

Reproduktionsmedizin — Teil I —

PD Dr. Ruth Stiller

Stellvertretende-Leiterin Kinderwunschzentrum

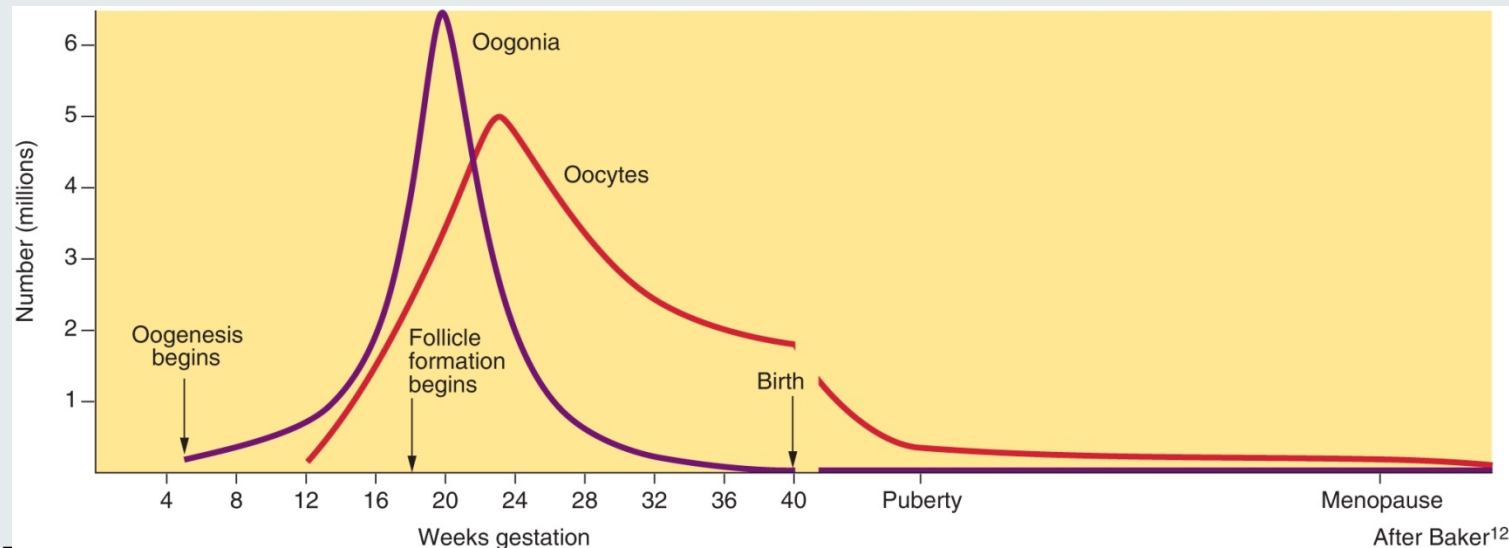
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie

UniversitätsSpital Zürich

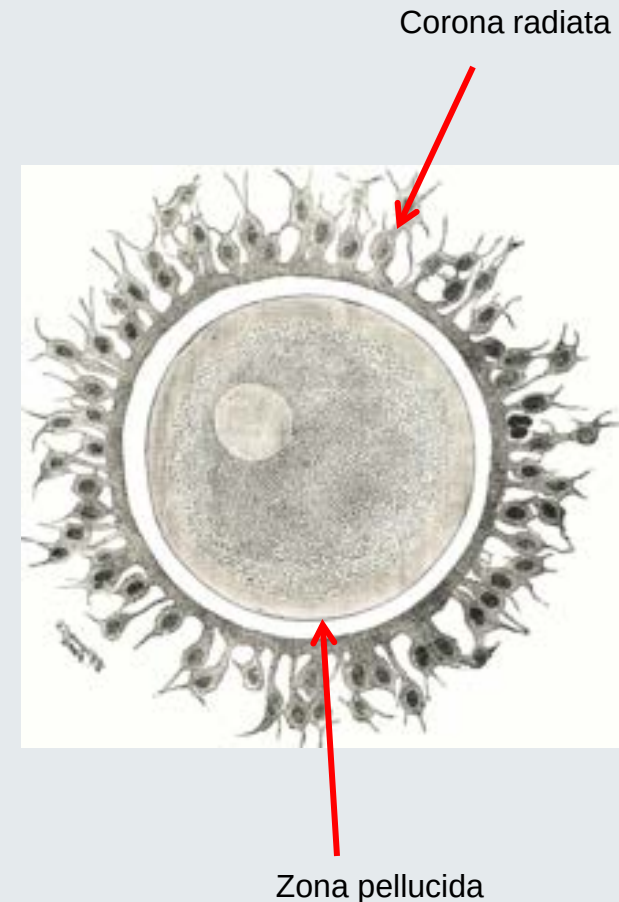
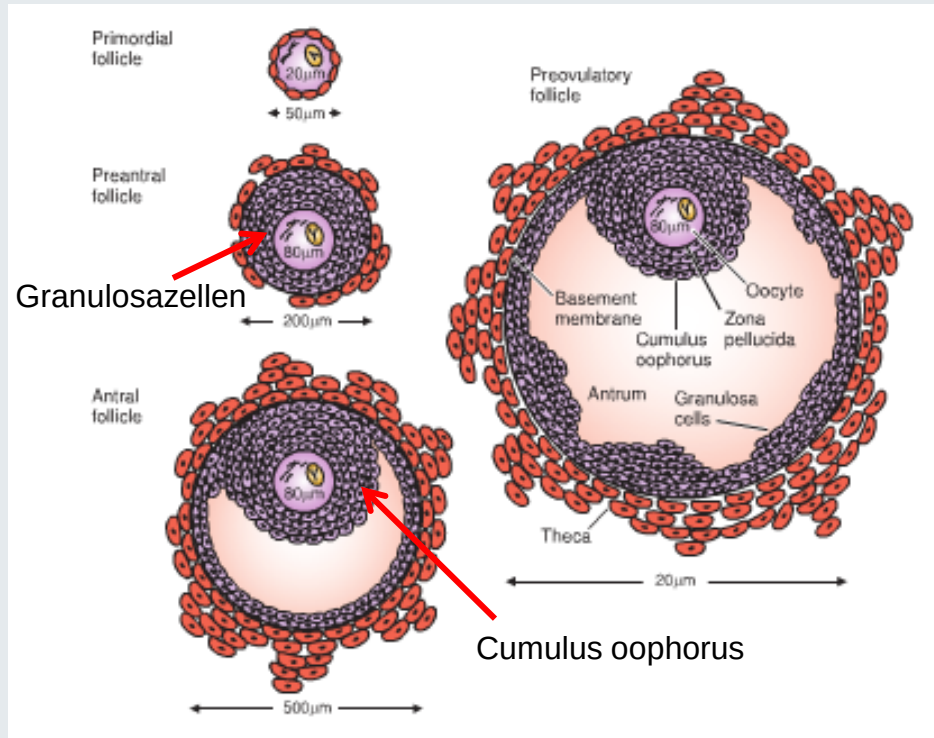
- Normale Fertilität
- Definition Sterilität
- Ursachen
- Abklärungen
- Psychische Aspekte
- Endometriose
- Juristische Aspekte

Verlauf follikulärer Pool

- 16 bis 20 SSW höchste Anzahl von Oozyten: 6-7 Millionen
- Bei Geburt: 1-2 Millionen Oozyten
- Pubertät: 300.000 bis 500.000 Oozyten
- Bei 37 Jahren: ca. 25.000 Oozyten
- Danach starke Zunahme der Follikelatresie
- Zum Zeitpunkt der durchschnittlichen Menopause, bei 51 Jahren: nur noch ca. 1.000 Oozyten



Normale Fertilität — weibliche Seite



In den Granulosazellen wird mithilfe der Aromatase aus androgenen Vorläufern Estrogene
 Zona pellucida (Glashaut): nichtzelluläre poröse Schicht von Glykoproteinen
 welche von der Oozyte sezerniert werden. Sie trennt Oozyte von den Granulosazellen

Normale Fertilität — weibliche Seite

- Gonadotropin releasing Hormon (GnRH)
 - wird pulsatil vom Hypothalamus sezerniert
 - bewirkt Freisetzung des follikelstimulierenden Hormons und luteinisierenden Hormons aus dem Hypophysenvorderlappen
 - hat eine Halbwertszeit von 2-4min

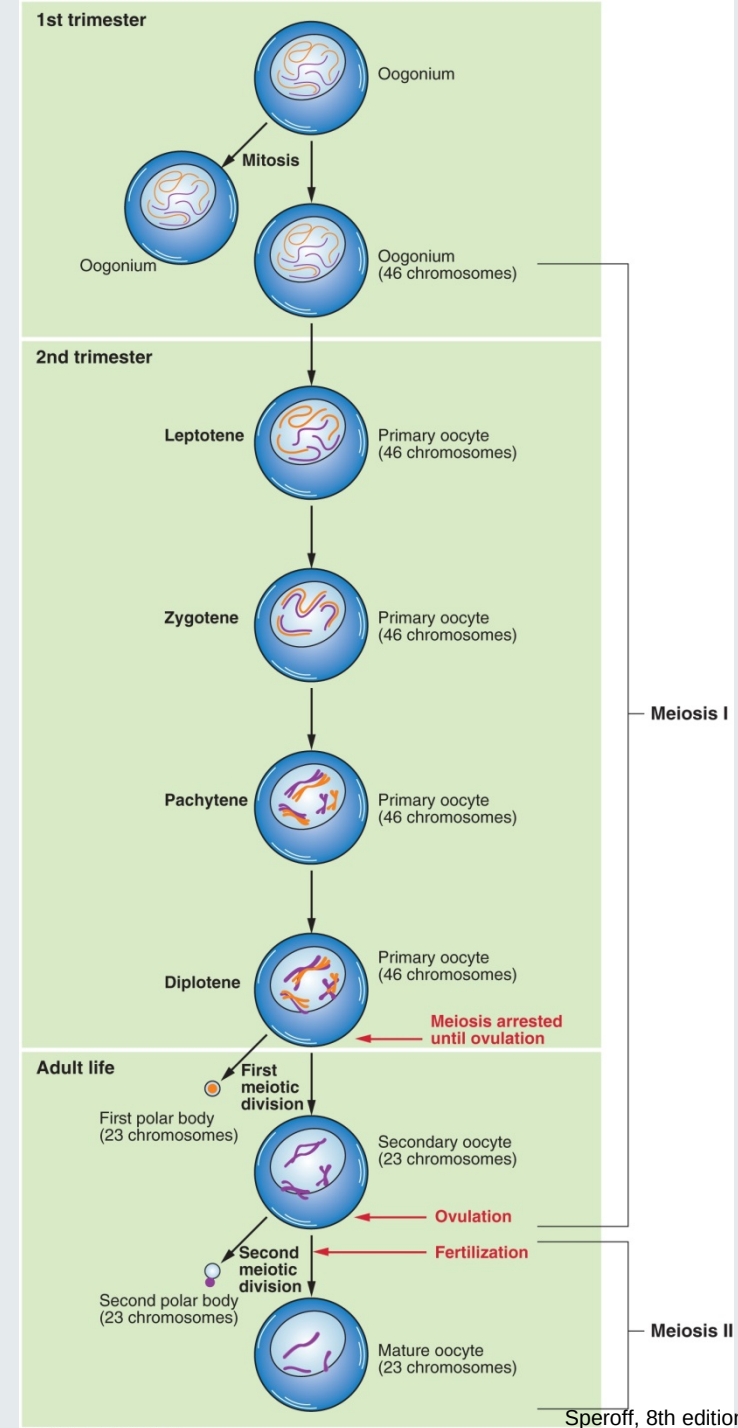
Normale Fertilität — weibliche Seite

- FSH (Follikelstimulierendes Hormon)
 - wird im Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) gebildet
 - stimuliert das Wachstum der Granulosazellen
 - aktiviert die Aromatase in den Granulosazellen
 - vermehrte Bildung von Estradiol
 - HWZ 3-4h

Normale Fertilität — weibliche Seite

- LH (Luteinisierendes Hormon)
 - wird im Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) gebildet
 - fördert die Androgensynthese in den Theka-Zellen (Androgene werden in den Granulosazellen zu Estradiol umgewandelt)
 - sorgt für die Vollendung der Reduktionsteilung der Oozyte
 - stimuliert Bildung von Progesteronrezeptoren
 - HWZ 40min

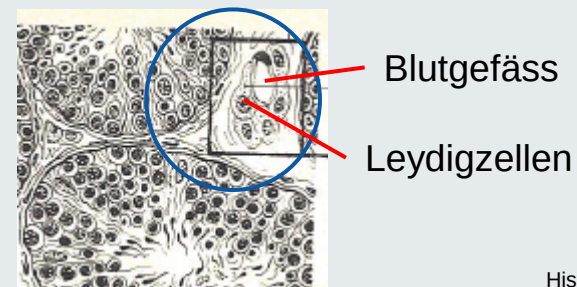
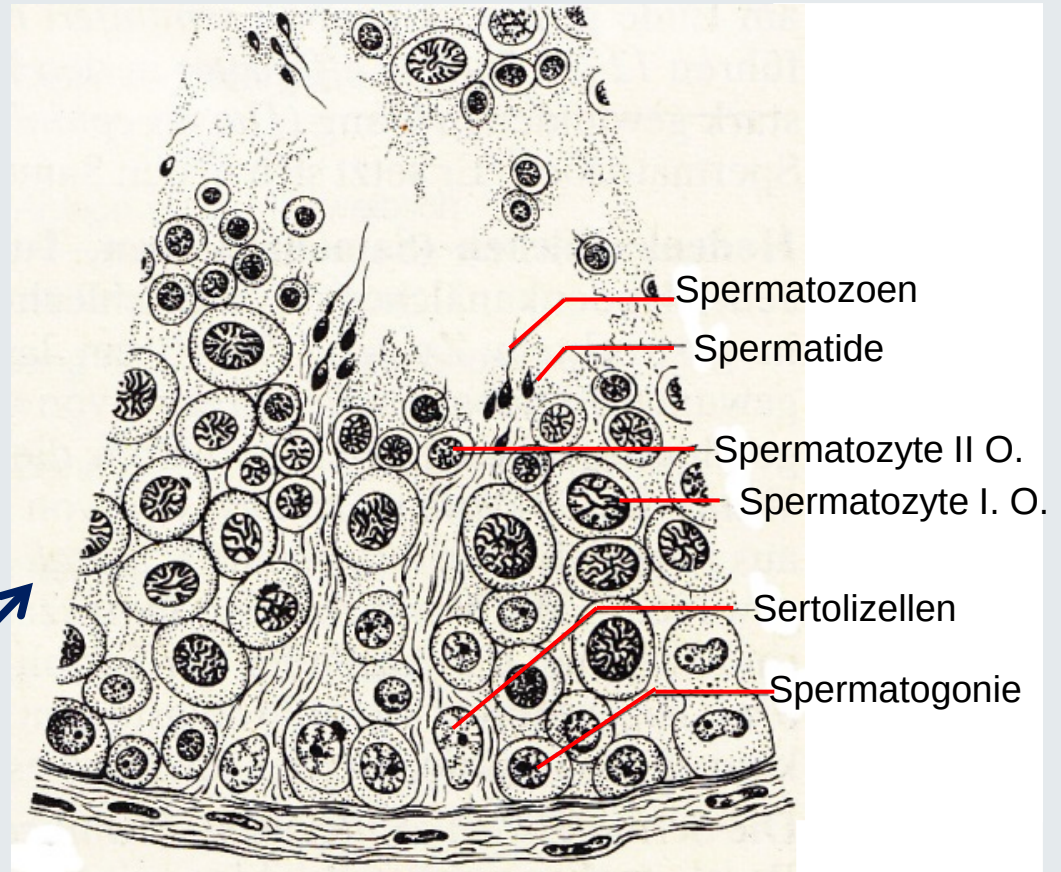
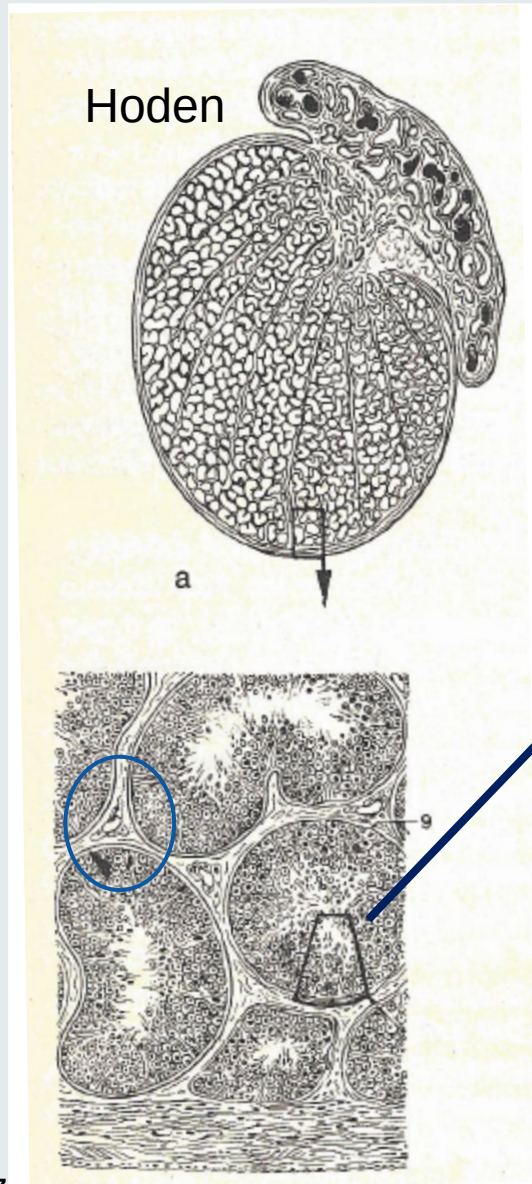
Meiotische Reifeteilung der Oocyte



Normale Fertilität — männliche Seite

- Spermien werden im Hoden gebildet
- Im Rahmen der Spermatogenese wandern die Spermien von der Basis zum Lumen der Tubuli seminiferi
- Sertolizellen bilden die Blut-Hoden Schranke
- Leydigzellen sind für Testosteronproduktion verantwortlich

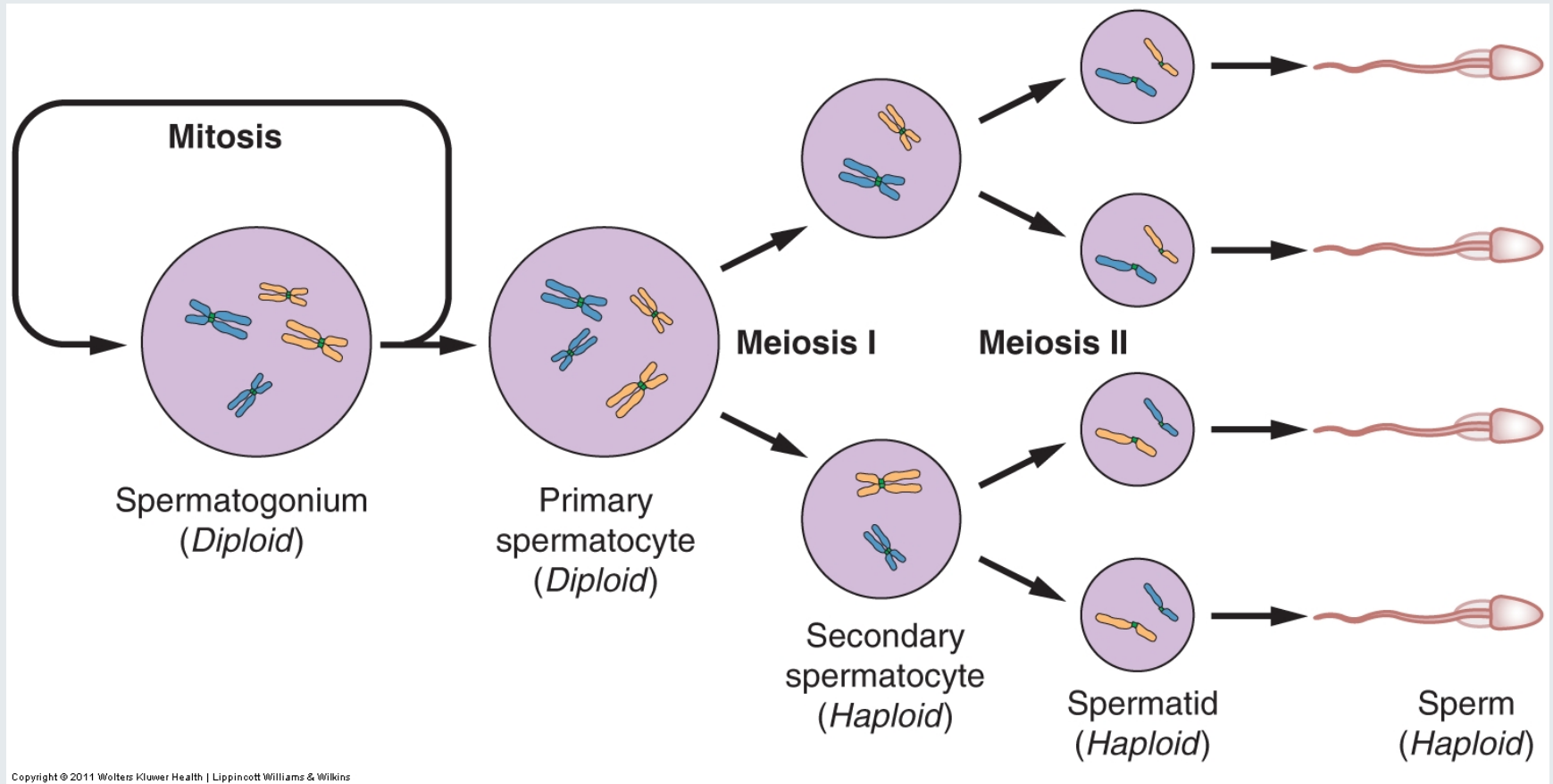
Normale Fertilität — männliche Seite



Normale Fertilität — männliche Seite

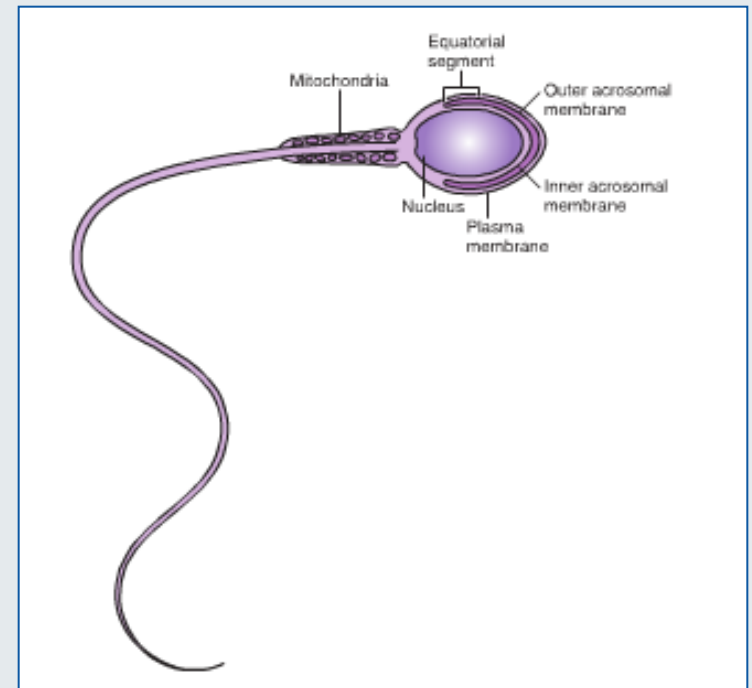
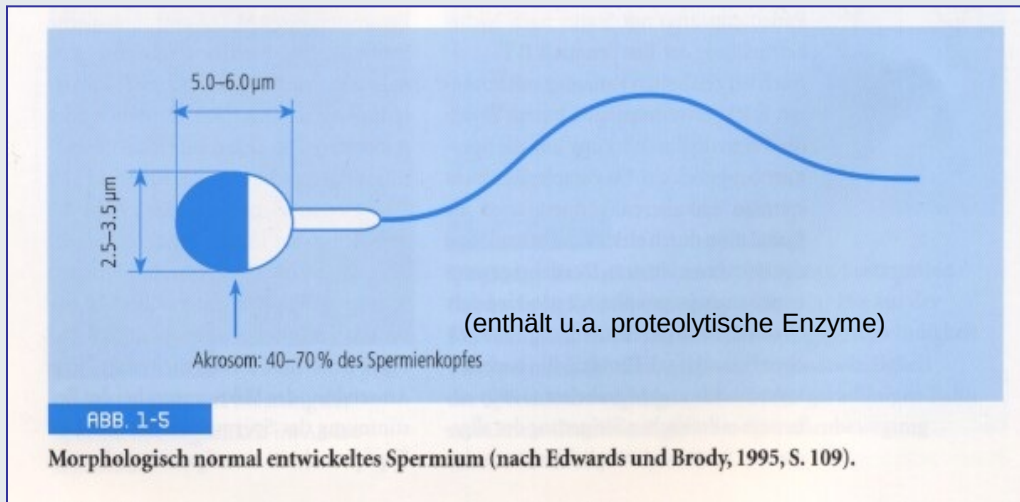
- In der Epididymidis erfolgt die Spermienreifung
- Ca. 72d nach Initiierung der Spermatogenese erreichen die Spermien den Schwanz der Epididymidis und werden dort gespeichert

Spermatogenese



Spermienmorphologie

Normales Sperma



Normale Fertilität — männliche Seite

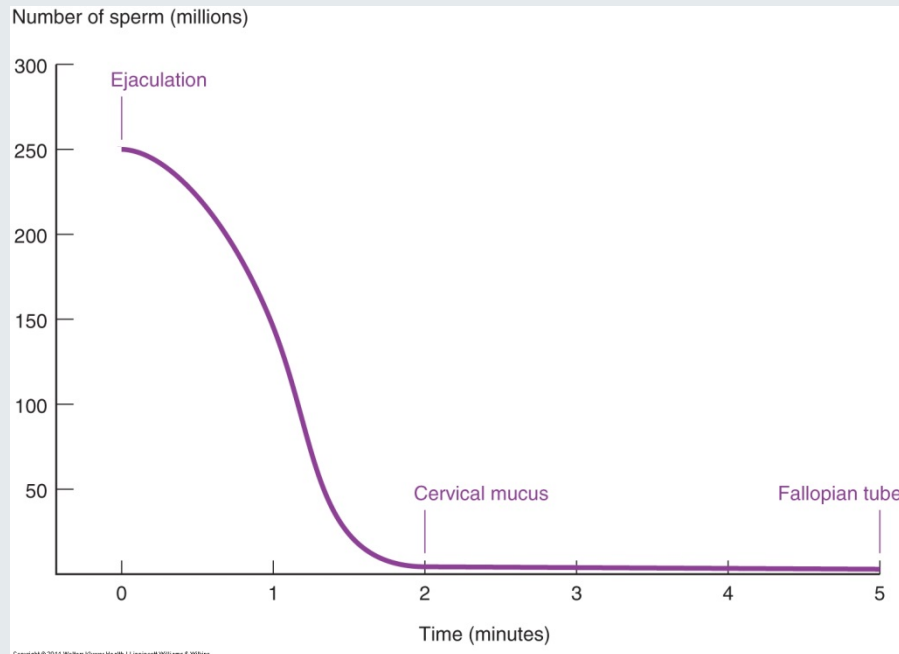
- Zusammensetzung des Ejakulats:
 - 5% Spermien
 - 95% Seminalplasma:

Hoden und Nebenhoden (α -Glukosidase)	5%
Samenbläschen (Fructose)	65%-75%
Prostata (Zink, Ziträt, PSA)	10%-30%
Cowpersche Drüsen	2%-5%

- Nach ca. 20-30min verflüssigt sich das Ejakulat durch Enzyme aus der Prostata

Befruchtungsprozess

- Starke Abnahme der Spermienkonzentration von der Vagina (200 - 300 Mio) bis zum Zusammentreffen mit der Oozyte (wenige hundert Spermien, selten 1000)



Befruchtungsprozess

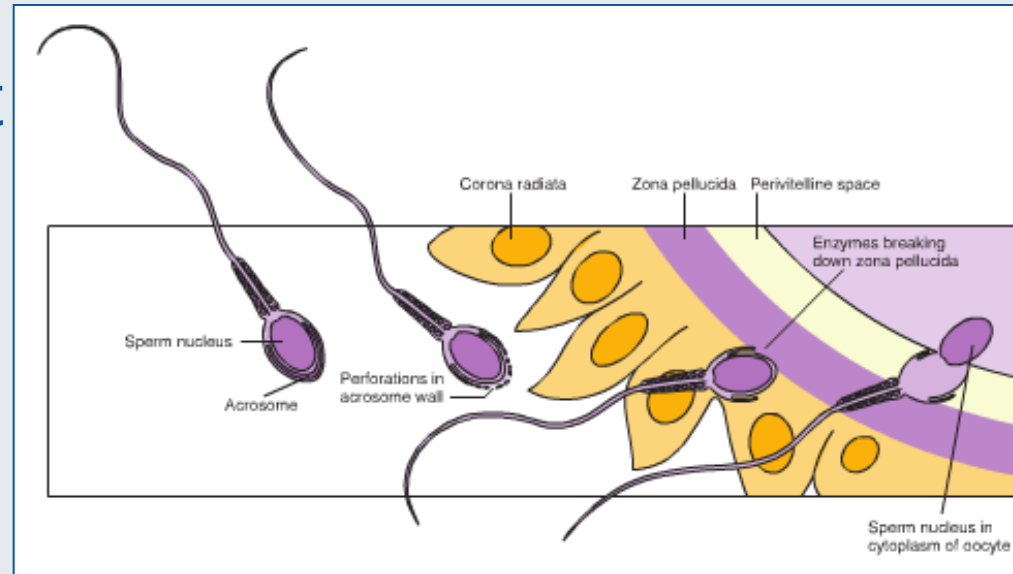
- Sperma akquiriert Oberflächenproteine im Nebenhoden. Diese müssen entfernt werden bevor das Sperma befruchtungsfähig ist
- Kapazitation: zelluläre Veränderungen, die ein Sperma durchlaufen muss, ehe es befruchten kann. Initiiert durch den Zervikalmucus
 - Fähigkeit die Akrosomenreaktion durchzuführen
 - Fähigkeit an der Zona pellucida zu binden
 - Erreichen der Hypermotilität

Befruchtungsprozess

- Durch die Hypermotilität sowie Sekretion verschiedener Enzyme, insbesondere Hyaluronidase, durchdringt das Spermium zunächst die Corona radiata
- Der Spermienkopf bindet an das Glycoprotein ZP3 der Zona pellucida. Dieses löst die Akrosomreaktion aus

Befruchtungsprozess

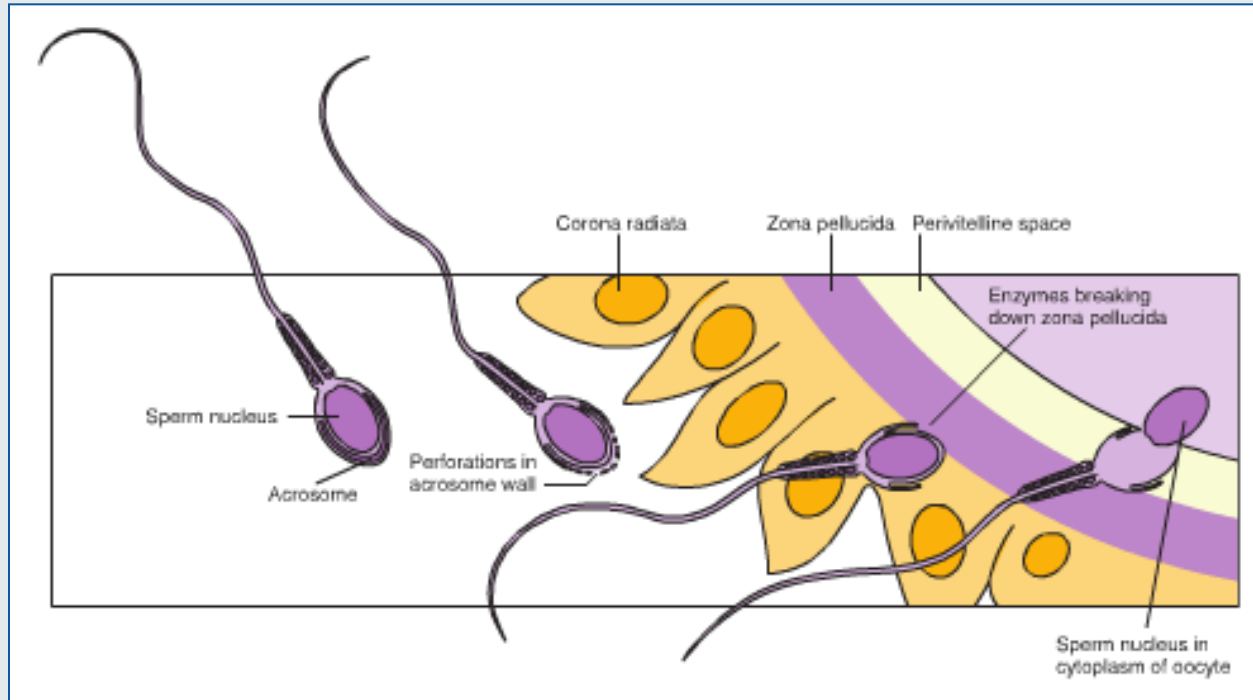
- Zunächst verschmilzt die Zellmembran des Spermiums in dessen Kopfbereich mit der Membran des Akrosoms



- Die im Akrosom enthaltenen hydrolisierenden Enzyme werden freigesetzt und dadurch die Zona pellucida an dieser Stelle aufgelöst
- Die äussere Zellmembran löst sich auf

Befruchtungsprozess

- Anschliessend bindet sich das Spermium an die Oozytenmembran, die Membranen verschmelzen, Innenteile des Spermienkopfes und –halses dringen in die Oozyte ein



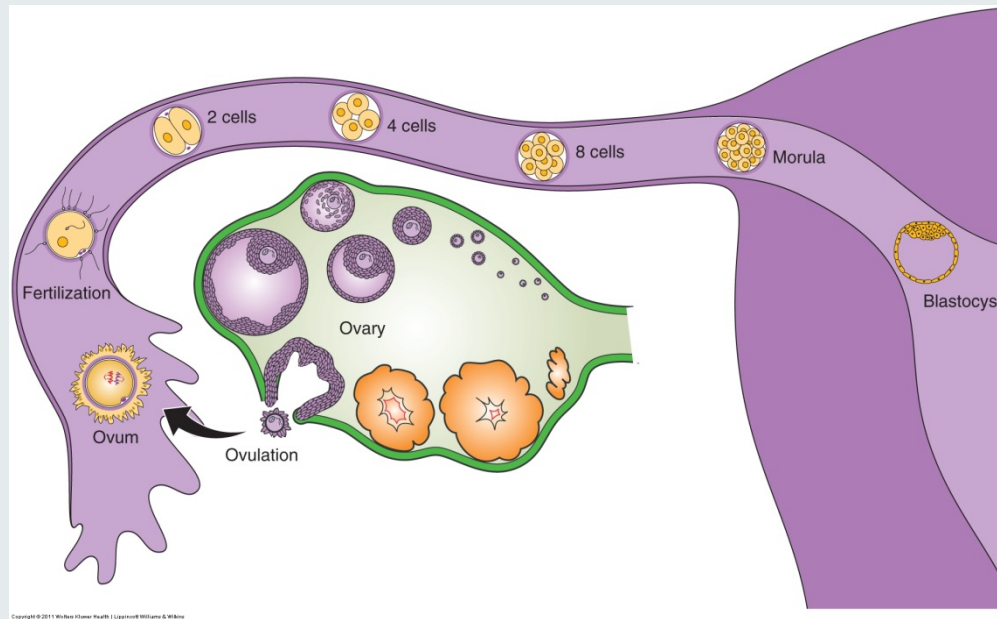
Befruchtungsprozess

- Unmittelbar nach der Fusion von Oozyte und Sperma kommt es zur kortikalen Reaktion und Zona Reaktion:
 - Verhärtung der extrazellulären Schicht
 - Inaktivierung der Liganden für die Spermiumrezeptoren
- kein weiteres Spermium kann in die Oozyte eindringen

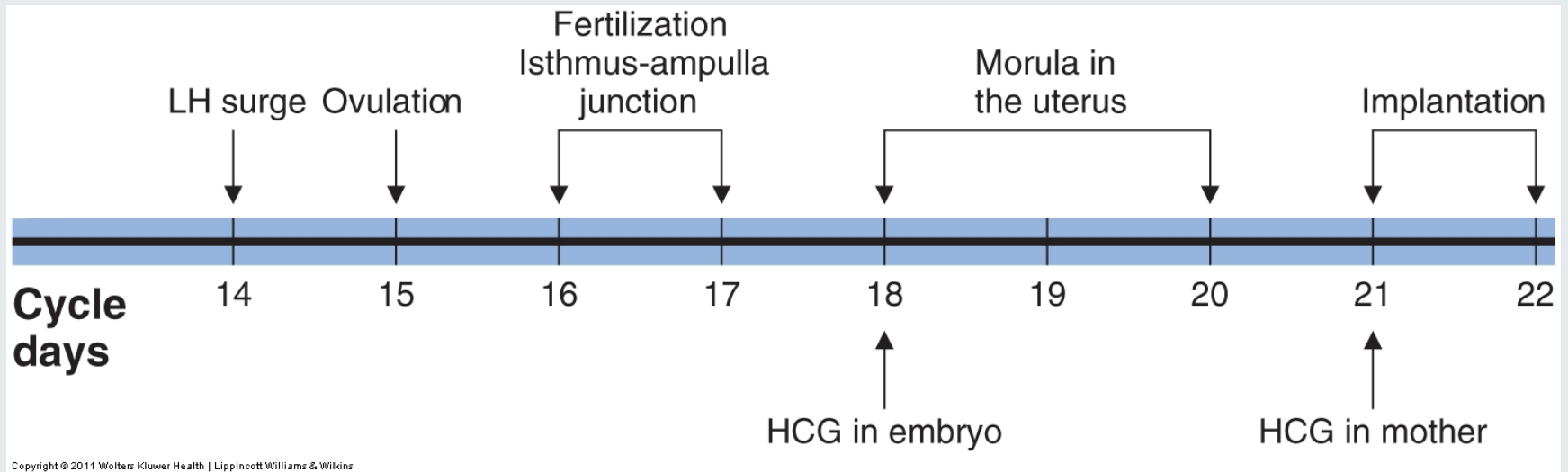
Befruchtungsprozess

- Ca. 3 Stunden nach der Penetration des Spermiums in die Oozyte ist die Meiose II der Oozyte abgeschlossen und das 2. Polkörperchen wird ausgestülpt.

Zeitliche Abfolge



Zeitliche Abfolge



Definition Sterilität

Ausbleiben einer Schwangerschaft
während 1-2 Jahren trotz
regelmässigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr

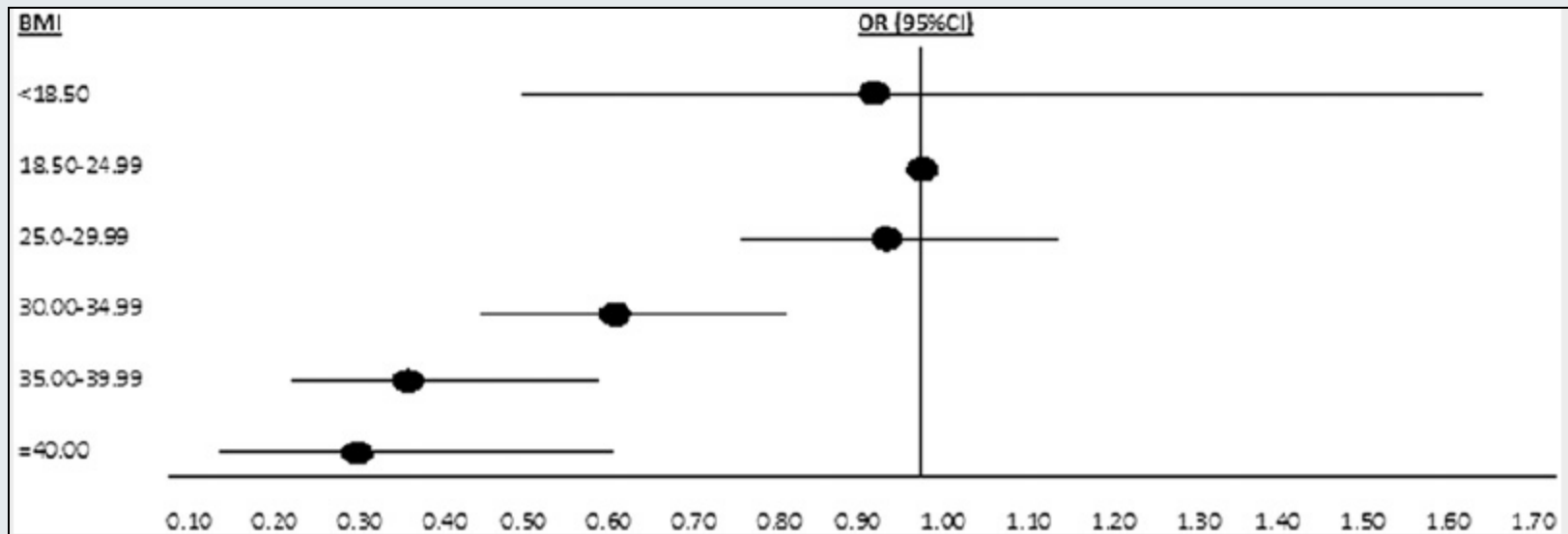
- Prävalenz ca. 16%

Ursachen der Sterilität

Extragenitale Ursachen der Sterilität

- Gewicht
 - BMI < 18
 - BMI > 30
- Nikotinabusus
- Alter

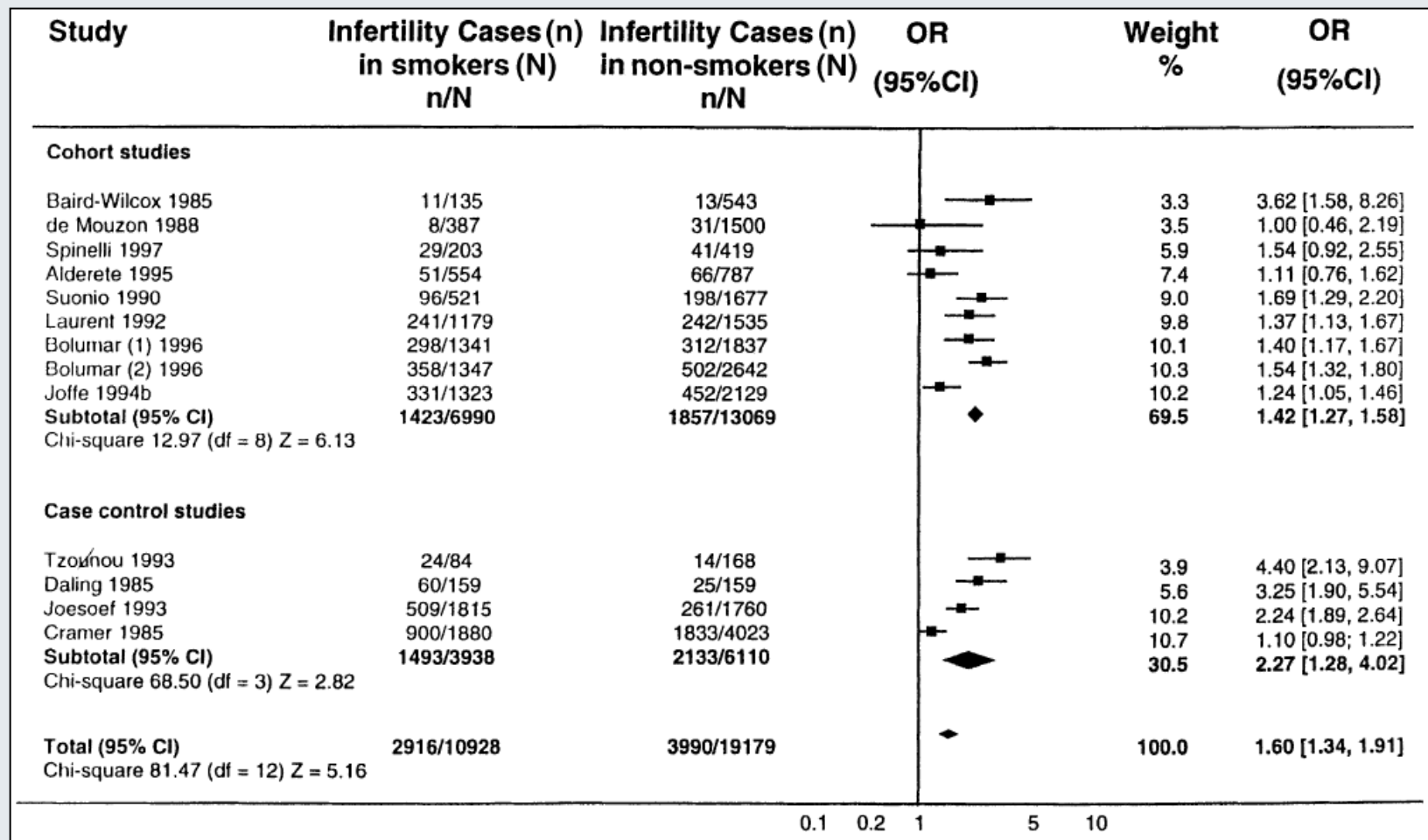
BMI und Schwangerschaft



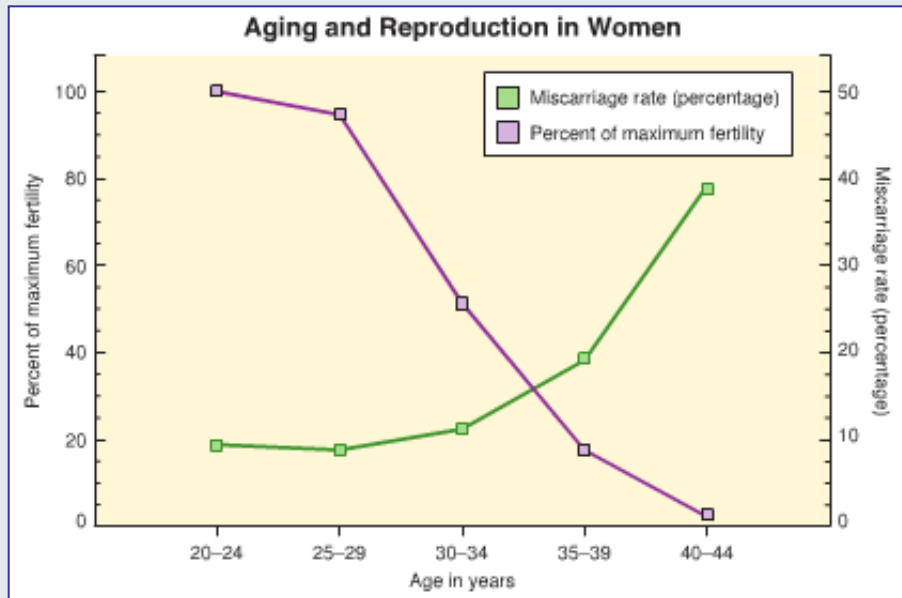
Lebengeburtrate in Abhängigkeit vom BMI der Frau

Übergewicht/Adipositas sowie starkes Untergewicht reduzieren die Fertilität der Frau

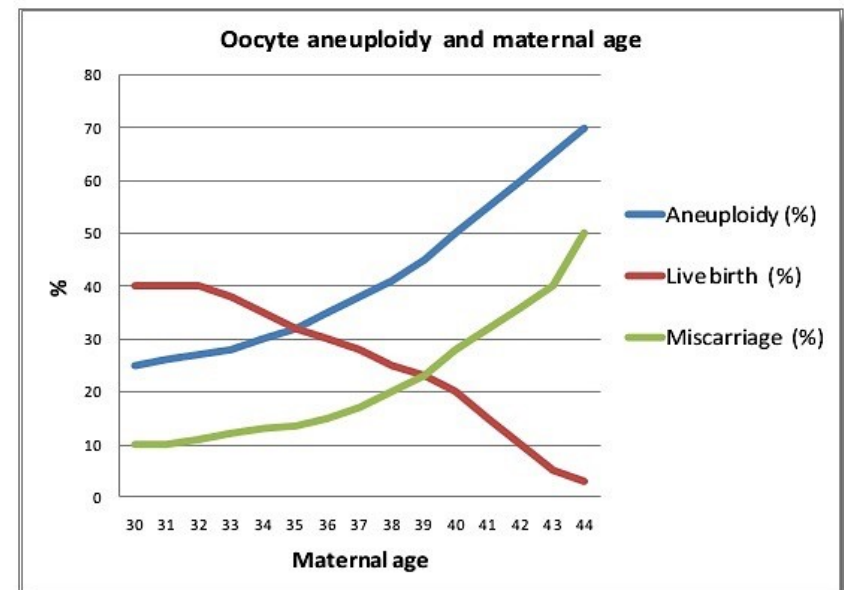
Rauchen und Fertilität



Alter und Fertilität



Speroff, 8th edition



US CDC/SART data

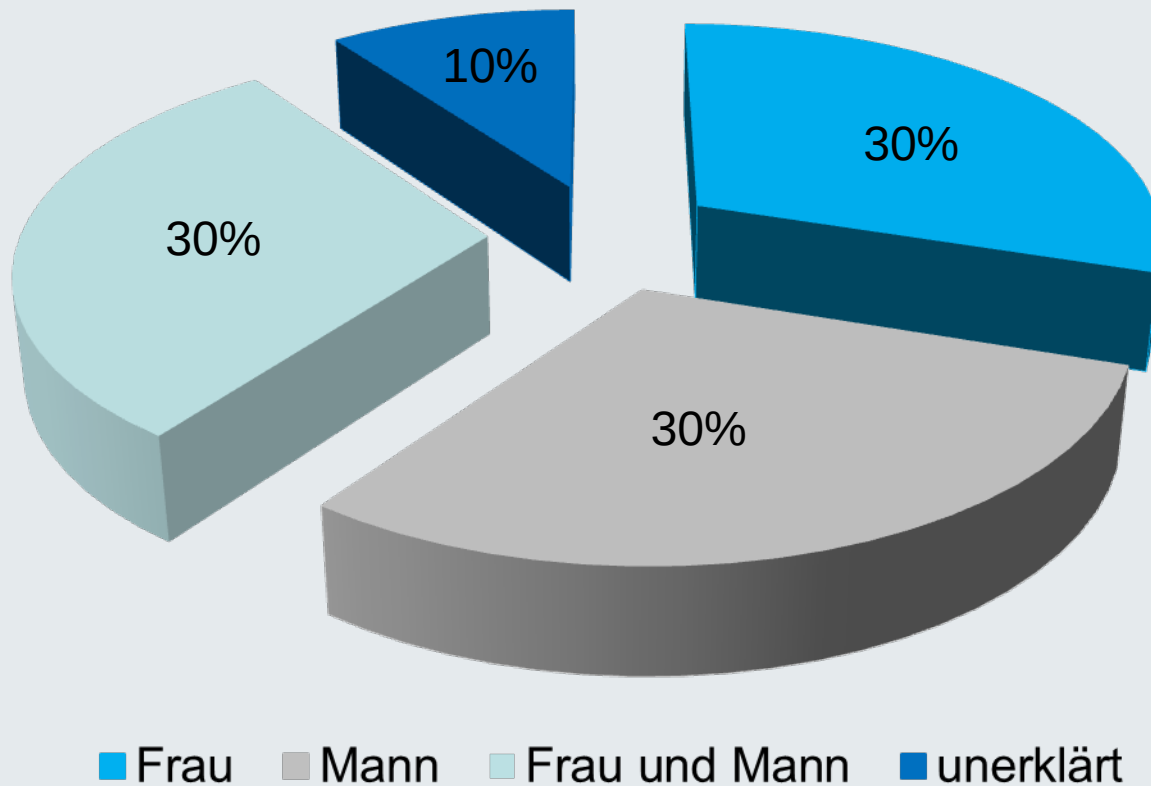
Risiko chromosomaler Aberrationen

Mütterliches Alter	Risiko für Tris 21	Risiko für andere chrom Störungen
20	1/1667	1/526
25	1/1200	1/476
30	1/952	1/385
35	1/378	1/192
40	1/106	1/66
45	1/30	1/21

Genitale Ursachen der Sterilität

- Endokriner Faktor
- Mechanischer Faktor
- Männlicher Faktor
 - Seltener:
 - Immunologischer Faktor
 - Zervikaler Faktor
 - Psychogener Faktor
- Endometriose

Verteilung der Sterilitätsursachen nach Geschlecht



Endokriner Faktor

Hormonelle Dysfunktion führt zu Follikelreifungsstörungen

Subjektive Fertilität?

Wichtigste Abklärungen

- (Basaltemperaturkurve (BTK))
- Hormonanalysen
- Transvaginaler Ultraschall

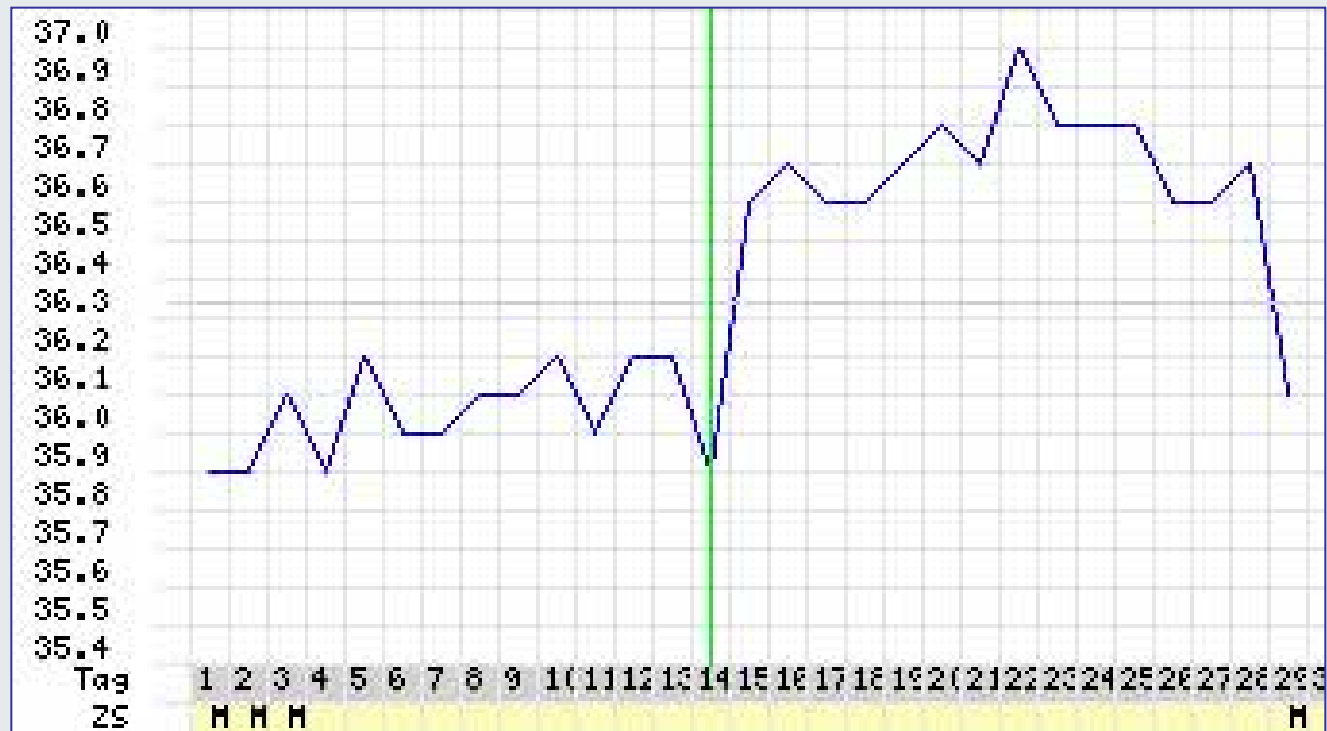
Basaltemperaturkurve

Abklärung von Ovulation und
Lutealphase anhand der
thermogenen Wirkung des
Progesterons

Basaltemperaturkurve

- Vorgehen:
 - Rektalmessung
 - Morgens unmittelbar nach dem Aufwachen
 - > 6h Schlaf
- Normale Basaltemperaturkurve
 - Ovulation: Temperaturtief
 - Postovulatorisch:
 - Temperaturanstieg um 0,4 – 0,7 °C
 - während ≥ 10 Tagen

Basaltemperaturkurve



Hormonanalysen

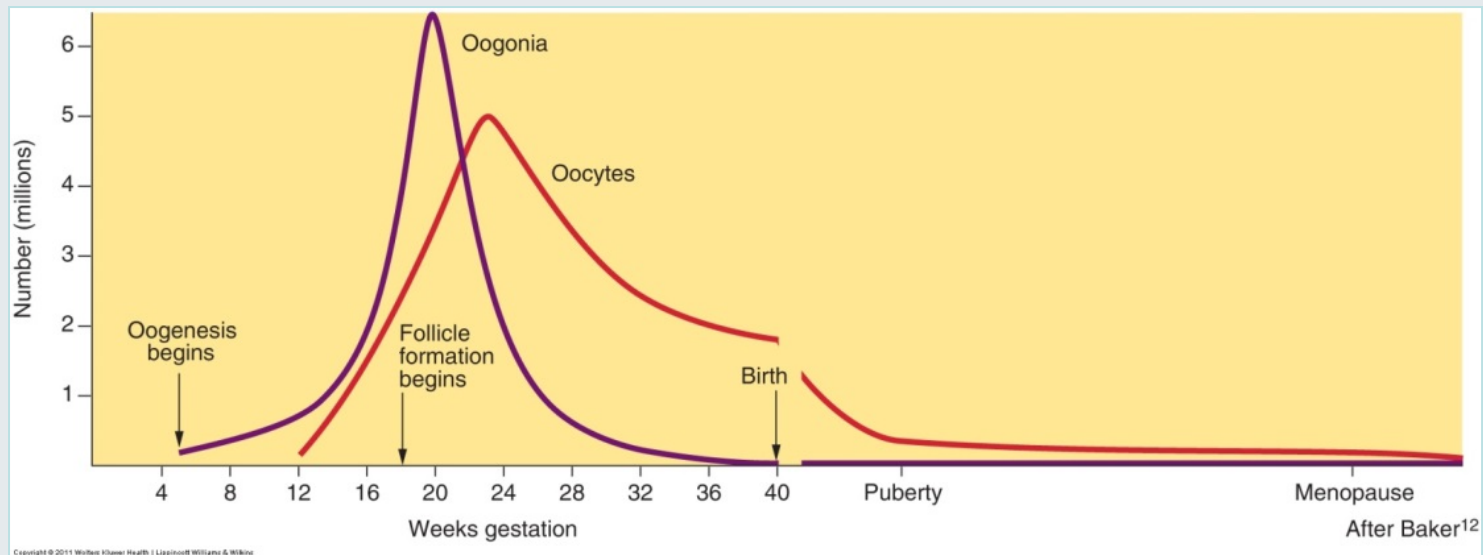
Direkte Analyse
der wichtigsten Hormone
für eine Follikelreifung

Hormonanalysen

- Follikelstimulierendes Hormon (FSH)
 - Entnahme:
frühzyklisch 1. – 5. Zyklustag
 - Normalwert < 10 IE/l

Hormonanalysen

- **Anti-Müller Hormon (AMH)**
 - Abnahme Zyklusunabhängig
 - Je höher der Wert, desto grösserer Pool an Follikeln



Hormonanalysen

- Progesteron (P)
 - Entnahme:
21. Zyklustag
 - Normalwert:
 - St. n. Ovulation > 15 nmol/l
 - Intakte Lutealphase > 30 nmol/l

Transvaginaler Ultraschall

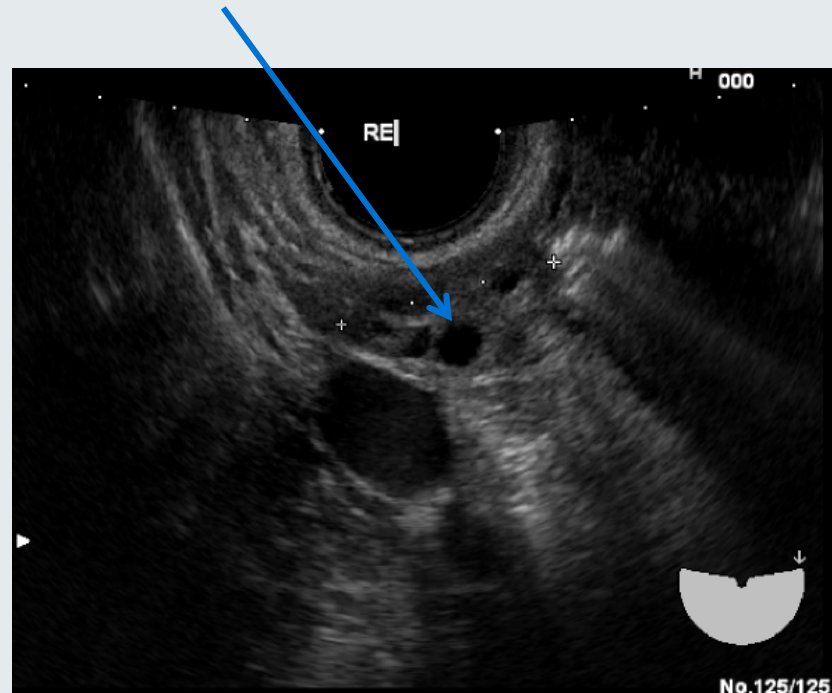
Funktionelle Beurteilung
der Hormonwirkung
auf das Ovar
und den Uterus

Ovarien

- Beurteilung der ovariellen Reserve
- Zyklusbeurteilung
- Diagnostik von Pathologien

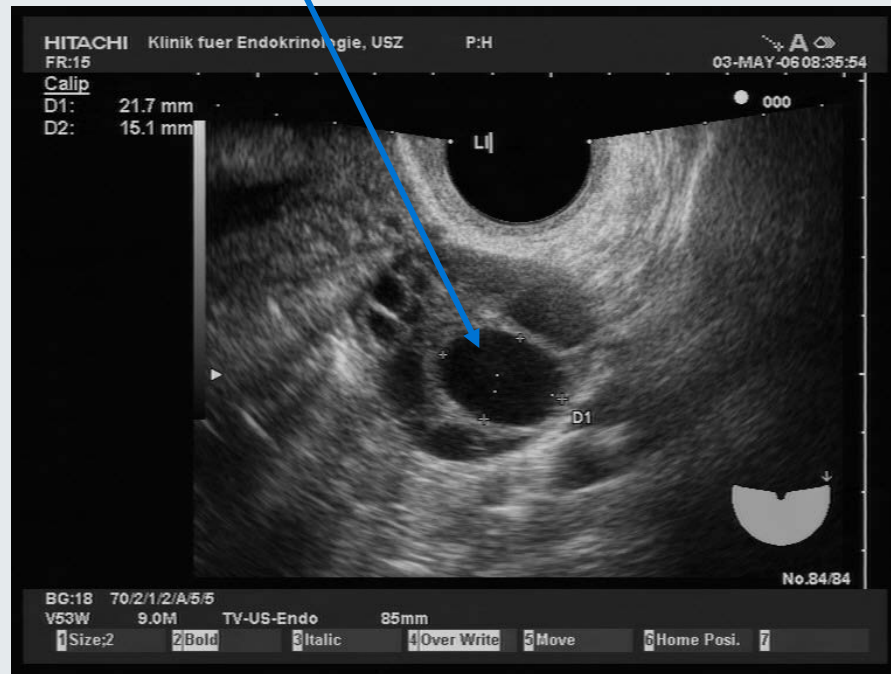
Ovarielle Reserve

- Antraler Follikelcount (AFC)
 - Frühzyklisch (1. bis 5. Zyklustag)
 - Zählen der antralen Follikel (Follikel 2 bis 10mm)



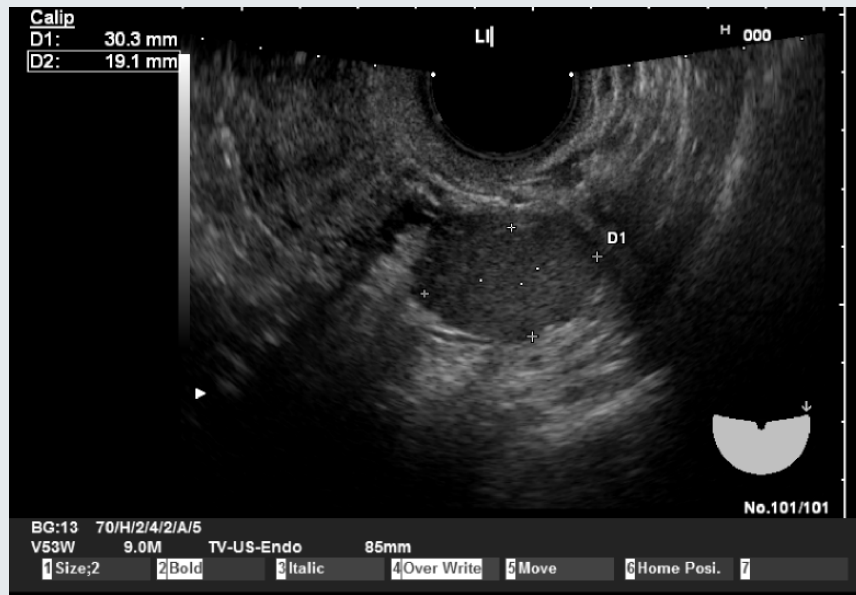
Ovarien — Zyklusbeurteilung —

- **Mitzyklisch** (12.-14. Zyklustag)
Leitfollikel von $\geq 18\text{mm}$



Ovarien — Pathologische Befunde —

Endometriom

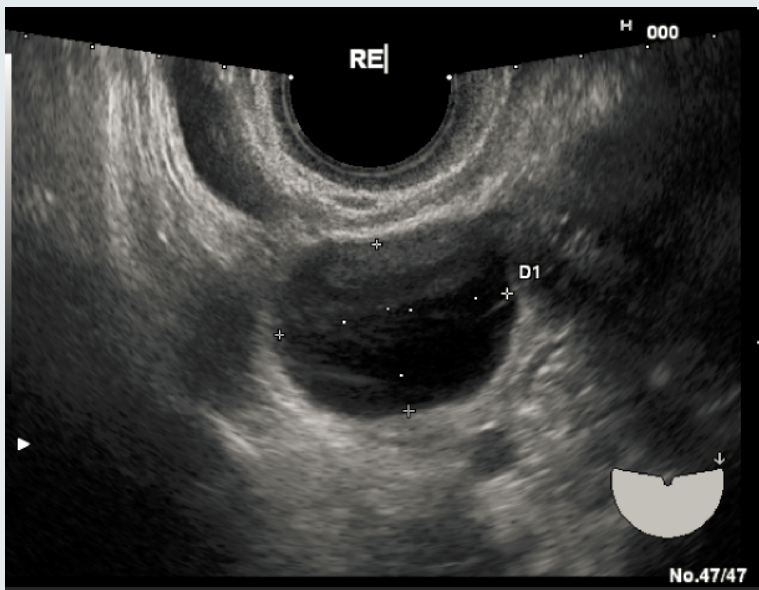


Dermoid



Ovarien — Pathologische Befunde —

Simple Zyste



Eingeblutete Zyste

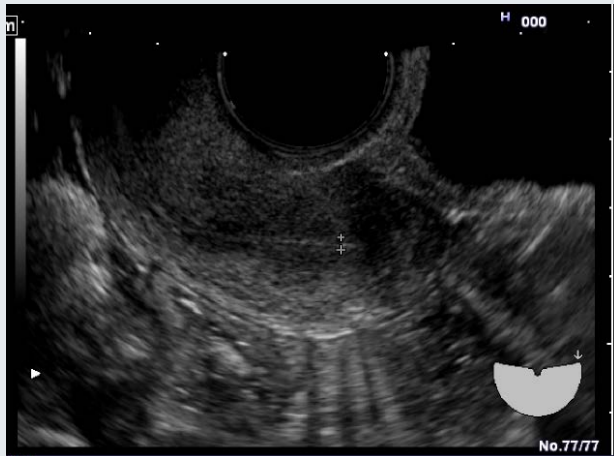


Uterus

- Zyklusbeurteilung
- Diagnostik von Pathologien

Endometrium — Zyklusbeurteilung —

- Frühzyklisch
strichförmiges EM



- Mitzyklisch
EM Dicke ≥ 7 mm,
Double Layer



- Luteal
EM Dicke ≥ 7 mm
Sekretorisch



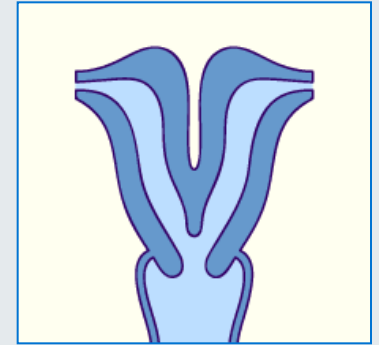
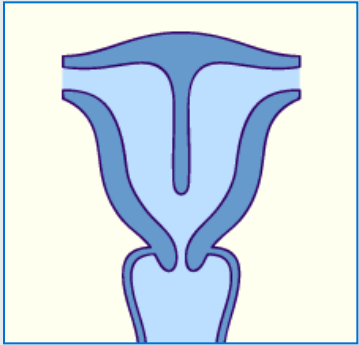
Uterus — Pathologische Befunde —

- Uterusmalformationen: Uterus septus / subseptus
- Endometriumspolypen
- Myome

Uterus Malformationen

- Prävalenz in der Normalbevölkerung 3,2% (Simon et al., Fertil Steril 1991)
- Prävalenz signifikant höher ($p < 0,05$) bei Pat. mit habituellen Aborten (6,3%) versus Pat. ohne Pathologie (3,8%) versus Sterilitätspat. (2,4%) (Raga et al., Hum Reprod, 1997)

Uterus subseptus/bicornis



Uterus septus/subseptus

- häufige Ursache für Aborte

Comparison of reproductive outcome before and after hysteroscopic metroplasty for the septate uterus in selected series.

Author (ref.)	No. of patients	No. of pregnancies	Before metroplasty			After metroplasty			
			No. of miscarriages (%)	No. of preterm deliveries (%)	No. of term deliveries (%)	No. of pregnancies	No. of miscarriages (%)	No. of preterm deliveries (%)	No. of term deliveries (%)
Chervenak and Neuwirth (72)	2	3	3 (100)	0	0	2	0	0	2 (100)
Daly et al.* (70)	17	40	34 (85)	5 (12.5)	1 (2.5)	9	2 (22)	1 (11)	6 (67)
De Cherney and Polan* (81)	15	NR	>30	NR	NR	11	2 (18)	0	9 (82)
Israel and March* (71)	12	28	26 (93)	0	2 (7)	2	1 (50)	0	1 (50)
De Cherney et al. (79)	103	NR	>206	NR	NR	>71	>8	1	NR
Valle and Sciarra* (18)	12	42	30 (71)	12 (29)	0	10	2 (20)	2 (20)	6 (60)
Fayez (20)	12	21	19 (90)	2 (10)	0	16	2 (13)	0	14 (87.5)
March and Israel (16)	57	240	212 (88)	21 (9)	7 (3)	56	8 (14)	4 (7)	44 (79)
Perino et al. (33)	24	27	24 (89)	3 (11)	0	15	1 (7)	0	14 (93)
Daly et al. (69)	55	150	130 (87)	13 (9)	7 (5)	75	15 (20)	5 (7)	55 (73)
Choe and Baggish (17)	14	38	31 (82)	6 (16)	1 (3)	12	1 (8.3)	1 (8.3)	10 (83.3)
Fedele et al. (73)	71	>139	>139	NR	NR	65	10 (16)	10 (16)	45 (69.2)
Cararach et al. (74)	62	176	160 (91)	11 (6)	5 (3)	41	12 (29)	0	29 (48)
Pabuccu et al. (76)	49	108	96 (89)	11 (10)	1 (1)	44	2 (4.5)	2 (4.5)	40 (9.1)
Valle (77)	115	299	258 (86.3)	28 (9.4)	13 (4.3)	103	12 (12)	7 (7)	84 (81)
Mencaglia and Tantini† (40)	94	NR	>94	NR	NR	62	4 (6)	0	58 (94)
Total	658	1,062	933 (88)	95 (9)	34 (3)	491	67 (14)	29 (6)	395 (80)

Cavumpolypen

- Prävalenz bei unerklärter Sterilität 16.5 – 26.5%
- Pathophysiologischer Einfluss auf die Fertilität unklar
 - Mechanische Störung der Spermienbewegung
 - Störung der Embryoimplantation
 - Erhöhte Produktion von hemmenden Faktoren
 - z.B. Glycodeling → Störung der «natural killer cell function»

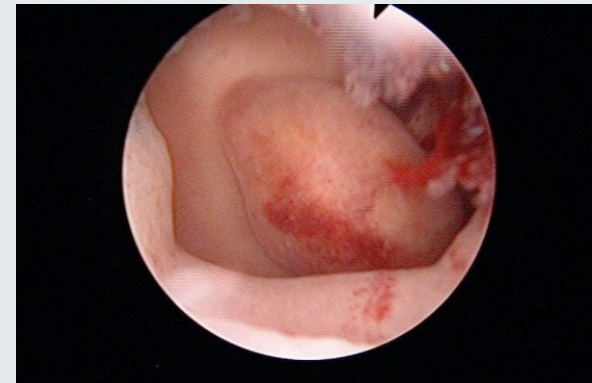


Cavumpolypen

- Prävalenz der Hyperplasie 6.9% - 11.9% (Yanaihara, Fertil Steril, 2008; Garuti, J Min Inv Gyn, 2005)
- Endometriumkarzinom sehr selten
 - Inzidenz: 5% bei Frauen ≤ 40 J.
 - Bis zu 65% der Fälle werden während der Sterilitätsabklärung entdeckt (Elizur et al., Fertil Steril, 2007)
 - Risikofaktoren:
 - Polyzystisches Ovarsyndrom
 - Irreguläre Menstruation
 - Anovulation
 - 10,3fach erhöhtes Risiko bei infertilen Frauen mit chronischer Anovulation (Ron et al. 1987)

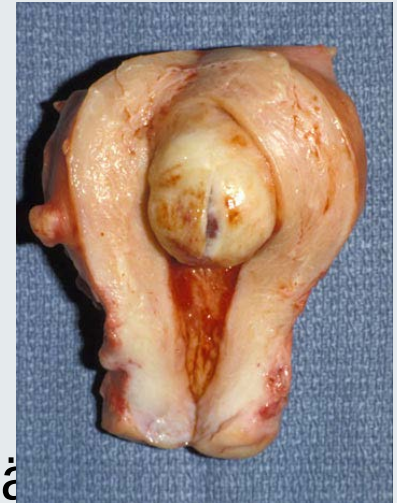
Cavumpolypen und Fertilität

- Polypen des Cavum uteri haben wahrscheinlich einen negativen Einfluss auf die Fertilität der Frau
- Polypgrösse ohne Einfluss auf die Fertilität
- Abortraten tendenziell erhöht bei Cavumpolypen
- **Cave:** Möglichkeit von Hyperplasie und in seltenen Fällen Endometriumkarzinom gegeben
→ histologische Abklärung sinnvoll
 - **Wichtig:** schonendes operatives Vorgehen, nur Befundabtragung und keine Kürettage bei aspektmässig sonst unauffälligem Endometrium



Myome

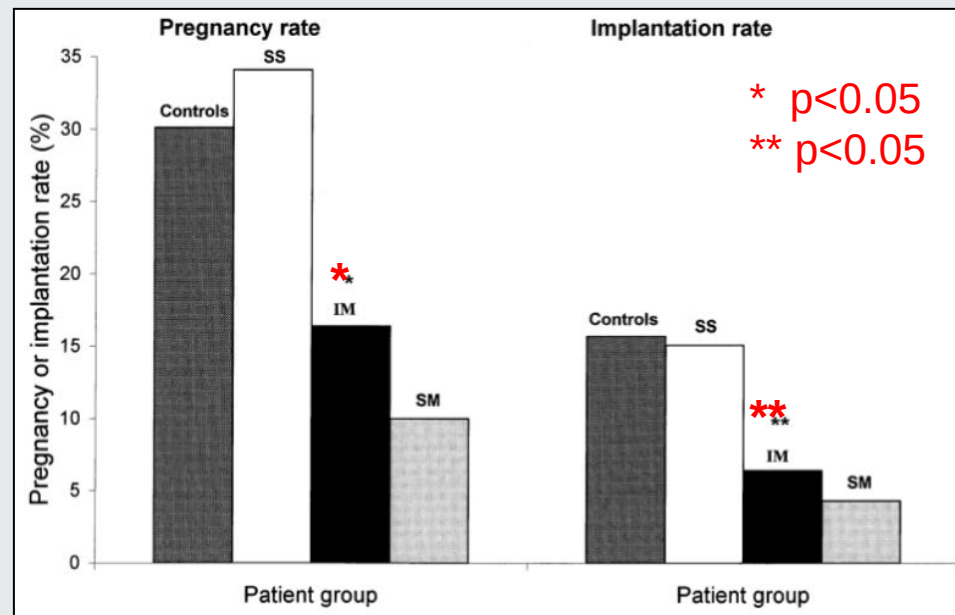
- Prävalenz bei 5-10% aller Frauen mit Sterilität
 - Einziger pathologischer sterilitätsrelevante Faktor bei 1-2,4% aller Frauen mit Sterilität
- Ursache für die Störung der Fertilität
 - Störung der Sperma-, Oozyten- oder Embryonenmigration
 - Beeinflussung der Implantation
 - Ursache für dysfunktionelle Uteruskontraktilität
 - Schädigung des darüberliegenden Endometriums,
 - Verursachen von vaskulären Störungen,
 - Entzündungen,
 - Ausdünnen oder Atrophie des Endometriums



Effekt intramuraler, subseröser und submuköser Myomen

- 88 Frauen vor ART

- 33 Frauen mit subserösen Myomen (SS), 46 Frauen mit intramuralen Myomen (IM), 9 Frauen mit submukösen Myomen (SM)
- Myomgrösse 6mm – 51mm



- Signifikant geringere SS Raten bei Vorliegen von intramuralen oder submucösen Myomen

Submuköse Myome

- Frauen mit submukösen Myomen zeigen
 - signifikant geringere SS-Raten, Implantationsraten und Lebendgeburten
 - dabei signifikant erhöhte Abortrate

Effect of fibroids on fertility: submucous fibroids.				
Outcome	Number of studies/ substudies	Relative risk	95% confidence interval	Significance
Clinical pregnancy rate	4	0.363	0.179–0.737	$P = .005$
Implantation rate	2	0.283	0.123–0.649	$P = .003$
Ongoing pregnancy/live birth rate	2	0.318	0.119–0.850	$P < .001$
Spontaneous abortion rate	2	1.678	1.373–2.051	$P = .022$
Preterm delivery rate	0	—	—	—

Einfluss hysteroskopische Myomektomie auf Fertilität

- Indikation: submucöse Myome und Sterilität
 - Hysteroskopische Myomektomie bei Myomen < 5cm
 - Grösster Hysterometer < 10

	Women with previous pregnancies (<i>n</i> = 15)		Women with primary infertility (<i>n</i> = 14)
	Pregnancies before myomectomy	Outcome after myomectomy	Outcome after myomectomy
No. of pregnancies	26	19	11
No. of pregnant women	15	12	9
Ectopic pregnancies	3 (11.5)	0	1
Miscarriage before 12 weeks	16 (61.6)	5 (26.3)*	4
Miscarriage between 12 and 26 weeks	3 (11.5)	0	0
Death in utero	3 (11.5)	0	0
Live birth	1 (3.8)	12 (63.2)**	4
Term deliveries	0	8	4
Preterm deliveries (32–37 weeks)	0	4	0
Preterm deliveries (before 32 weeks)	1	0	0

* $p < 0,02$ ** $p < 0,01$

Signifikant höhere Lebendgeburtsraten nach Entfernung von submucösen Myomen

Intramurale Myome

- Meta-Analyse

Outcome	Number of studies/ substudies	Relative risk	95% confidence interval	Significance
A. All studies				
Clinical pregnancy rate	12	0.810	0.696–0.941	$P=.006$
Implantation rate	7	0.684	0.587–0.796	$P< .001$
Ongoing pregnancy/live birth rate	8	0.703	0.583–0.848	$P< .001$
Spontaneous abortion rate	8	1.747	1.226–2.489	$P=.002$
Preterm delivery rate	1	6.000	0.309–116.606	Not significant
B. Prospective studies				
Clinical pregnancy rate	3	0.708	0.437–1.146	Not significant
Implantation rate	2	0.552	0.391–0.781	$P=.001$
Ongoing pregnancy/live birth rate	2	0.465	0.291–0.744	$P=.019$
Spontaneous abortion rate	2	2.384	1.110–5.122	$P=.002$
Preterm delivery rate	0	—	—	—
C. Studies using hysteroscopy in all subjects				
Clinical pregnancy rate	2	0.845	0.666–1.071	Not significant
Implantation rate	1	0.714	0.547–0.931	$P=0.013$
Ongoing pregnancy/live birth rate	2	0.733	0.383–1.405	Not significant
Spontaneous abortion rate	2	1.215	0.391–3.774	Not significant
Preterm delivery rate	1	6.000	0.309–116.606	Not significant

- Keine eindeutige Aussage hinsichtlich Einfluss auf die Fertilität

- Jedoch in vielen Studien nicht unterschieden, ob das Cavum uteri beeinträchtigt ist, Grösse und genaue Lage des Myoms

Myome und Fertilität

- Submucöse Myome beeinflussen signifikant die Fertilität
- Intramurale Myome können die Fertilität beeinflussen
 - wahrscheinlich ab einer Grösse von 4 cm ,jedoch noch keine klare Aussage vorhanden betreffend Einfluss von Lage, Grösse und Beeinträchtigung des Cavum uteris)
- Bei asymptomatischen Patientinnen zunächst Zurückhaltung hinsichtlich Myomektomie von intramuralen Myomen (Risiko versus Nutzen?)
 - Beachten der Möglichkeit der medikamentösen Therapie (Ulipristalacetat - Esmya®)

Mechanischer Faktor

Anatomische Veränderungen (meist der Tuben) verhindern das Aufeinandertreffen von Spermien und Oozyte

Risiken für eine Beeinträchtigung des mechanischen Faktors

Risikofaktor	Mögliche Folge	Verdachtsdiagnose durch
Adnexitis	Tubenverschluss Adhäsionen	Anamnese
EUG	Tubenverschluss	Anamnese
Endometriose	Tubenverschluss Adhäsionen	Sekundäre Dysmenorrhoe
Unterbauch- operationen	Adhäsionen	Anamnese
Chlamydieninfekt	Tubenverschluss Adhäsionen	CK-Abstrich / Serologie

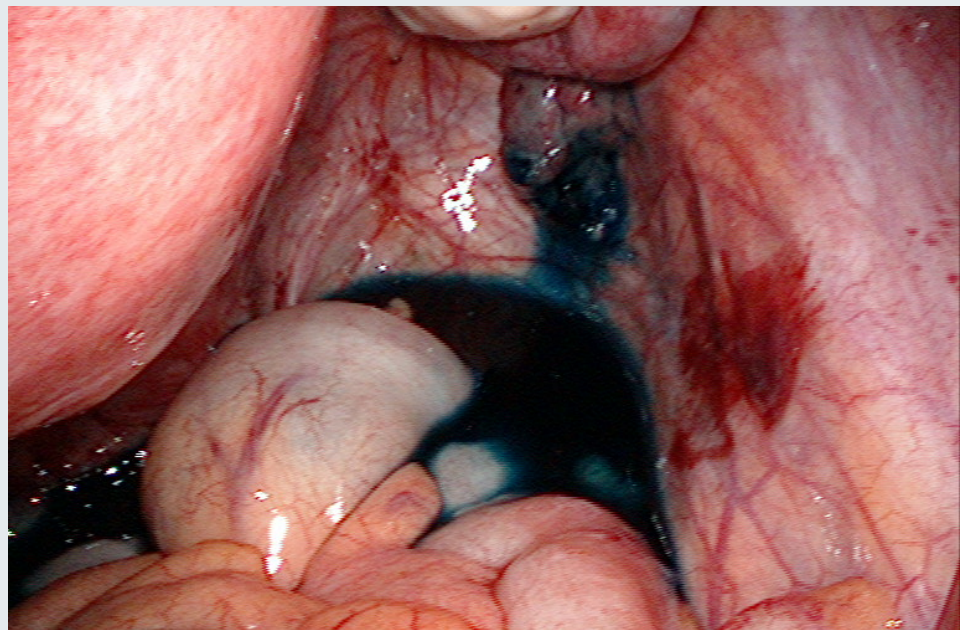
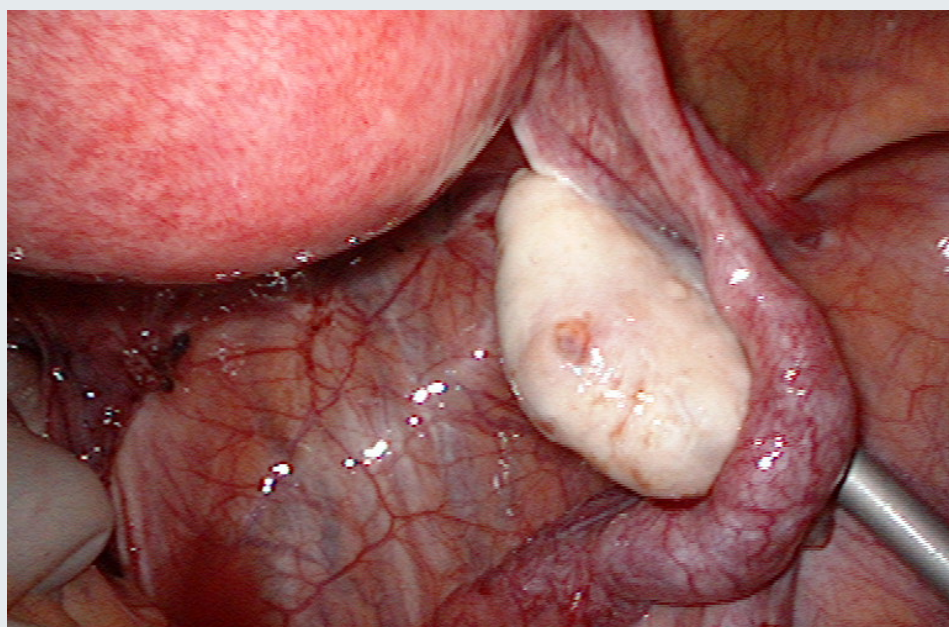
Wichtigste Abklärungen

- Chromolaparoskopie und Hysteroskopie
- Hysterosalpingographie
- Hydrosonographie
- (Hysterosalpingo-Kontrastsonographie)

Chromolaparoskopie

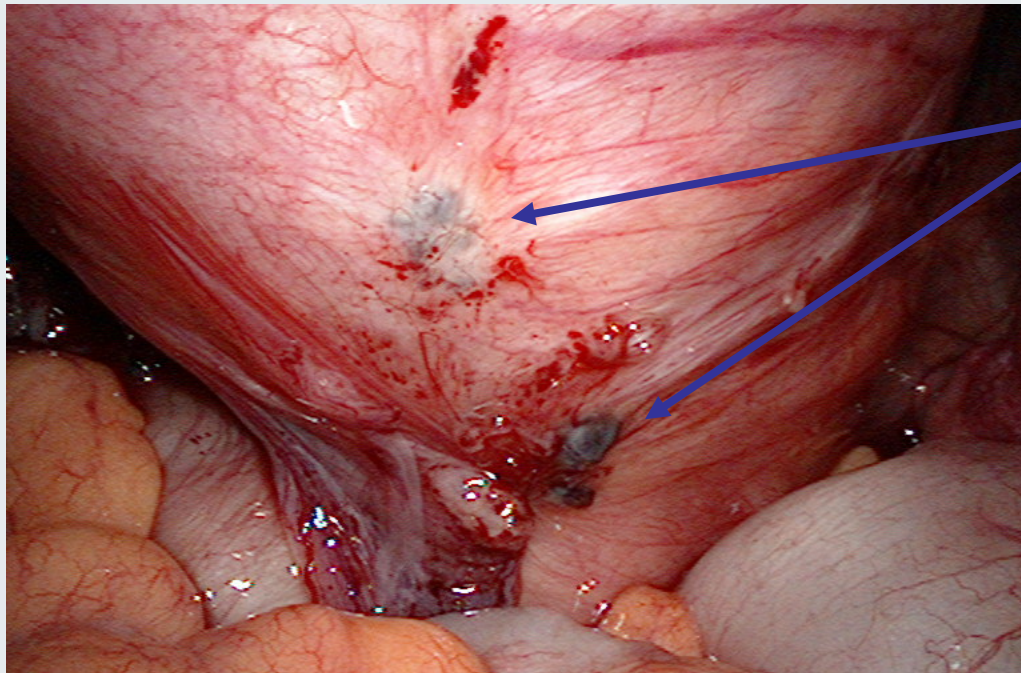
Laparoskopische Darstellung von
Uterus- und Tubenanatomie
sowie
Prüfung der Tubendurchgängigkeit
mit Methylenblau.

Chromolaparoskopie



Chromolaparoskopie

Pathologie

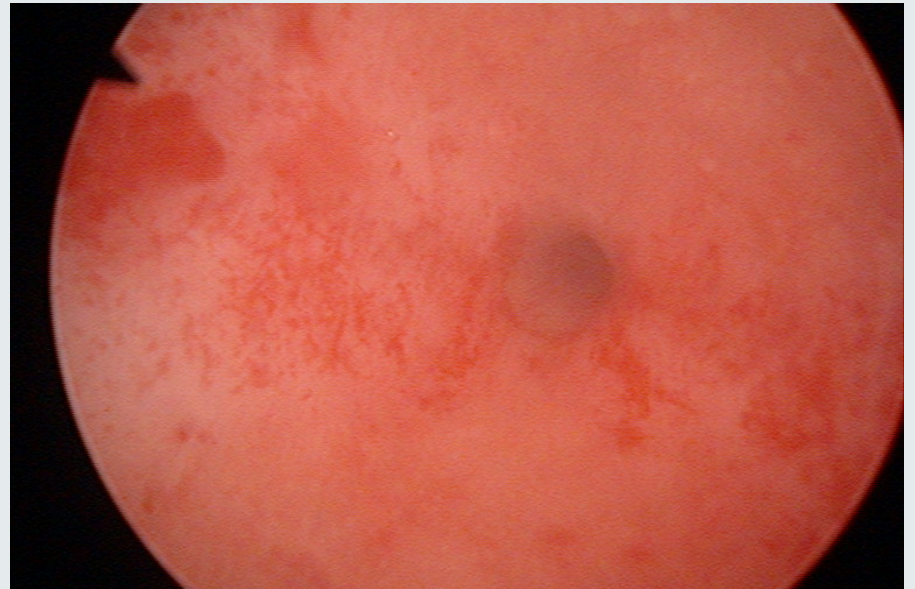


Endometrioseherde

Hysteroskopie (HSK)

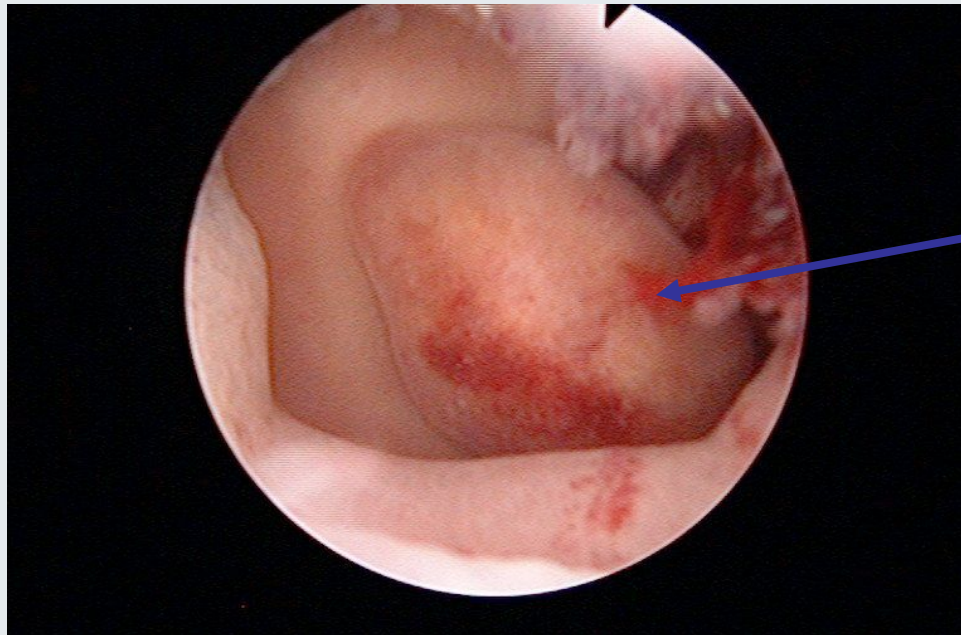
Hysteroskopische Darstellung
des Uteruscavum

Hysteroskopie



Hysteroskopie

Pathologie



Polyp

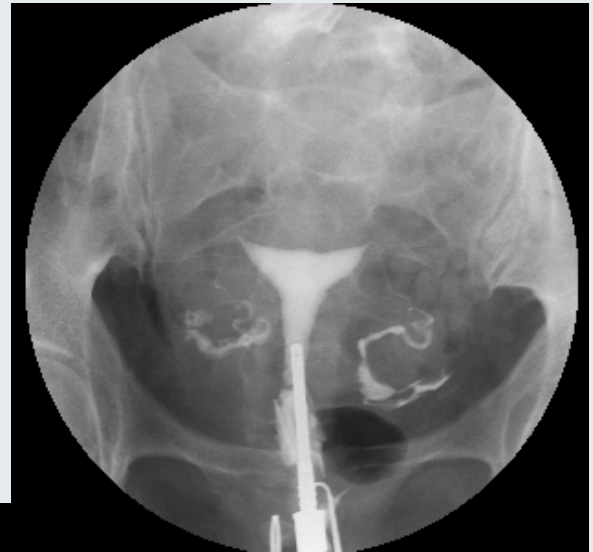
Hysterosalpingographie

Radiologische Darstellung des
Cavum uteri und der
Tubendurchgängigkeit mit
röntgendichtem Kontrastmittel

Hysterosalpingographie

- Röntgendichtes Kontrastmittel unter Durchleuchtung
- 1. Bild: Cavum uteri und Tube gefüllt
- 2. Bild: Kontrastmittelaustritt aus den Tuben
- 3. Bild: Kontrastmittelverteilung im Douglas

Hysterosalpingographie (HSG)



Hydrosonographie

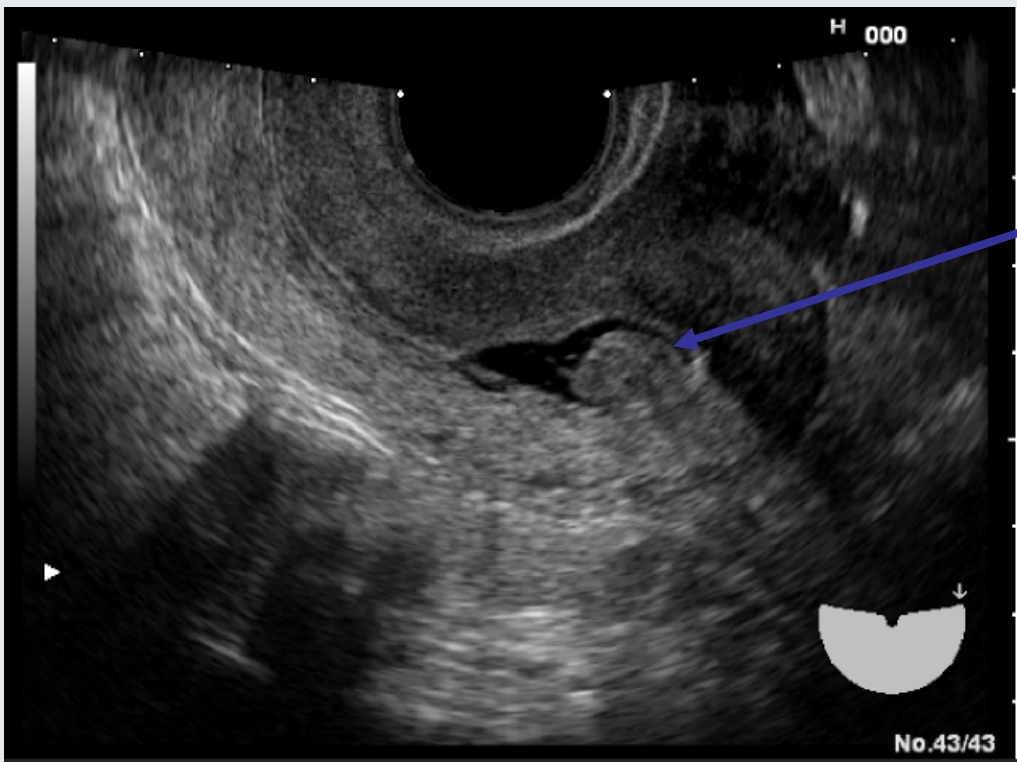
Ultrasonographische Darstellung
des Cavum uteri
mit isotoner NaCl Lösung

Hydrosonographie



Hydrosonographie

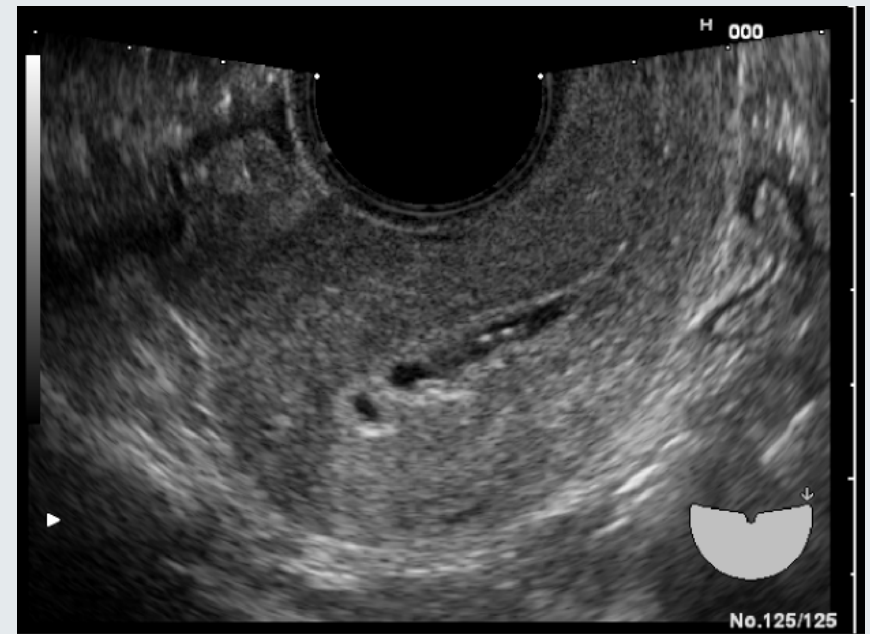
Pathologie



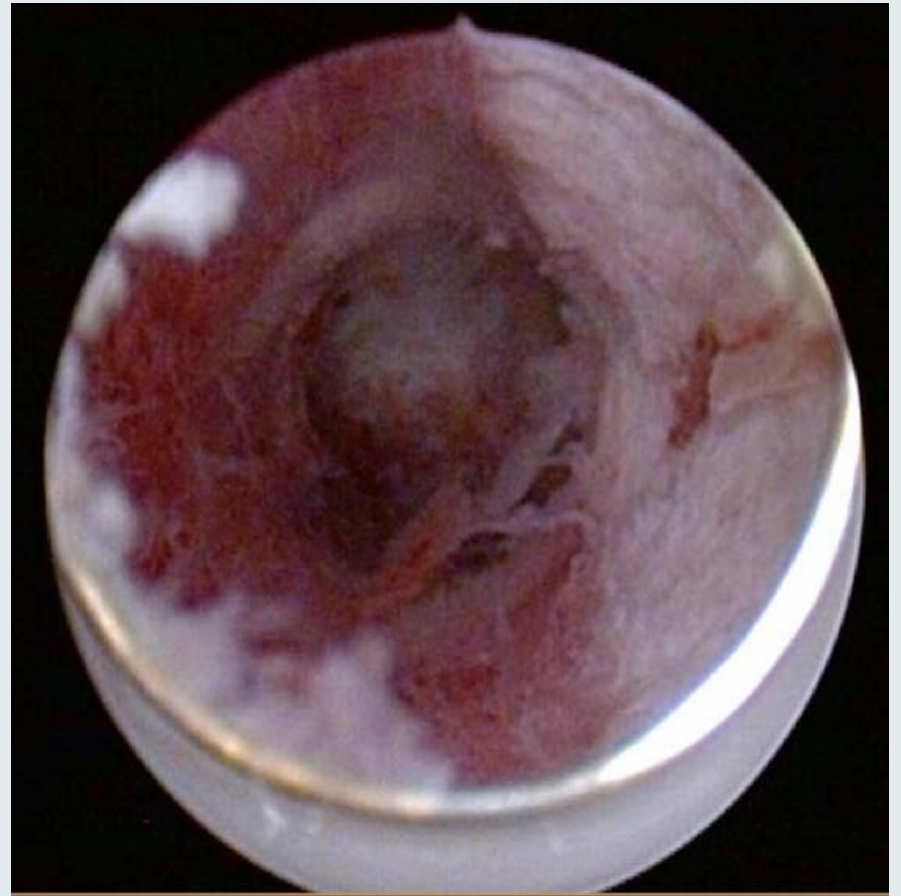
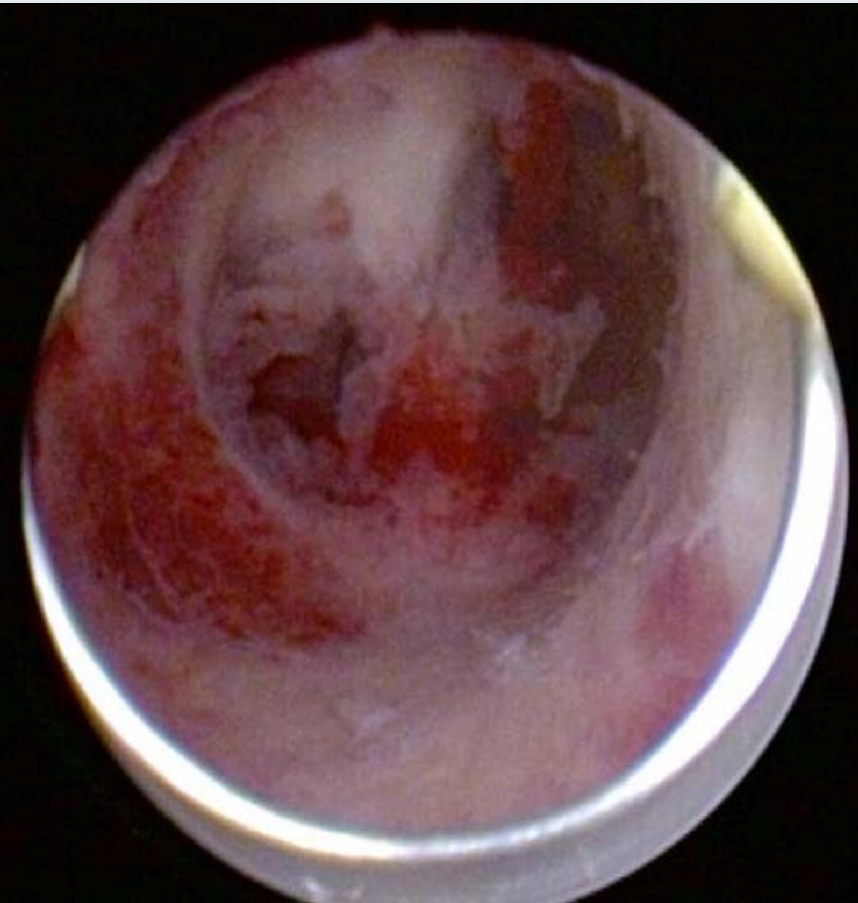
V.a. Cavumpolyp

Hydrosonographie

Pathologie:
Intracavitäre Adhäsion



Hysteroskopie



Hysterosalpingo-Kontrastsonographie (HyCoSy)

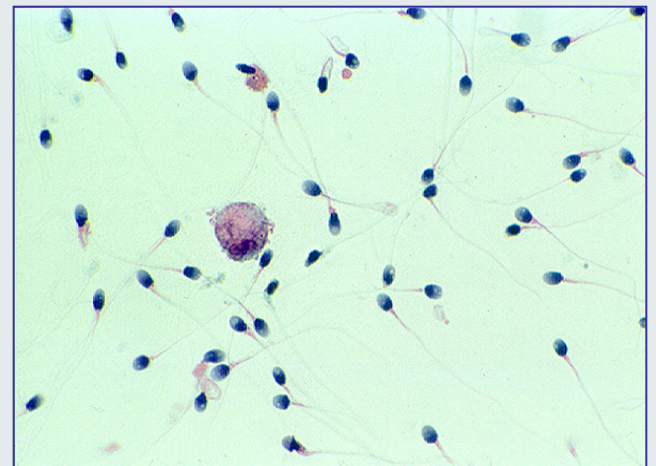
Ultrasonographische Darstellung des
Cavum uteri und
der Tubendurchgängigkeit
mit ultraschalldichtem Kontrastmittel

Hystero-Kontrast-Sonographie



Männlicher Faktor

Pathologisches Sperma verringert die Fertilität



Entnahmedatum/Zeit	20.3.2017	9:15 Uhr	26.8.2016	13:42 Uhr
Annahmezeit		9:25 Uhr		13:50 Uhr
Medikamente Karenz(tage) (2-7)	Keine	3		5
Aussehen Gewinnung	normal	intern	normal	intern
Rundzellen 1,0 Mio/ml	1.2 Mio./ml		3 Mio./ml	
Peroxidase pos.Leukoz. <1,0	nd Mio./ml		0.3 Mio./ml	
Agglutinationen Bakterien	keine	(+)	keine	+
pH $\geq 7,2$ Konsistenz	7.5	normal	7.7	normal
Spermienkonz. (≥ 15 Mio/ml)	100	Mio./ml	60	Mio./ml
Volumen ($\geq 1,5$ ml)	3.5	ml	4.5	ml
MOTILITÄT	Startzeit Analyse 9:50 Uhr		Startzeit Analyse 14:15 Uhr	
Progress.Motilität PR ($\geq 32\%$)	37	%	27	%
Nicht progressiv motil NP	36	%	24	%
Total Motilität PR + NP	73	%	51	%
Immotil IM	27	%	49	%
Vitalität ($\geq 58\%$)	nd	%	nd	%
MAR-Test				
% Spermatozoa mit gebundenen Partikeln (positiv $\geq 50\%$)	IgA	nd %	IgA	nd %
	IgG	nd %	IgG	nd %
MORPHOLOGIE (WHO 5.Edit. 2010)				
Normale Formen ($\geq 4\%$)	5		2	
Spermiogenesezellen	4		7	
(pro 100 Zellen)				
Pinhead-Formen	6		2	
(pro 100 Zellen)				

Spermienmorphologie Pathologie

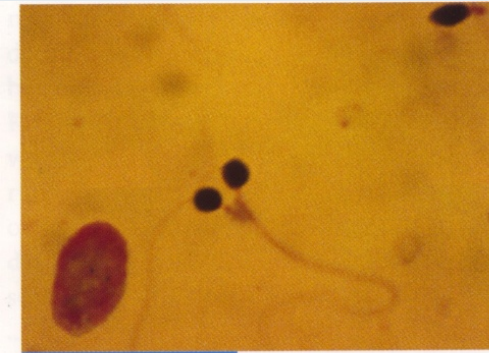
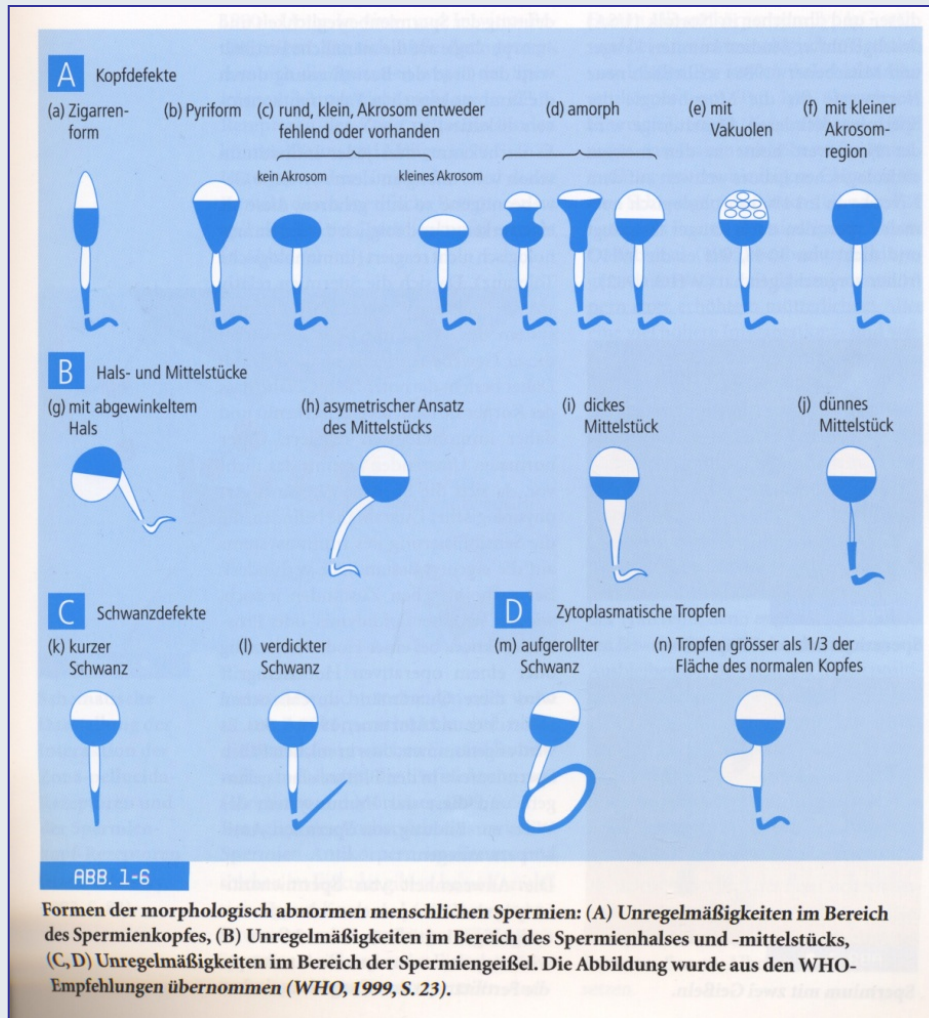


ABB. 1-7
Spermium mit zwei Köpfen.



ABB. 1-8
Spermium mit zwei Geißeln.

Auswahl einiger Spermogramm-Parameter nach WHO

Pathologie

- Oligozoospermie verm. Spermienkonzentration
- Azoospermie keine Spermien im Ejakulat
- Aspermie kein Ejakulat
- Asthenozoospermie pathologische Spermienmotilität
- Teratozoospermie vermehrt pathologische Formen

Immunologischer Faktor

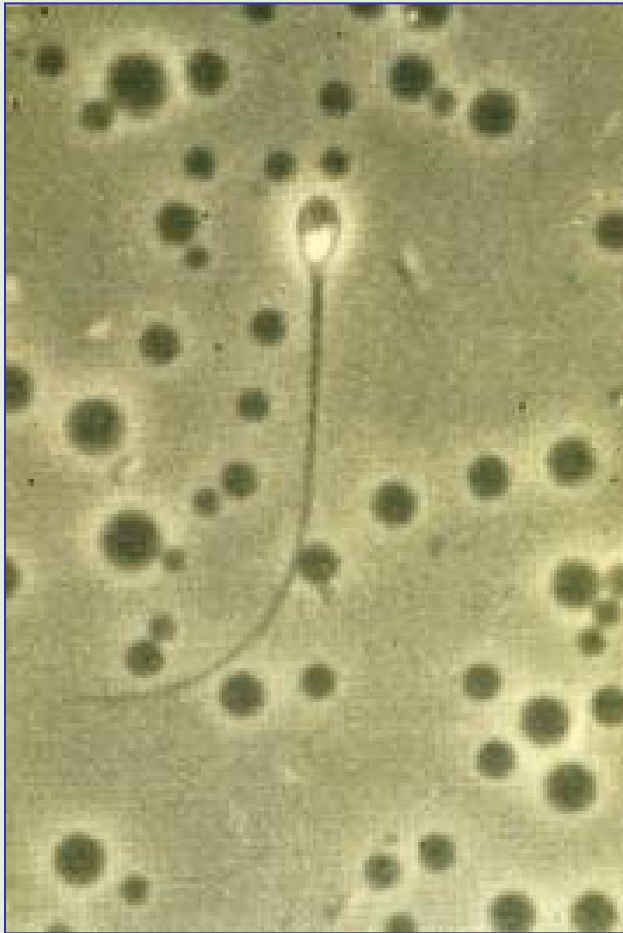
Spermienantikörper im
Seminalplasma/Zervikalmucus reduzieren
die Fertilität

Abklärungen beim Mann

- MAR-Test (Mixed antiglobulin Reaction)
 - Suche von Spermienantikörpern (SPAK) im Seminalplasma.
 - Latexkügelchen (früher Erythrocyten) mit Antikörper IgG oder IgA umhüllt
 - Pathologisch: > 50% der Spermien sind mit Latexkügelchen auf der Zellmembran gebunden

MAR Test (Mixed antiglobulin Reaction)

Negativer MAR-Test

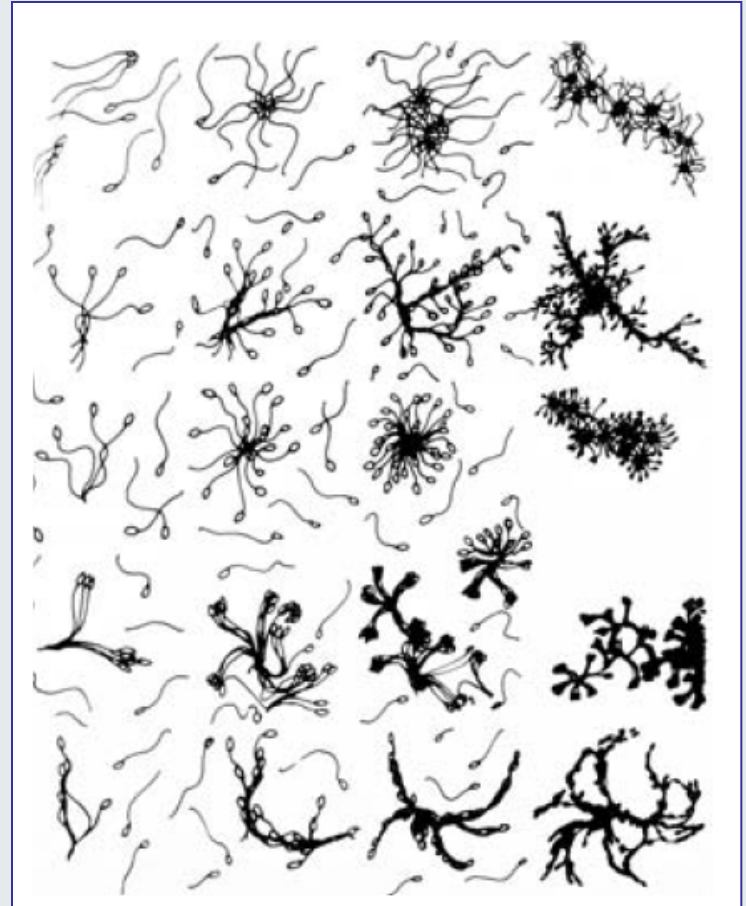


Positiver MAR-Test



Abklärungen beim Mann

- Agglutinationen von Spermatozoen im Spermogramm
 - Normal:
keine Agglutinationen



Abklärungen bei der Frau

- Postkoital-Test (PCT)
- Vorgehen:
 - Entnahme von Zervikalmucus 6-10 h nach Geschlechtsverkehr
 - Mikroskopische Prüfung von Zahl und Motilität der Spermien
 - **Pathologisch**: nur immotile Spermien bei guten Zervikalmucus und unauffälligem Spermogramm

Postkoitaltest

	0	1	2
Spermien/ Gesichtsfeld	0	1-10	> 10
Beweglichkeit	0%	< 50%	> 50%
Art der Motilität	unbeweglich oder minimal	irregulär oder sehr langsam	rasch progressiv

Beurteilung:

0-3	schlecht
4-5	genügend
6	gut

Zervikaler Faktor

Pathologische Qualität des
Zervikalmucus

Zervixindex (CI)

	0	1	2	3
Menge	-	wenig	mässig	viel
Spinnbarkeit (cm)		1-2	3-7	8-12
Farn	amorph	fein linear	partiell	vollständig
Muttermund	geschlossen		teilw. offen	offen

Beurteilung:	0-3	kein	Oestrogeneffekt
	4-5	schwacher	Oestrogeneffekt
	6-8	mässiger	Oestrogeneffekt
	9-12	guter	Oestrogeneffekt

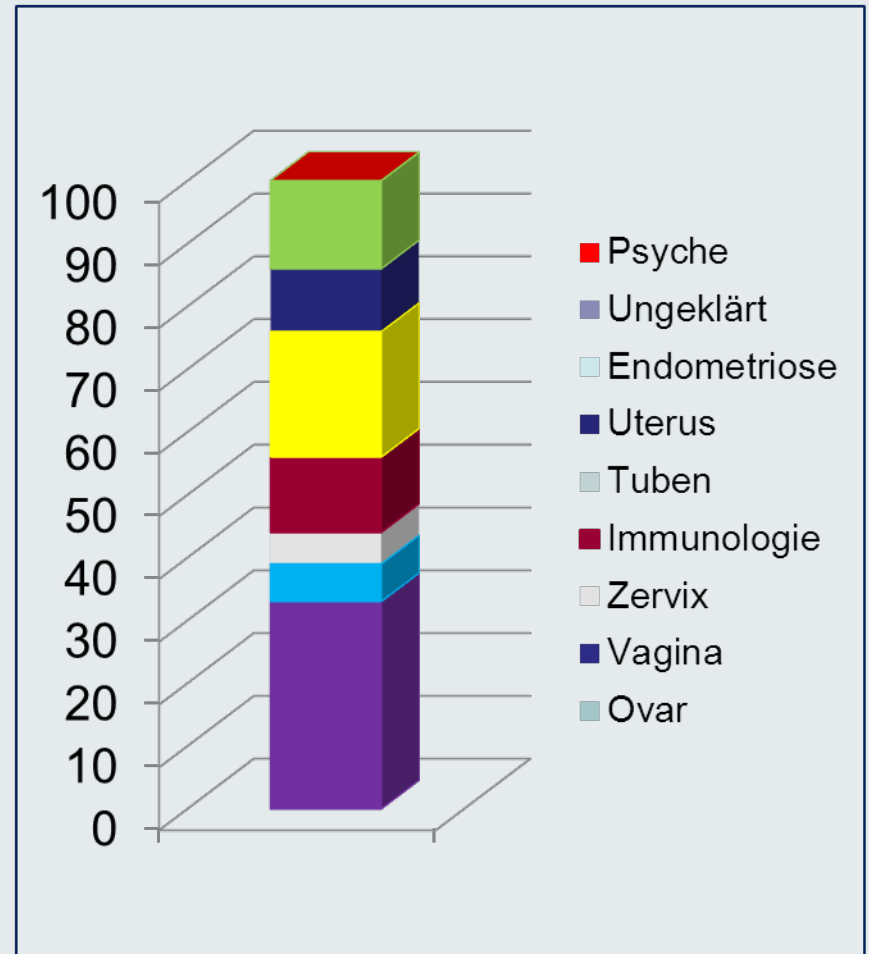
Mitzyklischer Score < 8 ist pathologisch = Dysmukorrhoe

Psychogener Faktor

Partnerkonflikte und /oder sexuelle
Störungen reduzieren die Fertilität

Psychogener Faktor

- Konflikthafte Lebens- und Beziehungswünsche
- Kritische Lebensereignisse/Belastungen
- Ungünstige Copingstrategien



Mutter
werden als
„ursprüng-
lich(st)e“
Fähigkeit
einer Frau

- Schuldgefühle
- Hilflosigkeit
- Verletzlichkeit
- Einsamkeit

Sexualleben

Sexuelle
Lustlosigkeit
→ Reduktion
sexueller
Kontakte

Erektions -
störungen

Psychische Unterstützung

- 50% : psychische Unterstützung bei Diagnosestellung wichtig
- 20% : nehmen psychosomatisches Betreuungsangebot wahr
- Infertilitätbezogener Stress in Bezug auf
 - Partnerschaft
 - eigene Person
 - soziales Umfeld

Zusammenfassung

- Keine primären jedoch sekundäre psychische Unterschiede gegenüber fruchtbaren Paaren
- Möglichkeiten psychotherapeutischer Unterstützung:
 - Erlernen von Verfahren zur Stressreduktion
 - Reduktion von Belastungsfaktoren bei der Behandlung
 - Unterstützung bei der Entscheidungsfindung
 - Verarbeiten eines „endgültigen“ unerfüllten Kinderwunsches

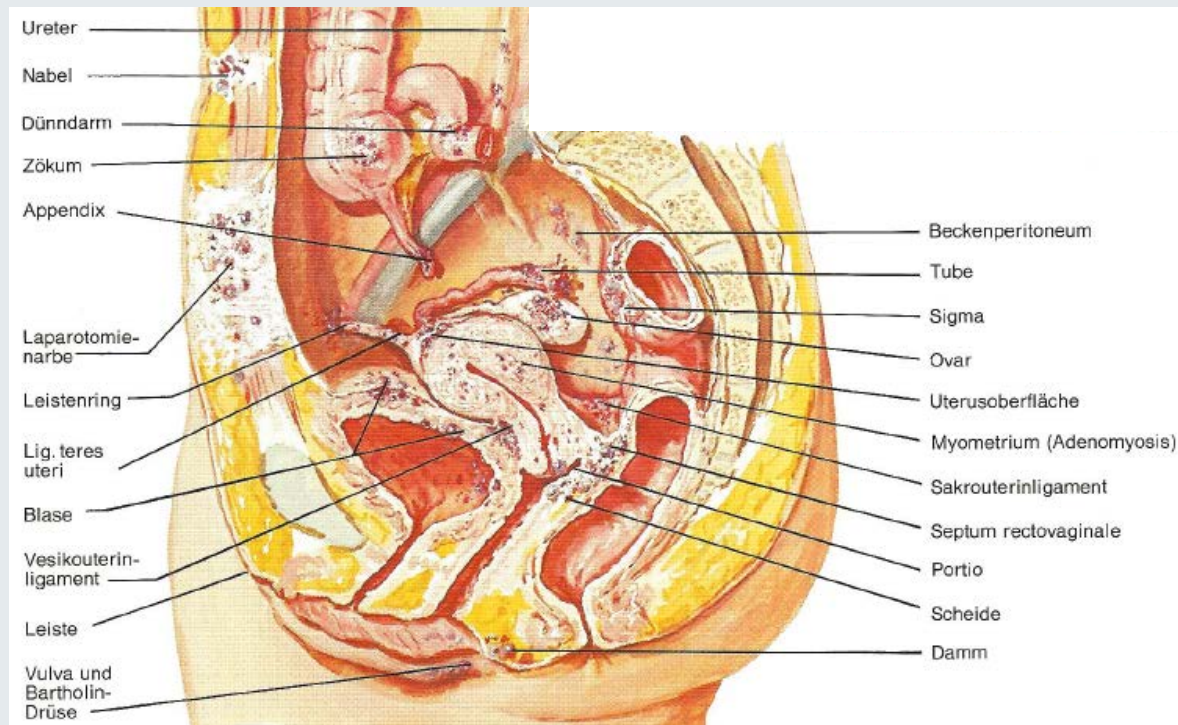
Abklärung

- Anamnese
- PCT
 - Hinweis auf psychogenen Faktor: trotz normalem Spermogramm keine Spermien auffindbar

Cave: Als primäre Sterilitätsursache häufig überschätzt

Aber: während längerer Sterilitätsbehandlung häufig sekundärer, iatrogen induzierter Kofaktor

Endometriose



Definition Endometriose

- Endometriumsdrüsen und endometriales bzw. zytothemem Stroma ausserhalb des Cavum uteri
 - Lokalisation:
 - Endometrioses genitalis interna (Adenomyosis uteri)
 - Endometrioses genitalis externa in Ovarien, Tuben, Peritoneumdes kleinen Beckens, Harnblase, Zervix und Vagina
 - Endometrioses extragenitalis in Darm, Ureter, Bauchwand, Nabel, Pleura, Lungen u.a. Organe

Symptome der Endometriose

- Sekundäre Dysmenorrhoe
 - Auch primäre Dysmenorrhoe
- Dyspareunie
- Diffuse Schmerzen im Beckenbereich meist zyklusabhängig

Diagnostik der Endometriose

- Anamnese
- Klinischer Befund
 - Inspektion
 - Palpation
- Bildgebende Verfahren
 - Ultraschall, MRI
- Laparoskopie

ASRM-KLASSIFIKATION DER ENDOMETRIOSE

(American Society for Reproductive Medicine. Revised ASRM/rAFS classification 1996)

PERITONEUM	ENDOMETRIOSE	<1cm	1-3cm	>3cm
	oberflächlich	1	2	4
	tief	2	4	6
OVAR	R oberflächlich	1	2	4
	tief	4	16	20
	L oberflächlich	1	2	4
	tief	4	16	20
	DOUGLAS OBLITERIERT	partiell		komplett
		4		40
OVAR	ADHÄSIONEN	<1/3 bedeckt	1/3-2/3 bedeckt	>2/3 bedeckt
	R segelförmig	1	2	4
	fleischig	4	8	16
	L segelförmig	1	2	4
	fleischig	4	8	16
TUBE	R segelförmig	1	2	4
	fleischig	4*	8*	16
	L segelförmig	1	2	4
	fleischig	4*	8*	16

* Bei vollständigem Tubenverschluss 16 Punkte.

Stadium ASRM I (leicht) 1 - 5

Stadium ASRM II (mild) 6 - 15

Stadium ASRM III (mittelschwer)

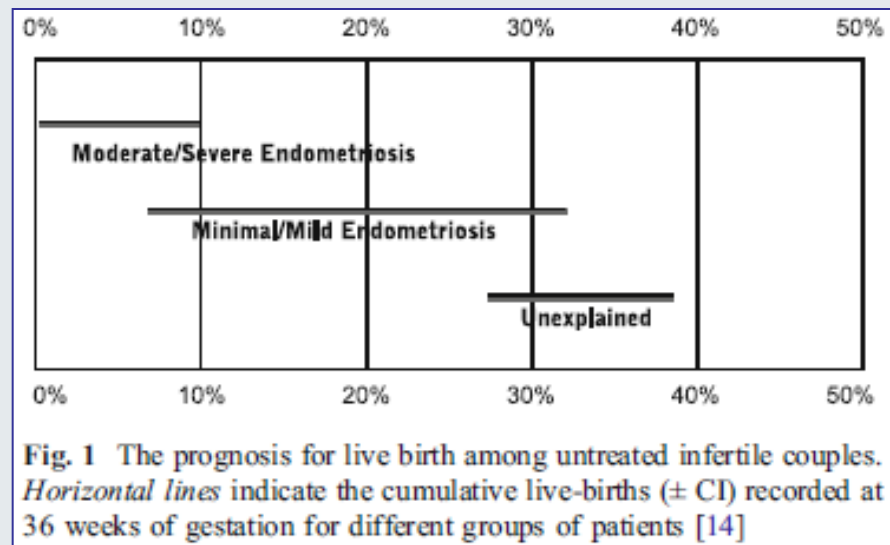
Stadium ASRM IV (schwer)

16 - 40

>40

Schwangerschaftschancen

- Prävalenz der Endometriose bei Sterilität 20-40%
- Abnahme der Schwangerschaftschance auf nahezu 0% mit zunehmendem Schweregrad der Endometriose



Ursachen der Sterilität

<i>anatomische Veränderungen</i>	- Adhäsionen - gestörte Eizellaufnahme und Transport - „frozen pelvis“
<i>ovarielle Ebene</i>	- gestörte Corpus-Luteum-Funktion - Apoptoserate der Granulosazellen ↑ - Oozytenzahl und -qualität ↓ - verändertes intraovarielles Milieu
<i>endometriale Ebene</i>	- Pinopodien-Integrine - 17β-Östradiol lokal ↑, Aromataseaktivität ↓ - Genveränderungen (z. B. HOXA 10, -11, CYP 450, GST, NAT 2, GALT-Gene) - Apoptoserate ↓ - uterine Kontraktilität ↑
<i>peritoneales Milieu</i>	- Anzahl/Aktivität der peritonealen Makrophagen ↑ - peritoneale T-Lymphozyten ↑ - NK-Zellaktivität ↓ - RANTES ↑ - inflammatorische Zytokine (IL-6, IL-1, TNF-α) ↑ - Veränderung der angiogenetischen Faktoren (IL-8, VEGF) - gestörte T- und B-Zell-Funktion
<i>Spermatozoenfunktion</i>	- Spermatozoenphagozytose ↑ - Spermatozoenmotilität ↓

ESHRE Guideline: Management der Frauen mit Endometriose

- Suppression der Ovarfunktion (GnRH Analoga, MPA, Gestagene, Danazol) zur Verbesserung der Fertilität bei minimaler und milder Endometriose ist nicht effizient
- Entfernung der Endometrioseherde und Adhäsionslyse verbessern die Fertilität bei minimal – milder Endometriose
- Bei moderater - schwerer Endometriose fehlen RCT oder Metaanalysen, ob eine chirurgische Intervention die Fertilität verbessert

ESHRE Guideline: Assistierte Reproduktionsmethoden bei Endometriose

- IVF ist eine angemessene Sterilitätstherapie
 - insbesondere wenn die Tubenfunktion beeinträchtigt ist
 - bei zusätzlich männlicher Subfertilität und
 - wenn vorherige Sterilitätsbehandlungen zu keiner Schwangerschaft geführt haben
- IVF Schwangerschaftsraten sind geringer bei Patientinnen mit Endometriose als bei solchen mit Tubenfaktor

SS Rate nach IVF

Outcome	Endometriosis	Control	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
All patients ^b (n = 2,909)				
Pregnancy rate	25.42	29.52	0.81 (0.72–0.91)	0.63 (0.51–0.77)
Fertilization rate	59.69	65.94	0.95 (0.94–0.95)	0.87 (0.85–0.88)
Implantation rate	12.72	18.08	0.86 (0.85–0.87)	0.86 ^c (0.85–0.88)
Mean no. of oocytes	7.81	7.30	1.06 (1.04–1.08)	0.92 (0.85–0.99)
Peak E ₂	3545.04	4399.93	N/A	N/A
Endometriosis only vs. tubal factor only ^d (n = 2,893)				
Pregnancy rate	25.38	27.71	0.88 (0.79–1.00)	0.56 (0.44–0.70)
Fertilization rate	59.50	66.09	0.95 (0.94–0.95)	0.81 (0.79–0.83)
Implantation rate	12.72	18.08	0.86 (0.85–0.88)	0.86 ^c (0.85–0.88)
Mean no. of oocytes	7.79	7.30	1.06 (1.04–1.08)	0.82 (0.75–0.90)
Peak E ₂	3545.04	4399.93	N/A	N/A
Stage I–II ^e (n = 2,602)				
Pregnancy rate	21.11	27.71	0.70 (0.56–0.87)	0.79 (0.60–1.03)
Fertilization rate	58.38	66.09	0.93 (0.92–0.94)	0.94 (0.93–0.96)
Implantation rate	11.31	18.08	0.80 (0.78–0.82)	0.88 (0.85–0.90)
Mean no. of oocytes	8.19	7.30	1.11 (1.06–1.14)	0.56 (0.49–0.65)
Peak E ₂	5813.38	4399.93	N/A	N/A
Stage III–IV ^f (n = 2,575)				
Pregnancy rate	13.84	27.71	0.42 (0.31–0.57)	0.46 (0.28–0.74)
Fertilization rate	74.47	66.09	1.08 (1.06–1.10)	1.54 (1.39–1.70)
Implantation rate	10.23	18.08	0.75 (0.72–0.79)	not interpretable
Mean no. of oocytes	6.70	7.30	0.94 (0.91–0.98)	not interpretable
Peak E ₂	1447.74	4399.93	N/A	N/A

➡ Reduktion der SS Rate um 35% bei Endometriose

SS Rate je nach Endometriose Stadium

Outcome	Endo III–IV	Endo I–II	<i>P</i>	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
Pregnancy rate	13.84	21.12	< 0.001	0.60 (.42–.87)	0.64 (.35–1.17)
Fertilization rate	74.47	58.38	< 0.001	1.11 (1.09–1.13)	not interpretable
Implantation rate	10.23	11.31	0.003	0.93 (.89–.98)	0.21 (.15–.32)
Mean oocyte count	6.70	8.19	< 0.001	0.83 (.78–.87)	0.31 (.24–.39)
Peak E ₂	1447.74	5813.38	< 0.001	N/A	N/A

➔ Reduktion der SS Rate um 36% bei Stad III/IV versus I/II

SS Rate nach IVF

Table 2 IVF outcome of patients having one or more in situ endometrioma(s) at the time of IVF (Group A) vs. those previously operated for laparoscopic endometrioma(s) removal (Group B) vs. woman with tubal infertility (Group C, controls)

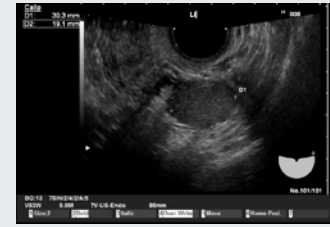
	Group A	Group B	Group C	p
Cancellation rate (%)	7.5	9.8	2.9	< 0.07 ^{2,3}
Total FSH dose (IU)	2339 ± 1248	3298 ± 1404	2537 ± 1090	< 0.001 ^{1,3}
N. of retrieved oocytes	9.4 ± 4.3	8.2 ± 5.3	9.6 ± 4.0	< 0.03 ³
MII oocytes (%)	71.2	68.8	66.9	ns
Ovarian sensitivity	5.6 ± 3.2	3.5 ± 3.5	5.0 ± 3.0	< 0.001 ^{1,3}
Type of treatment (%)				
IVF	77	72	68	ns
ICSI	19	23	25	ns
Combined	4	5	7	ns
Fertilization rate (%)	67.7	73.4	70.2	ns
Cycles with no fertilization (%)	6.6	8.2	10.0	< 0.04 ²
Number of embryos transferred	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.4	ns
Pregnancy rate/ started cycle (%)	41.5	36.6	35.0	ns
Pregnancy rate/OPU (%)	45.0	40.6	36.1	ns
Pregnancy rate/ ET (%)	48.4	44.1	40.1	ns
Implantation rate (%)	24.2	24.6	22.1	ns
Live-birth rate/ET (%)	34.6	25.8	30.8	ns

¹Group A vs Group B, ²Group B vs Group C, ³Group A vs Group C, ns: not significant.

– Pat. nach Endometriom-OP bei IVF

- benötigten höhere Gonadotropindosen
- hatten signifikant reduzierte Anzahl gewonnener Eizellen
- keine reduzierten SS Raten

Zusammenfassung Endometriose



- Operative Diagnosesicherung bei erstmals aufgetretenem Ovarialbefund
 - Bei bekannter Endometriose und Rezidiv zu beachten:
 - Endometriose an sich kann eine Reduktion der ovariellen Reserve bedeuten
 - Bei einer operative Sanierung wird die ovarielle Reserve weiter reduziert, deswegen muss
 - das Alter der Patientin
 - die aktuelle ovarielle Reserve
 - der Schweregrad der Endometriose
 - die Anamnese hinsichtlich Voroperationen/Endometrioserezidiven
- in der Entscheidungsfindung mit einbezogen werden

Infekte

Infekte als Sterilitätsursache
und Risikofaktoren für PartnerIn
und/oder Kind

Bakteriologische Screening-Untersuchungen

Infekt	Untersuchungsart	Risiko
Chlamydia trachomatis	CK - Abstrich und Serum	Tubenverschluss/ Partnerrisiko
(Gonokokken)	CK - Abstrich	Tubenverschluss/ Partnerrisiko
Röteln ♀	Serum	Kindliches Risiko
Varizellen ♀	Serum	Kindliches Risiko
Hepatitis B	Serum	Kindliches Risiko
Hepatitis C	Serum	Kindliches Risiko
HIV	Serum	Kindliches Risiko Partnerrisiko

Unerklärte Sterilität

Cave

Unerklärte Sterilität $\neq$ Psychogene Sterilität!

Wichtig

**Erst nach vollständiger
Abklärung kann die sinnvolle
Sterilitätstherapie indiziert
werden!**

Reproduktionsmedizin

— Teil II —

- Juristische Grundlagen
- Sterilitätstherapie
 - Monofollikuläre Stimulation
 - Insemination
 - In-Vitro-Fertilisation (IVF)
 - Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)
 - Präimplantationsdiagnostik, Polkörperdiagnostik
- Fertilitätserhaltung

Juristische Aspekte

Historische Entwicklung

- 1978 1. Geburt nach IVF in England
- 1985 Beginn der „Beobachter“- Initiative
(eidgenössische Volksinitiative gegen Missbräuche der Fortpflanzungs- und Gentechnologie beim Menschen)
- 1991 Die „Beobachter“- Initiative wird zurückgezogen
- 1992 Gegenvorschlag mit fast 2/3 Mehrheit angenommen:
BV Art. 24 ^{novies}, ab 2000 BV Art. 119

BV Art. 119

1.
2.
- a. Alle Arten des Klonens und Eingriffe in das Erbgut menschlicher Keimzellen und Embryonen ist unzulässig
- b. ...
- c. es dürfen nur so viele menschliche Eizellen ausserhalb des Körpers der Frau zu Embryonen entwickelt werden, als ihr sofort eingepflanzt werden können
- d. Die Embryonenspende und alle Arten von Leihmutterschaft sind unzulässig
- e. ...
- f. ...
- g. Jede Person hat Zugang zu den Daten ihrer Abstammung

Historische Entwicklung

- 2000 Volksinitiative für menschenwürdige Fortpflanzung FMF (Vollständige Ablehnung von IVF in der Schweiz) mit grosser Mehrheit abgelehnt
- 2001 Indirekter Gegenvorschlag, das Fortpflanzungsmedizingesetz tritt in Kraft
- 2016 positive Volksabstimmung für das neue Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG)
- 1.9.2017 In Kraft treten des neuen FMedG

Fortpflanzungsmedizingesetz FMedG

Am 1. Januar 2001 in Kraft getreten
(Fassung vom 18.12.1998)

Fortpflanzungsmedizingesetz

Art. 1. Gegenstand und Zweck

Dieses Gesetz legt fest, unter welchen Voraussetzungen die Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung beim Menschen angewendet werden dürfen

Fortpflanzungsmedizingesetz

Art. 3 Kindeswohl

- ¹ Fortpflanzungsverfahren dürfen nur angewendet werden, wenn das Kindeswohl gewährleistet ist
- ² Sie dürfen nur bei Paaren angewendet werden:
 - a. ...
 - b. Die aufgrund ihres Alters.... voraussichtlich bis zur Mündigkeit des Kindes für dessen Pflege und Erziehung sorgen können

Fortpflanzungsmedizingesetz

Art. 3 Kindeswohl

3 ...

⁴ Keimzellen oder imprägnierte Eizellen dürfen nach dem Tod der Person, von der sie stammen, nicht mehr verwendet werden

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Bewilligung

- Art. 8¹ Eine Bewilligung der Kantons benötigt, wer:
 - » a. Fortpflanzungsverfahren anwendet
 - » b. Keimzellen oder imprägnierte Eizellen zur Konservierung entgegennimmt oder gespendete Samenzellen vermittelt, ohne selber Fortpflanzungsverfahren anzuwenden
- Art 8² Für die Insemination mit Samenzellen des Partners ist keine Bewilligung erforderlich

Fortpflanzungsmedizingesetz

- **Berichterstattung**

- **Art. 1¹** Personen, die eine Bewilligung haben, müssen der Bewilligungsbehörde jährlich ... Bericht erstatten
- **Art. 1²** Der Bericht muss Auskunft geben über:
 - Die Zahl und Art der Behandlung, die Art der Indikationen
 - Die Verwendung gespendeter Samenzellen
 - Die Zahl der Schwangerschaften und deren Ausgang
 - Die Konservierung und Verwendung von Keimzellen und imprägnierter Eizellen
 - Die Anzahl der überzähligen Embryonen

Fortpflanzungsmedizingesetz

- **Berichterstattung**

- **Art. 11⁴** Die Bewilligungsbehörde übermittelt die Daten dem Bundesamt für Statistik zur Auswertung und Veröffentlichung

Gesundheit der Bevölkerung

Fortpflanzung, Gesundheit der Neugeborenen

Daten, Indikatoren

Die Seiten in "Daten, Indikatoren" präsentieren jeweils als erstes wichtige Ergebnisse in Form von Tabellen, Grafiken oder Karten. Detailliertere Daten werden als Excel-Downloads im untersten Teil der Seiten angeboten.

Einen Zugang zu sämtlichen verfügbaren Daten finden Sie unter [Statistisches Lexikon](#)

- [Gesundheit der Neugeborenen](#): Frühgeburten, Geburtsgewicht und Mehrlingsgeburten
- [Säuglingssterblichkeit](#): perinatale Mortalität und Säuglingssterblichkeit
- [Medizinisch unterstützte Fortpflanzung](#): Behandlungen, Resultate, überzählige Embryonen
- [Schwangerschaftsabbrüche](#): Anzahl und Rate Schwangerschaftsabbrüche, in der Schweiz und nach Kanton

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Neues Fortpflanzungsmedizingesetz
 - Tritt ab 1. September 2017 in Kraft

	Altes FMedG	Neues FMedG
Eizell-, Embryonenspende, Leihmutterschaft	verboten	verboten
Präimplantationsdiagnostik	Nur Polkörperbiopsie erlaubt	Trophektodermbiopsie erlaubt bei schweren Erbkrankheiten und bei Vorliegen einer Sterilität
Kryokonservierung von Embryonen	verboten	erlaubt
Anzahl kultivierbarer Embryonen	Drei	Zwölf

Grundsätze

- Optimierung der Ausgangslage anstreben
 - Gewichts Anpassung (BMI 18-30),
 - Nikotinstop u.s.w.
- Ausführliche Paarinformation
 - Ablauf, Chancen, Risiken, (finanzielle) Belastung, Alternativen, Dauer (1-2 Jahre)
- Berücksichtigung der gesetzlichen Grundlage
 - Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG)

Optionen der Sterilitätstherapie

Sterilitätstherapie

Monofollikuläre Stimulation

getimtem GV

Intrauteriner Insemination (IUI)

Serophene

Nicht mehr in der CH registriert

Gonadotropine

Letrozol

Off-label use

ART

In-Vitro-Fertilisation
(IVF)

Intracytoplasmatische
Spermatozoeninjektion
(ICSI)

Präimplantations-
diagnostik/-screening

Grundlage der Wahl der Therapieoption

- Stufenweise Therapie (umstritten)
 - Wenn sinnvoll zunächst einfachste, risikoärmste Therapie
 - Bei fehlendem SS Eintritt mit monofollikulären Stimulationen ad IVF/ICSI
- Pathologische sterilitätsrelevante Faktoren
 - Tubenverschluss ad IVF
 - Männliche Subfertilität ad ICSI
- Alter des Paares

Abschnitte einer Sterilitätstherapie

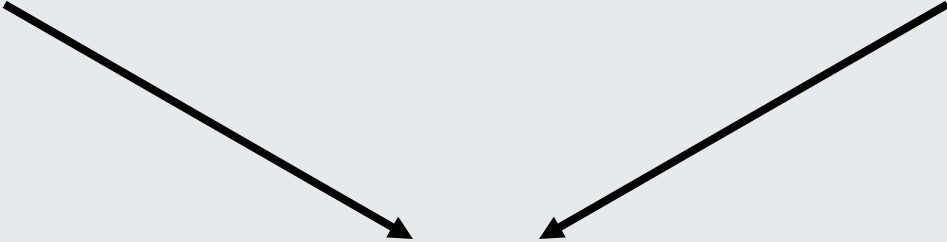
- Hormonelle Stimulation
 - Ovulationsinduktion
 - Getimter Geschlechtsverkehr oder Insemination
 - Lutealphasenstützung
-
- Assistierte reproduktionsmedizinische Techniken

Hormonelle Stimulation

Art der Stimulation

monofollikuläre Reifung
Normalisierung einer
gestörten Follikelreifung

Superstimulation
Reifung mehrerer
Oozyten



Höhere Schwangerschaftschancen

Prinzip

- Follikelstimulierendes Hormon
 - Rekrutierung der Follikel
 - Reifung der Follikel
- Luteinisierendes Hormon
 - Ovulationsinduktion
 - Bildung des Corpus luteum

Monofollikuläre Stimulation

Mit Serophene

- Seit 1.1.2017 in der CH nicht mehr zugelassen

Mit Letrozol

- Off-label use für die ovarielle Stimulation

Serophene

- Substanz
 - nichtsteroidales Triphenyläthylenderivat
- Wirkungsweise
 - blockiert den Östrogenrezeptor durch wochenlange (!) kompetitive Hemmung (= antiöstrogener Effekt)
- Wirkung
 - verstärkt endogene FSH- und LH- Sekretion induziert / verbessert die Follikelreifung

Letrozol

- Substanz
 - nicht-steroidaler Aromatasehemmer
- Wirkungsweise
 - Hemmt die Aromatisierung von Androgenen in Östrogene → fehlender negativer Feedback an die hypothalamisch/hypophysäre Achse → vermehrte Ausschüttung von FSH
- Wirkung
 - verstärkt endogene FSH- und LH- Sekretion induziert / verbessert die Follikelreifung

Indikationen

- Normogonadotrope Anovulation
(falls möglich primär die Ursache behandeln)
- Unerklärte Sterilität
- Inseminationsbehandlungen

Vorgehen

Serophene

- 1 Tbl. à 50mg/Tag vom 5.–9. (oder 3.-7.) Zyklustag
 - Bei ungenügender Follikelreifung im nächsten Zyklus Dosissteigerung bis auf maximal 150 mg/Tag
 - Bei überschüssender Reaktion im nächsten Zyklus Dosisreduktion bis auf 25 mg/Tag

Letrozol

- 1 Tbl. À 2.5mg/Tag vom 5.–9. (oder 3.-7.) Zyklustag
- Bei ungenügender Follikelreifung im nächsten Zyklus Dosissteigerung bis auf 5 mg/Tag

Vorgehen

- Mitzyklische sonographische Kontrolle

Follikel:
Anzahl und Grösse



Endometrium:
Dicke und Struktur



Vorteil / Nachteil

- Vorteile:
 - Günstig
 - Einfaches Monitoring
 - Geringe Belastung für die Patientin
- Nachteile:
 - Nicht zugelassen bzw. nicht mehr registriert in der Schweiz

Hormonelle Stimulation mit Gonadotropinen



Gonadotropine



- Substanz
 - reines FSH oder Mischung aus FSH / LH
- Wirkungsweise
 - direkte, exogene Applikation der für die Follikelreifung wichtigen Gonadotropine
- Wirkung
 - induziert / verbessert die Follikelreifung

Gonadotropine — Indikation



- Hypogonadotrope Amenorrhoe
 - (hierbei nur Präparate mit LH-Zusatz geeignet)
- Zur monofollikulären Stimulation
 - Einzige registrierte Medikation in der Schweiz
- Zur Superstimulation
 - bei assistierten Sterilitätstherapien

Gonadotropine — Vorgehen



- Ab 3. – 5. Zyklustag
Beginn mit einem
Gonadotropinpräparat
S.C.
 - Einige Tage später
sonographische Kontrolle
und Östradiolbestimmung
 - Eventuell Anpassung der
Dosierung

Letzte Periode: 05.10.2016

hMG/FSH: Injektion: abends selbst

hMG/ FSH	Tag	Datum	ZT	BT	E2 pmol/l	Ovar rechts								Ovar links								E
						< 10	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20	< 10	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20	mm		
75	So	09.10.16	5	1																		
75	Mo	10.10.16	6	2																		
75	Di	11.10.16	7	3																		
75	Mi	12.10.16	8	4																		
100	Do	13.10.16	9	5	209	4								3							4	
100	Fr	14.10.16	10	6																		
100	Sa	15.10.16	11	7																		
100	So	16.10.16	12	8	537	3		1						3							8	
100	Mo	17.10.16	13	9																		
100	Di	18.10.16	14	10																		
0	Mi	19.10.16	15	11		3					1			3							11	

Gonadotropine — Vorgehen



- Regelmässige sonographische Kontrollen

Follikel:
Anzahl und Grösse



Endometrium:
Dicke und Struktur



Gonadotropine — Vorteil / Nachteil



- **Vorteile:**
 - Keine antiöstrogene Effekte
 - Potenter (im Vergleich zur Stimulation mit Serophene oder Letrozol)
- **Nachteile:**
 - Aufwendiges Monitoring
 - Belastender für die Patientin
 - Teurer
 - Gefahr einer vorzeitigen Luteinisierung

Endziel der monofollikulären Stimulation

- Follikel Durchmesser $\geq 18\text{mm}$
- Follikelanzahl: max. 2 Follikel $\geq 14\text{mm}$
- Endometrium: gut aufgebaut, Bilayer

Ovulationsinduktion und Lutealphasenstützung

Ovulationsinduktion

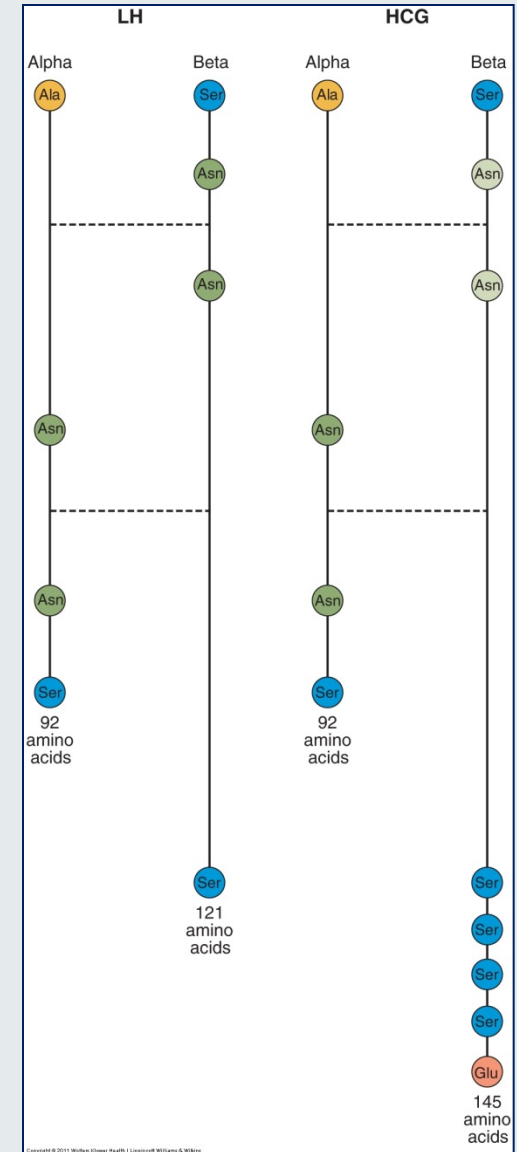
- Abwarten der Ovulation (Ovulationstest)

oder

- Auslösung der Ovulation:
 - Injektion von hCG s.c.

Ovulationsinduktion

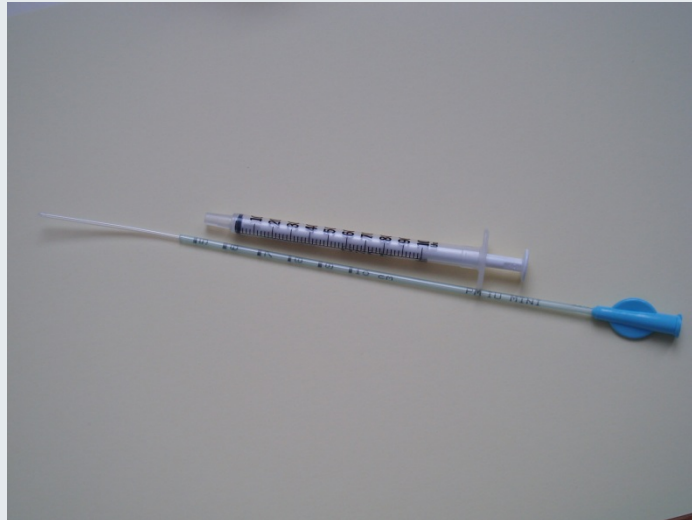
- Injektion von hCG am Ende der hormonellen Stimulation induziert
 - Endausreifung der Oozyte
 - Ovulation (Follikelruptur)
 - Umwandlung des Follikels in ein Corpus luteum
 - hCG bindet an den hCG/LH Rezeptor und bewirkt damit dieselbe Wirkung wie LH, jedoch mit einer wesentlich längeren Halbwertszeit



Lutealphasenstützung

- Substitutionstherapie:
 - Progesteron (ersetzt direkt Progesteron)
- Stimulationstherapie:
 - hCG (stimuliert Corpus luteum zur vermehrten Progesteronsubstitution)

Insemination



Techniken

- Intravaginal
 - Historische Bedeutung
 - Laieninsemination
- Intrazervikal
 - Vorteil: Insemination möglich mit Nativsperma
 - Nachteil: nur geeignet bei Ejakulationsstörungen
- Intrauterin
 - Vorteil: geeignet für alle Indikationen
 - Nachteil: Spermaaufbereitung nötig

Inseminationstechnik

Nur aufbereitetes Sperma

(mit Nativsperma Cave: Koliken, Adnexitis)

Inseminationsvolumen 0,3-0,5 ml

(Cave: höhere Volumina führen zu Koliken)

Inseminationskatheter

(Katheterwahl subjektiv)

Abou-Setta et al. 2006

Vermeylen A-M et al. 2006

Atraumatisch langsam inseminieren

(Blut ist spermatotoxisch)

Spermaaufbereitung — Ziele

- Kapazitation
 - Entfernung des Seminalplasmas welches Fertilisationsinhibitoren, Prostaglandine und evtl. Sperma-Antikörper enthält
- Verbesserung der Spermaqualität
 - Trennung der beweglichen, befruchtungsfähigen von den unbeweglichen nicht-befruchtungsfähigen Spermien und von infektiösem Detritus

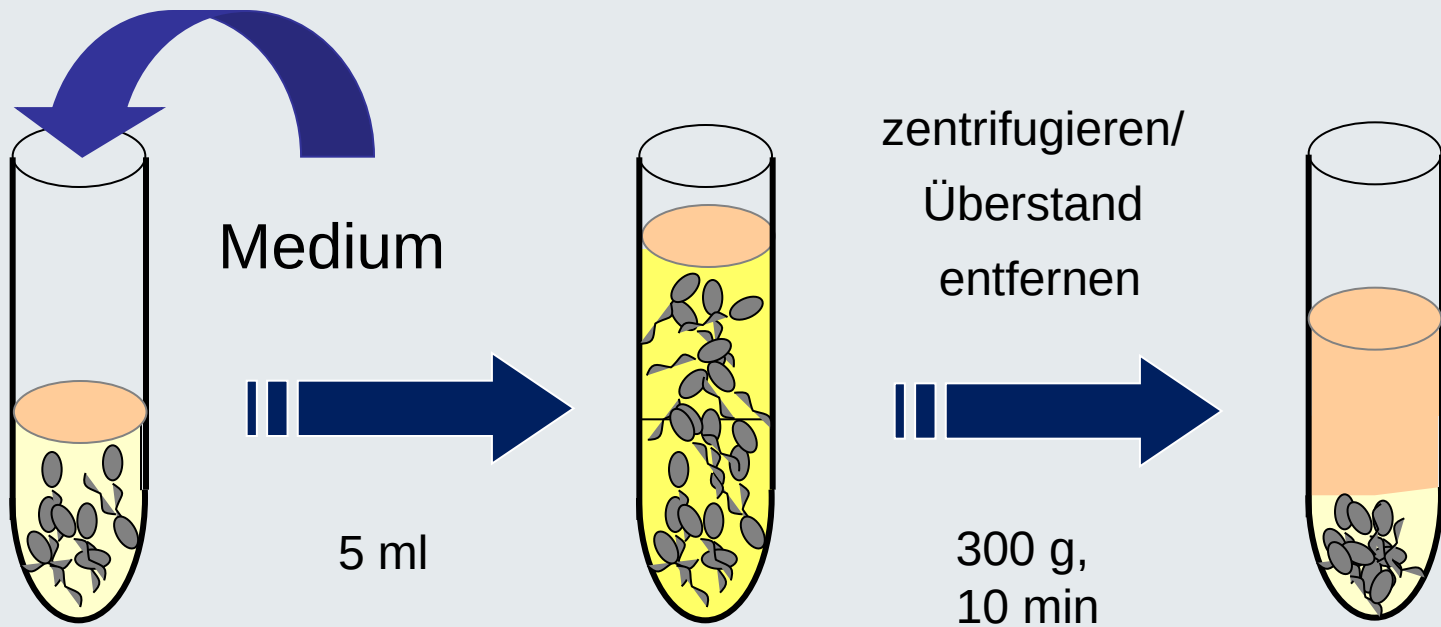
Spermaaufbereitung

— prinzipielle Möglichkeiten —

- **Swim-up**
 - Geeignet bei guter Motilität
 - Prinzip: Waschen (Kapazitation)
Migration (Selektion)
 - Resultat: hochmotiles, hochreines Material
- **Dichte-Gradienten-Filtration**
 - Geeignet bei Asthenozoospermie
 - Prinzip : Waschen (Kapazitation)
Filtration (Selektion)
 - Resultat: hohe Ausbeute

Swim-up

1. Waschen



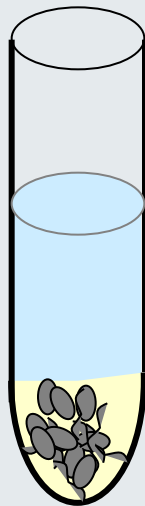
Swim-up

2. Swim-up

überschichtet



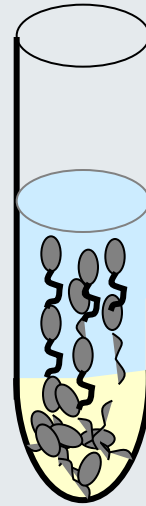
0,6 ml Medium



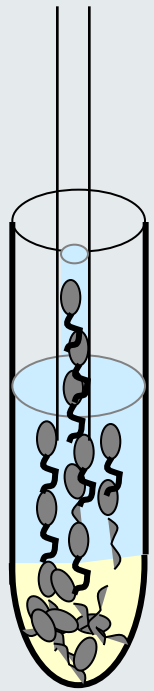
inkubiert



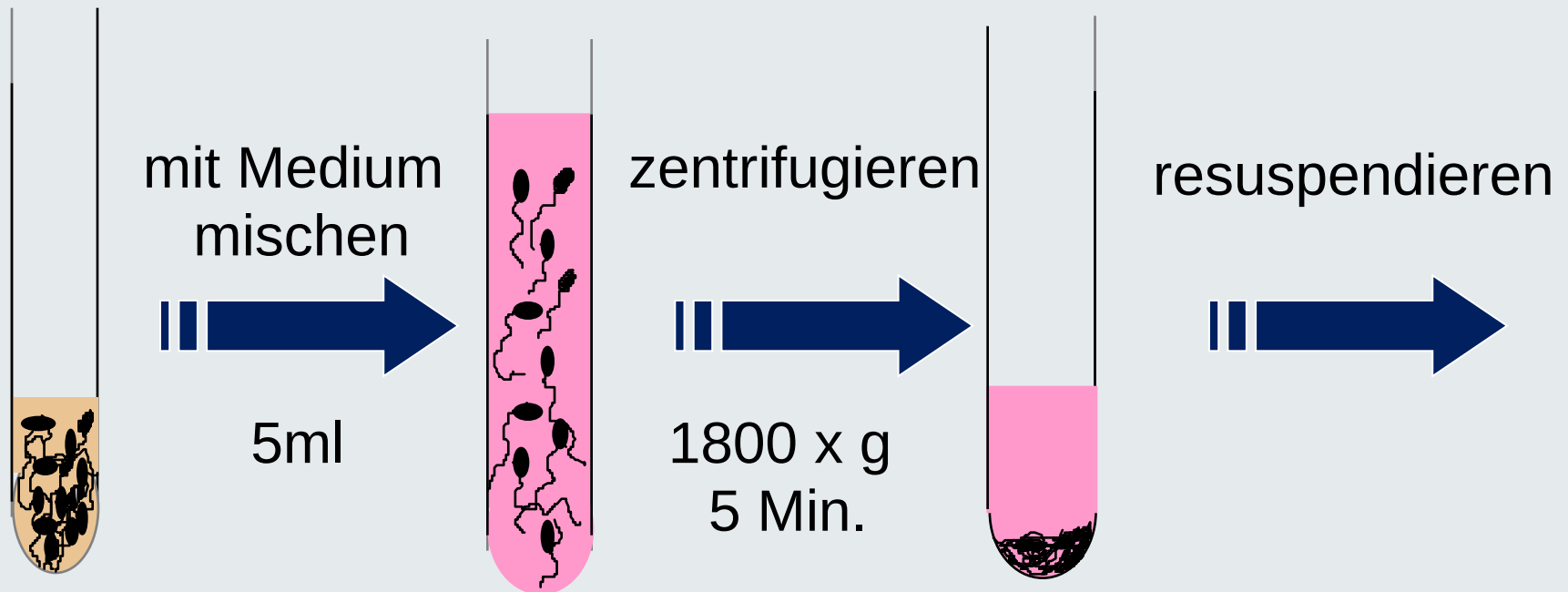
1 h, 37° C,
5% pCO₂



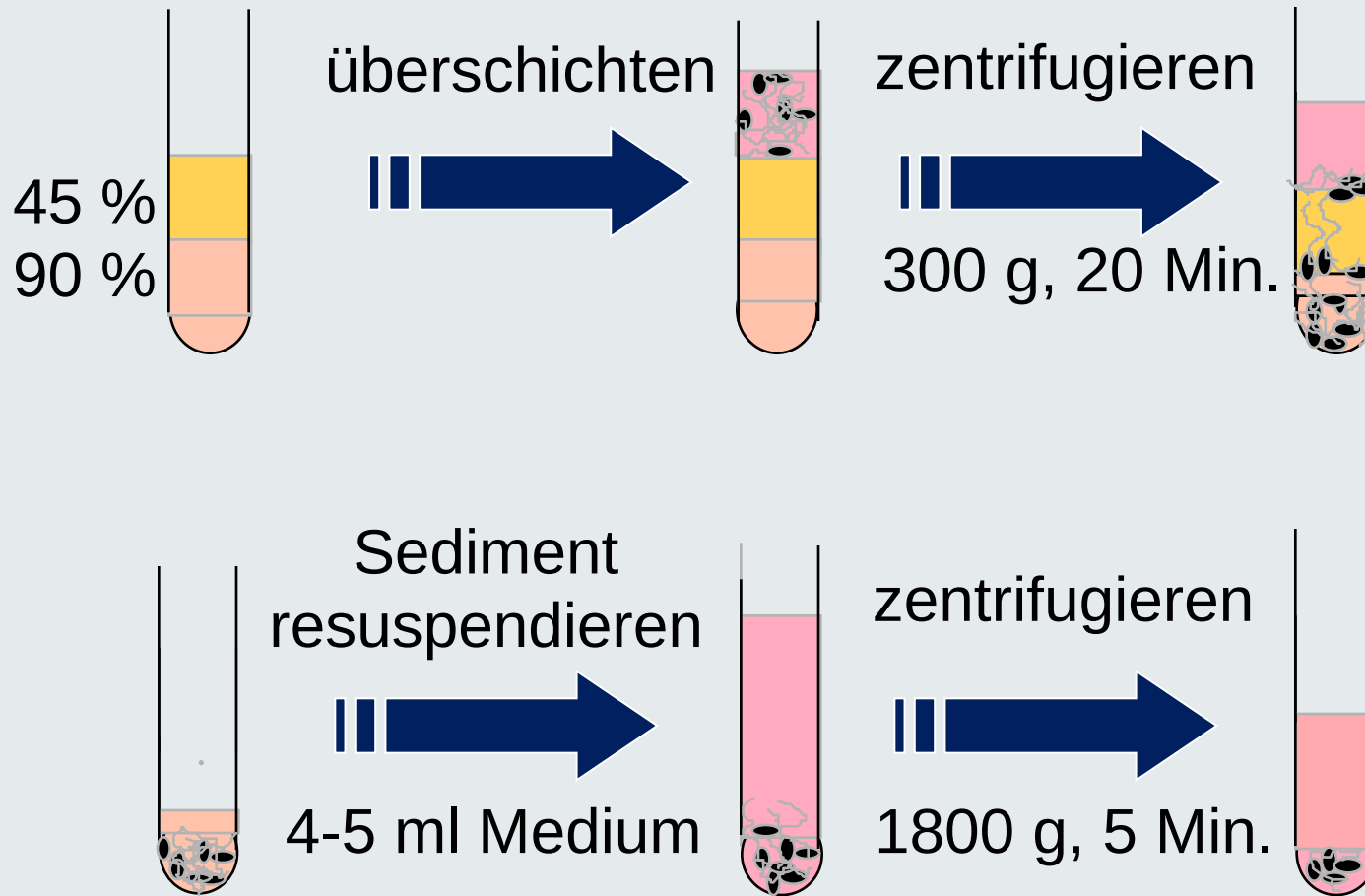
ab pipettiert



Dichte-Gradienten Filtration



Dichte-Gradienten Filtration



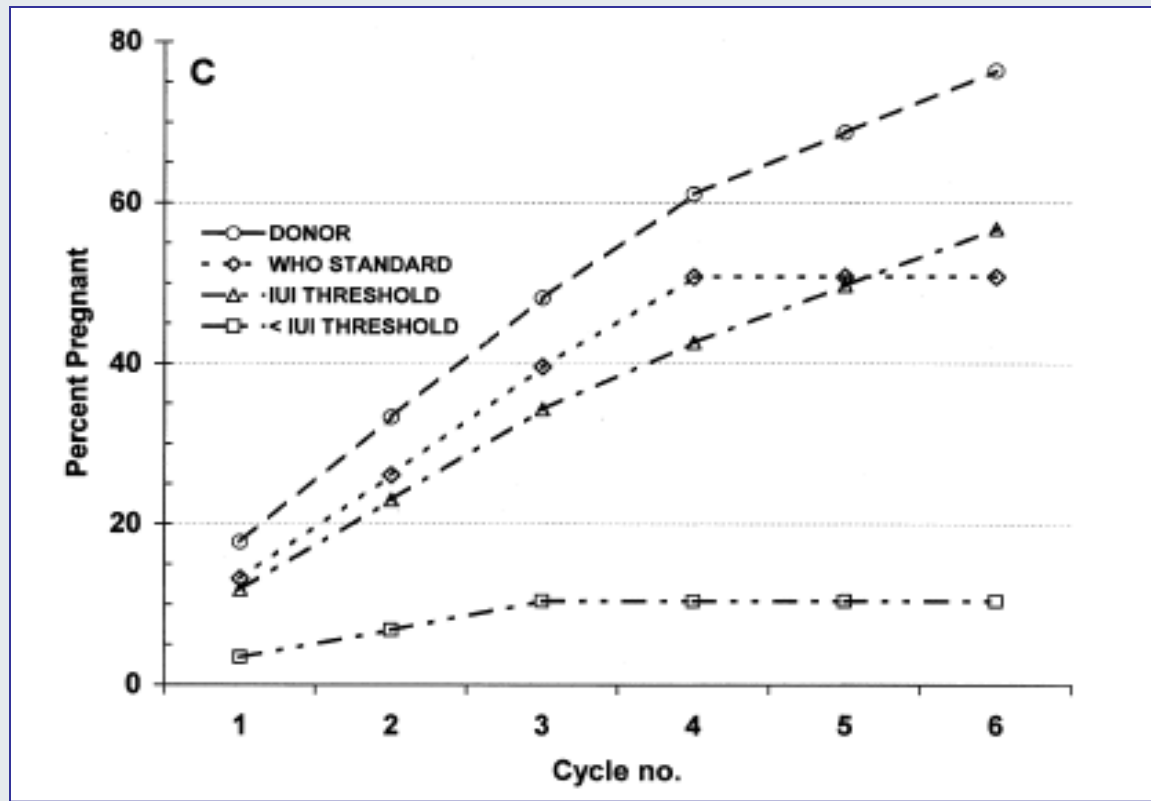
Unbestrittene Indikation

- Ejakulationsstörungen
 - Anatomische Probleme z.B. Hypospadie
 - Neurogene Störungen z.B. retrograde Ejakulation
 - Psychogene Störungen z.B. Stress
- Zervikalem Faktor (z.B. St.n. Konisation)

Kontroverse Indikation

- Männliche Subfertilität
 - Zweifelhafter Nutzen von allem bei schwerer männliche Subfertilität
- Immunologischer Sterilitätsfaktor
- Unerklärte Sterilität

Einfluss Spermaqualität



WHO Standard: > 20 Mio./ml
> 50% Motilität
> 30 % Normalformen

IUI threshold: < 20 Mio./ml, ≥ 5 Mio./ml
 $\geq 30\%$ Motilität

< IUI threshold: < 5 Mio./ml
< 30% Motilität

$p = 0.0004$

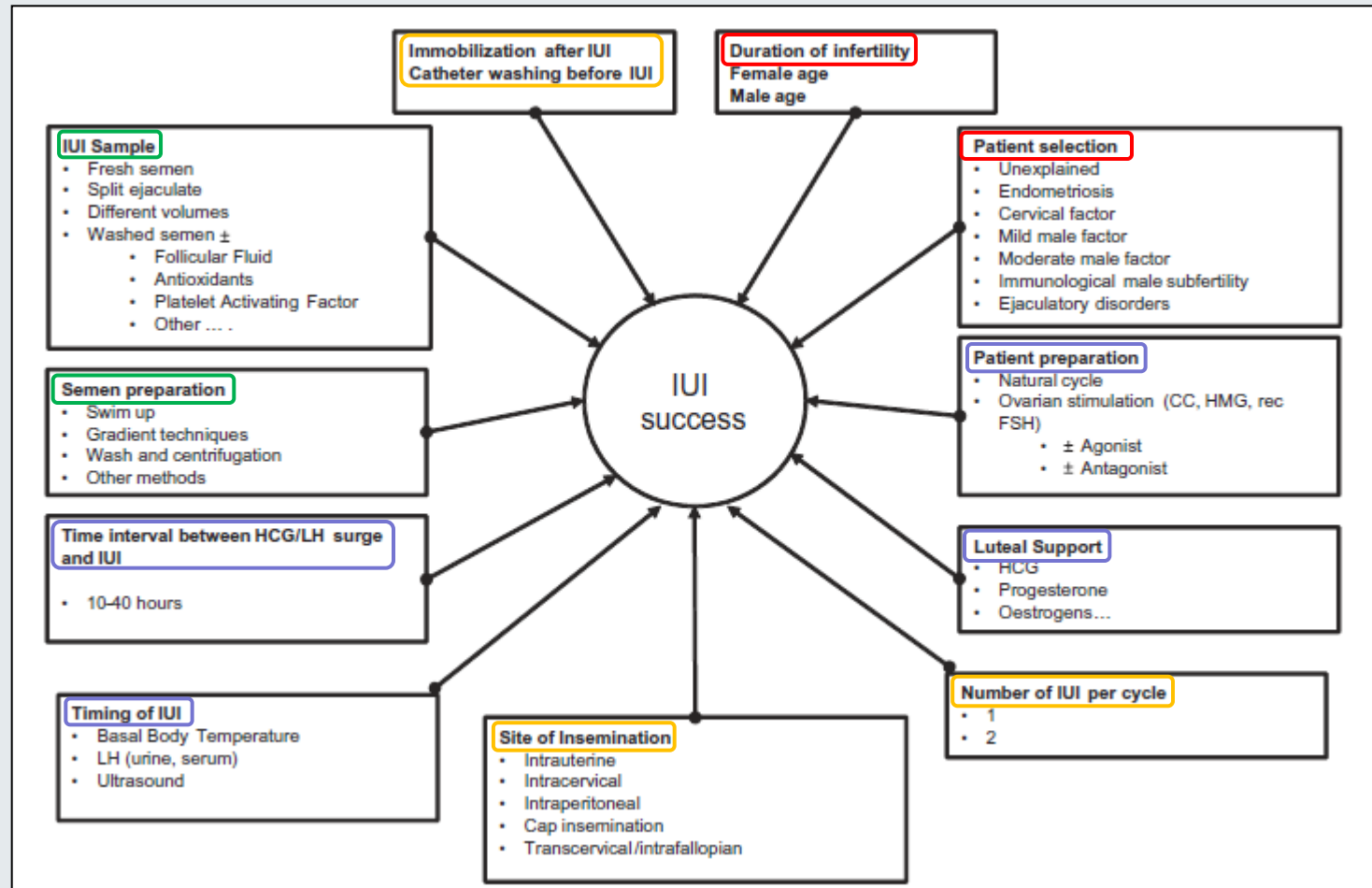
SS-Raten

Table 14: Intrauterine insemination with donor semen (IUI-D) in 2003

Country	Cycles	Pregnancies	Pregnant (%)
Women <40years			
Austria			
Belgium			
Bulgaria	168	23	13.7
Croatia	68	9	13.2
Denmark	2433	422	17.3
Finland			
France	3588	502	14.0
Germany			
Greece	389	93	23.9
Hungary	121	23	19.0
Iceland	44	15	34.1
Ireland	114	26	22.8
Italy			
Latvia	43	4	9.3
Lithuania	0	0	
Macedonia	0	0	
Netherlands			
Norway			
Poland	369	71	19.2
Portugal	201	49	24.4
Russia			
Serbia and Montenegro			
Slovenia	17	1	5.9
Spain	2017	419	20.8
Sweden	485	95	19.6
Switzerland			
Ukraine	442	99	22.4
UK	4540	663	14.6
All	15039	2514	16.7

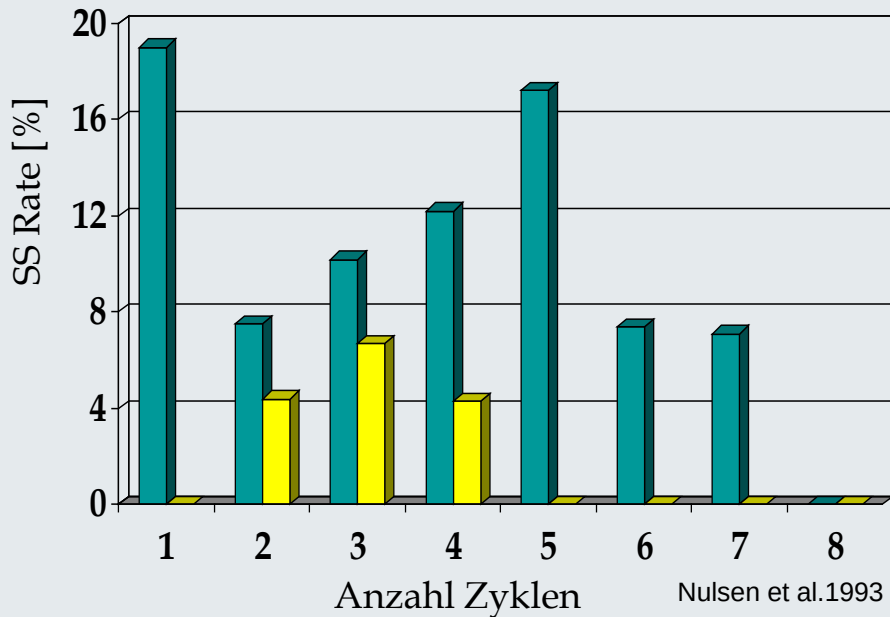
Country	Cycles	Pregnancies	Pregnant (%)
Women > 40 years			
Austria			
Belgium			
Bulgaria	19	2	10.5
Croatia	156	14	9.0
Denmark	339	21	6.2
Finland			
France			
Germany			
Greece	166	20	12.0
Hungary	109	9	8.3
Iceland			
Ireland	70	4	5.7
Italy	1919	181	9.4
Latvia	6	0	0.0
Lithuania	0	0	
Macedonia	40	0	0.0
Netherlands			
Norway			
Poland	152	12	7.9
Portugal	54	9	16.7
Russia			
Serbia and Montenegro	37	4	10.8
Slovenia	3	0	0.0
Spain	225	15	6.7
Sweden			
Switzerland			
Ukraine	24	2	8.3
UK			
All	3319	293	8.8

Diskussionpunkte

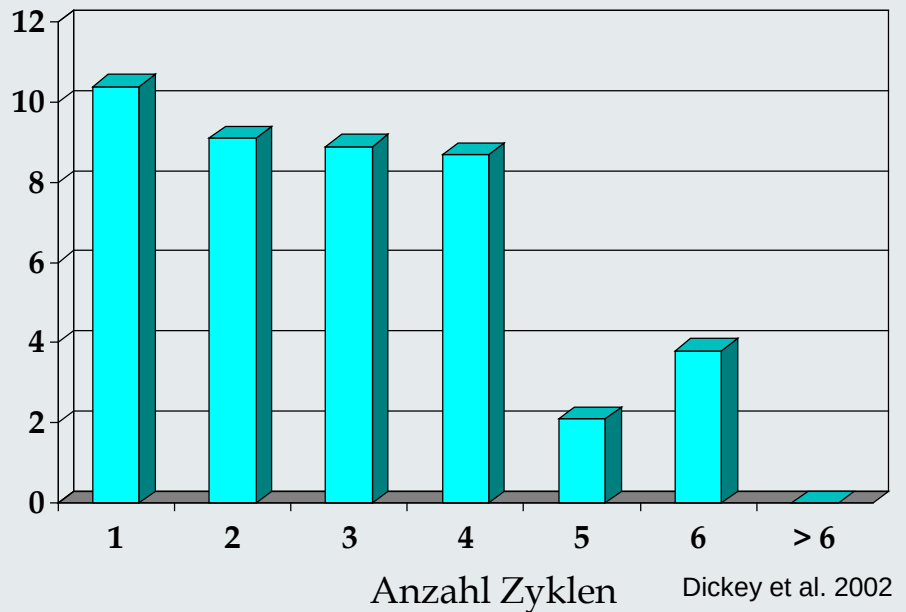


Anzahl Zyklen

■ hMG + IUI ■ IUI



■ CC + IUI



Die meisten Schwangerschaften nach 3-6 Zyklen

Optimaler Inseminationszeitpunkt

- Probleme:

- Ovulation kann zwischen 24-56h nach dem LH peak erfolgen mit einem Mittel von 32h (WHO, 1980)
- Ovulation beginnt ≥ 36 h nach hCG-Gabe und findet sequentiell über mehrere Stunden statt (Edwards and Steptoe, 1974)
- Bei Gonadotropinstimulationen kann es in bis zu 24% zu einer vorzeitigen Ovulation kommen

24 bis 36 Stunden nach
Auslösung der Ovulation

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Samenspende

- Art. 18¹ Der Spender muss vor der Samenspende schriftlich über die Rechtsgrundlage unterrichtet werden, ... über das Recht des Kindes Auskunft über die Spenderakte zu erhalten
- Art. 19² Der Spender darf seine Samenzellen nur einer Stelle zur Verfügung stellen
- Art. 22² Die Samenzellen eines Spenders dürfen für die Erzeugung höchstens 8 Kinder verwendet werden

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Samenspende

- Art. 23¹ Das Kind, das ... durch eine Samenspende gezeugt worden ist, kann das Kindesverhältnis zum Ehemann der Mutter nicht anfechten
- Art. 23² ... die Vaterschaftsklage gegen den Samenspender ist ausgeschlossen
- Art. 27¹ Hat das Kind das 18. LJ vollendet, so kann es ... Auskunft über die äussere Erscheinung und die Personalien des Spenders verlangen

Fortpflanzungsmedizingesetz

- Samenspende, Dokumentationspflicht

- Art. 24² Über den Spender sind ... folgende Daten festzuhalten:
 - » Name, Vorname, Geburtstag, Geburtsort, Wohnort, Heimatort oder Nationalität, Beruf und Ausbildung
 - » Datum der Samenspende
 - » Ergebnisse der medizinischen Untersuchung
 - » Angaben zur äusseren Erscheinung
- Art. 25¹ Die ... Ärztin oder der ... Arzt muss die Daten unverzüglich nach der Geburt des Kindes dem Eidgenössischen Amt für Zivilstandswesen übermitteln

Fortpflanzungsmedizingesetz

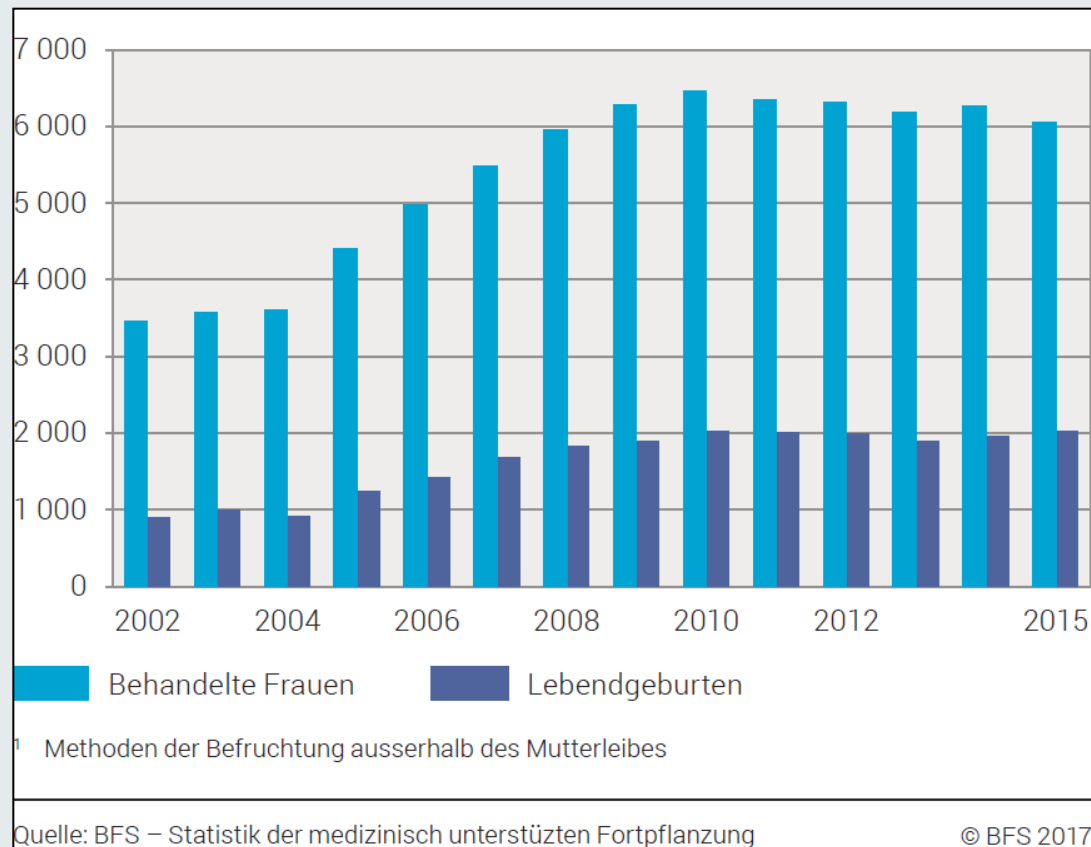
- Bewilligung

- Art. 8¹ Eine Bewilligung der Kantons benötigt, wer:
 - » a. Fortpflanzungsverfahren anwendet
 - » b. Keimzellen oder imprägnierte Eizellen zur Konservierung entgegennimmt oder **gespendete Samenzellen vermittelt**, ohne selber Fortpflanzungsverfahren anzuwenden
- Art 8² Für die Insemination mit Samenzellen des Partners ist keine Bewilligung erforderlich

In-Vitro-Fertilisation

Basistherapie der
assistierten Reproduktionsmedizin

Häufigkeit von IVF/ICSI in der Schweiz



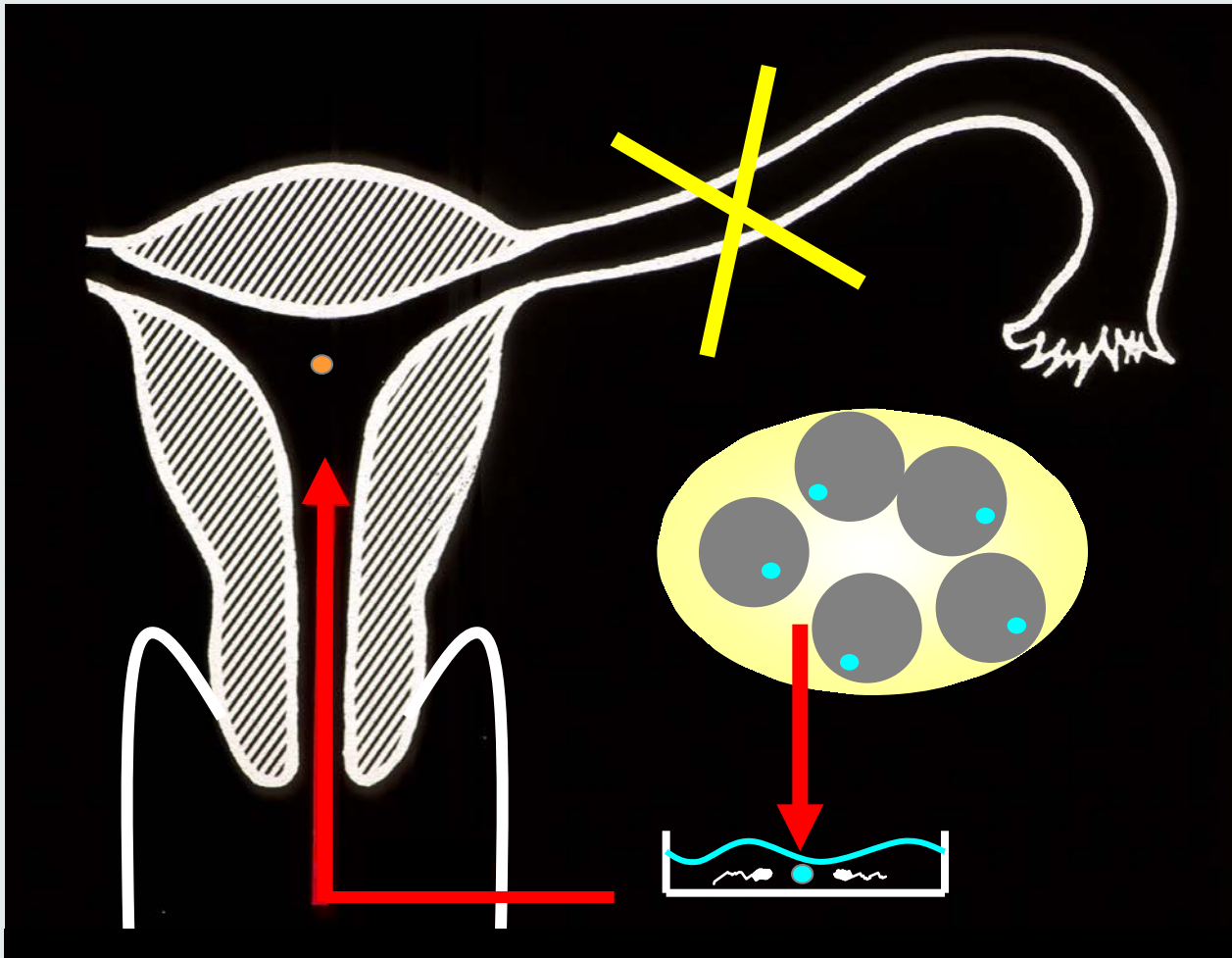
2015:

- Anzahl behandelte Frauen: 6055
- Anzahl initiierte Behandlungszyklen: 11093

Ablauf IVF/ICSI

- Zeitlicher Rahmen:
 - Beginn mit der Menstruation bis zum SS Test:
ca. 2-11 Wochen
- Kosten:
 - nicht von der Krankenkasse übernommen

Schematischer Ablauf einer In-Vitro-Fertilisation



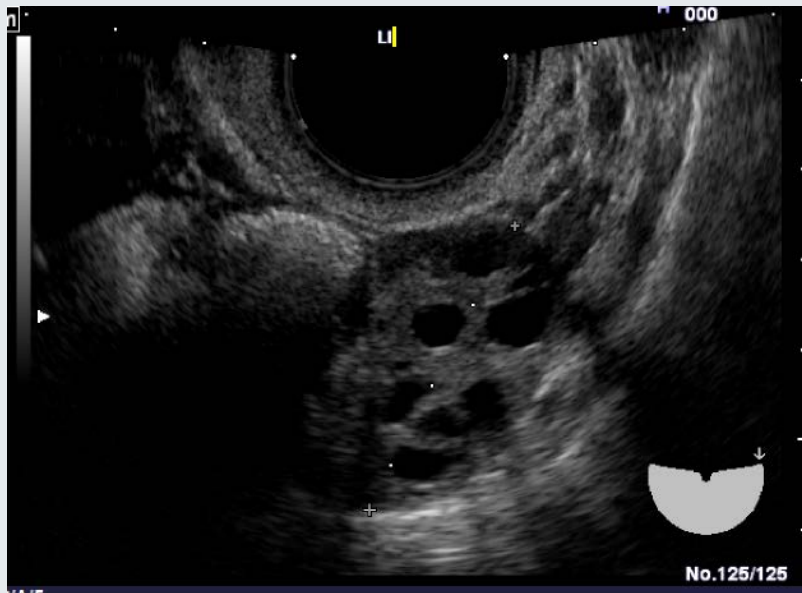
Superstimulation

- Ähnliches Vorgehen wie bei monofollikulärer Stimulation aber
 - Gabe von FSH oder FSH/LH
 - In der Regel höhere Startdosis als bei monofollikulärer Stimulation
 - Kombination mit einem GnRH Analogon oder GnRH Antagonisten zur Supprimierung der Ausschüttung von hypophysärem LH

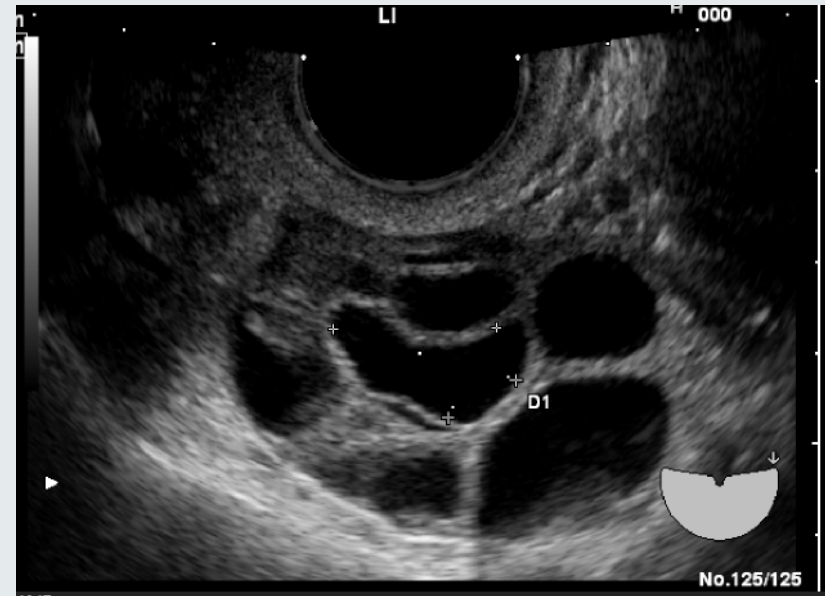
Stimulationsüberwachung

Ultraschall

Nicht stimuliertes Ovar



stimuliertes Ovar

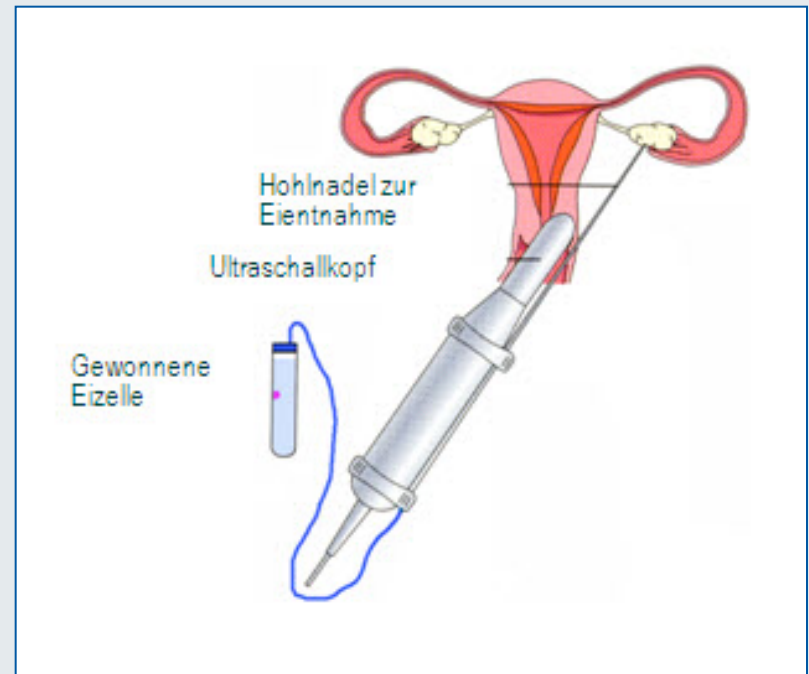
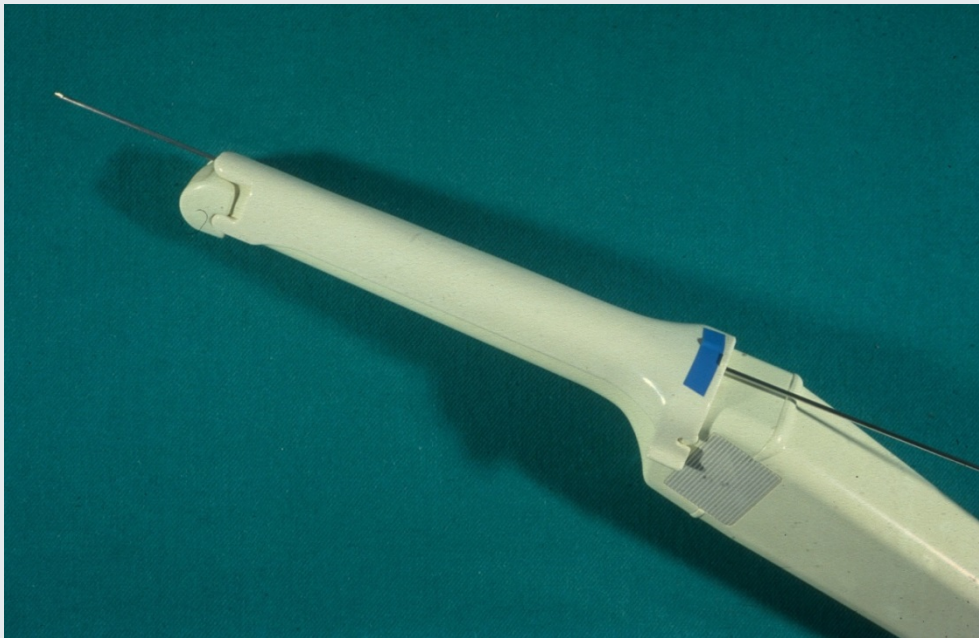


Stimulationsüberwachung

GnR HA	hMG/ FSH	Tag	Datum	BT	E2 pmol/l	P nmol/l	Ovar rechts										Ovar links										E	
							< 8	8 9	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20	< 8	8 9	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20	mm					
0	0	Do	10.11.2016	0	49	<0.1																						
0	150	Fr	11.11.2016	1																								
0	150	Sa	12.11.2016	2																								
0	150	So	13.11.2016	3																								
0	150	Mo	14.11.2016	4																								
1	150	Di	15.11.2016	5																								
1	150	Mi	16.11.2016	6	1454	<0.1																						
1	150	Do	17.11.2016	7																								
1	150	Fr	18.11.2016	8	4439			2	1	1	2	2					1	4	3	2						9		
1	150	Sa	19.11.2016	9																								
1	150	So	20.11.2016	10																								
1	0	Mo	21.11.2016	11	13786			2	2	1	2	1	3	2			1	2	4	3	3	2	1			11		

Transvaginale Follikelpunktion

Punktionsset

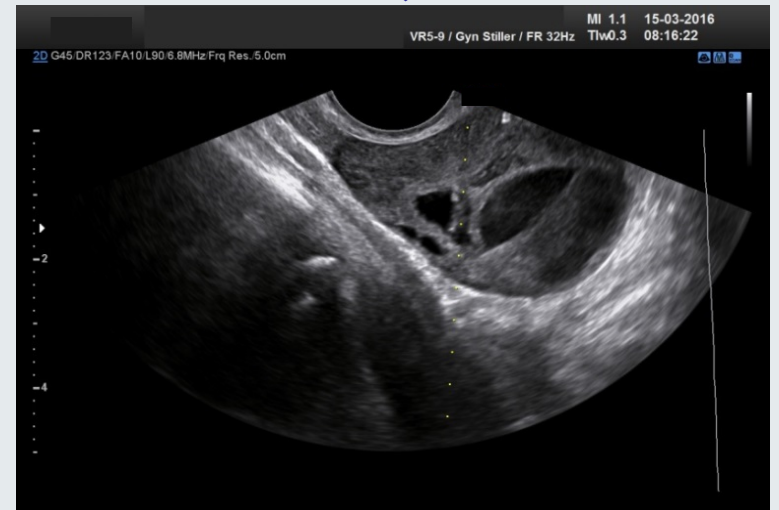
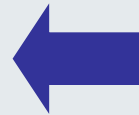
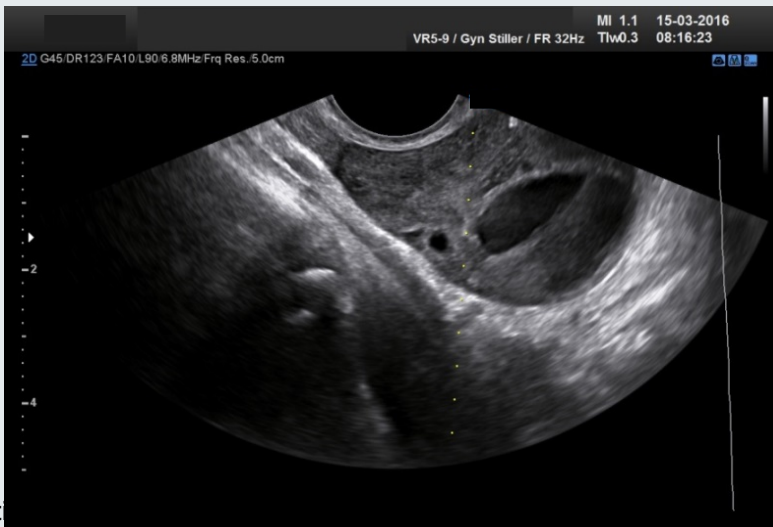
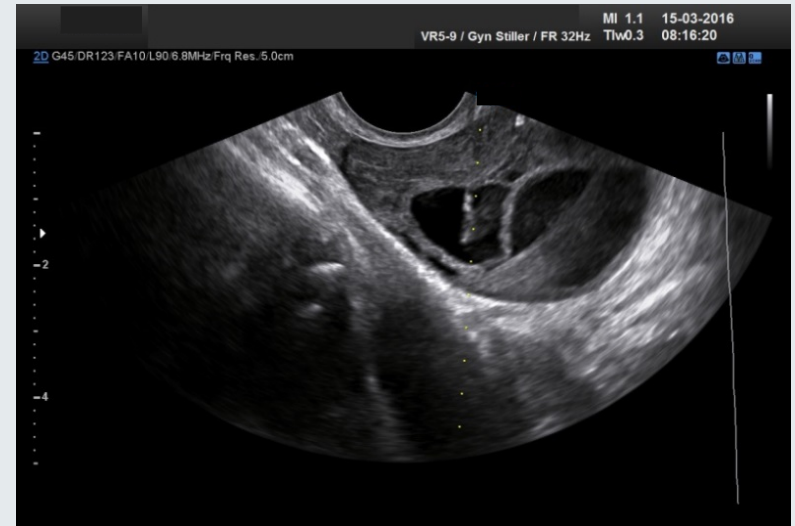
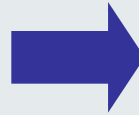
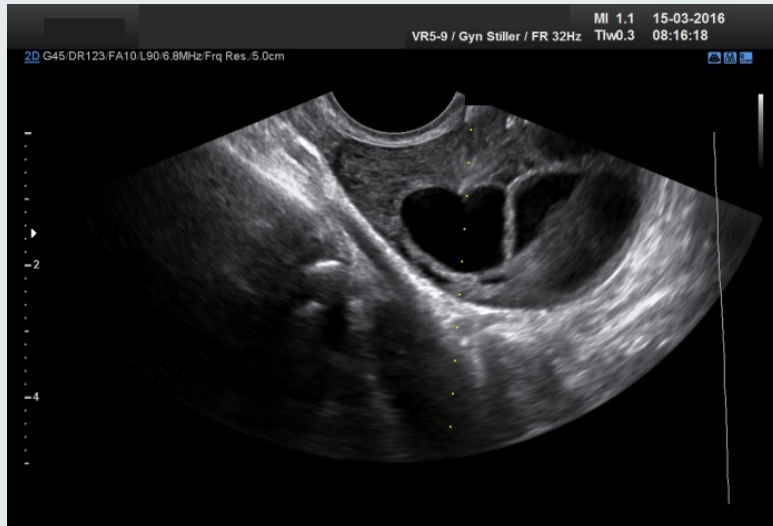


Kinderwunschbroschüre USZ

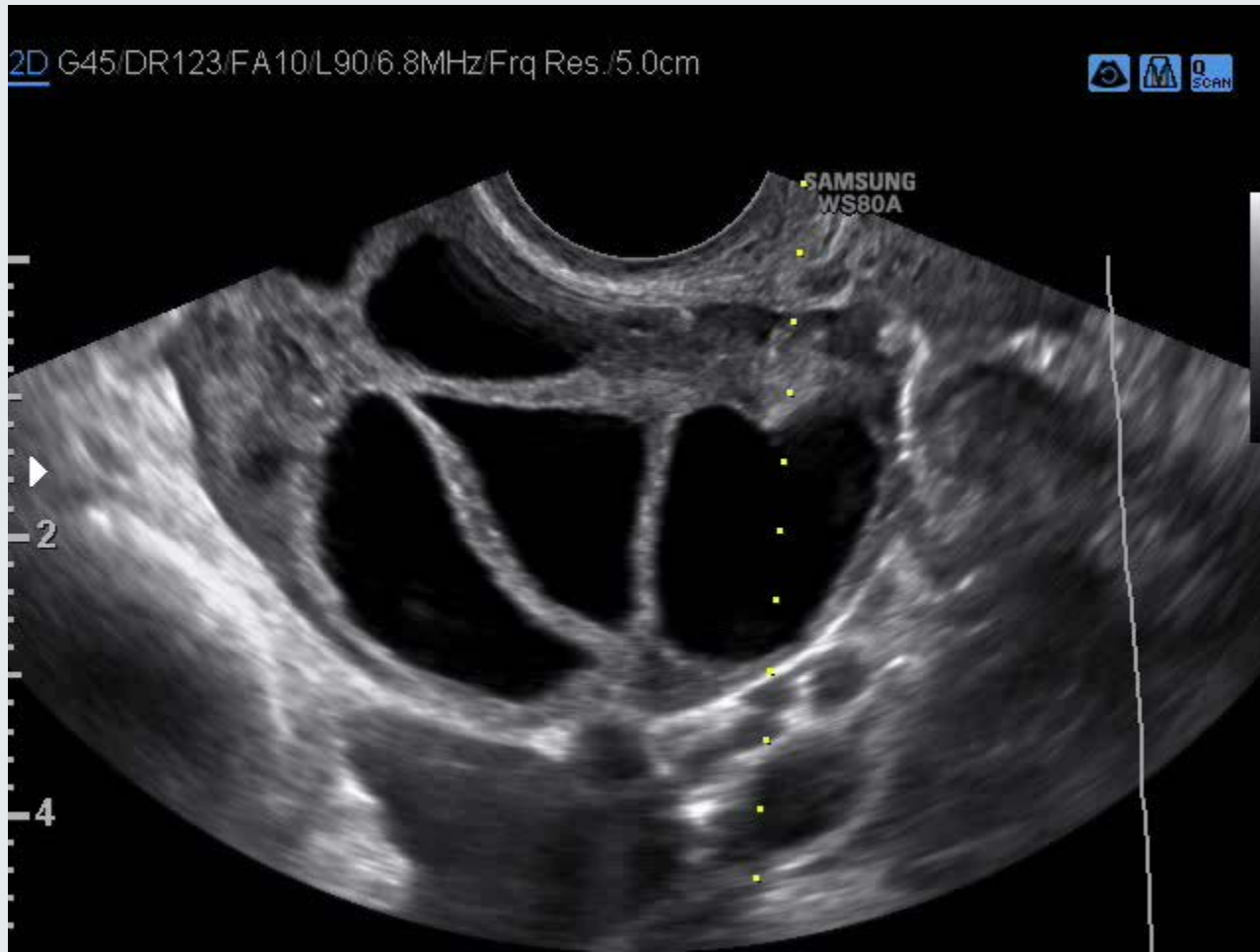
Transvaginale Follikelpunktion



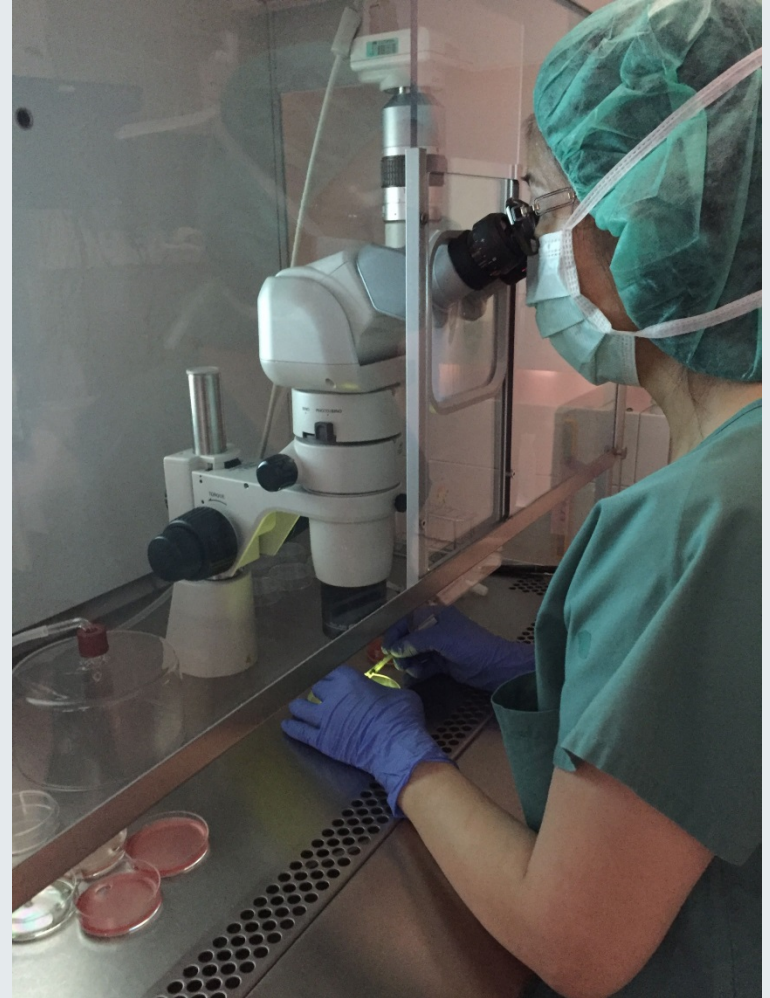
Transvaginale Follikelpunktion



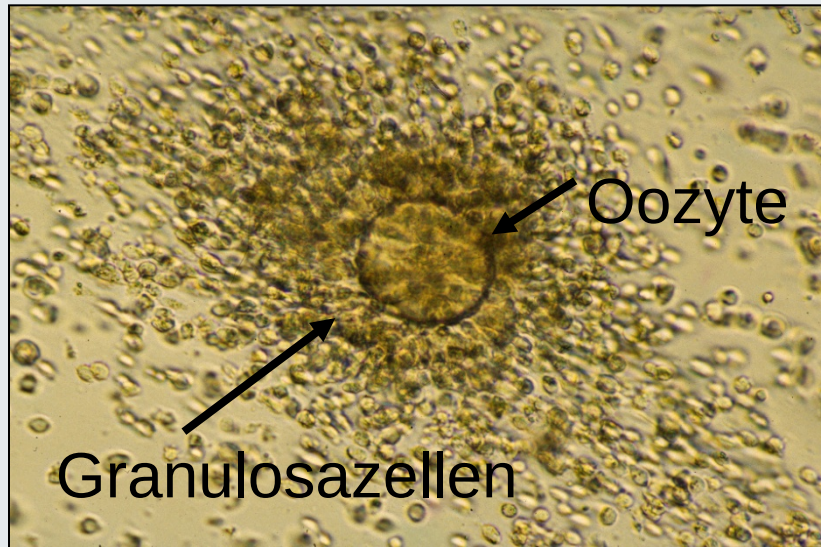
Transvaginale Follikelpunktion



IVF-Labor



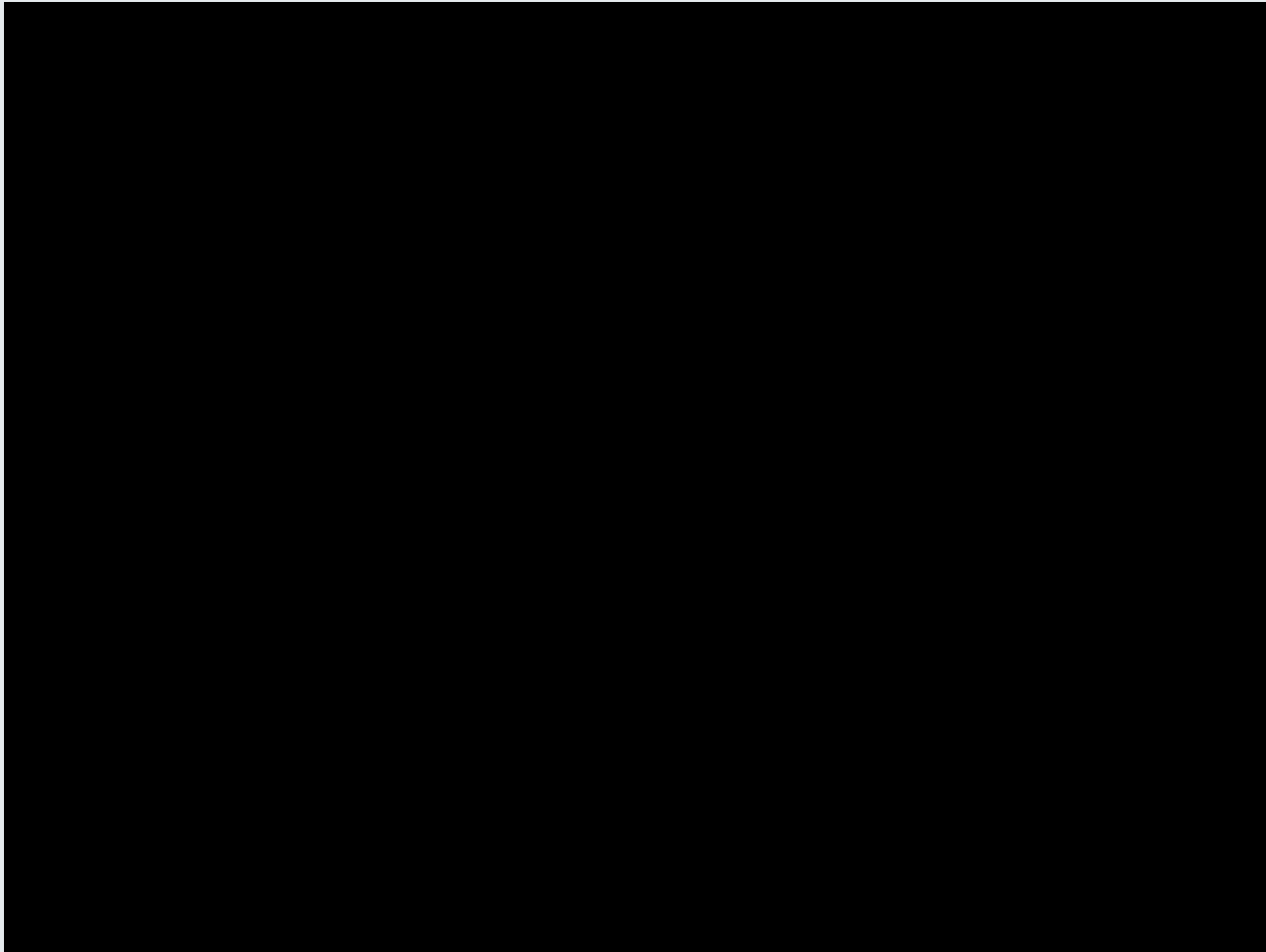
Reifer oozytärer Komplex



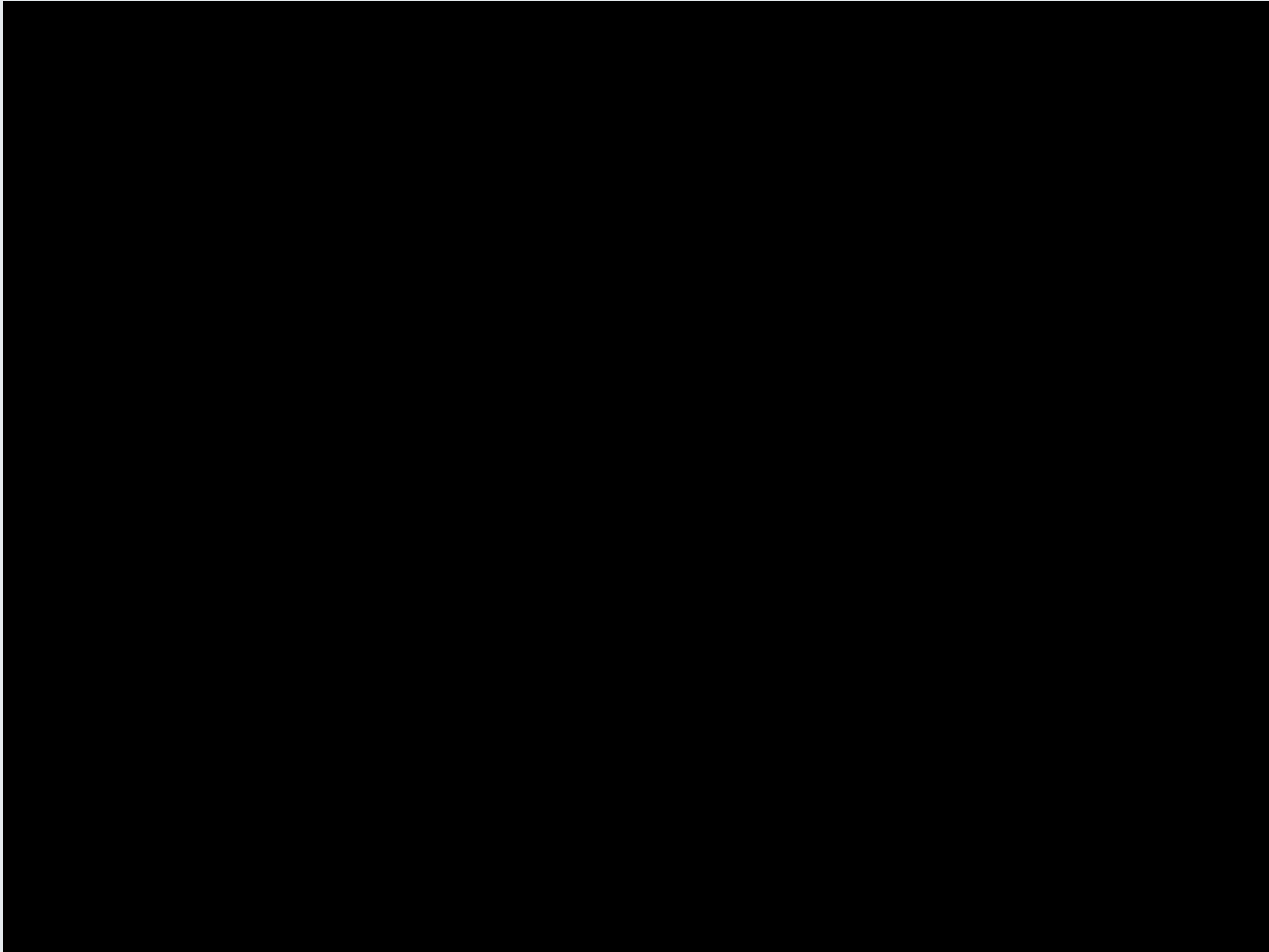
Arbeitsplatz für ICSI



IVF



ICSI



Kultivierung



IVF/ICSI



Vorkernstadium



Tag 2: 4-Zell-Embryo



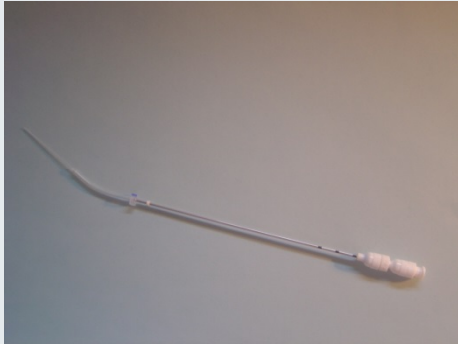
Tag 3: 8-Zell-Embryo



Tag 5: Blastozyste

Beurteilung der Vorkernstadien

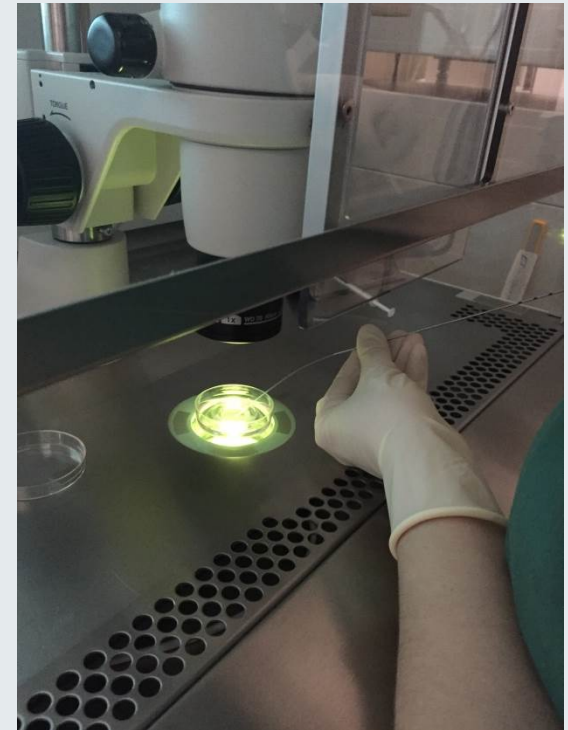
Embryotransfer



Katheter



Aufziehen des Embryos



SS - Raten

FIVNAT STATISTICS 2012	FRESH	CRYO	TOTAL
Patients	896	4'662	5'558
Initiated cycles	1'399	8'149	9'548
Age woman Mean	37.1	36.2	36.3
..... Median	37	37	37
..... Q1	34	33	33
..... Q3	40	39	40
Clinical pregnancies	301	1660	1961
....% by Patients	33.6%	35.6%	35.3%
Deliveries	232	1'223	1'455
....% by Patients	25.9%	26.2%	26.2%

FIVNAT Bericht 9'14

BFS: 2013: in 36.1%
 2014: in 37.1%
 2015: in 39.1%

kam es zu einer Schwangerschaft

SS-Rate je nach Zentrum

Limitierender Erfolgsfaktor: Alter

SS-Rate bei mütterlichem Alter ≥ 40 J.

	40 J.	41 J.	42 J.	43 J.	44 J.	45 J.	≥ 46 J.
Anzahl Zyklen	775	661	590	380	230	52	17
FSH-Wert	7,1	7,5	7,7	7,7	7,6		7,8
Stim.abbruch	16,4%	21,0%	23,9%	17,6%	22,2%	17,3%	29,4%
Anzahl transf. Embryonen	3,1	3,3	3,4	3,4	3,5		
SS-Rate	18,6%	15,6%	14,8%	12,6%	6,1%	5,8%	0
Lebendgeburten	13,9%	9,7%	9,2%	7,6%	2,6%	1,9%	0

Lebendgeburten signifikant höher bei 40 J., als 41J. ,42J. oder 43J. $p > 0,02$

Lebendgeburten bei 44J, signifikant geringer als in allen anderen Altersgruppen $p < 0,01$

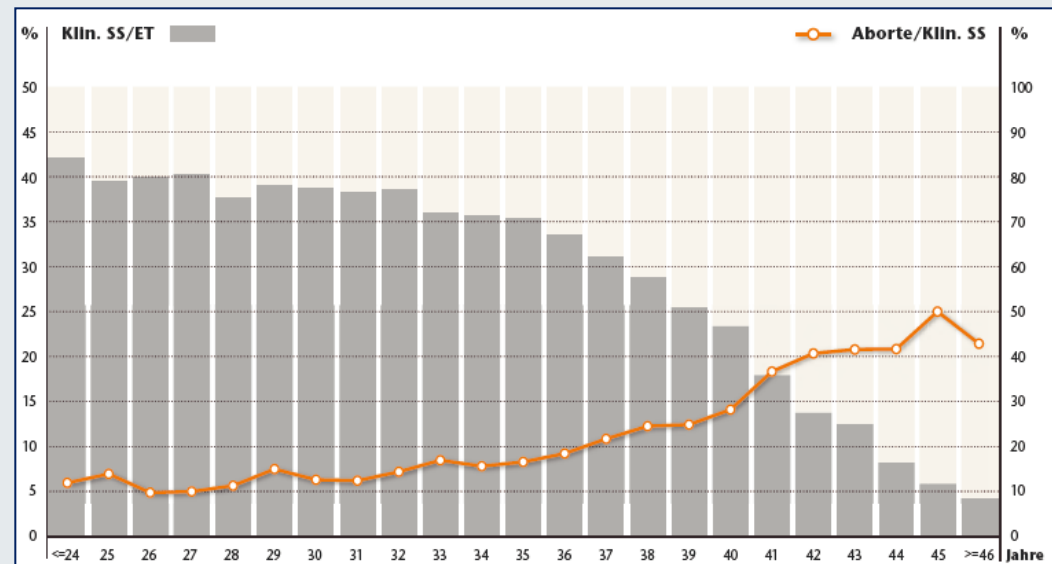
Risiko für fehlenden SS-Eintritt nach IVF

Maternales Alter

Paternales Alter		< 30	30 – 34	35 – 37	38 – 40	> 40	OR 95% CI
	< 30	1.00	0,79 0,42-1,51	1,62 0,57-4,57	1,29 0,48-3,43	0,49 0,16-1,50	
	30 – 34	1,44 0,84-2,46	1,34 0,84-2,13	1,49 0,78-2,85	1,47 0,65-3,33	5,34 1,22-23,42	
	35 – 39	0,78 0,40-1,50	1,24 0,76-2,02	1,33 0,80-2,22	3,05 1,44-6,48	2,16 0,89-5,20	
	≥ 40	1,25 0,43-3,62	1,36 0,75-2,46	2,00 1,10-3,61	2,03 1,12-3,68	5,74 2,16-15,23	

Kollektiv: Tubenverschluss bds. ohne weitere weibliche oder männliche Pathologie

Alter und SS bei ART in der Schweiz



Deutsches IVF Register 2014

Risiken

- Mütterliche Risiken:
 - Verletzung der Iliacalgefäße (bei Follikelpunktion)
 - Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)
- Kindliche Risiken:
 - Mehrlinge
 - Bei ICSI:
 - erhöhtes chromosomales Aberrationsrisiko
 - evt. Vererbung der männlichen Subfertilität

OHSS — Definition

- Zystische Vergrößerungen der Ovarien und erhöhte Permeabilität v.a. peritonealer Kapillaren

OHSS — Einteilung

- Leichte Form
 - Zunahme der Ovargrösse (bis < 7 cm)
 - Aszites
- Mittelschwere Form
 - Zunahme der Ovargrösse (7 bis 12 cm)
 - Aszites
 - leichte Emesis
 - leichte Unterbauchschmerzen



OHSS — Einteilung

- Schwere Form (< 1%)
 - Zunahme der Ovargrösse (bis > 12 cm)
 - ausgeprägter Aszites
 - Elektrolytverschiebung (Gefahr von Nierenversagen)
 - Hämatokrit Erhöhung (Gefahr von Thrombosen, lebensbedrohlichen Embolien)



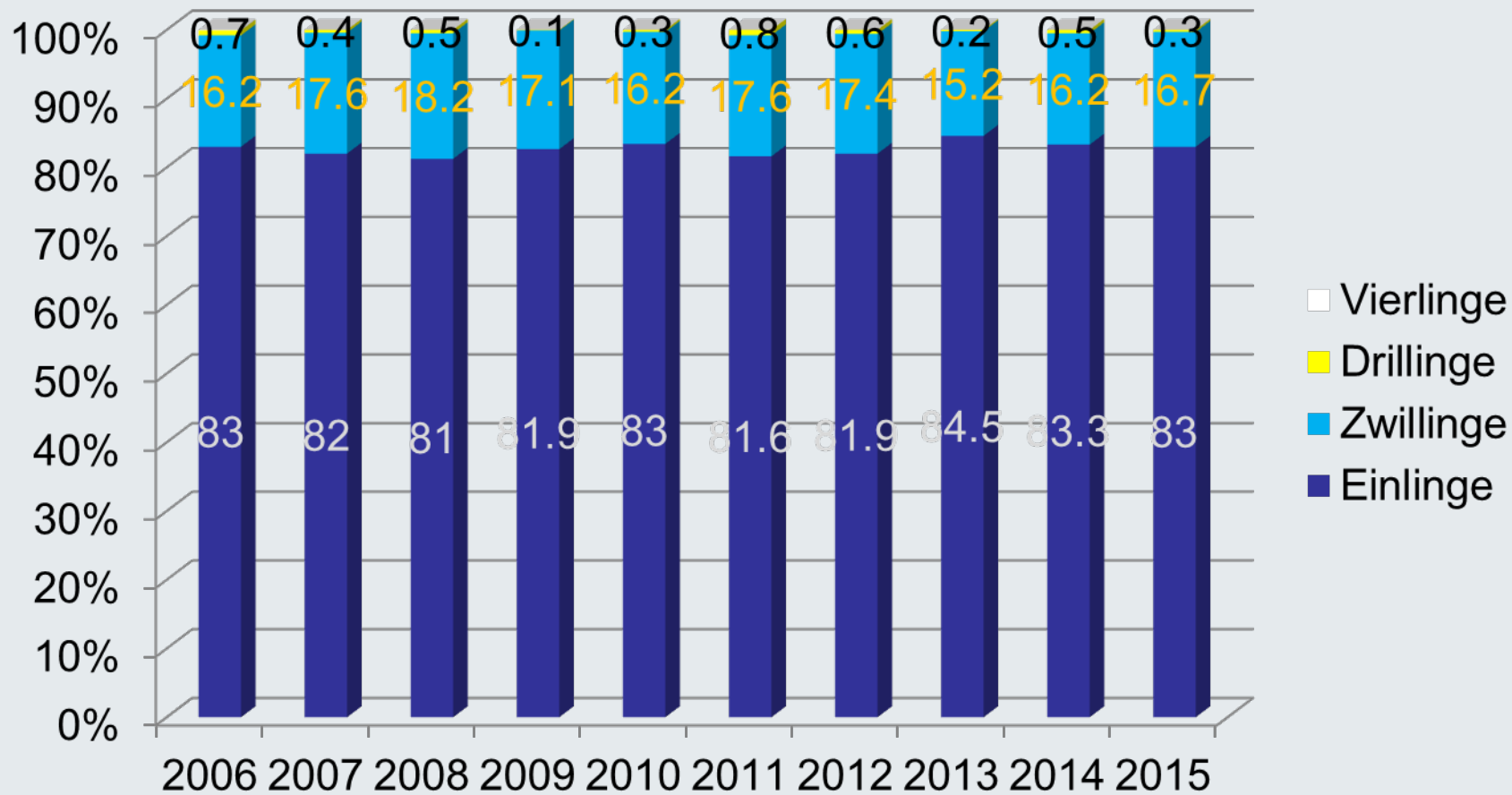
OHSS

- Verlauf:
 - Beginn meist 7-10 Tage nach Stimulationsende
 - Dauer:
 - Ohne SS bis zum Menstruationsbeginn
 - Bei SS: 6-8- Wochen
- Therapie:
 - Symptomatische Therapie
- Risikofaktoren:
 - Forcierte Stimulation
 - Polyzystische Ovarien
 - Konstitution

Mehrlinge durch Sterilitätstherapie



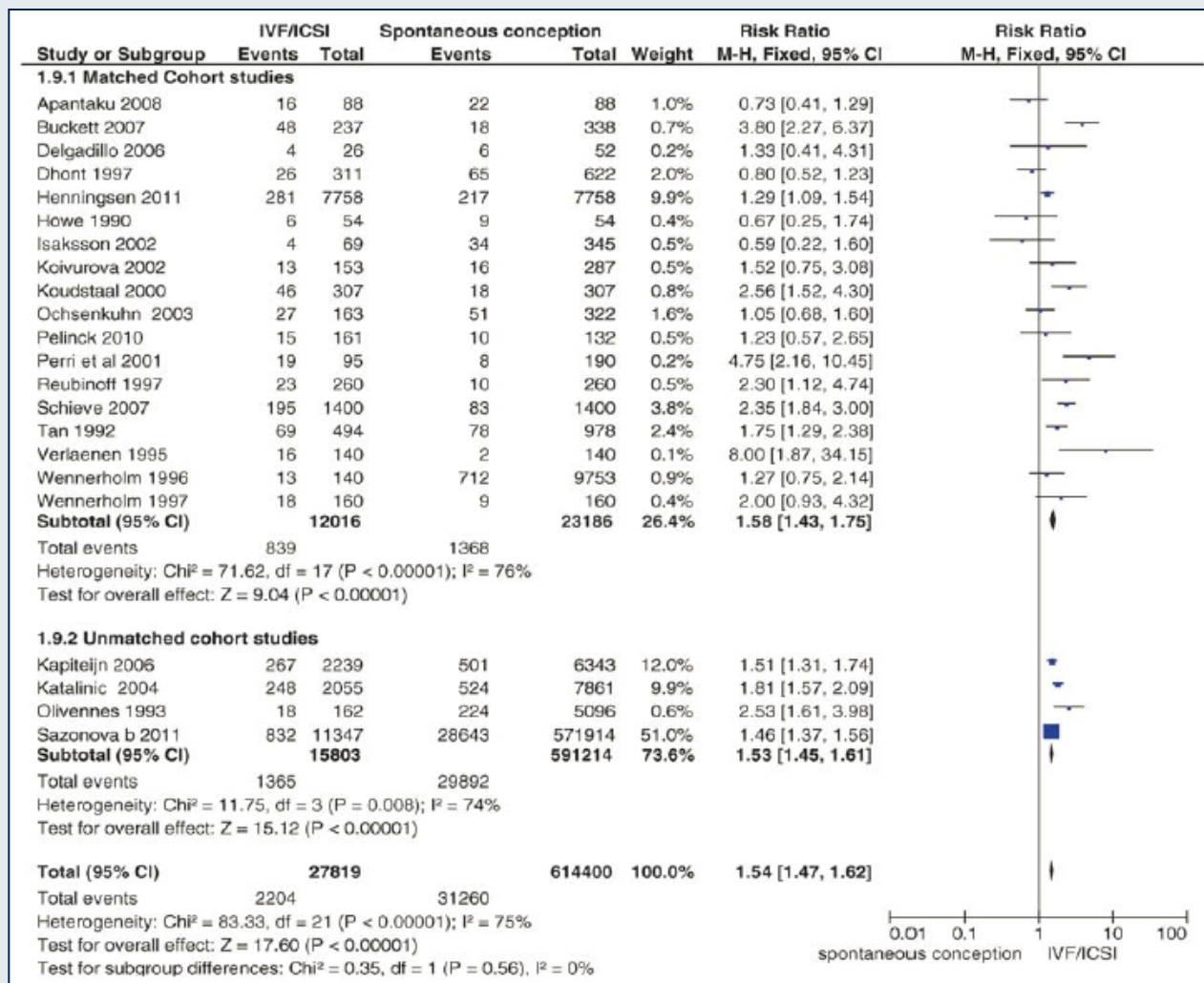
Mehrlinge durch Sterilitätstherapien



Mehrlinge

- Ursachen:
 - Forcierte Stimulation
 - Fehlerhaftes oder fehlendes Monitoring (ungenügende Ausbildung)
 - Fehlende Paarcompliance
 - Bei ART: Transfer mehrerer Embryonen bei den assistierten Sterilitätstherapien

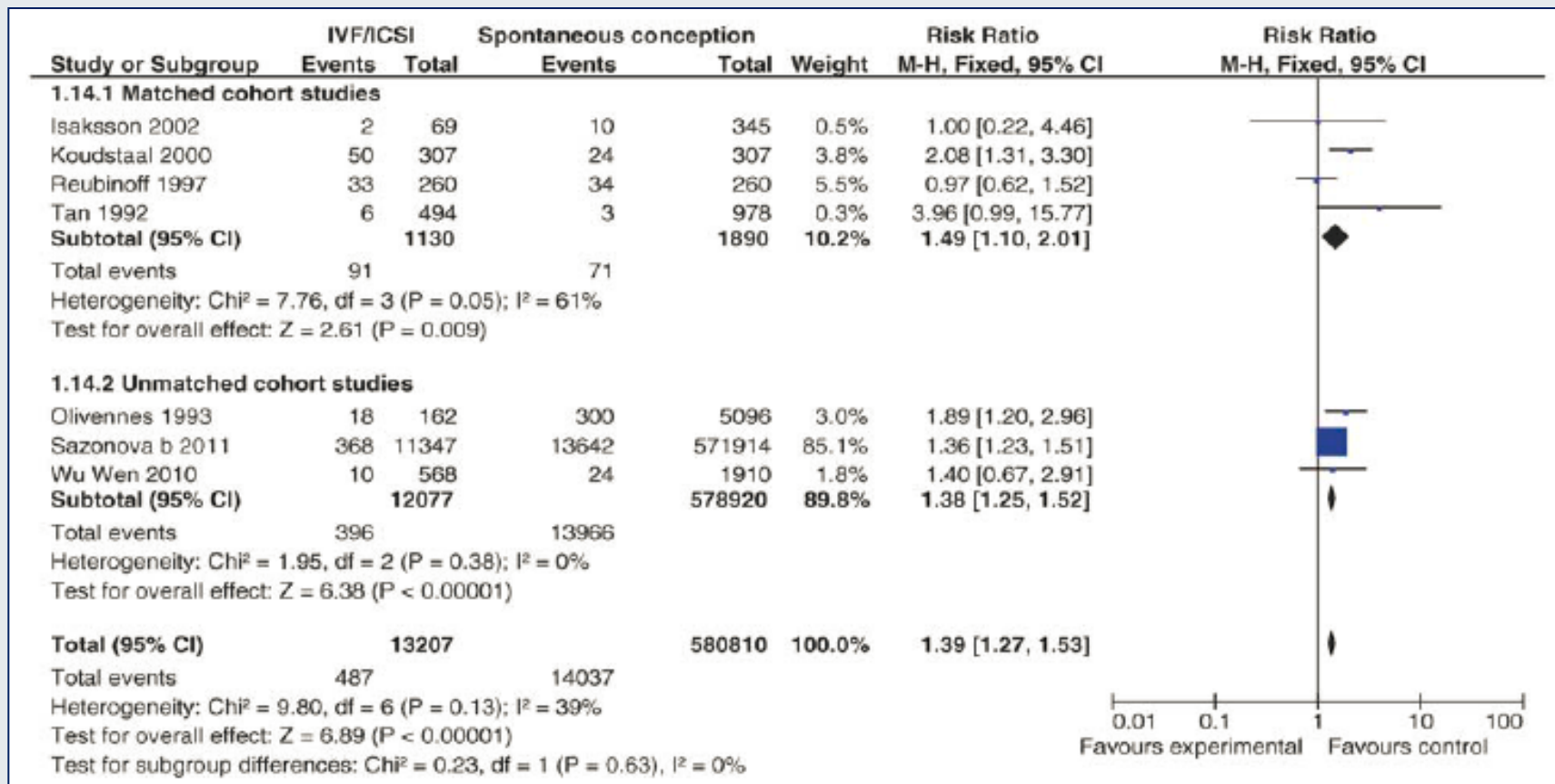
Frühgeburt < 37 SSW



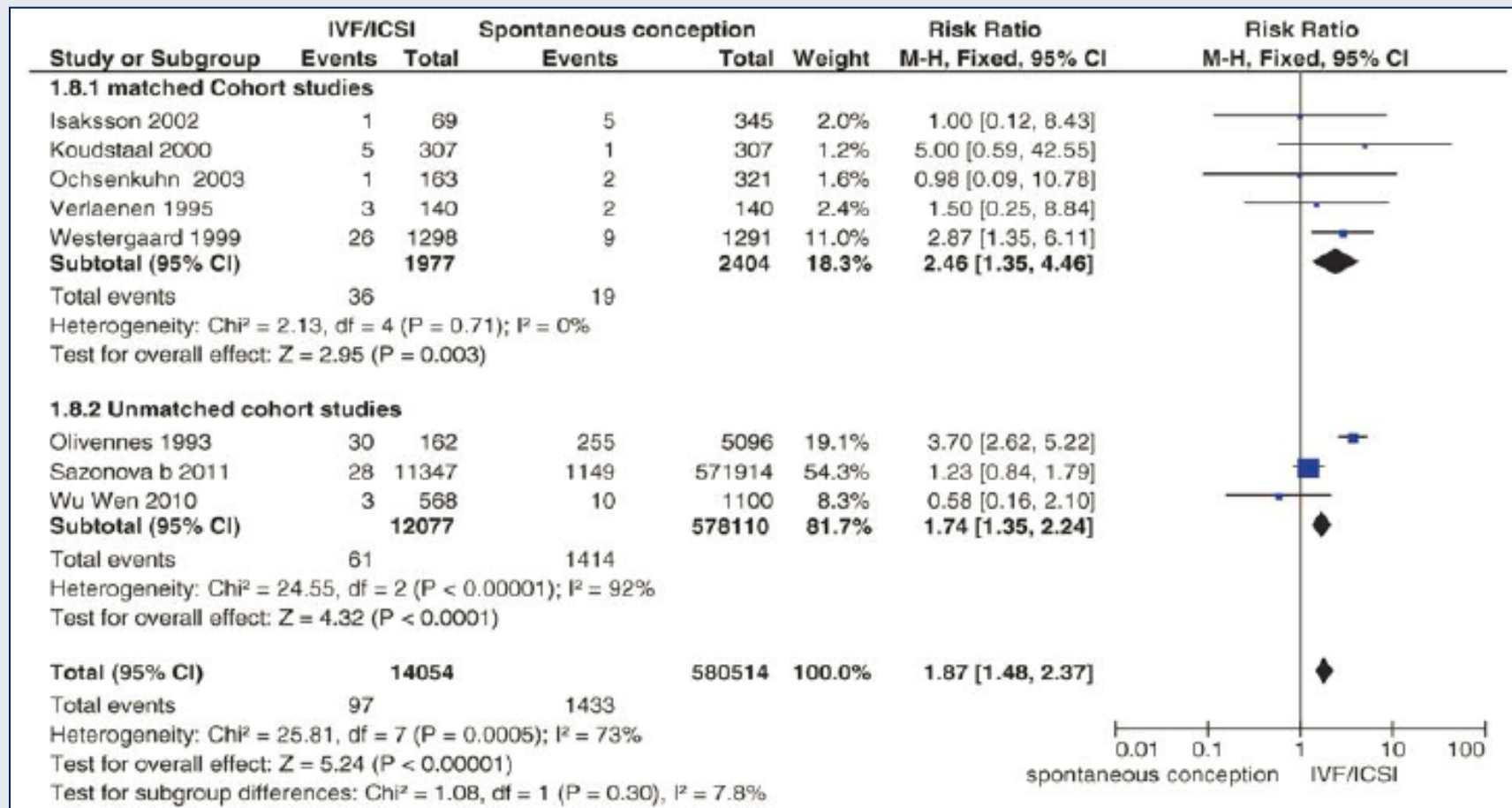
Frühgeburt

Outcome	SET pregnancies, n	Overall effect (RR, 95% CI), fixed effect	Heterogeneity (I^2) (%)
APH	6316	4.05 (3.48–4.71)	0
Caesarean section	6316	1.49 (1.43–1.56)	0
Hypertensive disorders of pregnancy	6316	1.58 (1.40–1.77)	0
PPROM	6316	1.53 (1.30–1.80)	0
Birthweight < 1500 g	6316	1.94 (1.54–2.45)	0
Birthweight < 2500 g	6316	1.70 (1.53–1.89)	0
Perinatal mortality	6316	1.23 (0.38–4.04)	70
Delivery at <37 weeks	6316	1.53 (1.40–1.67) ^a	92
Delivery at <32 weeks	6316	1.80 (1.45–2.24)	0

Low birth weight



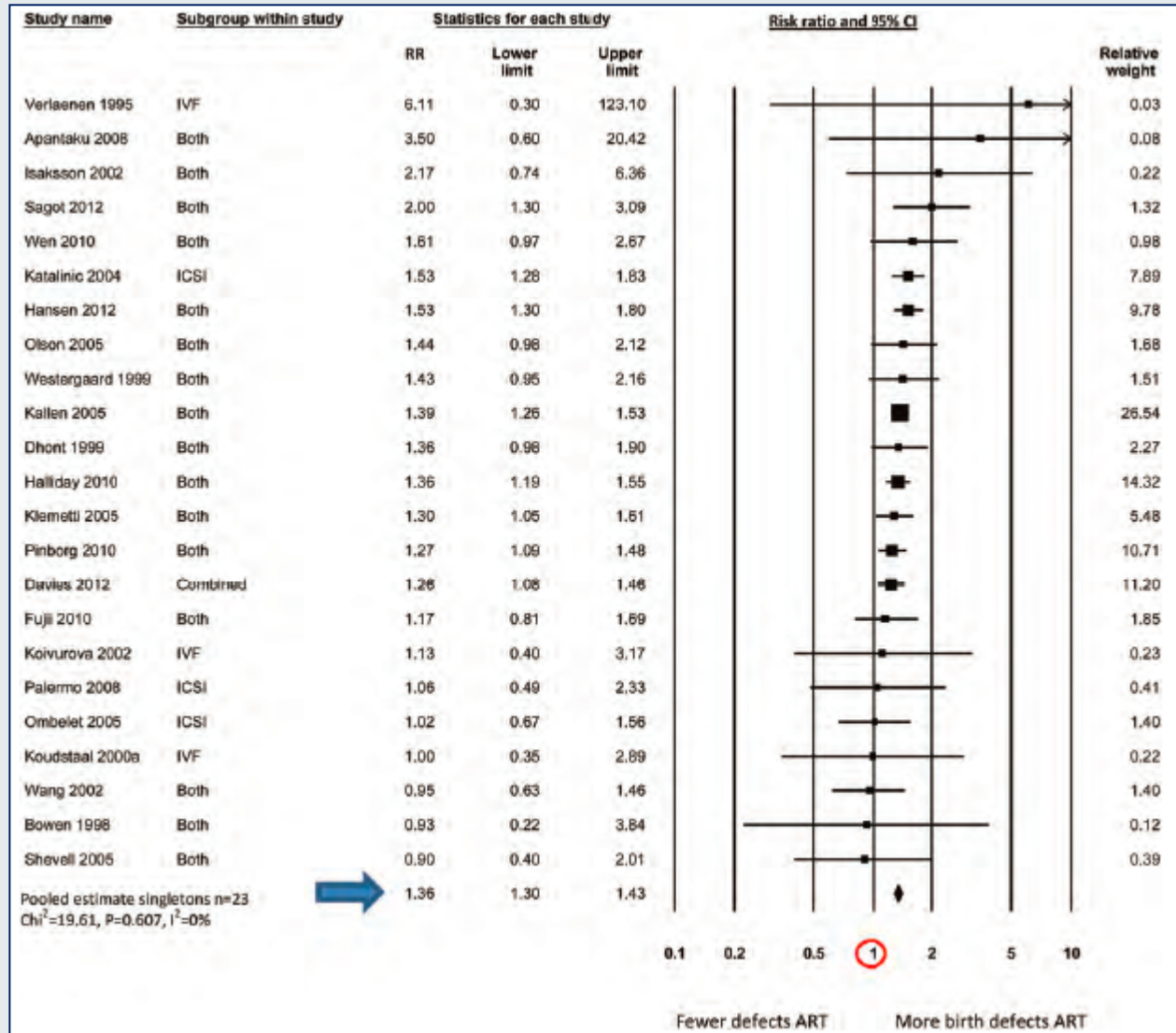
Perinatale Mortalität



Chromosomale Anomalien bei ICSI

- Leichte aber signifikante Erhöhung von Aneuploidien (0,2% versus 0,6%)
- Erhöhte Anzahl von strukturellen chromosomalen Anomalien (0,07% versus 0,4%)

Fehlbildungen



Malformationen

Table 4. Odds Ratio for Any Birth Defects According to Type of Assisted Conception and Multiplicity.*

Type of Assisted Conception	Defect <i>no. of births with defect/ total no. of births</i>	Singleton Births Unadjusted Odds Ratio	Adjusted Odds Ratio†
Any	361/4333	1.45 (1.30–1.63)	1.28 (1.14–1.43)
IVF			
Fresh- or frozen-embryo cycles	105/1484	1.25 (1.02–1.52)	1.06 (0.87–1.30)
Fresh-embryo cycles	71/1005	1.25 (0.98–1.59)	1.05 (0.82–1.35)
Frozen-embryo cycles	34/479	1.24 (0.88–1.76)	1.08 (0.76–1.53)
ICSI			
Fresh- or frozen-embryo cycles	91/939	1.72 (1.38–2.15)	1.55 (1.24–1.94)
Fresh-embryo cycles	76/713	1.95 (1.53–2.48)	1.73 (1.35–2.21)
Frozen-embryo cycles	15/226	1.17 (0.70–1.97)	1.10 (0.65–1.85)
GIFT	34/319	1.98 (1.40–2.80)	1.73 (1.21–2.47)
Intrauterine insemination	54/580	1.67 (1.25–2.23)	1.46 (1.09–1.95)
Donor insemination	36/428	1.51 (1.08–2.11)	1.37 (0.98–1.92)
Ovulation induction	19/306	1.08 (0.68–1.74)	0.99 (0.62–1.59)
Clomiphene citrate at home	7/36	3.87 (1.58–9.51)	3.19 (1.32–7.69)
Other‡	15/241	1.07 (0.63–1.82)	0.96 (0.56–1.63)
Spontaneous conception after previous birth from assisted reproductive technology	96/1306	1.27 (1.02–1.59)	1.26 (1.01–1.57)
Infertile but no history of treatment with assisted reproductive technology	52/600	1.54 (1.15–2.05)	1.37 (1.02–1.83)
No use of assisted reproductive technology and fertile	16,841/293,314	1.00	1.00

Zusammenfassung: Risiken für das Kind

- Erhöhtes Risiko für
 - eine Frühgeburt < 37 SSW
 - ein untergewichtiges Neugeborenes
 - Bei ICSI:
 - leichte aber signifikante Erhöhung von Aneuploidien (0,2% versus 0,6%)
 - Erhöhte Anzahl von strukturellen chromosomalen Anomalien (0,07% versus 0,4%)
 - Unklar ob ein erhöhtes Risiko für Malformationen aufgrund der Therapie besteht, Hinweise vorhanden, dass eine Sterilität der Risikofaktor ist

Präimplantationsdiagnostik (PID)

- 2005 der Nationalrat nimmt die Motion seiner Wissenschafts-kommission für die Erlaubnis der Präimplantationsdiagnostik an
- Februar 2007 die Gesetzgebungsarbeiten werden begonnen
- 18. Februar 2009 der Bundesrat eröffnet die Vernehmlassung
- 2011 Vernehmlassung des 2. Entwurfes der Revision des FMedG
- 24.2.2014 Zustimmung zur PID der Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur des Ständerates

Präimplantationsdiagnostik

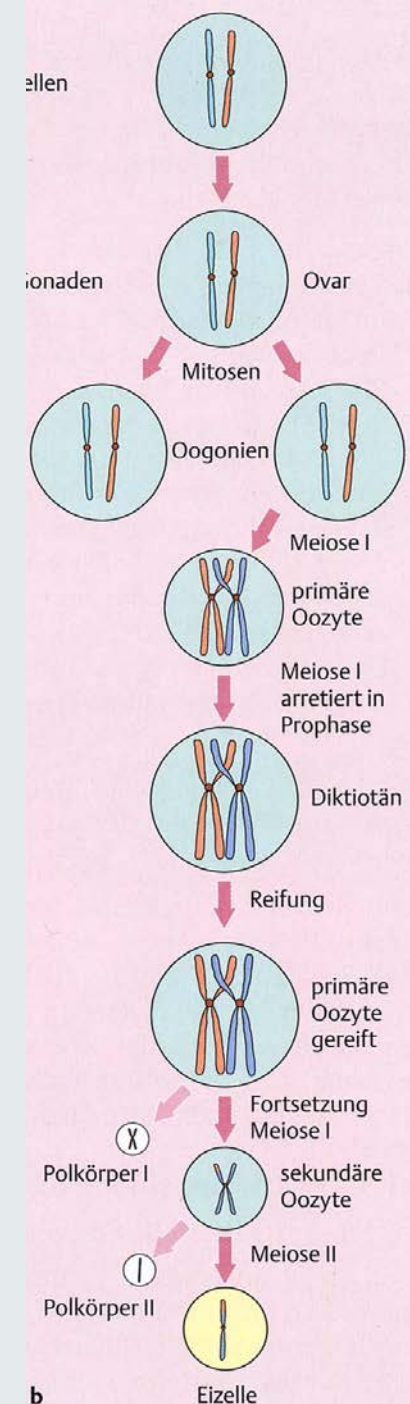
- Juni 2014 der Nationalrat stimmt der Präimplantationsdiagnostik
- 8.9.2014 Der Ständerat stimmt der Präimplantationsdiagnostik mit einer breiteren Öffnung zu (PID auch für Paare ohne genetische Erkrankung)
- 14.6.2015 Die Bevölkerung stimmt der Änderung des BV Art 119 zu
- Juni 2016 positiver Volksentscheid für das neue Fortpflanzungsmedizingesetz
- **1.9.2017** das neue Fortpflanzungsmedizingesetz tritt in Kraft

Möglichkeiten der Präimplantationsdiagnostik

- Polkörperdiagnostik
- Embryonenbiopsie
- Trophektodermbiopsie

Polkörperdiagnostik

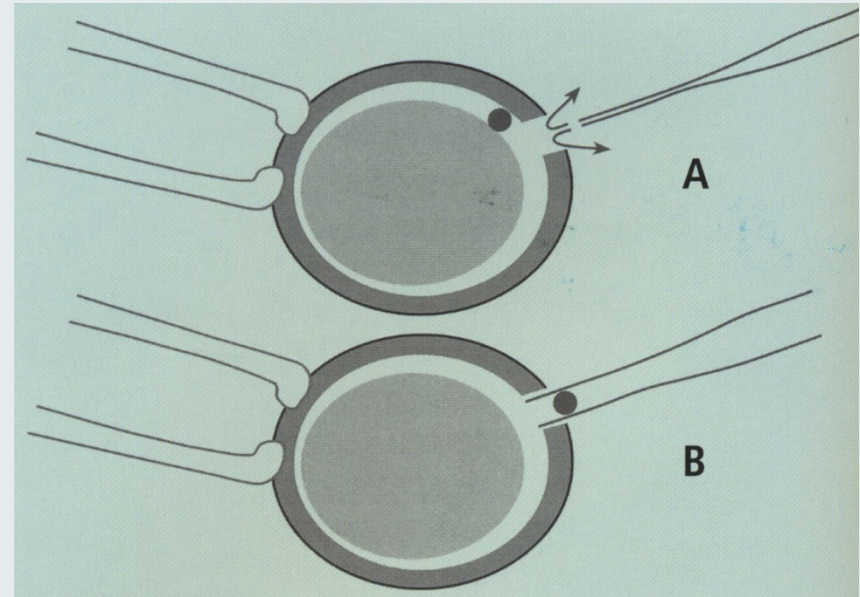
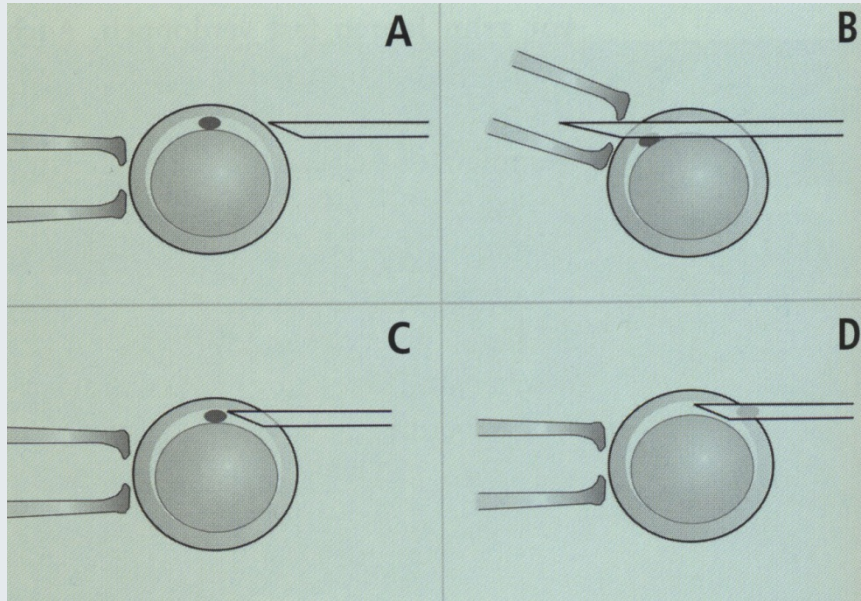
- Im Rahmen der meiotischen Teilung entstehen zwei Polkörperchen
- 1. Polkörperchen enthält einen haploiden Chromosomensatz
- 2. Polkörperchen enthält einen Chromatidensatz



b

Eizelle

Polkörperbiopsie

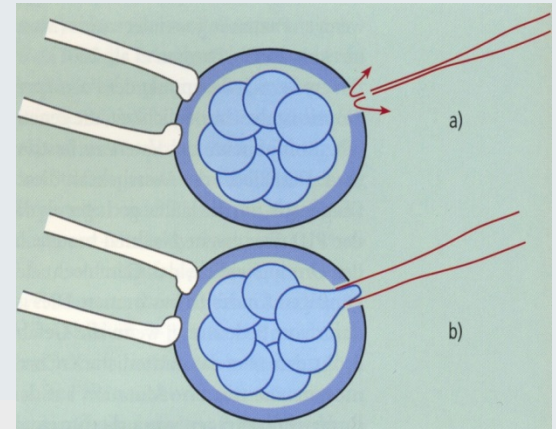


Polkörperbiopsie



Embryonenbiopsie

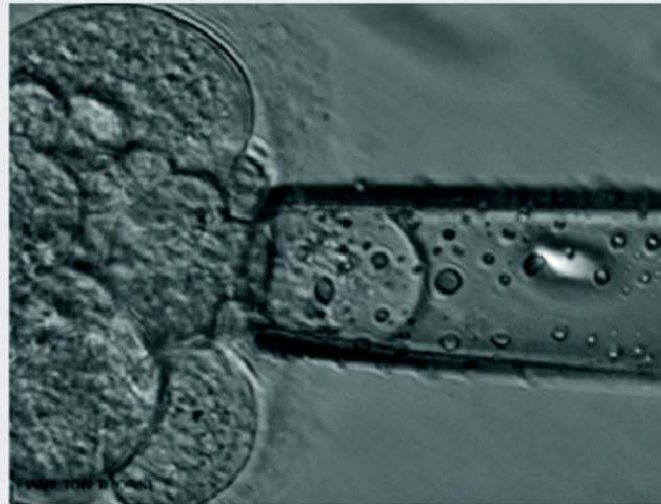
- Entnahme von 1 bis 2 Zellen des Embryos im 8-10 Zell Stadium und genetische Untersuchung



A

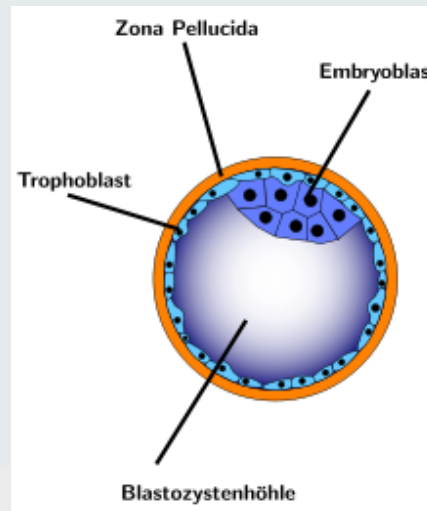


B

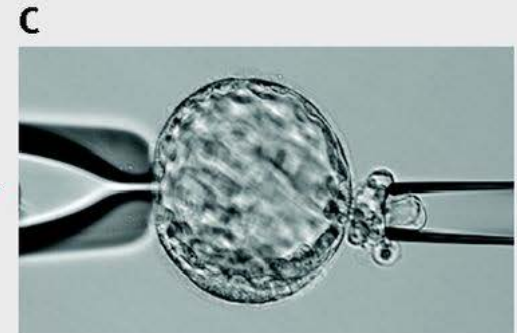
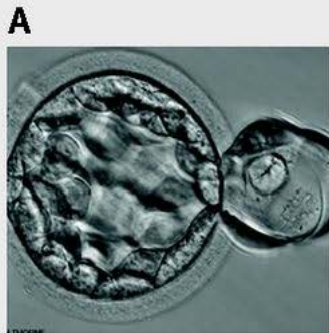


Trophektodermbiopsie

- Entnahme von mehreren Trophektodermzellen im Stadium der Blastozyste (16-32 Zell Stadium)



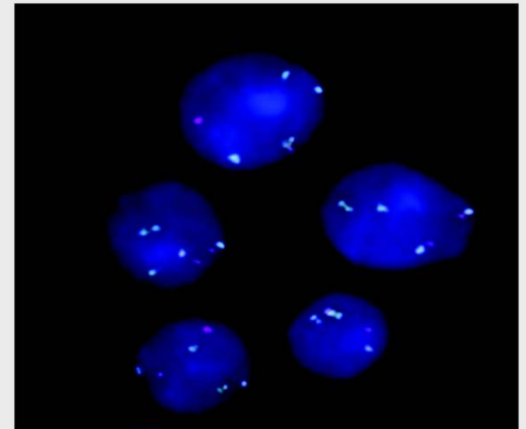
Innere Zellmasse



Präimplantationsdiagnostik

genetische Untersuchungsmethoden

- FISH (Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung):
kleine DNA-Stücke (= Sonden), die komplementär sind zu DNA-Abschnitten auf den Chromosome werden mit Fluoreszenz-Farbstoffen gefärbt. Diese Sonden binden während der Hybridisierung an die entsprechenden Chromosomenabschnitte, die dann im Fluoreszenz-Mikroskop als farbige Punkte erkennbar werden. Damit kann festgestellt werden, ob der Chromosomenabschnitt in normaler Anzahl vorliegt

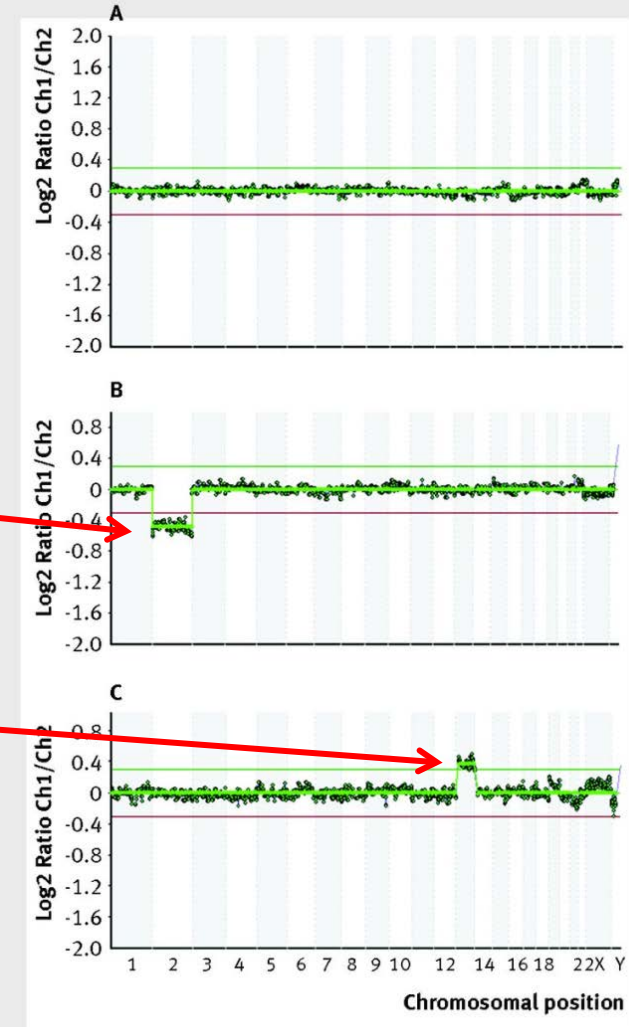


Präimplantationsdiagnostik genetische Untersuchungsmethoden

- CGH
(comparative genomic hybridization)
die Proben-DNA wird mit
einer Referenz- DNA verglichen

Monosomie Chromosom 2

Trisomie 13



PID – genetische Untersuchungsmethoden

- Verschiedene genetische Test vorhanden mit unterschiedlichen Stärken und Schwächen

	SNP	aCGH	RT-PCR	MiSeq NGS	Low Density NGS	PGM NGS
Whole chromosome aneuploidy	X	X	X	X	X	X
Mosaicism	X	+/-		X		X
Triploidy	Depends on DNA quality +/-		X	X		X
Large deletions (del) or duplications (dup) (> 50 Mb)	X			Not designed to detect +/-		X
Clinically significant dels or dups (~ 800 kb – 1 Mb)	Depends on the size and chromosome location					X
Uniparental disomy	X			X		X
Mitochondrion copy number			X	X		X

Präimplantationsdiagnostik / screening

- Cave:

- nur ca. 50% der Embryonen erreichen das Blastozystenstadium
- Tag 3 Embryonen zeigen in > 50% Mosaik, mittels Trophektodermbiopsie nur 3-5% (wie ebenfalls bei einer CVS)

- Vorteil:

- Erkennung von genetischen Veränderungen vor Implantation eines Embryos > Verminderung von Abruptiones
- Senkung der Mehrlingsrate durch selektiven single Embryotransfer
- erhöhte Schwangerschaftsraten bis zu 70% mittels PGS bei normal respondern (Yang et al., Mol Cytogenet 2012)

Fertilitätserhaltung



Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin SGRM
Société Suisse de Médecine de la Reproduction SSMR
Società Svizzera di Medicina della Riproduzione SSMR

SGRM
SSMR

FertiSave KOMMISSION

| DE | FR |

Home
SGRM
FIVNAT KOMMISSION
FertiForum KOMMISSION
FertiSave KOMMISSION
Vorstand - Administration
FertiSave Zentren
Gesetz
Links
FertiSave Intern
Kontrazeption KOMMISSION
SWICE KOMMISSION
SAMENSPENDE
SGRM Preis
LINKS
INFORMATIONEN
PUBLICATIONS
KONGRESSE
JOBS
SGRM Vorstand

FERTISAVE • CH

FertiSave ist ein Schweizer Netzwerk zur Qualitätssicherung fertilitätserhaltender Massnahmen bei Männern und Frauen im fertilen Alter mit einem Krebsleiden.

Der Vorstand von FertiSave ist multidisziplinär zusammengesetzt, mit Vertretern aller Fachgebiete (Onkologie, Onko-Pädiatrie, operative Gynäkologie, Reproduktionsmedizin, IVF-Labor). Es wurde darauf geachtet, dass Ärzte von Universitätsspitalern sowie von nicht-universitären Kliniken (Kantons- und Privatspitäler) vertreten sind.

FertiSave ist eine Kommission der Schweizerischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin mit den folgenden Aufgaben:

- * **Qualitätskontrolle (Register)** – Sicherheit
 - Prognose (Schwangerschaft)
 - Langzeitrisiko (Mutter/Kind)

<http://www.sgrm.org/wb/pages/de/fertisave-kommission.php>

Fertilitätserhaltung bei Patienten mit drohender Azoospermie

Ursache

Drohende testikuläre Azoospermie

- Chemotherapie
- Radiotherapie mit Bestrahlung der Testes
- Bilaterale Orchiektomie
- Drohende primäre testikuläre Insuffizienz

Möglichkeit

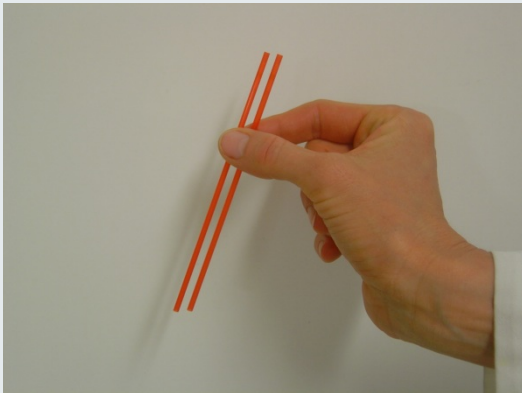
Spermakryokonservierung

Vorgehen

- VOR operativem Eingriff bzw. Chemo-/Radiotherapie:
 - Kryokonservierung von Ejakulat
- NACH „Heilung“:
 - Bei persistierender Azoospermie
 - ➡ Auftauen des Ejakulats ➡ ICSI

Vorgehen

Kryokonservierung



Qualität

N = 178	Vor Kryokonservierung	Nach Kryokonservierung
Konzentration (Mio / ml)	106 ± 51	99 ± 45
Prozent der Motilität	58 ± 13	44 ± 12
Qualität der Motilität	3.7 ± 0.5	4.0 ± 0.5

P < 0.001

Qualität

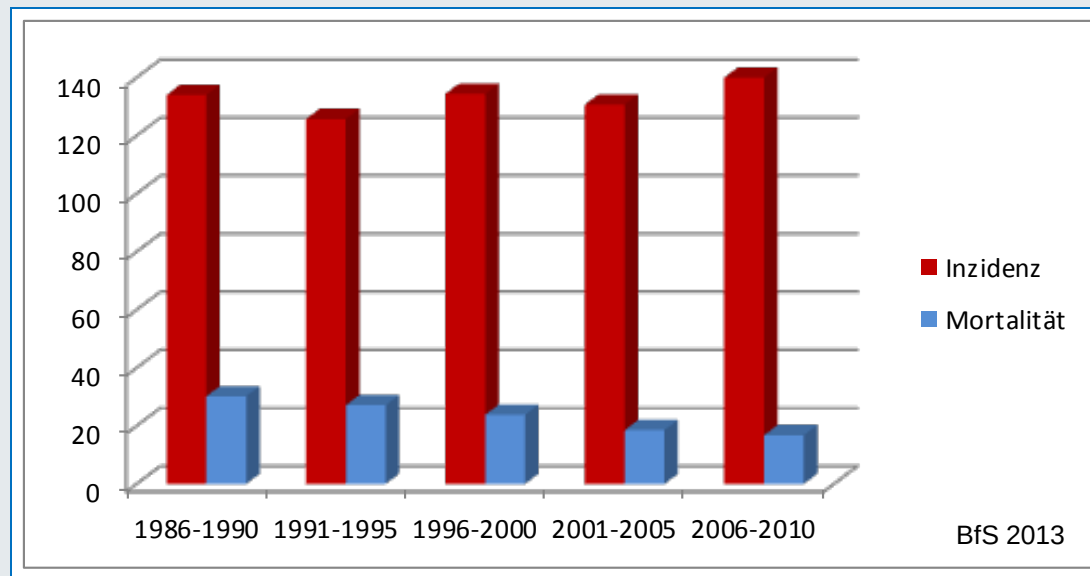
Mittlere Fertilisationsrate [%]

Studiengruppe	63.3 ± 25
Kontrollgruppe	61.8 ± 21

Fertilitätserhaltung bei Patientinnen mit drohender Ovarialinsuffizienz

Allgemeines

Ca. 6% der Krebserkrankungen der Frauen in der Schweiz treten im Alter < 40 Jahre auf

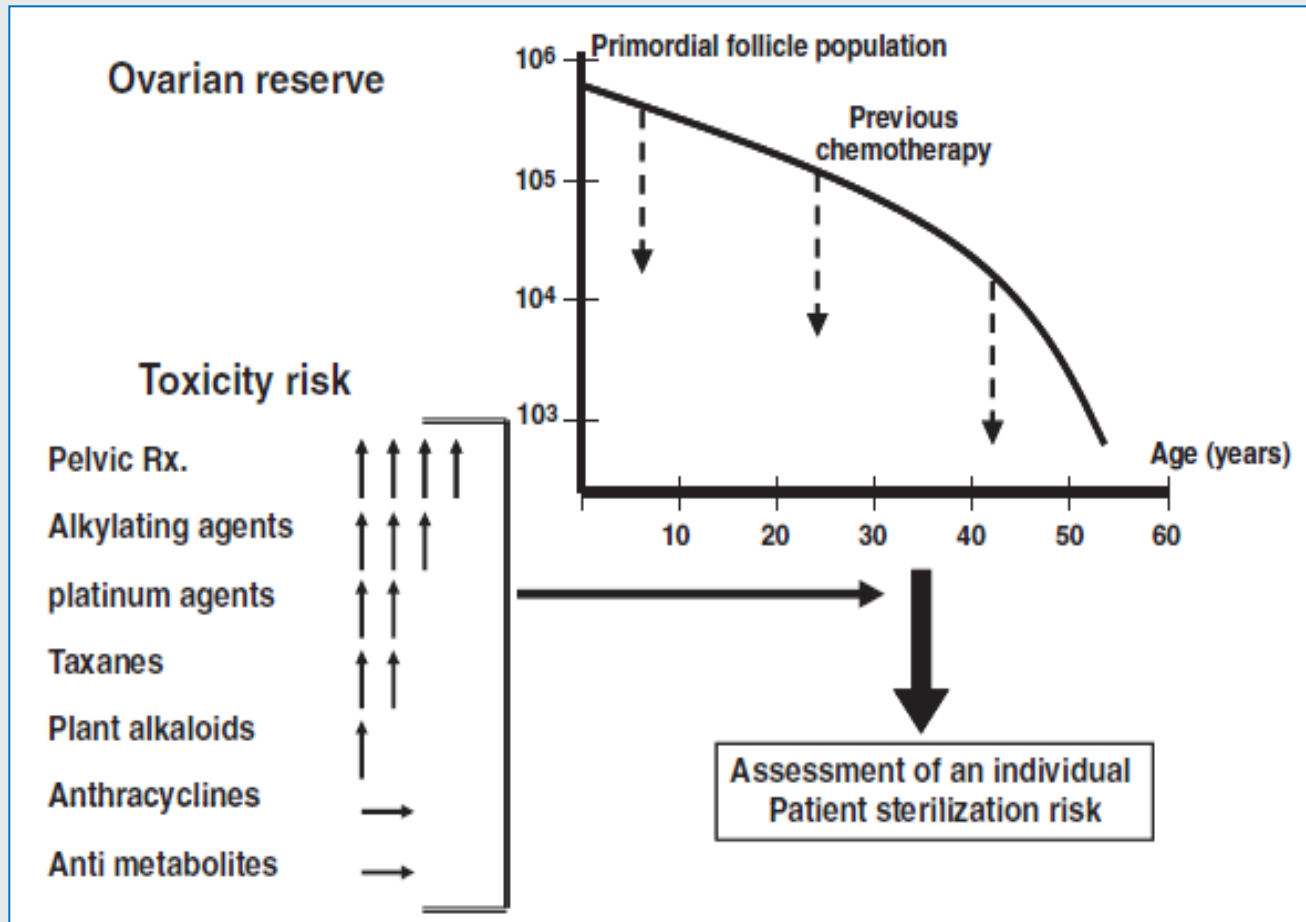


➔ Bedeutung der Fertilitätserhaltung nimmt zu

Ovarielle Funktion nach Chemotherapie

- Auswirkungen auf den Grad der Ovarschädigung
 - Alter der Patientin
 - Typ und Dosis der Chemotherapie
 - und/oder Radiotherapie

Ovarielle Funktion nach Chemotherapie



Ovarielle Funktion nach Chemotherapie

TABLE 1. Cytotoxic Agents According to Degree of Gonadotoxicity

High Risk	Intermediate Risk	Low/No Risk
Cyclophosphamide	Doxorubicin	Methotrexate
Busulfan	Cisplatin	Bleomycin
Melphalan	Carboplatin	5-Fluorouracil
Chlorambucil		Actinomycin D
Dacarbazine		Mercaptopurine
Procarbazine		Vincristine
Ifosfamide		
Thiotepa		
Nitrogen mustard		

Einflussfaktor Radiotherapie und Alter

- Ovarialfunktionsverlust je nach Strahlendosis:
 - 20 Gy: komplette Ovarialinsuffizienz bei Neugeborenen
 - 18.4 Gy: komplette Ovarialinsuffizienz bei Mädchen bis 10 J.
 - 16.5 Gy: komplette Ovarialinsuffizienz bei Jugendlichen bis 20 J.
 - 6 Gy: komplette Ovarialinsuffizienz bei Frauen > 40 J.

Einflussfaktor Radiotherapie und Alter

- Ovarialinsuffizienz je nach Strahlenfeld:

(Bath et al. 1999)

- Beide Ovarien im Strahlenfeld: 68%
- Beide Ovarien am Rand des Strahlenfeld: 14%
- Beide Ovarien ausserhalb des Strahlenfeld: 0%

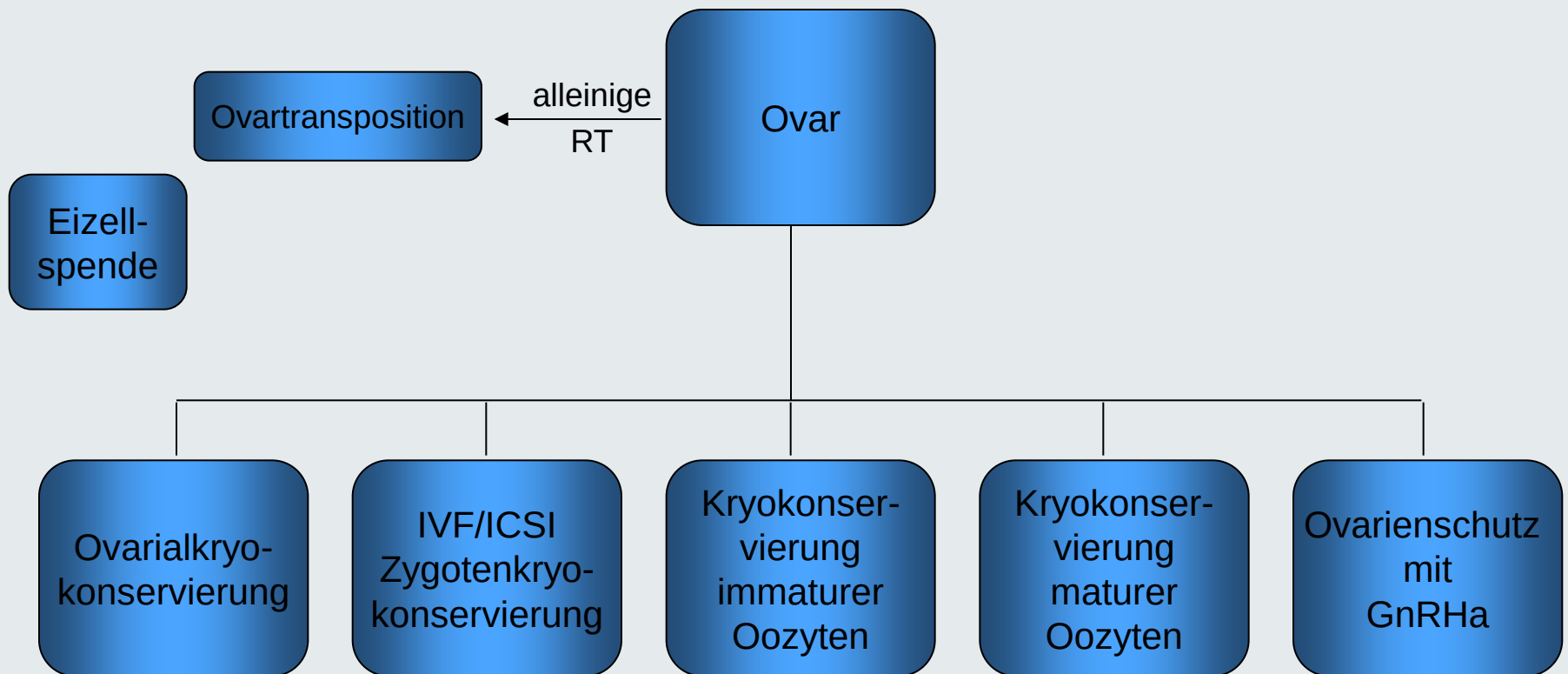
- Cave: Uterus ist sehr vulnerabel:
Uterusvolumen kann sich um
bis zu 40% reduzieren

(Critchley et al. 2002)

Vorgehen bei Fertilitätserhaltung

- Evaluation der individuellen Situation
 - Geplante onkologische Therapie:
individuelles Risiko für das Entstehen der ovariellen Insuffizienz
 - Zeitraum bis zum Beginn der zytotoxischen Therapie
 - Alter der Patientin
 - Kontrolle der Hormonparameter / Ultraschall zur Abschätzung der Fertilität: AFC, FSH, AMH (falls genügend Zeit besteht)
- Ausführliche Beratung der Patientin / der Eltern über die möglichen Optionen

Möglichkeiten der Fertilitätserhaltung



Kryokonservierung von Vorkernstadien

- Voraussetzung: genügend Zeit bis zur CT
- Bestehende Partnerschaft
- Stimulation
 - bei östrogensensiblen Tumoren mit einem Aromatasehemmern
 - bei nicht östrogensensiblen Tumoren mit konventionellem Regime

Stimulationsregime bei östrogensensiblen Tumoren

- Femara 5mg/d während Stimulation
- Outcome:
 - 18 Eizellen
davon 14 reif
10 diploid fertilisiert
und kryokonserviert
- Outcome:
 - 18 Eizellen
davon 15 reif
14 diploid fertilisiert

Letzte Periode: 30.12.2013

Antagonistenprotokoll

Ultraschall: unauffällig PCO bds.

NETA: Beginn: 31.12.2013 / Ende: 13.01.2014 / Dauer: 14 Tage

Stimulation: GnRHA: Orgalutran 0.25 mg hMG/FSH: Merional 75 IE

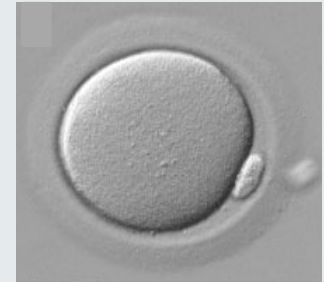
Für die Pflege: Donnerstag: 08:00 Uhr Freitag: 07:50 Uhr Injektion: abends selbst

Bemerkungen: **Kryokonservierung aller Vorkernstadien als fertilitätserhaltende Massnahme vor Chemotherapie**

GnRHA	hMG/FSH	Tag	Datum	BT	E2 pmol/l	P nmol/l	Ovar rechts										Ovar links										E mm	
							<10	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19	≥20	<10	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19	≥20								
0	0	Do	16.01.2014	0	102	1.4																						
0	112.5	Fr	17.01.2014	1																								
0	112.5	Sa	18.01.2014	2																								
0	112.5	So	19.01.2014	3																								
0	112.5	Mo	20.01.2014	4																								
0	112.5	Di	21.01.2014	5																								
1	112.5	Mi	22.01.2014	6	555	2.7	8	6	3		1				5	1	2										7	
1	112.5	Do	23.01.2014	7																								
1	112.5	Fr	24.01.2014	8	1461		v	3	2	4	2			1	3		1	1	2								9	
0	0	Sa	25.01.2014	9																								

GnRHa	hMG/ FSH	Tag	Datum	BT	E2 pmol/l	P nmol/l	Ovar rechts										Ovar links										E mm	
							< 10	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20	< 10	10 11	12 13	14 15	16 17	18 19	≥ 20								
0	0	Do	29.10.2015	0																								
1	150	Fr	30.10.2015	1	46	1.7																						
1	150	Sa	31.10.2015	2																								
1	150	So	01.11.2015	3																								
1	150	Mo	02.11.2015	4																								
1	150	Di	03.11.2015	5																								
1	112.5	Mi	04.11.2015	6	4218	2.7	3	2	2								3	2									8	
1	112.5	Do	05.11.2015	7																								
1	112.5	Fr	06.11.2015	8	8773	4.4				3	3	1	1				2		3	2							8	
1	112.5	Sa	07.11.2015	9																								
1	0	So	08.11.2015	10	20555	7.2																						

Kryokonservierung reifen Eizellen



- Schwangerschaftsraten
 - Durchschnittlich 5-6% pro aufgewärmter Eizelle

Age (y)	Cycles	Oocytes	Children (fresh ET)	Vitrified blastocysts	Children (cryo ET) ^a	Total children	Children per oocyte (%)
<30	2,085	34,017	1,339	4,484	1,611	2,950	8.67
30-34	5,715	83,597	3,257	10,409	3,601	6,858	8.20
35-37	4,189	53,794	2,097	5,404	1,844	3,941	7.33
38-40	4,148	46,582	1,573	2,928	509	2,082	4.47
41-42	1,831	18,584	379	544	85	464	2.49
43-44	778	7,318	67	81	11	78	1.06

- Je älter die Patientin ist, umso mehr Eizellen sollten gewonnen werden, um eine gute Chance auf eine Schwangerschaft zu haben

Kryokonservierung reifen Eizellen

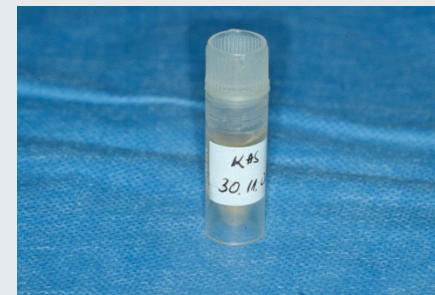


- Lebendgeburtsraten
 - Wenig bisher vorhandene Daten, Lebendgeburtsrate wird um 30-35% angegeben

Age, years (mean $\pm$ SD) (range) n=11	35.6 $\pm$ 3.4 (30-41)
Number of metaphase II oocytes vitrified per patient (mean $\pm$ SD)	5.9 $\pm$ 2.2
Oocyte survival, n/N (%)	60/65 (92.3)
Two pronuclei fertilization, n/N (%)	46/60 (76.7)
Number of embryos transferred (mean $\pm$ SD)	1.8 $\pm$ 0.7 (total 22)
Number of good embryos obtained (transferred + cryopreserved) (mean $\pm$ SD)	2.2 $\pm$ 1.1
Implantation rate, n/N (%)	7/22 (31.8)
Clinical pregnancy rate, n/N (%)	6/11 (54.5)
Ongoing pregnancy rate, n/N (%)	4/11 (36.4)
Multiple pregnancy rate	0
Congenital birth defects	0
Pregnancy complications	0

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

- (laparoskopische) einseitige Ovariectomie
- Gewinnung von ovariellern Kortex und Schneiden des Kortex in 0.5 cm² grosse Stücke
- Kryokonservierung mittels slow-freezing protocol



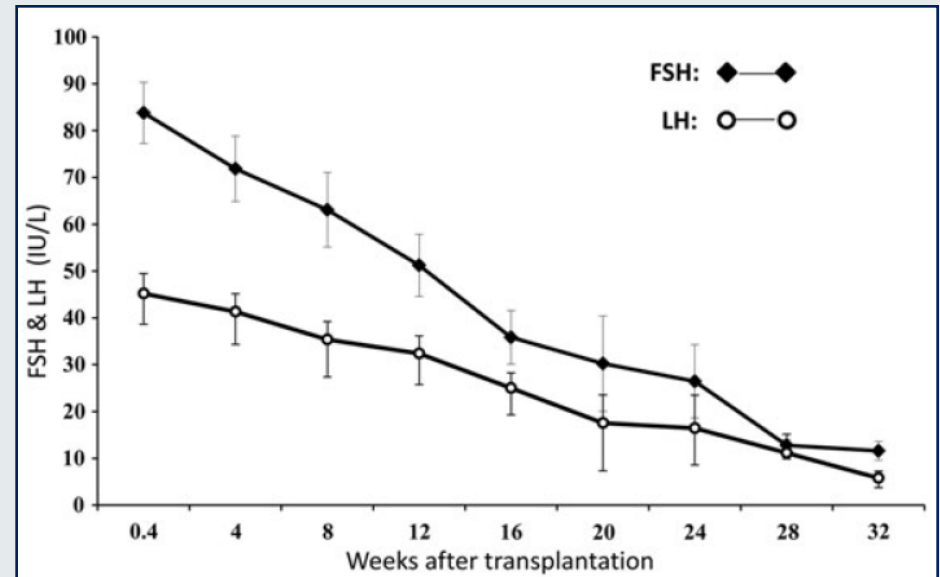
Überlebensrate der Follikel?

- Nach Kryokonservierung überleben 50 – 80% der Follikel
- Nach Retransplantation überleben <50% der Follikel, da es 4-5 Tage dauert bis das Gewebe reoxygeniert ist

Dauer der Ovarfunktion nach Retransplantation

- Dänisches Fertilitätsprogramm:Dauer der Ovarfunktion nach Retransplantation:

- 2 Frauen > 10 Jahre
- 3 Frauen > 7 Jahre
- 7 Frauen > 4 Jahre
- 15 Frauen 2-4 Jahre
- 7 Frauen 1-2 Jahre
- 6 Frauen < 1 Jahr
- 1 Frau ohne Aufnahme der Ovarialfunktion

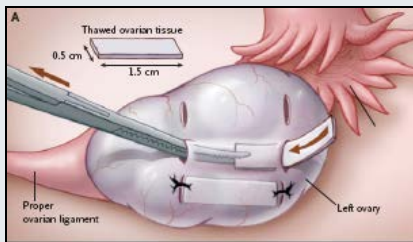


Optimaler Retransplantationsort?

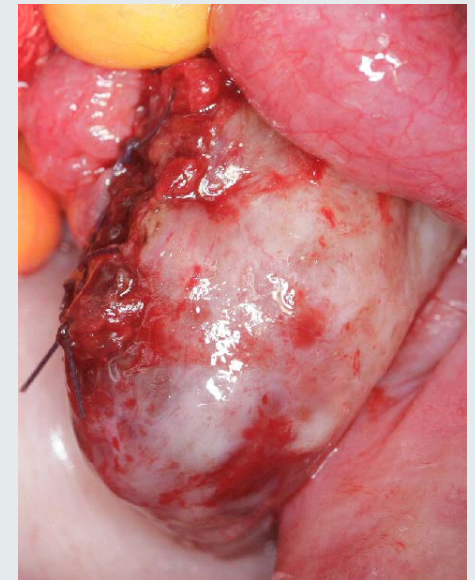
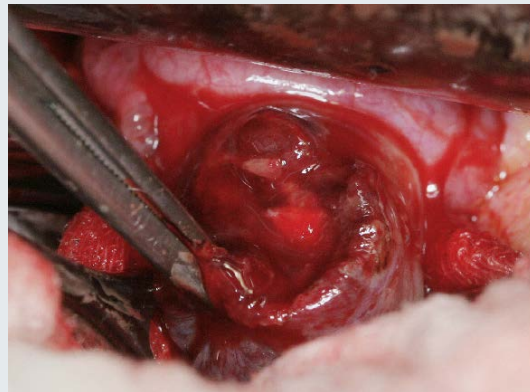
Table II Advantages and disadvantages of heterotopic and orthotopic sites for ovarian tissue transplantation

	Heterotopic site (subcutaneous)	Orthotopic site
Advantages	No limitation of the number of fragments transplanted Easy transplantation procedure Easy access for follicular monitoring and oocytes collection	Possibility of natural conception Restoration of fertility demonstrated Favourable environment for follicular development
Disadvantages	Restoration of fertility not yet demonstrated IVF procedure required Effect of the local environment on the oocyte quality is unknown	Number of fragments transplanted limited by the ovarian size Invasive transplantation procedure

Demeestere et al., HumReprod Update, 2009



Meirow et al., NEJM 2005



Stiller, 2012

Rezidivrisiko von Malignomen?

- abhängig von der Art des Karzinoms, dem Stadium und der Anzahl transferierter maligner Zellen
- Aktuell noch fehlende zuverlässige Screeningmethode für Karzinomzellen im kryokonservierten Gewebe, jedoch Entwicklung von verbesserten Methoden (Jadoul et al., Hum Reprod Update 2010)

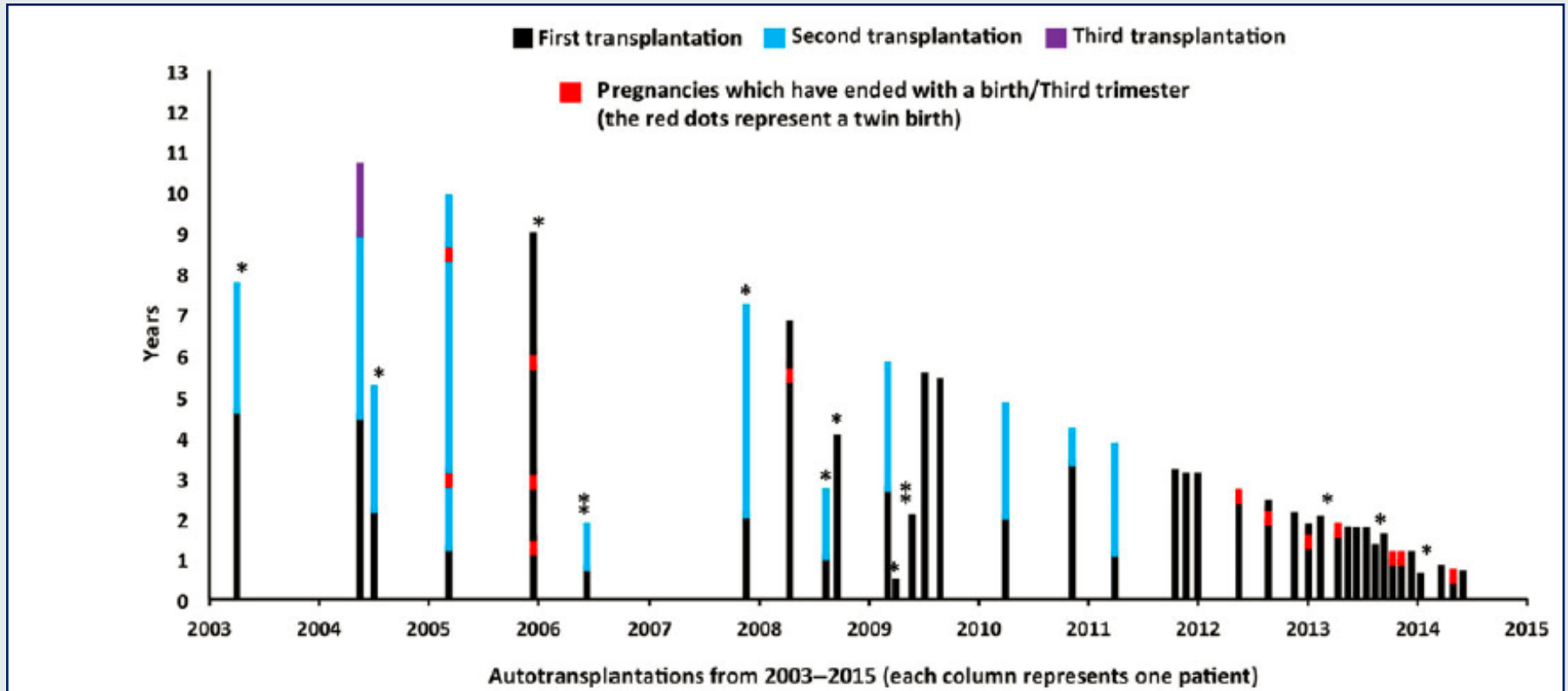
High risk (>11%)	Moderate risk (0.2–11%)	Low risk (<0.2%)
Leukemia	Breast cancer Stage IV Infiltrating lobular subtype	Breast cancer Stages I–II Infiltrating ductal subtype
Neuroblastoma	Colon cancer	Squamous cell carcinoma of the cervix
Burkitt lymphoma	Adenocarcinoma of the cervix Non-Hodgkin's lymphoma Ewing's sarcoma	Hodgkin's lymphoma Osteogenic carcinoma Nongenital rhabdomyosarcoma Wilm's tumor

Fertilitätserhaltung?

	Cryopreservation procedure	Number of transplanted women desiring pregnancy	Number of live births (..)=ongoing pregnancies
Donnez and Dolmans et al.	SF	19	8 (+1)
Meirow et al.	SF	NA	6
Demeestere et al.	SF	NA	3
Andersen's et al.	SF	25	8
Silber et al.	SF	6	4
Piver et al. and Roux et al.	SF	NA	3 (+1)
Pellicer et al.	SF	33	6 ^a (+3)
Revel et al.	SF	NA	2
Dittrich et al.	SF	20	6
Revelli et al.	SF	NA	1
Callejo et al.	SF	NA	1
Stern, Gook, and Rozen	SF	14	3 ^a
Kawamura and Suzuki et al.	VF	NA	2
Burmeister and Kovacs, et al.	SF	2	1
Rodriguez-Wallberg and Hovatta et al.	SF	NA	1
Tanbo et al.	SF	2	2
Agarwal et al. ^b	SF	NA	1
Makolkin et al., and Kalugina et al. ^b	SF	NA	2

- Mittlerweile 60 Geburten nach Ovarialkryokonservierung und Retransplantation bekannt

dänischen Fertilitätserhaltungsprogramm



* Stop der Ovarfunktion, ** Pat. verstorben

Gonadotropin Releasing Hormon Analoga

- Mögliche Wirkungsweise

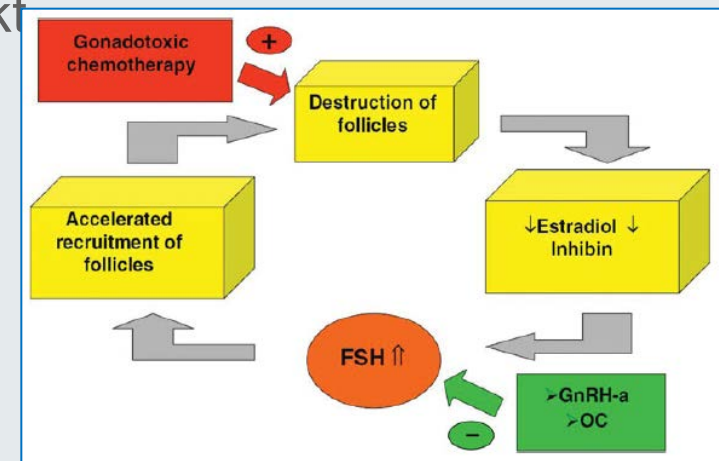
- Schaffung eines hypogonadotropes Milieus

- dadurch weniger Heranreifen von Oocyten

- Verminderte Ovarperfusion (Kitajima et al., Endokrinol, 2006)

- → geringe Exposition der Ovarien zum CT
 - geringerer gonadotoxische Effekt

- Direkter protektiver Effekt



Gonadotropin Releasing Hormon Analoga

- Vorgehen:
 - Injektion möglichst Beginn 10-14 Tage vor Chemotherapie
 - Dauer bis mindestens 2 Wochen nach Ende der Chemotherapie
 - 10 bis 14 Tage nach der Injektion Start einer flare-up Blutung (meist eine ausgeprägte vaginale Blutung) - Zeitgleich zum NADIR?

RCTs and GnRHa

RCT in support of GnRH-a use for fertility preservation	No. of female participants in study	RCT not supporting GnRH-a use for fertility preservation	No. of female participants in study
Badawy <i>et al.</i> (2008)	78	Waxman <i>et al.</i> (1987) [45]	17
Sverrisdottir <i>et al.</i> (2009) [40]	285	Munster <i>et al.</i> (2012) [47]	49
Del Mastro <i>et al.</i> (2011) [25]	281	Behringer <i>et al.</i> (2010) [46]	19
Behringer <i>et al.</i> (2012) [42]	331	Leonard <i>et al.</i> (2010) [51]	227
Demeestere <i>et al.</i> (2013) [43]	84	Gerber <i>et al.</i> (2010) [50]	60
Moore <i>et al.</i> (2014) [39]	257	Elgindy <i>et al.</i> (2013) [52]	100
Total	1316	Total	472

- Wirksamkeit umstritten

- Problem:

- Unterschiedliche Definitionen von erhaltender Ovarialfunktion (FSH-Level, regelmässige Mens)
 - Kein primärer Studienansatz hinsichtlich SS-Raten

Oncol 2015)

(Oktay and Turan, JAMA



Wichtig: bei geplanter Therapie mit möglichem bleibendem Schaden der Keimzellen unbedingt fertilitäts-erhaltende Massnahmen ansprechen!