Reprod 10: 1516-1520

Bohlmann MK, Schauf B, Luedders DW, Wallwiener D, Strowitzki T, Wolff von M (2007): Aktuelles zur rationellen Diagnostik und Therapie habitueller Frühaborte, in: Geburtsh Frauenheilk 67: 217-227

Breckwoldt M, Keck C (2000): Störungen der Fruchtbarkeit, in: Pleiderer A, Breckwoldt M, Martius G (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Bricker L and Farquharson RG (2002): Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice, in: Hum Reprod 17: 1345-1350

Brigham SA, Conlon C, Farquharson RQ (1999): A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage, in: Human Reprod 11: 2868-2871

Brock DJ, Holloway S (1990): Fertility in older women, in: Lancet 335: 1470

Buchholz T, Lohse P, Rogenhofer N, Kosian E, Pihusch R, Thaler CJ (2003): Polymorphismus in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriage, in: Hum Reprod 18 (11): 2473-2477

- Buyalos RP, Glassman LM, Rifka SM, Falk RJ, Macarthy PO, Tyson VJ, DiMattina M (1992): Serum beta-human chorionic gonadotropin, estradiol and progesterone as early predictors of pathologic pregnancy, in: *J Reprod Med* 37 (3): 261-6
- Carmona F, Balasch J, Creus M, Fábregues F, Casamitjana R, Cívico S, Vidal E, Calafell JM, Moreno V, Vanrell JA (2003): Early hormonal markers of pregnancy outcome after in-vitro-fertilisation and embryo transfer, in: *J Assist Reprod Genet* 20(12): 251-6
- Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD (2000): Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men, in: *Cochrane Database Syst Rev.* (2): CD000360
- Comhaire FH, Vermeulen L, Schoonjans F (1987): Reassessment of the accuracy of traditional sperm characteristics and adenosine triphosphate (ATP) in estimating the fertilizing potential of human semen in vivo, in: *Int J Androl* 10 (5): 653-62
- Coulam CB, Clark DA, Beer AE et al. (1997): Current clinical options for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion. Clinical Guidelines Recommendation Committee for Diagnosis and Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion, in: *Am J Reprod Immunol* 38: 57-74
- Craig LB, Ke RW, Kutteh WH (2002): Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss, in: *Fertil Steril* 78: 487-490
- Daily CA, Laurent SL, Nunley WC Jr. (1994): The prognostic value of serum progesterone and quantitative beta-human chorionic

gonadotropin in early human pregnancy, in: Am J Obstet Gynecol 171 (2): 380-3

Daya S (1989): Efficacy of progesterone support for pregnancy in woman with recurrent miscarriage. A metaanalysis of controlled trails, in: Brit J Obstet Gynecol 96: 275-280

Daya S, Gunby JL (2007): Withdrawn: Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles, in: Cochrane Database Syst. Rev. 18(3)

Daya S, Gunby JL (2008): Withdrawn: Luteal phase support in assisted reproduction cycles, in: Cochrane Database Syst. Rev: 16 (3): CD004830

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2006): Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA), in: AWMF 015/050

Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ (1982): Early embryonic mortality in women, in: Fertil Steril 38: 47-53

Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, Garcia F, Veiga A, Aran B, Barri PN, Vidal F, Egozcue J (2000): Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorder, abnormal spermatozoa and recurrent abortion, in: Hum Reprod Update 6: 93- 105

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL (1995): Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion, in: Endocr Rev 16: 322

Eimers JM, Vogelzang ET, te Velde ER, Looman CWN, Gerritse R, Habbema JDF (1994): The prediction of the chance to conceive in subfertile couples, in: Fertil Steril 61: 44-52

- Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Fortini D, Tabanelli C, Gergolet M (2000): Gonadal activity and chromosomal constitution of in vitro generated embryos, in: *Mol Cell Endocrinol* 161: 111- 116
- Graf M (2004): Entwicklung und Endokrinologie, in: Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F: *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 369- 372
- Haim D, Leniaud L, Porcher R, Martin-Pont B, Wolf JP, Sifer C (2009): Prospective evaluation of the impact of sperm characteristics on the outcome of intra-uterine insemination, in: *Gynecol Obstet Fertil* 37(3):229-35
- Hancke K, Denschlag D, Gitsch G, Keck C (2006): Therapeutische Ansätze bei idiopathischer Infertilität des Mannes, in: *Geburtsh Frauenheilk* 66: 26-33
- Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H (1998): Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trails, in: *Fertil Steril* 70: 246-252
- Hunger-Dathe W, Köhn B, Kloos C, Müller UA, Wolf G, Schleußner E (2005): Prävalenz kindlicher Fehlbildungen bei Frauen mit einem präexistenten Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der Stoffwechseleinstellung, in: *Geburtsh Frauenheilk* 65: 1147-1155
- Jakubowicz DJ, Iurono MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE (2002): Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome, in: *J Clin Endocrinol Metab* 87: 524-529

Keck Ch, Neulen J, Behre H, Meinert Brechwoldt (2002): Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Kiechle M. (2006): Gynäkologie und Geburtshilfe, Elsevier, Urban & Fischer

Knudsen UB, Hansen V, June S, Secher NJ (1991): Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortion, in: Eur J Obstet Gynecol Biol 39: 31-36

Lashen H, Fear K, Sturdee DW (2004): Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case- control study, in: Hum Reprod 19: 1644-1646

Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S (2002): Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis, in: Human Reprod Update 8: 463-481

Li TC, Iqbal T, Anstie B, Gillham J, Amer S, Wood K, Laird S (2002): An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage, in: Fertil Steril 78: 1100-1106

Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM (1997): Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome, in: Aust N Z J Obstet Gynaecol 37 (4): 402-6

Lilford R, Jones AM, Bishop DT, Thornton J, Mueller R, (1994): Case- control study of whether subfertility in men is familial, in: BMJ 309: 570-573

Lui W, Gong F, Luo K, Lu G (2006): Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations in male factor and idiopathic infertility, in: J Assist Reprod Genet 23 (2): 75-9

- Makino T, Umeuchi M, Nakada K, Nozawa S, Iizuka R (1992): Incidence of congenital uterine anomalies in repeated reproductive wastage and prognosis for pregnancy after metroplasty, in: *Int J Fertil* 37: 167-170
- Menge S, Müller-Lantzsch C, Keck C, Tempfer C (2004): Habituelle Aborte – ein aktueller Überblick über Ursachen und therapeutische Möglichkeiten, in: *Geburtsh Frauenheilk* 64: 574-583
- Michelmann HW (1995): Minimal criteria of sperm quality for insemination and IVF therapy, in: *Int J Androl* 18 (2): 81-7
- Moltz L, Leidenberger F, Weise C (1991): Rationelle hormonale Diagnostik der normozyklischen funktionellen Sterilität, in: *Arch Gynecol Obstet* 250: 944-946
- Munné S, Fischer J, Warner A, Chen S, Zouves C, Cohen J, Referring Centers PGD Group (2006): Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study, in: *Fertil Steril* 85 (2): 326-32
- Munné S, Magli C, Cohen J, Morton P, Sadowy S, Gianaroli L, Tucker M, Márquez C, Sable D, Ferraretti AP, Massey JB, Scott R (1999): Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos, in: *Hum Repro* 14 (9): 2191-9
- Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK (2004): Progestogen for preventing miscarriage (Cochran Review), in: *Cochran Library*
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (.....): Leitlinie zur Abklärung des unerfüllten Kinderwunsches mit Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung in gynäkologischen Praxen und Abteilungen ohne IVF, von Univ.- Prof. Dr. Wilfried Feichtinger redigiert und fertig gestellt

- Pirwany I, Tulandi T (2003): Laparoscopic treatment of polycystic ovaries: is it time to relinquish the procedure?, in: Fertil Steril 80: 241-251
- Popovici R, Würfel W (2006): Assistierte Reproduktion, in: Geburtsh Frauenheilk 66: 89-120
- Pschyrembel- Klinisches Wörterbuch (2007): de Gruyter, 261. Auflage, Berlin
- Quenby S, Anim-Somuah M, Kalumbi C, Farquharson R, Aplin JD (2007): Different types of recurrent miscarriage are associated with varying patterns of adhesion molecule expression in endometrium, in: Reprod Bio Med Online 14 (2): 224-234
- Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J (2002): Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control?, in: Hum Reprod 17 (8): 1959-1963
- Rai R, Regan L (2006): Recurrent miscarriage, in: Lancet 368: 601-611
- Rey E, Kahn SR, David M, Shier I (2003): Thrombophilic disorders and fetal loss. a metaanalysis, in: Lancet 361: 901-908
- Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung: in der Fassung vom 14. August 1990, zuletzt geändert am 19. Oktober 2004, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2004; Nr.243: S. 24522
- Roberts CP, Murphy AA (2000): Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss, in: Semin Reprod Med 18: 357-362
- Robinson WP, McFadden DE, Stephensen MD (2001): The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/ polyploidy, in: Am J Hum Genet 69: 1245- 1254

- Schröder AK, Pelikan S, Tauchert S, Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K (2004):
Prognostische Faktoren für den Erfolg einer intrauterinen
Insemination: Eine Evaluation von 1005 Zyklen bei 349
Frauen, in: Geburtsh Frauenheilk 64: 1052-1060
- Scott JR, Branch WD (1998): Immunology of early pregnancy loss, in: Contemporary
Ob/Gyn 43: 40-56
- Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ et al. (2002):
Best practice policies for male infertility, in: Fertil Steril 77:
873.882
- Stauber M (1988): Psychosomatik in der sterilen Ehe, Grosse, Berlin
- Stein IF, Leventhal ML (1935): Amenorrhea associated with bilateral polycystic
ovaries, in: Am J Obstet Gynecol 29: 181-91
- Stern JJ, Dorfmann AD, Gutiérrez-Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB (1996):
Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from
women with and without a history of recurrent spontaneous
abortion, in: Fertil Steril 65 (2): 250- 253
- Stirrat GM (1990): Recurrent miscarriage: definition and epidemiology, in: Lancet
336: 673-675
- Strowitzki T (1996): Ungewollte Kinderlosigkeit – Diagnostik und Therapie von
Fertilitätsstörungen, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- The ESHRE Capri Workshop Group, Crosignani PG, Collins J. (2009): Intrauterine
Insemination, in: Hum Reprod Update 15(3): 265-277
- Thaler CJ in: Strowitzki T (1996): Ungewollte Kinderlosigkeit – Diagnostik und
Therapie von Fertilitätsstörungen, Gustav Fischer Verlag,
Stuttgart

Toth B, Vocke F, Rogenhofer N, Friese K, Thaler CJ, Lohse P (2008): Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage, in: Am J Reprod Immunol 60(4): 325-32

Tulppala M, Stenman UH, Cacciatore B, Ylikorkala O (1993): Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective studie in 50 women, in: Br J Obstet Gynaecol 100 (4): 348-52

Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E (2000): Kinin- enhancing drugs for unexplained subfertility in men, in: Cochrane Database Syst Rev 2: CD000153

Vanitier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL (2001): Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage, in: Eur J Obstet Gynecol Repro Biol 96 : 37-50

WHO (1999): Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion, Springer Verlag, 4. Auflage, Berlin-Heidelberg

Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD (1995): Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby, in: N Engl J Med 333 (23): 1517- 21

www.frauenklinik-salzburg.at: Die Insemination (16.05.09): Abbildung 3

Yamashita T, Okamoto S, Thomas A, MacLachlan V, Hearly DL (1989): Predicting pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer using estradiol, progesterone and human chorionic gonadotropin beta-subunit, in: Fertil Steril 51 (2): 304-9

9. Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. C. J. Thaler für die Überlassung dieses Themas, die geschickte Führung durch diese Arbeit und seine vielen kreativen Anregungen.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Helen Budiman für die wertvolle Unterstützung und die umfangreichen Hilfestellungen bei der Vorbereitung des Vortrags und des Posters zu diesem Thema.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. Robert Ochsenkühn, der mir immer wieder Anregungen beim Bearbeiten dieses Themas gab und bei Herrn Dr. Roman Pavlik für die Hilfestellungen bei der statistischen Bearbeitung.

Großer Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen des embryologischen Labors, Frau Bolenza Marquarding, Frau Barbara Linke und Frau Heidi Ritzerfeld, die mir stets mit Rat und Tat während meiner Datensammlung zur Seite standen und immer ein offenes Ohr für meine Sorgen und Nöte hatten.

Zuletzt gilt mein liebevoller Dank meiner Familie, die mich an jedem Punkt meines Studiums durch ihre Liebe und ihr Vertrauen in mich unterstützten.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Mirjam Thaler
Geburtsdatum: 08.10.1981
Geburtsort: München
Nationalität: deutsch

Aktuelle Tätigkeit

seit 01/2009: Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe:
Frauenklinik des Klinikums Kaufbeuren

Schulbildung

1988 – 1992: Grundschule Berg-am-Laim
1992 – 2001: Edith-Stein-Gymnasium
06/2001: Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/2001 – 06/2008: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München
08/2003: Medizinische Zwischenprüfung (Physikum)
06/2008: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

- Wahlfach Gynäkologie: I. Universitäts-Frauenklinik Maistraße, München
- Innere Medizin: Kreisklinik Altötting
Klinikum Schwabing
- Chirurgie: Klinikum Harlaching
Maria-Theresia-Klinik, München

Famulaturen

- Gynäkologie und Geburtshilfe, Paracelsus-Klinik, München
- Neonatologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, München
- Gyn. Endokrinologie & Reproduktionsmedizin, Klinikum Großhadern, München
- Gynäkologie, Frauenarztpraxis Dr. F. X. Thaler, München
- Allgemeinmedizin, Medizinisches Versorgungszentrum Dachau

Wissenschaft

Teilnahme an der „Gemeinsamen Tagung der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde“ und der „Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe“ (07.-09. Juni 2007)

Posterpräsentation: Deutlich bessere Schwangerschaftsraten nach low dose FSH-Stimulation und intrauteriner Insemination bei andrologischer Subfertilität

Freier Vortrag: Deutlicher Einfluss der mittlutealen Progesteron-Konzentration auf die frühe Abortrate nach low dose FSH-stimulierten Zyklen

Sprachen

Englisch (fließend in Laut und Schrift)

Französisch (Grundkenntnisse)