

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Die idiopathische Sterilität –
eigenständiges Krankheitsbild oder diagnostische Lücke?**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Moritz Larscheid
aus Adenau

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 27.03.2023

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Ziel der Dissertation und Fragestellung.....	1
2 Literaturdiskussion	1
2.1 Allgemeine Aspekte - Begriffserklärung und Definition der Sterilität und Subfertilität bzw. der Infertilität.....	1
2.2 Idiopathische Sterilität.....	2
2.3 Häufigkeit ungewollter Kinderlosigkeit und Verteilung der Ursachen.....	4
2.4 Ursachen der Unfruchtbarkeit	5
2.4.1 Ursachen bei der Frau	5
2.4.2 Ursachen beim Mann.....	17
3 Material und Methoden	21
3.1 Studienaufbau und ausgewertete Patientenpaare	21
3.2 Diagnostik.....	24
3.2.1 Anamnese	24
3.2.2 Klinische Untersuchung und apparative Diagnostik	25
3.2.3 Labordiagnostik	26
3.3 Methoden der assistierten Reproduktion.....	31
3.3.1 Intrauterine Insemination (IUI)	32
3.3.2 In-Vitro-Fertilisation (IVF).....	32
3.3.3 Kryozyklus (Auftauzyklus).....	33
3.3.4 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).....	34
3.4 Hormonstimulation und Stimulationsprotokolle der ART-Behandlungen:	35
3.5 Einflussfaktoren auf die Embryonenqualität und ihre Bestimmung im Rahmen der Behandlung.....	38
3.6 Zielparameter: Outcome, Schwangerschafts- und Geburtenrate.....	41
4 Statistische Auswertung	42
5 Ergebnisse	43
6 Diskussion.....	64
7 Zusammenfassung.....	75
8 Literaturverzeichnis	76
9 Danksagung	89
10 Tabellarischer Lebenslauf	90

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMH	Anti-Müller-Hormon
ART	Assistierte reproduktionsmedizinische Therapie
ASA	Anti-Spermien-Antikörper
BMI	Body Mass Index
DIR	Deutsches IVF-Register
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
EUG	Extrauterine Gravidität
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
hCG	humanes Choriongonadotropin
hMG	Humanes Menopausengonadotropin
HPV	Humane Papillomviren
HRT	Hormone Replacement Treatment
HSK	Hysteroskopie
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
i.S.	Idiopathische Sterilität
IU	International Unit
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In Vitro Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon
LSK	Laparoskopie
MESA	Mikrochirurgische Epididymale Spermienaspiration
OHSS	Ovarian Hyper Stimulation Syndrome
PCOS	Polycystisches Ovarialsyndrom
SS-Rate	Schwangerschaftsrate
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
TMSC	Total motile sperm count
VZO	Verkehr zum Optimum
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Registrierte Behandlungszyklen der Jahre 2016-2020.....	4
Abbildung 2-2: Thessaloniki-Klassifikation für uterine Anomalien	11
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der ICSI	34
Balkendiagramm 5-1: Alter der Frau am Stichtag in unterschiedlichen Altersgruppen	43
Balkendiagramm 5-2: Alter des Mannes am Stichtag in unterschiedlichen Altersgruppen	43
Balkendiagramm 5-3: Dauer des Kinderwunsches der unterschiedlichen Studiengruppen ...	44
Balkendiagramm 5-4: Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag der Frauen beider Studiengruppen.....	45
Balkendiagramm 5-5: Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag der Männer beider Studiengruppen.....	45
Balkendiagramm 5-6: Verteilung der Anzahl der Schwangerschaften vor Therapiebeginn beider Studiengruppen	46
Balkendiagramm 5-7: Verteilung der Anzahl der Geburten vor Therapiebeginn beider Studiengruppen.....	46
Balkendiagramm 5-8: Anteil der Männer mit bereits gezeugten Kindern beider Studiengruppen	47
Balkendiagramm 5-9: Mittlerer AMH-Wert beider Studiengruppen.....	47
Balkendiagramm 5-10: Anzahl der transferierten Embryonen an Tag 2/3 beider Studiengruppen.....	49
Balkendiagramm 5-11: Anzahl der transferierten Embryonen an Tag 4/5/6 beider Studiengruppen.....	50
Balkendiagramm 5-12: Schwangerschaftsrate VZO	54
Balkendiagramm 5-13: Abort- und Geburtenrate VZO	54
Balkendiagramm 5-14: Schwangerschaftsrate IUI	55
Balkendiagramm 5-15: Abort- und Geburtenrate IUI.....	55

Balkendiagramm 5-16: Schwangerschaftsrate IVF	56
Balkendiagramm 5-17: Abort- und Geburtenrate IVF.....	56
Balkendiagramm 5-18: Schwangerschaftsrate ICSI.....	57
Balkendiagramm 5-19: Abort- und Geburtenrate ICSI	57
Balkendiagramm 5-20: Schwangerschaftsrate Kryozyklen	58
Balkendiagramm 5-21: Abort- und Geburtenrate Kryozyklen.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Verteilung des Nachweises der Tubendurchgängigkeit der idiopathisch sterilen Patientinnen	22
Tabelle 3-2: Endokrine Erkrankungen der Frau in der Studiengruppe mit idiopathischer Sterilität	23
Tabelle 3-3: Endokrine Erkrankungen der Frau in der Kontrollgruppe	23
Tabelle 3-4: Verteilung der Sterilitätsfaktoren der Frauen in der Kontrollgruppe	23
Tabelle 3-5: Auflistung der AMH-Referenzwerte	27
Tabelle 3-6: Zusammenfassung der Spermogrammparameter	28
Tabelle 3-7: Auflistung der möglichen Spermogrammbefunde in Abhängigkeit von der Abweichung der betroffenen Parameter	29
Tabelle 3-8: Auflistung der von der Kassenärztlichen Vereinigung festgelegten Spermogrammparameter zur Indikationsstellung der ICSI	30
Tabelle 3-9: Zusammenfassung des Embryonenassessments an Tag 2	39
Tabelle 3-10: Zusammenfassung des Embryonenassessments an Tag 3	39
Tabelle 3-11: Zusammenfassung des Embryonenassessments an Tag 4	40
Tabelle 3-12: Zusammenfassung des Embryonenassessments an Tag 5 und 6	41
Tabelle 3-13: Zusammenfassung des Gratings der Blastozysten	41
Tabelle 5-1: Übersicht über die Verteilung der Embryonenscores an unterschiedlichen Transfertagen	52
Tabelle 5-2: Übersicht über die erhobenen Parameter in den unterschiedlichen Studiengruppen	59
Tabelle 5-3: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs des Nikotinkonsums der Männer beider Studiengruppen	59
Tabelle 5-4: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs des Nikotinkonsums der Frauen beider Studiengruppen	59

Tabelle 5-5: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der verschiedenen Spermioigrammparameter bei der IUI	60
Tabelle 5-6: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der verschiedenen Spermioigrammparameter bei der IVF	60
Tabelle 5-7: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der Eizellausbeute und des Embryonentransfers bei der IVF	60
Tabelle 5-8: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der Eizellausbeute und des Embryonentransfers bei der ICSI ..	60
Tabelle 5-9: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl der transferierten Embryonen und des Transfertages bei IVF, ICSI und Kryo ET	61
Tabelle 5-10: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der Häufigkeiten der Embryonenscores an verschiedenen Transfertagen bei unterschiedlicher Anzahl transferierter Embryonen	61
Tabelle 5-11: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der Schwangerschafts- und Lebendgeburt rate	62
Tabelle 5-12: Zusammenfassung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen eingesetzten Stimulationsprotokolle in beiden Studiengruppen bei IVF und ICSI	62
Tabelle 5-13: Zusammenfassung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen angewendeten Protokolle in beiden Studiengruppen bei der Kryobehandlung.....	62
Tabelle 5-14: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs der mittleren Hormonstimulationsdosen beider Studiengruppen bei IVF und ICSI.....	63
Tabelle 5-15: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs der mittleren Hormonstimulationsdosen beider Studiengruppen der Insemination unter der Stimulation mit Gonadotropinen.....	63
Tabelle 5-16: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs der mittleren Hormonstimulationsdosen beider Studiengruppen der Insemination unter zusätzlicher Gabe von Clomifen/Letrozol.....	63

1 Einleitung

1.1 Ziel der Dissertation und Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob Patientenpaare, bei denen keine Ursachen ihrer Sterilität bzw. Subfertilität diagnostiziert wurden, vergleichbare Chancen hatten, mit einer assistierten reproduktionsmedizinischen Therapie (ART) ein Kind zu bekommen wie Patienten, bei denen definierbare sterilitätsverursachende Diagnosen vorlagen.

Im Rahmen dieser Studie sollten richtungsweisende Parameter gefunden werden, in denen sich die verglichenen Gruppen unterschieden, die das Ergebnis erklären und somit typische Hinweise für eine idiopathische Sterilität liefern können.

Die Fragestellung bezieht sich darauf, ob die idiopathische Sterilität ein eigenes Krankheitsbild darstellt oder sie durch eine eventuell unvollständige oder unpräzise Diagnostik begründet werden kann, und ob es durch eine ausgedehntere Diagnostik möglich ist, exakter zwischen den Gruppen zu differenzieren und damit die Prävalenz der idiopathischen Sterilität zu senken.

2 Literaturdiskussion

2.1 Allgemeine Aspekte - Begriffserklärung und Definition der Sterilität und Subfertilität bzw. der Infertilität

Definiert ist Fruchtbarkeit (Fertilität) als die Fähigkeit von Organismen, Nachkommen zu erzeugen. Ihr Antonym ist die Unfruchtbarkeit (Sterilität). Davon abzugrenzen sind die Subfertilität als graduelle Einschränkung der Fruchtbarkeit und die als Infertilität bezeichnete Abortneigung der Frau.

Die Fertilität eines Paares stellt einen Komplex verschiedenster Faktoren dar. Sie wird unter anderem beeinflusst durch das Alter der Partner, Erkrankungen, Umwelteinflüsse, der Anzahl eingetretener Schwangerschaften und Geburten auf beiden Seiten, und besonders der Dauer des Konzeptionsversuches (Stanford & Dunson, 2007).

Sterilität ist ein Zustand absoluter Unfruchtbarkeit und bezeichnet die generelle Unfähigkeit, konzipieren zu können (Habbema et al., 2004). Zurückgeführt kann dies unter anderem auf das vollkommene Fehlen oder die irreversible Schädigung bzw. Störung der Keimzellen (Spermien, Eizellen), Keimdrüsen (Hoden, Eierstöcke) und Konzeptionsorgane (Eileiter, Gebärmutter, Samenleiter) werden.

Im Gegensatz dazu können bei Subfertilität Schwangerschaften noch auftreten.

Infertilität ist durch eine Abortbereitschaft der Frau gekennzeichnet. Dies bedeutet, dass die Frau zwar konzipieren, das Kind jedoch nicht bis zur Lebensreife austragen kann.

Drei aufeinanderfolgende Fehlgeburten werden als habituelle Abortneigung bezeichnet (Gruber & Huber, 2005).

Treten bei einem Paar bis zur Diagnosestellung keine Schwangerschaften auf, so handelt es sich um primäre Sterilität. Sekundäre Sterilität liegt vor, wenn es bereits zu einer

Schwangerschaft unabhängig von ihrem Ausgang gekommen ist (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013).

Laut Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt weibliche Unfruchtbarkeit vor, wenn eine Frau trotz regelmäßig ungeschützten Geschlechtsverkehrs in der fruchtbaren Phase über mindestens 12 Monate nicht schwanger geworden ist (ICD-11 Code GA31 Female infertility). Innerhalb des weiblichen Zyklus des Menschen findet sich die fruchtbare Phase zum Zeitpunkt des Eisprunges und bis zu 5 Tage davor (Wilcox et al., 1995).

Als männliche Unfruchtbarkeit (ICD-11 Code GB04) bezeichnet die WHO die Erkrankung des reproduktiven Systems, welche sich durch eine Dysfunktion der Ejakulation oder durch eine abnormale Abwesenheit von Spermien im Ejakulat unterhalb der Nachweisgrenze auszeichnet.

In der reproduktionsmedizinischen Literatur werden Sterilität und Infertilität oftmals gleichbedeutend als Terminus für die Unfruchtbarkeit verwendet. Die uneinheitliche Verwendung der Begriffe bringt jedoch einige Unschärfen mit sich, da sich unterschiedliche Formen und Ausprägungen der Unfruchtbarkeit finden lassen.

Obwohl die Problematik der teilweise missverständlichen bzw. unpräzisen Definition und Verwendung der Termini deutlich ist, soll im Folgenden zwecks Übersichtlichkeit ausschließlich der Begriff Sterilität für die Bezeichnung von Unfruchtbarkeit genutzt werden.

2.2 Idiopathische Sterilität

Üblicherweise wird die Diagnose der idiopathischen Sterilität (i.S.) als Ausschlussdiagnose nach Abschluss der Basisdiagnostik (Weidner et al., 2006) gestellt, wenn diese es nicht vermag, eine offensichtliche fruchtbarkeitseinschränkende Ursache zu ermitteln.

Sie besteht im Wesentlichen aus der (Paar-) Anamnese, dem somatischen Befund, der endokrinen Diagnostik, der Ejakulatanalyse (nach WHO-Laborhandbuch) und gegebenenfalls weiterer spezieller Zusatzdiagnostik wie zum Beispiel Chromosomenanalyse (Weidner et al., 2006). Ein international standardisiertes Verfahren der Basisdiagnostik gibt es nicht, auch wenn bereits Versuche zur Etablierung multinational anerkannter Definitions- und Scoringssysteme unternommen wurden (Zegers-Hochschild et al., 2017).

Die vorliegende Datenlage ist uneinheitlich. Es finden sich in der Literatur Werte zur Prävalenz der idiopathischen Sterilität zwischen 10 und 30 % (Abdallah et al., 2020; Gunn & Bates, 2016). Aus diesem Grund fordern Reproduktionsmediziner der Annual Capri Workshop Group, die idiopathische Sterilität nicht standardmäßig als vorschnelle Diagnose bei sämtlichen Patienten ohne Anhaltspunkte zuzulassen (Bhattacharya et al., 2019):

Der Begriff der idiopathischen Sterilität sollte nicht bei Paaren Anwendung finden, deren Kinderwunsch nicht seit mindestens 2 Jahren besteht (Bhattacharya et al., 2019; Somigliana et al., 2016), da ca. die Hälfte der Paare mit i.S. im zweiten Jahr ohne ärztliche Hilfe eine Konzeption erreichen kann (Wilkinson et al., 2019). Jacobson et al. (2018) zeigten, dass mit zunehmender Dauer der Konzeptionsversuche die Diagnosestellung einer Unfruchtbarkeit

innerhalb der ersten beiden Jahre zunächst abnimmt und damit auf einen kleineren Anteil der Paare zutrifft als vermutet.

Während mit zunehmender Dauer des erfolglosen Konzeptionsversuches bei bestehendem Kinderwunsch die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt einer spontanen Schwangerschaft deutlich abnimmt (Kupka et al., 2003), ist davon auszugehen, dass mit steigender Dauer eine ausgeprägtere Form der Subfertilität vorliegt.

Darüber hinaus soll bei Frauen ab einem Alter von 40 Jahren der Begriff der altersbedingten Unfruchtbarkeit Verwendung finden (Bhattacharya et al., 2019). Patientinnen dieser Altersgruppe erhalten besonders häufig die Diagnose der idiopathischen Sterilität, obwohl bereits Erkenntnisse darüber bestehen, dass sowohl die Anzahl als auch die Qualität der Eizellen mit zunehmendem Alter abnimmt (Coulam et al., 1986; The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2002) und dies daher als die zugrundeliegende Ursache der Unfruchtbarkeit angesehen werden kann.

Ein wesentlicher physiologischer Faktor ist das Alter, da es indirekt auf die verschiedenen Sektionen des Komplexes der Fruchtbarkeit einwirkt: So nimmt mit steigendem Alter die Häufigkeit des Sexualverkehrs ab (Gaskins et al., 2018; Perlis et al., 2013). Die Chance der Konzeption auf natürlichem Wege hingegen steigt mit Zunahme des Verkehrs, besonders wenn er zum optimalen Zeitpunkt und mit optimaler Häufigkeit stattfindet (Macleod & Gold, 1952; Wilcox et al., 1995). Besonders in der westlichen Welt unterliegt die Häufigkeit seit Jahren einem Wandel, welcher durch eine Abnahme geprägt ist (Mercer et al., 2013; Twenge et al., 2017). Dadurch wird die Diagnosestellung einer idiopathischen Sterilität zusätzlich erschwert. Die Häufigkeit des Verkehrs sollte bei Erhebung der Sexualanamnese kritisch mitbewertet und bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden.

Zusätzlich zum Alter spielen auch verschiedenste vom Lifestyle abhängige Faktoren eine wichtige Rolle: Es gilt als gesichert, dass sich Nikotinkonsum und Fettleibigkeit negativ auf die Fruchtbarkeit auswirken (Nouri, 2010; Rakesh Sharma et al., 2013). Der genaue Mechanismus des Einflusses der Fettleibigkeit auf die Fertilität ist noch nicht gänzlich geklärt. Eine Gewichtsreduktion und der Verzicht auf Nikotinkonsum kann die Konzeptionschance bei der Frau deutlich erhöhen (Best et al., 2017) und beim Mann die Spermienqualität verbessern.

Wie bereits ausgeführt lässt sich erkennen, dass die idiopathische Sterilität nicht einheitlich definiert ist, und es sich bei ihr um eine Ausschlussdiagnose handelt, während andere fertilitätsmindernde Befunde wie z.B. Tubenverschluss, Endometriose, Anovulation und eingeschränkte Spermienqualität eindeutiger definierbar sind.

Aus diesem Grund ist eine sorgfältige und präzise Diagnostik bedeutsam, um die Diagnose der idiopathischen Sterilität exakt zu stellen und den Anteil der fälschlicherweise hier eingruppierten Patienten gering zu halten (Arab, 2022).

2.3 Häufigkeit ungewollter Kinderlosigkeit und Verteilung der Ursachen

Insbesondere in den westlichen Industrienationen kommt es aufgrund des gesellschaftlichen Wandels zu einem stetig steigenden Alter erstgebärender Frauen, oftmals über die 30 Jahre hinaus.

In Deutschland ist nach Angaben des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend fast jeder bzw. jede Zehnte zwischen 25 und 50 Jahren ungewollt kinderlos (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, 2020). Bundesweit lag 2019 das Durchschnittsalter der Mutter bei der Geburt ihres Kindes bei 31,5 Jahren (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, 2019). Dieser Trend hat besonders seit den 1990er Jahren eine Steigerung erfahren. Grund hierfür ist, dass sich auch Frauen vermehrt für ihre Karriere entscheiden und dadurch den Kinderwunsch und die Familienplanung oftmals hintenanstellen (müssen). Denn bis junge Menschen, besonders Akademiker mit teilweise langer Studiendauer, einen Berufsabschluss erhalten und beruflich Fuß gefasst haben, vergehen oft viele Jahre.

Im Jahrbuch von 2020 des Deutschen IVF-Registers sind die bundesweiten Schwangerschaftsraten und das Outcome für IVF-, ICSI- und Kryozyklen aufgeführt. Durch das Zusammenführen der Behandlungsdaten aus sämtlichen ART-Behandlungszyklen zahlreicher Kinderwunschzentren in Deutschland wurde es möglich, eine umfangreiche Datenbank zu erschaffen. Aus ihr lassen sich wichtige Informationen hinsichtlich z.B. der Erfolgchancen der ART ableiten. Die gewonnenen Erkenntnisse können dann zur Beratung betroffener Paare herangezogen werden und ermöglichen die Qualitätskontrolle der Arbeit in den einzelnen Kinderwunschpraxen.

Die Zahl der jährlich durchgeführten ART-Behandlungen steigt stetig. Es konnten allein für das Jahr 2020 111.752 ART-Behandlungszyklen bei 62.431 Frauen im deutschen IVF-Register dokumentiert werden (Deutsches IVF-Register, 2021) (s. Abb. 2-1).

Art der plausiblen Behandlungen 2016 – 2020

IVF, ICSI, IVF/ICSI, Kryotransfer – prospektive und retrospektive Daten



	2016		2017		2018		2019		2020	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IVF	15.586	15,5	15.586	15,2	17.254	16,7	18.159	16,9	18.724	16,8
ICSI	47.554	47,2	45.548	44,4	46.027	44,5	45.984	42,7	44.336	39,7
IVF/ICSI	1.201	1,2	1.135	1,1	1.424	1,4	1.338	1,2	1.471	1,3
Freeze all – unbeh. Eizellen			1.200	1,2	1.630	1,6	1.824	1,7	1.879	1,7
Freeze all – beh. Eizellen	3.319	3,3	4.089	4,0	4.750	4,6	5.100	4,7	5.476	4,9
Kryo	25.181	25,0	26.084	25,5	27.878	26,9	30.411	28,2	32.945	29,5
Mischzyklen (Frisch und Kryo)	891	0,9	1.014	1,0	1.058	1,0	999	0,9	681	0,6
Keine (= Abbruch vor Eizell-beh. oder vor Auftau)	7.022	7,0	7.831	7,6	3.524	3,4	3.875	3,6	6.240	5,6
Anzahl gesamt (plausible Zyklen)	100.754		102.487		103.545		107.690		111.752	

*) Fünf Zentren konnten in den Auswertungen nicht berücksichtigt werden.

**) Basismenge: alle Frauen mit Altersangabe, unplausible Zyklen werden auch gezählt.

Abbildung 2-1: Registrierte Behandlungszyklen der Jahre 2016-2020 (Quelle: Jahrbuch des Deutschen IVF-Register 2021)

Dass sowohl die Zahl der Patientenpaare als auch die der durchgeführten Behandlungszyklen stetig steigen, bedeutet nicht zwangsläufig, dass die Zahl unfruchtbarer Menschen zunimmt. Stattdessen kann davon ausgegangen werden, dass die Reproduktionsmedizin und ihre Behandlungsmöglichkeiten über die Jahre populärer geworden sind und Akzeptanz in der Bevölkerung wächst.

Unterschiede in der Verteilung der Ursachen für eine Unfruchtbarkeit zwischen Frauen und Männern finden sich nicht: während allgemein davon ausgegangen wird, dass die Sterilitätsursachen zu 30-40% jeweils isoliert beim Mann oder bei der Frau und zu 20-30% bei beiden Partnern gleichzeitig vorliegen, gehen Ludwig et al. (2020) davon aus, dass sich im Großteil der Fälle (bis zu 80%) mehr oder weniger starke Ausprägungen bei beiden Partnern gleichzeitig finden. Eindeutige Befunde bei lediglich einem Partner sind eher selten.

Der Anteil der Fälle, bei denen sich zunächst keine Ursachen für die Kinderlosigkeit feststellen lassen, also eine idiopathische Sterilität vorliegt, wird von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung mit etwa 10-15% beziffert (BZgA, 2017).

Dagegen geben andere Studien einen idiopathisch bedingten Anteil von 22-30% an (Abdallah et al., 2020; Kamath & Bhattacharya, 2012). Das Deutsche IVF-Register beziffert den Anteil der 2021 durchgeführten Zyklen mit idiopathischer Sterilität als Indikationsstellung auf 7% (Deutsches IVF- Register, 2022). Die große Bandbreite der prozentualen Angaben in der Literatur lässt vermuten, dass bisher kein großflächig anerkannter Standard hinsichtlich Diagnostik und Klassifizierung der idiopathischen Sterilität gefunden wurde.

2.4 Ursachen der Unfruchtbarkeit

Im Rahmen des unerfüllten Kinderwunsches gibt es Krankheiten, die klar definiert sind und als Ursache für das Ausbleiben der Schwangerschaft angesehen werden. Über die im Folgenden genannten Gründe hinaus können auch andere (systemische Stoffwechsel-) Erkrankungen Mitursache für eine ungewollte Kinderlosigkeit sein. Hier seien nur beispielhaft Diabetes mellitus, Morbus Cushing sowie die Einnahme von Medikamenten und Drogenabusus genannt. Diese Ursachen sollten bereits zuvor anamnestisch ausgeschlossen werden.

2.4.1 Ursachen bei der Frau

Einen komplexen Schlüsselfaktor stellt das Alter dar. Da es sich hierbei um einen physiologischen Prozess handelt, ist es nicht als Erkrankung per se zu werten. Es korreliert antiproportional mit der Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen:

Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nimmt mit steigendem Alter ab und die Abortquote zu (Gindoff & Jewelewicz, 1986; Preutthipan et al., 1996; Sauer, 2015). Besonders bei Erstgebärenden ab einem Alter von ca. 30 Jahren steigt die Häufigkeit möglicher Schwangerschaftskomplikationen und Fehlbildungen des Neugeborenen stark an (M. Ludwig, 2002).

Es treten seltener Schwangerschaften ein und Fehlgeburten häufiger auf (Gindoff & Jewelewicz, 1986; Preutthipan et al., 1996; Sauer, 2015). Sowohl die Reserve als auch die

Qualität der Eizellen nehmen mit zunehmendem Alter ab (Crawford & Steiner, 2015; Dicker et al., 1991) und die Häufigkeit der Diagnose der idiopathischen Sterilität nimmt besonders bei Frauen ab dem 35. Lebensjahr sprunghaft zu (Somigliana et al., 2016).

Aufgrund sozio-kultureller Entwicklungen besonders in Mitteleuropa verschiebt sich die Familienplanung häufig in eine spätere Lebensphase, in der dann von einer deutlich nachlassenden Fruchtbarkeit ausgegangen werden muss.

So hat sich in Deutschland (ohne ehem. DDR) das Alter der Erstgebärenden von durchschnittlich 26,8 Jahren im Jahr 1989 auf 30,6 Jahre im Jahr 2018 deutlich erhöht. (Bundeszentrale für politische Bildung (BpB), 2020)

Außerdem gilt es zu bedenken, dass mit zunehmendem Alter sowohl internistische als auch gynäkologische Erkrankungen häufiger auftreten und somit additiv zur Einschränkung der Fruchtbarkeit beitragen.

Ovarielle Sterilität

Die Ovarien enthalten die Oozyten der Frau und sind neben der Eizellreifung für die Produktion der weiblichen Sexualhormone Progesteron und Estrogen zuständig.

Zum Zeitpunkt der Geburt umfasst die Eizellreserve etwa $2 \cdot 10^6$ Zellen (Ginsberg, 1991; Penzias et al., 2020) und nimmt im Lauf des Lebens kontinuierlich ab, bis sie im Alter von durchschnittlich 51 Jahren mit dem Eintritt der Frau in die Menopause eine Anzahl von $1 \cdot 10^3$ erreicht.

Der Prozess der Regulation des weiblichen Monatszyklus wird durch einen komplexen und sensiblen Regelkreis gesteuert.

Spezielle Neurone des Hypothalamus sezernieren das Gonadotropin releasing hormon (GnRH) in den Blutkreislauf. Hierbei ist eine pulsatile Freisetzung elementar für einen physiologischen Ablauf des Zyklus.

Eine kontinuierliche oder vollständig fehlende Sezernierung unterbindet die Freisetzung der nachgeschalteten Hormone.

GnRH sorgt für die Ausschüttung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des luteinisierenden Hormons (LH) aus den gonadotrophen Zellen der Hypophyse. FSH und LH entfalten ihre Wirkung an den Ovarien mit unterschiedlicher Folge.

Während FSH die Reifung von Primärfollikeln zu Sekundärfollikeln durch meiotische Teilung stimuliert, regt LH die Thekazellen am äußeren Rand der Follikel zur Bildung von Testosteron an, welches im Anschluss per Diffusion in die Granulosazellen gelangt und von diesen in Östradiol umgewandelt wird.

Das Östrogen bewirkt wiederum eine Reduktion der FSH-Ausschüttung und verursacht dadurch eine negative Rückkopplung. Zusätzlich bewirkt es den Aufbau des Endometriums im Uterus (Kleine & Rossmanith, 2014).

Eine Störung auf den verschiedenen Ebenen dieses Hormonsystems führt zu unterschiedlichen Ausprägungen der Ovarialinsuffizienz.

Eine mögliche Einteilung der Ovarialinsuffizienz kann in die Typen I-IV erfolgen:

Die Typ-I-Ovarialinsuffizienz ist durch eine Unterfunktion auf der hypothalamisch-hypophysären Ebene gekennzeichnet.

Zum einen kann die Kontrollfunktion des Hypothalamus selbst oder aber die GnRH-Sezernierung durch verminderte Produktion des Hormons beeinträchtigt sein. Infolgedessen ist die Pulsatilität der GnRH-Freisetzung pathologisch verändert. Der Reiz für die Hypophyse, welcher die FSH- und LH-Sekretion triggert, bleibt aus.

Die Ovarien erhalten einen zu geringen FSH- und LH-Stimulus, wodurch die Follikelreifung und Östrogenproduktion zum Erliegen kommen. Klinisch äußert sich die Erkrankung durch den Östrogenmangel durch Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Gelenkschmerzen, trockene Vagina.

Symptome des chronischen Östrogenmangels können Osteoporose, Hypertonie, Arteriosklerose, Dysurie und Harninkontinenz sein (Ahrendt & Friedrich, 2013).

Die Typ-II-Ovarialinsuffizienz ist klinisch gekennzeichnet durch eine Dysfunktion der hypothalamisch-hypophysären Steuerung. Hierbei wird die Verschiebung des LH-FSH-Verhältnisses zugunsten des LH induziert. Daraus resultierten eine übermäßige ovarielle Produktion und Sezernierung von Androgenen.

Der erhöhte Androgenspiegel im Blut bewirkt unter anderem das Auftreten von Zyklusanomalien: Amenorrhö, Oligomenorrhö und Anovulation sind möglich, welche mit Symptomatiken wie Akne, vermehrtem Haarwuchs und Virilisierungerscheinungen vergesellschaftet sein können (Zeng et al., 2020).

Häufig sind Patientinnen mit polycystischem Ovarialsyndrom (PCOS) betroffen. Es handelt sich hierbei um einen im Jahr 1935 von Stein und Leventhal beschriebenen Symptomkomplex (Stein & Leventhal, 1935) bei dem klinisch neben Amenorrhö und Anovulation u.a. das Auftreten von polycystischen Ovarien in der Sonografie nachweisbar ist (Delcour et al., 2019).

Die Prävalenz ist besonders erhöht bei Frauen, die am metabolischen Syndrom erkrankt sind. Es wird davon ausgegangen, dass weltweit etwa 5-15% der Frauen vom PCOS betroffen sind (Azziz, 2016).

Eine ähnliche klinische Symptomatik weisen Frauen auf, die an der familiär gehäuft auftretenden PCOS-verwandten Hyperthecosis ovarii erkrankt sind (Meczekalski et al., 2021). Ursächlich ist eine Hyperplasie und Überaktivität der Thekazellen atretischer Ovarialfollikel und die daraus resultierende gesteigerte Produktion und Freisetzung von Testosteron. Im Gegensatz zum PCOS sind die Ovarien nicht polyzystisch verändert.

Das Cushing-Syndrom geht mit hypercortisolämischen Zuständen einher (Kyriakos et al., 2021).

Auslöser kann die übermäßige exogene Zufuhr von Glukokortikoiden besonders über längere Zeiträume im Zuge einer medikamentösen Therapie sein.

Endogen wird das zentrale vom adrenalen Cushing-Syndrom unterschieden. In beiden Fällen sind Tumore für das Auftreten der Symptomatik verantwortlich. Während zentral ein Tumor in der Hypophyse eine erhöhte Sezernierung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) bewirkt, steigert beim adrenalen Cushing-Syndrom ein Tumor der Nebennierenrinde selbst die Produktion und Ausschüttung von Cortisol, was einen dysbalancierenden Effekt auf die Ausschüttung der Gonadotropine (besonders LH) hat.

Die Schilddrüsenhormone beeinflussen den Menstruationszyklus auf verschiedenen Wegen. Sie wirken direkt auf den Östrogenstoffwechsel der Ovarien, indem sie die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen steigern. Indirekt wirken sie durch die Sensibilitätssteigerung der gonadotropen Zellen gegenüber GnRH (Poppe et al., 2007), was eine vermehrte Ausschüttung der Gonadotropine zur Folge hat.

Besonders im Rahmen der Hyperthyreose, aber auch durch die Schilddrüsenautonomie, bei der die Schilddrüse entkoppelt von der Regulation durch die Hypophyse ihre Hormone freisetzt, ist mit einer erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentration und der damit verbundenen gesteigerten Wirkung zu rechnen.

Die Typ-III-Ovarialinsuffizienz ist durch einen hypergonadotropen Zustand der Patientin gekennzeichnet. Die ovarielle Reserve ist bereits größtenteils oder komplett aufgebraucht. Verursacht wird er durch eine angeborene oder erworbene Veränderung der Ovarien selbst. Beispiel für die angeborene Form ist das Turner-Syndrom, für das das Vorhandensein eines X-Chromosoms als einziges Geschlechtschromosom charakteristisch ist. Als erworbene Ursache sind Chemotherapie und Radiatio anzuführen.

Klinisch ist die Konzentration der Gonadotropine im Blut normwertig bis erhöht. Diese werden aufgrund der fehlenden östrogenvermittelten negativen Rückkopplung weiterhin ausgeschüttet, obwohl die Ovarien keine Eizellen mehr enthalten.

Die Typ-IV-Ovarialinsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Prolaktinkonzentration im Serum. Als Ursachen kommen unter anderem Stress, die Einnahme verschiedener Neuroleptika (Riecher-Rössler et al., 2009) und das Prolaktinom, ein gutartiger prolaktinproduzierender Tumor der Hypophyse, in Betracht.

Zusätzlich dazu ist die Hypothyreose als mögliche Ursache für die Hyperprolaktinämie zu nennen. Verursacht wird sie durch die pathologisch verringerte Konzentration der Schilddrüsenhormone und die damit reflektorisch erhöhte Sekretion des Thyrotropin Releasing Hormon (TRH) durch den Hypothalamus, was wiederum die gesteigerte Produktion und Sekretion des Prolaktin aus der Hypophyse zur Folge hat (Poppe et al., 2007).

Seine physiologische Wirkung entfaltet das Prolaktin während der Schwangerschaft, indem es den Eisprung durch die Hemmung der hypothalamisch-hypophysären Achse unterdrückt (Delcour et al., 2019). In der Stillzeit fördert es das Wachstum der Brustdrüse und die Produktion und Sekretion von Muttermilch. Klinisch manifestiert sich die Hyperprolaktinämie durch eine Vergrößerung der Brust, Galaktorrhö.

Diagnostiziert wird die Ovarialinsuffizienz durch eine gezielte Anamnese, die gynäkologische Untersuchung und die Bestimmung der Hormonkonzentrationen von Estradiol, Prolaktin, FSH, LH und der Androgene.

Endometriose

Die Endometriose ist eine östrogenabhängige chronisch-entzündliche Erkrankung. Sie ist definiert als das Auftreten uteriner Schleimhaut und Drüsen außerhalb der Gebärmutterhöhle (Burney & Giudice, 2012). Nach Mehedintu et al. (2014) sind 10-15% der Frauen weltweit von ihr betroffen. Der genaue histopathologische Mechanismus der Endometriose ist noch nicht abschließend geklärt, dennoch wurden mehrere Theorien hierzu entwickelt und akzeptiert:

Bei der Transplantationstheorie nach Sampson wird davon ausgegangen, dass lebensfähige Zellen der Uterusschleimhaut durch retrograde Menstruation in die Bauchhöhle gelangen (Sampson, 1927). Das Menstruationsblut tritt hierbei nicht vaginal aus, sondern fließt entgegen der physiologischen Richtung durch die Tuben in die Bauchhöhle.

Gestützt wird die Theorie durch die Untersuchungen von Halme et al. (1984), die das Auftreten der retrograden Menstruation bei bis zu 90% der Frauen nachweisen konnten. Das Vorhandensein überlebender Zellen endometrischen Ursprungs im Menstruationsblut wurde auch durch D'Hooghe et al. (1995) nachgewiesen.

Die Transplantationstheorie liefert keine Erklärung für das Auftreten der Endometriose bei Männern, die aufgrund eines Prostata- oder Hodenkarzinoms mit Östrogenen behandelt wurden (Pinkert et al., 1979) und Frauen mit Uterusaplasie.

Die Zölom-Metaplasietheorie (Meyer, 1909) besagt, dass sich ortsständige Überbleibsel embryonaler Zellen des Zölomepithels (Vorläufer von Peritoneum und Pleura) durch hormonelle oder entzündliche Reize zu Uterusschleimhautzellen differenzieren. Sie liefert die Erklärung dafür, dass die Endometriose auch bei Frauen ohne Menstruation (Mok-Lin et al., 2010) und bei Männern nach Östrogentherapie (Pinkert et al., 1979) auftreten kann.

Gegen die Theorie spricht die ungleiche Verteilung der Endometrioseherde hinsichtlich ihrer Lokalisation: Während die Bauchhöhle und das große Becken als von Peritoneum ausgekleidete Strukturen der Theorie nach ähnlich oft betroffen sein müssten, ist das kleine Becken und die darin enthaltenen Organe deutlich häufiger beteiligt. Zudem wäre ein verstärktes Auftreten der Endometriose außerhalb des kleinen Beckens, also an Lunge und Brustwand, als pleurabedeckte Organe erwartbar. Diese Befunde sind in Realität jedoch selten (Nunes et al., 2007).

Zusätzlich wird eine genetische Komponente als Ursache vermutet.

Am häufigsten ist die Endometriose am Ligamentum sacrouterinum (60%), an den Ovarien (52%) und im Douglas-Raum (28%) lokalisiert. Auch ein Befall des Rektums (12%) und der Eileiter (2-8%) ist möglich (Schindler, 2007). An den Ovarien angesiedelt, kann die Endometriose sowohl die Qualität der Embryonen negativ beeinflussen (Pellicer et al., 2000) als auch die ovarielle Eizellreserve einschränken (Da Broi et al., 2019).

Klinische Symptome sind häufig (Unterbauch-) Schmerzen, besonders während der Menstruation, und Unfruchtbarkeit. Wie auch die Uterusschleimhaut proliferieren Endometrioseherde hormon- und zyklusabhängig.

Uterine Sterilität

Der menschliche Uterus ist ein im kleinen Becken lokalisiertes birnenförmiges Hohlorgan. Er besteht aus drei Teilen, der Cervix uteri, dem Isthmus uteri und dem Corpus uteri und wächst im Laufe der Schwangerschaft auf ein Vielfaches seiner Ursprungsgröße von etwa 7-10 cm an. Er ist durch einen bindegewebigen Halteapparat aufgehängt, der ihn stabilisiert und sich an sein Wachstum im Falle einer Schwangerschaft anpasst. Seine Wand besteht aus einer

etwa 1,5-2 cm dicken Muskelschicht, dem Myometrium. Ihm liegt das bindegewebige Perimetrium auf. Im Inneren ist er mit einer drüsenreichen Schicht, dem Endometrium, ausgekleidet. Der Uterus ist der Ort der Einnistung der befruchteten Eizelle, aus der sich bis zur Geburt ein Embryo bzw. Fetus entwickelt.

Das Endometrium besteht aus zwei Schichten, dem Stratum basale und dem darüber liegenden Stratum functionale und unterliegt hormon- und zyklusbedingt einem stetigen Wandel, der durch die Desquamation (Zyklustage 1-4), die Proliferation (Zyklustage 5-14) und die darauffolgende Sekretionsphase (Tag 15-28) gekennzeichnet ist.

Gründe einer uterinen Sterilität können angeboren oder erworben sein. Sie resultieren meist aus angeborenen Fehlbildungen oder erworbenen Veränderungen des Uterus oder seiner Gewebeanteile.

Zu den angeborenen Ursachen zählen das mangelhafte oder gestörte Verschmelzen der paarig angelegten Uterin- und Müllergänge, ihre unzureichende Kanalisation oder Wachstumsdefekte (Brezinka, 2018) während der Embryonalentwicklung.

Die Thessaloniki-Klassifikation (Grimbizis et al., 2013) unterteilt die verschiedenen Uterusfehlbildungen in die Klassen U0 bis U6 auf Basis der vorliegenden Anatomie des Organs (s. Abb. 2-1).

U0 bezeichnet die physiologisch geformte Gebärmutter mit einer geraden bis gebogenen interostialen Linie und einer Einziehung des Cavums, die nicht mehr als 50% der Wandstärke des Uterus beträgt.

Unter U1 sind sämtliche dysmorphe Situationen subsummiert, in denen eine normale Form des Organs in Kombination mit einer veränderten Form des Cavums vorliegt. U1a bezeichnet den T-förmigen Uterus mit seiner in Relation zum schmalen Cavum dicken Wand. Der infantile Uterus (U1b) liegt vor, wenn das Corpus einen Anteil von einem Drittel am Gesamtvolumen des Organs hat.

Unter U2 sind nach der Klassifikation jene Uteri subsummiert, bei denen die Eindellung des Fundus stärker als 50% der generellen Wanddicke ist. U2-Uteri sind die Folge einer unzureichenden Resorption des Septums bei regelrechter Fusion während der Embryonalentwicklung.

Der bikorporale Uterus (U3) resultiert aus einer unzureichenden Fusion der Müller-Gänge. Klinisch imponiert eine Einziehung des Fundus von mindestens 50% der Wandstärke. Sowohl die Tiefe der Einziehung als auch die Dicke des Myometriums an ihrem tiefsten Punkt hat einen Einfluss auf die Klassifizierung: Reicht die Einziehung nicht bis zum Gebärmutterhals, entspricht dies der Kategorie U3a. Zieht sie jedoch bis zum Hals hinab, liegt die Kategorie U3b vor. Die Sonderform U3c liegt vor, wenn die Einziehung bis zum Gebärmutterhals reicht und eine Wandstärke von 150% aufweist. Sie geht auf einen kombinierten Resorptions- und Fusionsdefekt zurück.

Die Klasse U4 bündelt alle unilateral angelegten Uteri (Hemiuteri). Die Klasse U4a, in der ein zweites rudimentäres (obliteriertes) Cavum uteri mit oder ohne Kontakt zur entwickelten Hälfte vorhanden sein kann, wird von der Klasse U4b unterschieden, bei der die rudimentäre Hälfte vollständig fehlt.

U5 bezeichnet Befunde, bei denen eine partielle (U5a) oder eine totale (U5b) Uterusaplasie vorliegt.

U6 fasst sämtliche nicht durch die Klassifizierung abgedeckte Fehlbildungen zusammen.

Durch die embryologisch bedingten Fehlbildungen ist die Fortpflanzungsfähigkeit eingeschränkt und die Häufigkeit von Fehlgeburten erhöht (Raga et al., 1997).

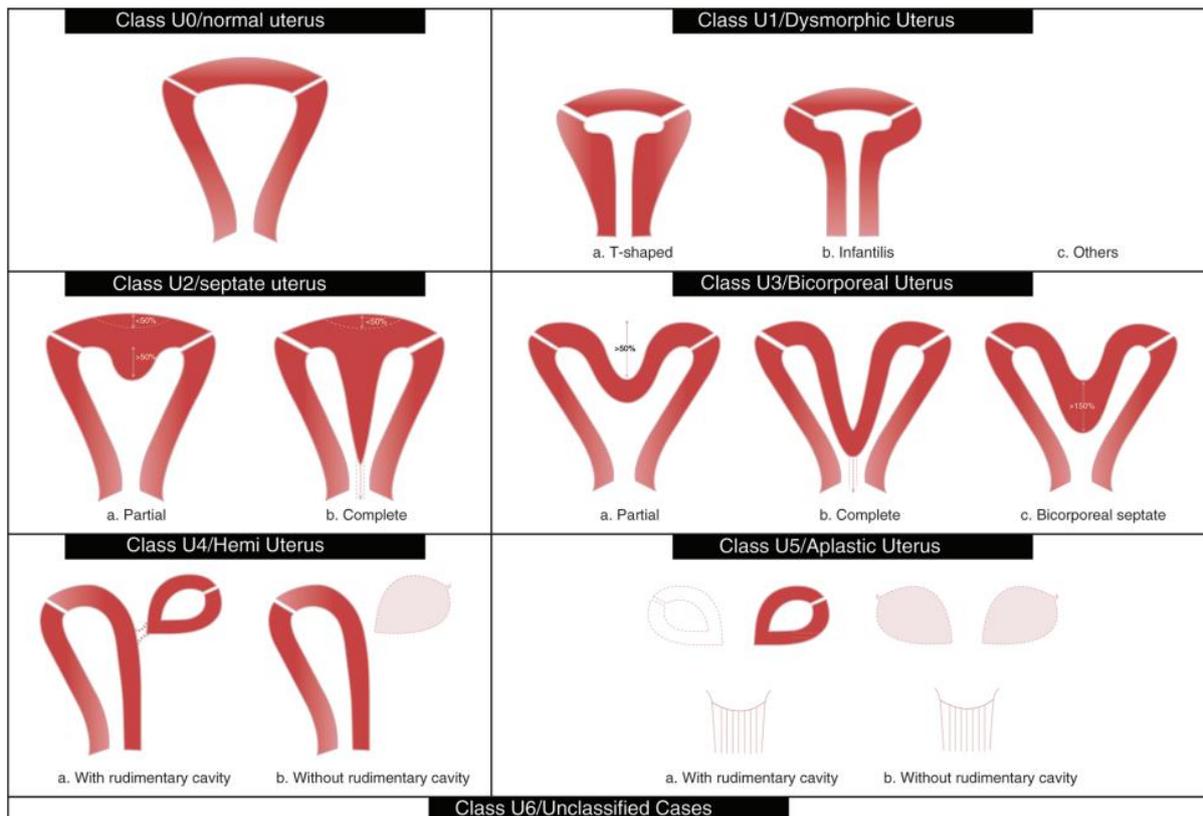


Abbildung 2-2: Thessaloniki-Klassifikation für uterine Anomalien (Quelle d. Abb.: <https://doi.org/10.1093/humrep/det098>)

Bei den erworbenen uterinen Sterilitätsursachen sind in erster Linie Tumoren zu nennen.

Zu den am häufigsten auftretenden gutartigen Tumoren des weiblichen Genitaltraktes zählen die Leiomyome des Uterus (Chiaffarino et al., 2016). Hierbei handelt es sich um nicht infiltrierend wachsende Tumore der Gebärmuttermuskulatur, welche nicht zur Metastasierung neigen.

Der Großteil tritt isoliert in der Muskelschicht der Organwand auf, wobei auch Lokalisationen auf der Organaußenseite, am Übergang zum Endometrium (submukös) oder durch sämtliche Schichten des Organs vorkommen. Das Vorliegen von mindestens zwei oder mehr Myomen wird als Uterus myomatosus bezeichnet.

Auch wenn sie keine lebensbedrohlichen Befunde darstellen, können sie sich negativ auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen auswirken.

Da Myome durch die übermäßige Teilung einer einzelnen Zelle der glatten Muskulatur aus der Uteruswand entstehen, werden sie zu den monoklonalen Tumoren gezählt (Townsend et al., 1970).

Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht abschließend geklärt. Nachgewiesen werden konnte, dass betroffene Muskelzellen übermäßig auf Progesteron und Östrogene ansprechen und dadurch verstärkt zur Proliferation angeregt werden (Büchi & Keller, 1980). Besonders häufig betroffen sind Frauen mit früher Menarche und später Menopause. Ein Rückgang der Prävalenz von Leiomyomen bei Frauen in der Menopause untermauert den Verdacht des hormonellen Einflusses auf die Entstehung. Ein niedriger Östrogenspiegel senkt das Risiko der Myombildung und kann eine Verringerung der Myomgröße bewirken (Felberbaum, 2020). Den Einfluss ethnischer/genetischer Faktoren beschreiben Cheng et al. Nach ihrer Untersuchung haben Frauen mit afrikanischer Abstammung ein bis zu neunfach höheres Risiko für die Ausbildung von Myomen als jene aus kaukasischen Regionen (Cheng & Wang, 2008).

Klinische Anzeichen sind stark abhängig von Größe und Lokalisation der Befunde. Leitsymptom ist neben dem Unterbauchschmerz die Hypermenorrhoe.

Submuköse Myome sind besonders häufig mit Unfruchtbarkeit, einer erhöhten Fehlgeburtenrate und Blutungsstörungen vergesellschaftet (Closon & Tulandi, 2016), wohingegen die intramuralen Myome häufig klinisch unauffällig bleiben. Dennoch treten auch hier besonders zyklusabhängige Unterbauchschmerzen auf.

Pathologische Veränderungen des Endometriums, die eine Unfruchtbarkeit, Blutungsstörungen und eine habituelle Abortneigung bedingen können, werden durch das Asherman-Syndrom (Smikle et al., 2021) beschrieben.

Es ist gekennzeichnet durch Verklebungen bzw. Verwachsungen der Uteruswände und die ausgedehnte Narbenbildung nach chirurgischen Eingriffen wie der forcierten Abrasio, wie sie bei Fehlgeburten oder Plazentationsstörungen durchgeführt wird oder anderen chirurgischen Eingriffen, die das Endometrium betreffen. Ein auslösender Faktor ist die iatrogene Beschädigung der Zellschichten des Endometriums.

Zervikale Sterilität

Der Gebärmutterhals (Cervix uteri) ist der kaudale Teil des Uterus. Er besteht unter anderem aus der Portio vaginalis, dem in die Vagina hineinragenden Teil, welcher mit einem mehrschichtigen Plattenepithel bedeckt ist. Die Gebärmutterhöhle und die Vagina sind über den durch den Gebärmutterhals verlaufenden Zervixkanal miteinander verbunden. Dieser ist mit einem einschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet, welches neben einer Barrierefunktion die Bildung des Zervikalsekrets gewährleistet.

Die Beschaffenheit des Zervikalsekretes ist östrogenabhängig und verändert im Lauf des weiblichen Zyklus seine Konsistenz: während der fruchtbaren Tage nahe dem Eisprung wechselt das Sekret von milchig-trüb und klebrig in eine klare und flüssig-spinnbare Form. Zusätzlich ist der Muttermund periovulatorisch leicht geöffnet. Hintergrund ist, dass durch die Verflüssigung des Sekretes den Spermien der Aszensus in Richtung Eileiter ermöglicht werden soll, um dort die Befruchtung der Eizelle zu erreichen (Martyn et al., 2014).

Östrogenmangelzustände und die mechanische oder inflammatorische Beschädigung des schleimbildenden Zylinderepithels verursachen eine Dysmukorrhö. Hierbei verhindert ein

kaum spinnbarer und für Spermatozoen nur schwer passierbarer Zervixschleimpfropf den Aszensus und damit die Konzeption.

Der Östrogenmangel kann aus einer Ovarialinsuffizienz resultieren oder durch den antiöstrogenen Effekt von Medikamenten (z.B. Clomifen) induziert werden.

Die absolute Dysmukorrhö wird durch eine sehr geringe Produktion des Zervikalsekrets trotz hoher Östrogengaben definiert. Wird eine ausreichende Sekretion nur durch hochdosierte Hormonapplikation, nicht aber unter mittlerer Dosis erreicht, liegt eine relative Dysmukorrhö vor.

Als anatomische Ursachen der zervikalen Sterilität sind Zervixrisse, postoperative Narbenstrikturen und Veränderungen durch chronische Entzündungen am Gebärmutterhals zu nennen, bei denen die entstehenden Stenosen die Spermienpassage einschränken können.

Weitere Ursache für anatomische Deformationen können Neoplasien bzw. Karzinome sein. Zervixkarzinome treten zumeist bei Patientinnen auf, bei denen eine Infektion mit Humanen Pappilomviren (HPV) vornehmlich des Typs 16 und 18 vorliegt (Balasubramaniam et al., 2019).

Diagnostiziert wird die zervikale Sterilität durch die Anamnese, die gynäkologische Untersuchung und die Hormonbestimmung (Östrogen) im Serum der Patientin.

Tubare Sterilität

Die Tuba uterina (Eileiter) ist ein paarig angelegtes, etwa 10-15 cm langes schlauchförmiges Hohlorgan, das die Ovarien mit dem Uterus verbindet. Das Lumen ist neben zahlreichen Drüsen mit einschichtigem hochprismatischem Flimmerepithel ausgekleidet.

Üblicherweise findet die Fertilisation der Eizelle nach dem Eisprung im Eileiter statt, bevor diese dann abwärtsgerichtet zur Einnistung in den Uterus transportiert wird. Der Transport erfolgt über die Kinozilien des Flimmerepithels, die in Richtung des Uterus schlagen. Zusätzlich unterstützen Muskelkontraktionen in der Organwand den Transport.

Zentraler Aspekt der tubaren Sterilität ist der Funktionsverlust des Eileiters. Oft liegt dem eine Stenose oder der komplette Verschluss des Lumens der Tuben zugrunde.

Das entzündungsbedingte Verkleben der Eileiter kann durch Endometriose (s. Endometriose) oder Infektionen verursacht werden. Häufig beteiligt an der tubaren Sterilität als weitverbreiteter Erreger ist Chlamydia trachomatis. Selten auftretende Erreger sind Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum und Mycobacterium tuberculosis (Menon et al., 2015).

Chlamydia trachomatis ist ein gram-negatives intrazellulär lebendes Bakterium, das bevorzugt sexuell übertragen wird. Aus dem unteren Genitaltrakt aufsteigende Infektionen führen oftmals zu Entzündungen im Becken (PID = Pelvic inflammatory disease) unter Beteiligung der dortigen Organe (Uterus, Ovarien, Eileiter). Bei den meisten Patientinnen verlaufen sowohl die Infektion als auch die hervorgerufene Entzündung klinisch asymptomatisch (den Hartog et al., 2005). Frauen mit einer chlamydieninduzierten Entzündung der Eileiter haben ein erhöhtes Risiko für eine tubare Sterilität (Punnonen et al., 1979).

Der Nachweis der Infektion mit *Chlamydia trachomatis* erfolgt über die Bestimmung des IgG-Antikörpertiters im Serum der Patientin mittels ELISA-Blot zur Beurteilung der Aktivität des Infektionsgeschehens oder durch PCR-Analyse nach Abstrich zur Keimbestimmung.

Die o.g. Testverfahren werden als kostengünstiger und wenig invasiver Screeningtest für die Tubenpathologie eingesetzt (Dabekausen et al., 1994; den Hartog et al., 2005).

Therapeutisch wird das Antibiotikum Doxycyclin über einen Zeitraum von 7-20 Tagen gegen *Chlamydia trachomatis* verabreicht.

Die mechanische Obstruktion des Eileiterlumens durch Uterusmyome (s. uterine Sterilität) am Übergang der Tuben zur Gebärmutter sind als nicht-entzündliche Ursache für einen Tubenverschluss und die damit einhergehende tubare Sterilität anzusehen.

Für die Überprüfung der Eileiterdurchgängigkeit gibt es verschiedene Verfahren. Neben der Titerbestimmung der Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis* (Land et al., 2003) als Screeningtest stellt die Hystero-Kontrast-Salpingosonographie (Lo Monte et al., 2015) einen wenig invasiven Ansatz dar. Hierbei wird ein schaubildendes Gel über einen Katheter in den Eileiter eingebracht. Der Schaum fließt bei durchgängigen Tuben in die Bauchhöhle und/oder den Uterus ab und ist als echoarmes Areal sonografisch darstellbar.

Die Chromopertubation während der Laparoskopie stellt das invasivere und aufwendigere Testverfahren zum Nachweis der Eileiterdurchgängigkeit dar. Sie kommt bei einer negativen Chlamydienserologie und bestehendem Verdacht des Tubenverschlusses zum Einsatz. Hierbei wird eine Lösung aus Methylenblau und Indigokarmin in den Uterus injiziert, welche bei durchgängigen Tuben in die Bauchhöhle abfließt. Das Austreten des Farbstoffes kann während der Bauchspiegelung beobachtet werden. Nachteil dieses Verfahrens ist, dass für die Durchführung eine Narkose mit ihren einhergehenden Risiken nötig ist.

Psychogene Sterilität

Die Existenz einer psychogenen Sterilität als alleinige Sterilitätsursache gilt nach heutigem Wissensstand als überholt. Es lassen sich keine psychologischen Unterschiede zwischen idiopathisch und nicht-idiopathisch sterilen Patientenpaaren nachweisen (Wischmann et al., 2001). Es wird angenommen, dass die Sterilität und der unerfüllte Kinderwunsch Depressionen auszulösen vermögen, und nicht umgekehrt eine depressive Verstimmung oder psychische Krankheiten ursächlich für eine Sterilität sind.

Zudem ist erwiesen, dass das Durchleben der Kinderwunschbehandlung und die ungewollte Kinderlosigkeit für viele Patientenpaare emotional belastend ist und eine psychologische Beratung erforderlich machen kann (Wischmann, 2003).

Auch wenn psychische Erkrankungen nicht als sterilitätsverursachend angesehen werden, gibt es dennoch Hinweise auf eine psychogene Komponente bei sexuellen Funktionsstörungen. Sie können in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen und zeichnen sich besonders dadurch aus, dass Betroffene eingeschränkt oder ausweichend auf sexuelle Reize reagieren und ihre Sexualität kaum genussvoll wahrnehmen können. Zudem haben das Lebensalter und die partnerschaftliche Situation Einfluss auf den Schweregrad der sexuellen Funktionsstörung. Ein Behandlungsbedarf liegt besonders dann vor, wenn ein subjektiver Leidensdruck (über mindestens sechs Monate) besteht.

Angelehnt an die ICD-11 Codes HA00- HA003 und die von der American Psychiatric Association verwendeten Klassifikationen werden die Kategorien sexueller Funktionsstörungen I-IV voneinander differenziert. Sie können allesamt persistierend auftreten oder wiederkehrend sein. Zusätzlich sind sie mit einem subjektiven Leidensdruck verbunden:

I. Störung des sexuellen Verlangens:

Sie ist definiert als die Abwesenheit (oder Verringerung) sexueller Gedanken und Fantasien, und/oder zeichnet sich durch ein herabgesetztes Verlangen nach oder die geringe Empfänglichkeit für sexuelle Aktivität aus (Bhasin & Basson, 2016).

Die sexuelle Aversion geht mit einer phobischen Abneigung gegenüber sexuellem Kontakt mit einem Partner einher.

II. Die Störung der sexuellen Erregung bezeichnet die fehlende Fähigkeit ausreichende sexuelle Erregung aufzubauen oder aufrecht zu halten. Sie äußert sich somatisch durch eine geringe Lubrikation/ Schwellung des weiblichen Genitals.

III. Die Orgasmusstörung beschreibt die generelle Schwierigkeit des Erreichens, die Verzögerung oder das Nichterreichen eines Orgasmus trotz ausreichender sexueller Stimulation (Jenkins & Mulhall, 2015).

IV. Sexuelle Schmerzstörung:

Während oder nach dem Geschlechtsverkehr auftretende Schmerzen werden als Dyspareunie bezeichnet (Alimi et al., 2018). Differenziert wird die oberflächliche von der tiefen Dyspareunie, je nach Lokalisation des Schmerzes. Ursache kann neben der insuffizienten Lubrikation der Vaginismus sein.

Er zeichnet sich durch das vornehmlich unbewusste Verkrampfen der Muskulatur des äußeren Drittels der Vagina aus (Basson et al., 2000), wodurch eine Penetration erschwert oder sogar unmöglich werden kann.

Sexuelle Funktionsstörungen sind bereits bei der Sexualanamnese zu registrieren und bei der Diagnosestellung zu berücksichtigen. Findet der Geschlechtsverkehr aufgrund von sexuellen Störungen nur selten bis gar nicht statt, ist die idiopathische Sterilität bei ansonsten intakten Fortpflanzungsorganen eine Fehldiagnose.

Genitale Fehlbildungen

Die physiologische Morphologie und Funktion der Fortpflanzungsorgane sind elementar für eine erfolgreiche Reproduktion.

Neben erworbenen Beeinträchtigungen der Geschlechtsorgane gibt es eine Variation genetisch bedingter Anomalien, die auf eine fehlerhafte Geschlechtsentwicklung während der Embryonalzeit zurückzuführen sind. Dabei kann es vorkommen, dass geschlechtsdeterminierende und -differenzierende Faktoren von ihrem zugeordneten Geschlecht abweichen.

Das menschliche Genom enthält 22 Autosomenpaare und ein Gonosomenpaar, wobei lediglich das Gonosomenpaar geschlechtsspezifisch ist.

Bei der Frau besteht es aus zwei X-Chromosomen, beim Mann aus einem X- und einem Y-Chromosom.

Das Y-Chromosom enthält die Information für den testis-determinierenden Faktor (TDF), welcher die Entwicklung der Hoden aus der zunächst indifferenten Keimdrüsenanlage und die Differenzierung embryonaler Zellen zu testosteronproduzierenden Leydig-Zellen initiiert. Die Testosteronproduktion während der Embryonalentwicklung bewirkt die Ausbildung der Wolffschen Gänge als Vorläufer der inneren männlichen Genitalorgane. Zusätzlich dazu produzieren embryonale Sertoli-Zellen das Anti-Müller-Hormon, welches die Rückbildung der Müller-Gänge induziert.

Ist der TDF nicht vorhanden, wie etwa im weiblichen Genom, entwickeln sich aus der Keimdrüsenanlage die Ovarien. Die Wolffschen Gänge obliterieren im weiteren Verlauf der Schwangerschaft. Bei einem vorhandenen, jedoch fehlerhaften oder inaktiven TDF entwickeln sich Föten trotz XY-Gonosom zu sterilen Organismen weiblichen Phänotyps.

Die DSD-Klassifikation (Disorder of Sexual Differentiation) nach Hughes et al. (2006) unterscheidet Entwicklungsstörungen bei vollständigem Genom (46,XY-DSD oder 46,XX-DSD) von den Aberrationen der Geschlechtschromosomen hinsichtlich ihrer Vollständigkeit oder Überzahl:

Unter dem Begriff der 46, XY-DSD sind eine Vielzahl von Entwicklungsstörungen bei Vorhandensein eines vollständigen männlichen Genoms subsummiert.

Die testikuläre Gonadendysgenese wird als fehlerhafte Anlage der Keimdrüsen bezeichnet. Sie kann vollständig oder nur partiell ausgeprägt vorliegen.

Von ihr wird die Störung der Androgensynthese oder -wirkung unterschieden. Dabei gilt, dass das klinische Erscheinungsbild umso männlicher ist, je später die Erkrankung auftritt.

Die 46, XX-DSD umfasst ebenfalls Entwicklungsstörungen der Ovarien auf der einen, und Hormonsynthese- und -wirkungstörungen auf der anderen Seite. Zusätzlich kommt es zu Virilisierungserscheinungen bei Androgenexposition des Embryos mit weiblichem Genom. Abhängig von Zeitpunkt und Dauer der Androgenexposition resultiert eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Klitorishypertrophie.

Unabhängig davon kann eine Vaginalaplasie auftreten, wie sie beim Mayer-v.-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom erstmals beschrieben wurde (Łiszewska et al., 2020).

Beispiele für Chromosomenaberrationen sind folgende Syndrome:

Das Klinefelter-Syndrom liegt bei Patienten vor, die neben zwei X-Chromosomen ein Y-Chromosom aufweisen (47, XXY). Sie treten mit einem männlichen Phänotyp in Erscheinung, wobei sich Auffälligkeiten erst mit Eintritt in die Pubertät ergeben: 47-XXY-Männer leiden aufgrund einer Hodenhypoplasie an einem Testosteronmangel, welcher lebenslang durch eine äußere Zufuhr substituiert werden muss, auch um einer Osteoporose vorzubeugen. Zusätzlich dazu kann es zur Gynäkomastie kommen.

Patientinnen mit Turner-Syndrom weisen ein 45, X-Genom auf, bei einem fehlenden zweiten X-Chromosom. Klinisch imponiert ein weiblicher Phänotyp sowie ein hypergonadotroper Hypogonadismus aufgrund einer Ovarialdysgenese. Außerdem bleibt die Pubertät hormonmangelbedingt aus.

Immunologische Sterilität

Antikörper sind ein wichtiger Baustein des menschlichen Immunsystems. Durch Markierung körperfremder und potenziell schädlicher Zellen, Bakterien und Fremdkörpern ermöglichen sie die schnelle, zielgerichtete und effektive Bekämpfung dieser Bedrohungen durch das körpereigene Immunsystem.

Antikörper entfalten ihre Wirkung antigenspezifisch. Das bedeutet, dass ein Antigen durch den zu ihm passenden Antikörper gebunden (opsonisiert) werden muss, bevor eine Immunantwort eingeleitet werden kann.

Um gegen eine Vielzahl von bedrohlichen Stoffen und Zellen gewappnet zu sein, ist die Auswahl an Antikörpern entsprechend groß.

Gelegentlich werden körpereigene und/oder harmlose Zellen und Stoffe dennoch durch solche Antikörper gebunden und eine Immunreaktion ausgelöst. Dieses Prinzip kann die Ursache für eine immunologische Sterilität sein:

Hierbei besteht eine Hypersensibilität gegenüber Spermien, die sich im Vorhandensein von Anti-Spermien-Antikörpern (ASA) äußert. Diese opsonisieren die Spermien und beeinträchtigen ihre Motilität (Dondero et al., 1993). Dadurch wird der Spermienasensus erschwert oder völlig unterbunden.

Für die Implantation der befruchteten Eizelle in der Gebärmutter und das Aufrechterhalten der Schwangerschaft ist es nötig, dass das Immunsystem der Mutter eine Immuntoleranz gegenüber den fremdartigen Zellen des Embryos zu entwickelt, da dieser eigene Antigene besitzt. An der fetomaternalen Immuntoleranz sind eine Vielzahl von Signalmolekülen beteiligt, wie z.B. das HLA-G-Antigen. Es wird über den Hauptgewebeverträglichkeitskomplex Typ I präsentiert und von fetalen Plazentazellen exprimiert (Makrigiannakis et al., 2008). Seine Wirkung besteht darin, die Immunantwort u.a. der zytotoxischen Zellen zu unterdrücken, indem es an CD8-Oberflächenrezeptoren bindet und die Freisetzung zellzerstörender Proteine abwendet.

Eine unzureichende Immuntoleranz erhöht das Risiko von Plazentastörungen, aber auch der Frühgeburtlichkeit. Zusätzlich werden spontane Aborte wahrscheinlicher (Pandey et al., 2005).

2.4.2 Ursachen beim Mann

Alter

Das Alter des Mannes spielt bei der Betrachtung als Grund für eine Sterilität eine untergeordnete Rolle. Zwar berichtet das Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine von einer leichten Abnahme der Fruchtbarkeit des Mannes ab etwa 50 Jahren, betont aber ebenfalls, dass Männer nahezu ein Leben lang zeugungsfähig bleiben und somit davon ausgegangen werden kann, dass die Alterskomponente eher die Frau betrifft (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006b).

Endokrine/ Testikuläre Sterilität

Die Spermatogenese des Mannes wird durch das komplexe Zusammenspiel der unterschiedlichen (Sexual-) Hormone gesteuert. Ein Testosteronmangel oder eine veränderte Pulsatilität der Hormonfreisetzung (Gonadotropine) kann beim Mann die Aktivität der Keimdrüsen und die Spermienproduktion beeinflussen.

Man unterscheidet in primären, sekundären und tertiären Hypogonadismus. Sie haben eine verminderte Spermienproduktion aufgrund einer Funktionsstörung der Gonaden zur Folge.

Der primäre (hypergonadotrope) Hypogonadismus ist auf eine angeborene oder erworbene Schädigung der Keimdrüsen zurückzuführen. Die Testosteronproduktion durch die Leydig-Zellen im Hoden ist gestört. Der Hormonspiegel des LH ist erhöht, was auf einer kompensatorischen Maßnahme als Antwort auf den Testosteronmangel beruht (Köhn & Haidl, 2006).

Ausgelöst wird diese Art des Hypogonadismus unter anderem durch genetische oder entwicklungsbedingte Fehlbildungen. Als Beispiel für angeborene Ursachen gelten Betroffene des Klinefelter-Syndroms (47, XXY) und des de-la-Chappelle-Syndroms (46, XX Männer). Erworbene Ursachen können neben dem Funktionsverlust eines oder beider Hoden durch einen Tumor selbst und seine Behandlung (Radiatio/ Chemotherapie), eine Hodentorsion, Traumata oder eine Entzündung sein. Systemische Erkrankungen wie Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz (Cundy et al., 1991) und das metabolische Syndrom können ebenfalls durch Störung der Testosteronbiosynthese einen Mangel induzieren und somit zu einem hypergonadotropen Hypogonadismus beitragen.

Dem sekundären (hypogonadotropen) Hypogonadismus liegt eine Störung der Hypophyse, wie etwa bei einem Hypophysenadenom zugrunde. Er kann auch medikamenteninduziert sein. Folge ist neben einer erniedrigten Konzentration der Gonadotropine die veränderte Pulsatilität ihrer Freisetzung.

Im Gegensatz zum hypergonadotropen Hypogonadismus ist die Funktion der Leydig-Zellen theoretisch nicht eingeschränkt, sondern einem FSH- und besonders LH-Hormonmangel auf zentraler Ebene und der daraus resultierenden fehlenden Anregung geschuldet.

Der tertiäre Hypogonadismus beruht auf einer Störung des Hypothalamus, welcher bei physiologischer Funktionsweise als Taktgeber alle 90 bis 120 Minuten das GnRH sezerniert. Auch hier ist die Gonadotropinfreisetzung aufgrund der fehlenden Stimulation stark reduziert. Typische Ursache ist neben Tumoren des Hypothalamus das Kallmann-Syndrom (Stamou & Georgopoulos, 2018), eine genetische Entwicklungsstörung des Gehirns. Sowohl Zellen des Hypothalamus als auch des Riechzentrums werden nur unvollständig entwickelt. Klinisch imponieren eine Anosmie und ein Testosteronmangel aufgrund der fehlenden Stimulation der Hypophyse und in nächster Instanz der Leydig-Zellen.

Infektiöse Ursachen

Zu den wichtigsten infektiösen Ursachen für die Sterilität beim Mann gehört die postpubertäre Mumpsinfektion (Masarani et al., 2006). Ausgelöst wird die Erkrankung durch ein Virus aus der Familie der Paramyxoviridae (Mumpsvirus, früher: Paramyxovirus parotitis). Es befällt

bevorzugt das Drüsengewebe der serösen Glandula parotis, der paarig angelegten Ohrspeicheldrüse, welche dann für das Krankheitsbild charakteristisch anschwillt.

Als Komplikation dieser Infektion sind neben der Pankreatitis die Meningitis und die Orchitis beschrieben (Hviid et al., 2008).

Bei der Mumpsorchitis wird das Keimepithel durch die entzündungsbedingt erhöhte Temperatur und durch die Entzündungsmediatoren selbst beschädigt. Zudem konnte bei Betroffenen einer Infektion ein häufigeres Auftreten von Anti-Spermien- Antikörpern im Seminalplasma beobachtet werden (Jalal et al., 2004). Etwa 30% der postpubertären virusvermittelten Orchitiden haben eine Fruchtbarkeitseinschränkung zur Folge (Wu et al., 2021).

Durch die flächendeckende Impfung gegen Mumps im Kindesalter konnte die Verbreitung der Erkrankung stark eingedämmt werden.

Psychogene Ursachen

Die Existenz der psychogenen Sterilität ist beim Mann stark umstritten. Sexuelle Funktionsstörungen sind jedoch auch hier in gewissem Maße von psychologischen Komponenten abhängig.

Eine psychisch oder stressbedingt fehlende Libido (Malviya et al., 2016) kann sich klinisch kombiniert mit einer erektilen Dysfunktion darstellen und durch diese maskiert werden. Die Gesprächstherapie kann einen wirksamen Therapieansatz hierfür darstellen.

Die erektile Dysfunktion ist ein häufiger Befund. Bis zu 52% aller Männer im Alter von 40-70 Jahren sollen von einer leichten, moderaten oder totalen Impotenz betroffen sein (Feldman et al., 1994). Behandelt wird sie pharmakologisch durch die Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, welche die Vasodilatation des Corpus cavernosum verstärken und die Erektion durch eine bessere Durchblutung steigern.

Sexuelle Funktionsstörungen sind auch beim Mann bereits bei der Sexualanamnese zu registrieren und bei der Diagnosestellung zu berücksichtigen. Die idiopathische Sterilität ist eine Fehldiagnose, wenn trotz intakter Fortpflanzungsorgane der Sexualverkehr aufgrund einer sexuellen Funktionsstörung selten oder gar nicht stattfindet.

Anatomische Ursachen und genitale Fehlbildungen

Die im Keimepithel des Hodens enthaltenen Spermatogonien sind jene Zellen, aus denen nach der meiotischen Teilung die Spermien heranreifen. Als optimale Temperatur benötigen sie mit ca. 35 Grad Celsius ein etwas kälteres Milieu als die Körperkerntemperatur von ca. 37 Grad Celsius.

Um vor den zu hohen Temperaturen im Körperinneren geschützt zu sein, steigen die Hoden während der Embryonalentwicklung aus der Bauchhöhle durch den Leistenkanal in das Skrotum herab. Ein unvollständiger oder ausbleibender Abstieg der Hoden wird als Maldescensus testis bezeichnet.

Die Folge ist die Schädigung des Keimepithels aufgrund der zu hohen Temperatur, wodurch die Spermatogenese nachhaltig gestört wird.

Im Skrotum nahe der Körperoberfläche gelagert ist die Wärmezufuhr jedoch präzise steuerbar. Für die Wärmeregulation sind zwei Mechanismen maßgeblich:

Der Musculus cremaster steuert über seine Kontraktion bei Kälte oder Relaxation in warmer Umgebung den Abstand der Testes zum Körper, wodurch sie der Körperwärme stärker oder schwächer ausgesetzt werden. Zusätzlich dazu kann die Organoberfläche zur Wärmeabgabe durch Kontraktion oder Relaxation der Tunica dartos bedarfsgerecht angepasst werden.

Die Gefäßstruktur ist auf eine Kühlung des Blutes nach dem Gegenstromprinzip ausgerichtet: Der Vena testicularis bildet mit der Arteria testicularis ein Rankenkonvolut aus. Dabei liegt das Venengeflecht (Plexus pampiniformis) der Arterie auf und erlaubt so den effektiven Wärmeaustausch über eine größere Fläche.

Das heruntergekühlte venöse Blut entzieht auf seinem Weg von peripher nach zentral dem ihm entgegengesetzt strömenden arteriellen Blut Wärme. Dadurch wird eine temperaturbedingte Schädigung des Hodengewebes abgewendet.

Problematisch ist die Ausbildung von Varikozelen (Krampfadern) des Plexus pampiniformis. Nach Angaben des Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006) sind etwa 15 % aller Männer und nahezu 40% der subfertilen Männer hiervon betroffen. Aufgrund verringerter Blutzirkulation und -kühlung ist die Spermienproduktion innerhalb der Hoden deutlich verringert.

Diagnostiziert werden kann eine Varikozele durch Palpation oder bei kleineren Befunden durch die Bildgebung mittels Sonografie.

Beim Auftreten von Symptomen und bestehendem Kinderwunsch kann die Varikozele durch Verödung der betroffenen Areale der Vena testicularis therapiert werden.

Weitere anatomische Ursachen für die Unfruchtbarkeit beim Mann können Anlagefehler von Harnröhre und Samenleiter sein: z.B. können Spermien bei Fehlbildungen entgegen der physiologischen Richtung ganz oder teilweise in die Harnblase gelangen (retrograde Ejakulation). Die Folge ist ein fehlender oder verringerter Samenerguss.

Wie auch bei der Frau sind für den Mann die physiologische Morphologie und Funktion des Reproduktionstraktes essenziell für die erfolgreiche Reproduktion. Die genetisch bedingte Unfruchtbarkeit, wie sie etwa durch eine Chromosomenaberration und/oder Hormonmangel- oder Überschusszustände während der Embryonalentwicklung verursacht sein kann, wurde bereits bei den genitalen Fehlbildungen bei der Frau behandelt.

Immunologische Ursachen

Der Wirkmechanismus der Antigen-Antikörper-Reaktion wurde bereits bei der weiblichen immunologischen Sterilität dargelegt und ausgeführt.

Wie auch im Zervikalschleim der Frau können im Sperma des Mannes Antikörper gegen die eigenen Spermien enthalten sein, welche die Motilität herabsetzen oder sogar komplett zum Erliegen bringen (Krause, 2005).

Ursache kann unter anderem die Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) darstellen, wenn diese in die Samenflüssigkeit gelangen. Foresta et al. konnten einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von HPV und Anti-Spermien-Antikörpern im Seminalplasma herstellen (Foresta et al., 2015).

3 Material und Methoden

Im Folgenden werden die in der Studie eingesetzten Diagnose- und Therapieverfahren dargelegt, angewendete Referenzwerte erläutert und der generelle Studienaufbau dargelegt.

3.1 Studienaufbau und ausgewertete Patientenpaare

Aus datenschutzrechtlichen und ethischen Gründen wurden die gesammelten Daten vollständig anonymisiert und jeder Patient und Zyklus mit einer eigens für die Studie zugeteilten Identifikationsnummer versehen.

Der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Untersuchung erstreckt sich über die Jahre 2008-2018. Der retrospektive Vergleich wurde zwischen Patienten (-paaren) mit idiopathischer Sterilität auf der einen, und der Kontrollgruppe mit gynäkologischer/ andrologischer Sterilität auf der anderen Seite angestellt.

Erfasst wurden sämtliche Zyklen mit vollständig dokumentiertem Outcome sowohl von Paaren mit diagnostizierter idiopathischer Sterilität als auch der Kontrollgruppe, die zu dieser Zeit im Kinderwunschzentrum Wiesbaden behandelt wurden. In Fällen von Paaren mit Zyklen mit teilweise nicht dokumentiertem Outcome in der Historie wurden lediglich die vollständig nachvollziehbaren Zyklen in die Auswertung der Studie mit aufgenommen.

Insgesamt wurden 1259 Patientenpaare in die Studie eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2018 Kinderwunschbehandlungen im Kinderwunschzentrum Wiesbaden erhalten haben. Bei 534 idiopathisch sterilen Paaren wurden 1452 Behandlungszyklen durchgeführt. Die Kontrollgruppe umfasste 725 Patientenpaare und erreichte eine Gesamtzyklenzahl von 2247.

So wurden Paare mit i.S., die eine ART-Behandlung wie z.B. eine In-Vitro-Fertilisation (IVF), intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) oder einen Kryozyklus haben vornehmen lassen und jenen, die ein Zyklusmonitoring bzw. Verkehr zum Optimum (VZO) oder intrauterine Insemination (IUI) erhalten haben mit einer passenden Kontrollgruppe gematcht.

Berechtigtes Interesse weckt die Frage zum Einsatz der IVF und ICSI bei Paaren mit diagnostizierter idiopathischer Sterilität, die definitionsgemäß unter anderem auch ein unauffälliges Spermogramm aufweisen.

Ausschlaggebend für die Entscheidung für die IVF war der Patientenwunsch nach detailliertem Aufklärungsgespräch und Indikationsstellung durch den Reproduktionsmediziner.

Zusätzlich war ein befürchtetes (erneutes) Fertilisierungsversagen bei der IVF ausschlaggebend für die Entscheidung zur Durchführung der ICSI als Therapie der Wahl.

Es sollte ermittelt werden, ob Patienten (-paare) mit idiopathischer Sterilität vergleichbar gut auf die Kinderwunschbehandlung ansprechen, wie jene mit definierter Sterilitätsursache. Dafür wurde ein therapieabhängiger Vergleich der Schwangerschafts- und Geburtenrate angestellt und das Outcome der Zyklen untersucht.

Zusätzlich sollten aus den anamnestisch gewonnenen Daten, wie z.B. Alter am Stichtag, Dauer des Kinderwunsches, BMI, Nikotinkonsum, Anzahl der Graviditäten, Parität, Kinder des Mannes aus anderer Partnerschaft, Marker ermittelt werden, bei denen die Studiengruppe mit

idiopathischer Sterilität von der Kontrollgruppe abweicht. Hierbei wurde die Kontrollgruppe unabhängig von der durchgeführten Therapieart zusammengestellt, sodass der Vergleich zwischen allen Paaren mit i.S. und sämtlichen Paaren, bei denen mindestens die Frau einen Sterilitätsfaktor aufwies, stattfand.

Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Embryonenqualität, -zahl und -scores erfolgten unter Aufteilung der Zyklen in die jeweilige Therapieart. So wurden beispielsweise die IVF der idiopathisch sterilen Paare mit den IVF der Kontrollgruppe verglichen; dasselbe galt jeweils für die Zyklen von ICSI und Kryo-ET.

Für die statistische Auswertung der Embryonenqualität wurde die Studienkohorte zunächst in 6 Untergruppen aufgeteilt. Getrennt wurde dabei nach Transfertag (2-3 oder 4-6) und Anzahl der pro Behandlungszyklus transferierten Embryonen (1-3).

Ausgewertet wurde im Anschluss die Verteilung der Häufigkeiten, mit der die einzelnen Embryonenbewertungsscores A-C innerhalb der beiden Studiengruppen vertreten waren

Als Einschlusskriterium für die Frauen in die Hauptgruppe diente die Diagnose der idiopathischen Sterilität nach unauffälliger sowohl klinischer als auch laborchemischer Abklärung durch den Behandler im Kinderwunschzentrum Wiesbaden (s. Kapitel 3.2). Befunde von Behandlern ex domo (z.B für den Nachweis der Tubendurchgängigkeit) wurden ebenfalls berücksichtigt:

Durch die klinisch-körperliche Untersuchung in Kombination mit der Sonografie wurden urogenitale Fehlbildungen ausgeschlossen, mittels Laboranalyse die Eizellreserve abgeschätzt und die ovarielle Funktion diagnostiziert.

Nach anamnestischem Ausschluss von Risikofaktoren für Eileitererkrankungen (Extrauteringraviditäten, Infektionen der Tuben, operative Eingriffe im Bauchraum, perforierte Darmerkrankung) fanden weiterführende Untersuchungen statt:

Die Abklärung der Durchgängigkeit der Tuben erfolgte bei 116 (21,72%) Patientinnen durch Laparoskopie alio loco.

Laparoskopie (LSK) und Hysteroskopie (HSK) in Kombination mit Chromopertubation wurde bei 128 (23,97%) Patientinnen durch den Behandler im Kinderwunschzentrum Wiesbaden durchgeführt. Hysterokontrastsonografie wurde bei 13 (2,43%) Patientinnen angewendet.

277 (51,87%) Patientinnen mit anamnestisch ausgeschlossenen Risikofaktoren für Tubenverschluss, bei denen keines der o.g. apparativen Diagnoseverfahren zum Einsatz kam, wiesen eine negative Chlamydienserologie auf, wodurch ein Rückschluss auf die Durchgängigkeit der Tuben gezogen werden konnte (Land et al., 2003).

Nachweis der Tubendurchgängigkeit erbracht durch:	Patientenzahl	Anteil [%]
Durch externe Behandler durchgeführte HSK oder LSK	116	21,73
HSK/LSK + Chromopertubation	128	23,97
Hysterokontrastsonografie	13	2,43
Negative Chlamydienserologie	277	51,87
Gesamt	534	100

Tabelle 3-1: Verteilung des Nachweises der Tubendurchgängigkeit der idiopathisch sterilen Patientinnen

Unbehandelte endokrine Erkrankungen (Hyper- bzw. Hypothyreose, Diabetes mellitus) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patientinnen mit behandelten endokrinen Erkrankungen wurden in die Studie mit aufgenommen. Bei der Anamnese gaben 66 (12,36%) idiopathisch sterile Patientinnen an, eine therapierte Schilddrüsenerkrankung zu haben, 11 (2,06%) Patientinnen waren gut eingestellte Diabetikerinnen. In der Kontrollgruppe belief sich die Zahl der Patientinnen mit therapiertes Schilddrüsenerkrankung auf 68 (9,38%), die der eingestellten Diabetikerinnen auf 12 (1,66%).

Ausschlusskriterien für die Studiengruppe mit i.S. waren sämtliche diagnostizierte gynäkologische Erkrankungen. Neben dem Verschluss einer oder beider Tuben galt dies unter anderem für eine auffällige Chromosomenanalyse, Ovarialinsuffizienz, Uterusmyome und Endometriose.

Erkrankung	Anzahl	Anteil am Gesamtkollektiv [%]
Hyper- / Hypothyreose	66	12,36
Diabetes mellitus (Typ I oder II)	11	2,06

Tabelle 3-2: Endokrine Erkrankungen der Frau in der Studiengruppe mit idiopathischer Sterilität

Erkrankung	Anzahl	Anteil am Gesamtkollektiv [%]
Hyper- / Hypothyreose	68	9,38
Diabetes mellitus (Typ I oder II)	12	1,66

Tabelle 3-3: Endokrine Erkrankungen der Frau in der Kontrollgruppe

Einschlusskriterien zur Aufnahme in die idiopathisch sterile Studiengruppe waren bei den Männern die Normozoospermie, definiert durch einen Total motile sperm count (TMSC) von mindestens $12,48 \cdot 10^6$ progressiv motilen (WHO A+B) Spermatozoen im Spermiogramm, und eine unauffällige klinisch-körperliche sowie laborchemische Untersuchung.

Für die Kontrollgruppe wurden Patienten (-paare) ausgewählt, bei denen mindestens die Frau einen Sterilitätsfaktor (Endometriose, Tubenverschluss, Ovarialinsuffizienz (Typ I bzw. hypogonadotroper Hypogonadismus ausgeschlossen) etc.) aufwies und optional der Mann eine reduzierte Spermienqualität.

Insgesamt wurde ein Tubenfaktor bei 402 (55,4%) Patientinnen diagnostiziert. 240 (33,1%) Patientinnen wiesen Endometrioseherde auf. Die Ovarialinsuffizienz des Typs II (PCOS) wurde bei 82 (11,3%) Frauen in der Kontrollgruppe festgestellt. Eine Patientin (0,1%) besaß einen Uterus myomatosus.

Sterilitätsfaktor	Häufigkeit	Prozent
Tubenpathologie	402	55,4
Endometriose	240	33,1
Ovarialinsuffizienz Typ II	82	11,3
Uterus myomatosus	1	0,1
Gesamt	725	100

Tabelle 3-4: Verteilung der Sterilitätsfaktoren der Frauen in der Kontrollgruppe

Bei 73 (10,07%) Patienten der Kontrollgruppe wurde eine Einschränkung der Spermienqualität in Form eines TMSC stets unter $12,48 \cdot 10^6$ im Nativejakulat festgestellt.

3.2 Diagnostik

Die Diagnostik im Kinderwunschzentrum Wiesbaden erfolgte gemäß der AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ (Toth, 2019). Sie umfasste neben der Anamnese und klinischen Untersuchung beider Partner auch die Labordiagnostik.

3.2.1 Anamnese

Das anamnestische Procedere ist bei Mann und Frau grundsätzlich ähnlich aufgebaut. Ziel ist die lückenlose Erfassung der Krankengeschichte, um eine verlässliche und präzise Diagnostik zu gewährleisten. Dabei sollen sämtliche Lebensbereiche der Patienten erfasst und der Gesundheitsstatus sowie die Sterilitätsfaktoren ermittelt werden:

Allem voran geht die allgemeine Anamnese. Sie erfasst sämtliche akute und chronische Erkrankungen, die für Unfruchtbarkeit und die spätere reproduktionsmedizinische Behandlung relevant sind. Hierzu zählen systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen, aber auch psychiatrische und psychosomatische Erkrankungen. Zusätzlich dazu werden vergangene Operationen und Traumata erfasst. Kinderkrankheiten wie z.B. Mumps sind besonders für die andrologische Anamnese von großer Bedeutung.

Krankheitsbedingt eingenommene Medikamente werden bei der Medikamentenanamnese betrachtet.

Bei der speziellen Anamnese stehen gynäkologische und andrologische Erkrankungen besonders im Fokus. Neben durchgeführten Operationen und Traumata im Bereich des Reproduktionstraktes werden Harnwegsinfektionen, und bei der Frau Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* abgeklärt.

Durch die Sexualanamnese werden Informationen zur Partnerschaft gewonnen. Neben dem Zeitraum der Partnerschaft und der Dauer des Kinderwunsches müssen besonders Frequenz und Zeitpunkt des Geschlechtsverkehrs ermittelt werden, da diese einen Schlüsselfaktor zur Beurteilung der Fruchtbarkeitsstörung darstellen. Das Vorhandensein eigener Kinder und die Anzahl stattgehabter Schwangerschaften, Fehlgeburten und Aborte werden registriert.

Im Rahmen der Familienanamnese werden Angaben zu Erbkrankheiten, einer eventuell familiär gehäuft auftretenden Kinderlosigkeit sowie die Karzinomanamnese erhoben.

Durch die Genussmittelanamnese werden Gewohnheiten zu Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum dokumentiert.

Unter der Arbeitsplatz- und Sozialanamnese werden chemische und physikalische Umwelteinflüsse sowie stressauslösende Faktoren für Fruchtbarkeitsstörungen gesammelt. Zu den chemischen Umwelteinflüssen zählen beispielsweise der (berufsbedingte) Kontakt zu Schwermetallen oder Pestiziden, zu den physikalischen die Wärme-, Lärm- und Strahlenexposition. Stressbelastungen aufgrund eines gestörten Tag-Nacht-Rhythmus sind ebenfalls zu erfassen.

3.2.2 Klinische Untersuchung und apparative Diagnostik

3.2.2.1 *Klinische Untersuchung und apparative Diagnostik bei der Frau*

Die klinische Untersuchung der Frau besteht aus der generellen körperlichen Untersuchung sowie der gynäkologischen Untersuchung von Vagina, Cervix und Uterus.

Goldstandard der Diagnostik ist aktuell die Laparoskopie in Kombination mit der Hysteroskopie.

Im Rahmen der laparoskopischen Behandlung wird häufig eine Chromopertubation durchgeführt, um die Durchgängigkeit der Eileiter zu überprüfen. Hierbei wird eine blaue Farbstofflösung (bestehend aus Methylenblau und Indigokarmin) in den Uterus eingebracht, welche dann über die Eileiter in die Bauchhöhle fließt und dort während der Bauchspiegelung sichtbar wird, sofern kein Passagehindernis vorliegt. Darüber hinaus wird der laparoskopische Zugang häufig zur Diagnostik und Therapie der Endometriose gewählt.

Die Hysteroskopie ist ein endoskopisches Untersuchungsverfahren zur Betrachtung und Beurteilung des Cavum uteri. Über den transvaginalen Zugang können Veränderungen des Endometriums diagnostiziert werden. Zudem ist es möglich, Uteruspolypen unter endoskopischer Sicht chirurgisch zu entfernen.

Laparoskopie und Hysteroskopie sind die präzisesten Methoden zur Untersuchung der Organe. Ihr Vorteil besteht, neben der hohen Präzision, in der Möglichkeit, Diagnostik und Therapie einzeitig durchzuführen. Nachteilig ist, dass es sich um invasive Behandlungstechniken mit dem Risiko des Auftretens von Komplikationen (Perforation der Organwand, Infektion durch Keimverschleppung) handelt.

Zusätzlich dazu ist die kaum invasive (Hystero-Kontrast-)Sonografie (Degenhardt et al., 1995) ein geeignetes Diagnoseinstrument zum Aufdecken eventuell vorhandener Fruchtbarkeitseinschränkender Faktoren wie Tubenverschluss, Ovarialzysten, Endometriose sowie Uterus- und Zervixpolypen. Als Nachteil der Bildgebung mittels Ultraschalls ist eine durch Luft einschüsse und Organüberlagerungen bedingte Artefaktbildung zu nennen, die die diagnostische Aussagekraft der Sonografie herabsetzen kann.

3.2.2.2 *Klinische Untersuchung und apparative Diagnostik beim Mann*

Beim Mann umfasst die klinische Untersuchung neben der allgemeinen körperlichen Untersuchung die apparative Diagnostik mittels Sonografie, wenn sich aus der Anamnese Hinweise auf Erkrankungen der Hoden ergeben.

Die allgemeine körperliche Untersuchung legt ein besonderes Augenmerk auf den Körperbau sowie die Verteilung und das Muster der Körperbehaarung. Beispielsweise sind verringerte Körperbehaarung oder ein weiblich anmutendes Behaarungsmuster als Hinweise auf einen Hormonmangel zu werten und macht eine weitere Abklärung erforderlich.

Zusätzlich dazu werden Penis, Testes und Skrotum auf Pathologien untersucht. Durch rechts- und linksseitige Palpation des Plexus pampiniformis können Varikozelen entdeckt und deren Diagnose durch den sonographischen Befund gesichert werden.

3.2.3 Labordiagnostik

3.2.3.1 Labordiagnostik bei der Frau

Wie in der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung vorgeschlagen, werden bei der Frau die Serumkonzentrationen von LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, Dehydroepiandrosteron (DHEAS), Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG), Östradiol und AMH, sowie der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) bestimmt (Toth et al., 2019).

Zur Abklärung des Tubenfaktors werden die Patientinnen auf eine akut bestehende oder bereits vergangene Infektion mit *Chlamydia trachomatis* blutserologisch getestet.

Konzentration des Anti-Müller-Hormons im Serum der Patientin

Der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Eizellreserve der Frau ist die Konzentration des Anti-Müller-Hormons (AMH) im Serum der Patientin.

Es wird ab der Pubertät in den Primär- und Sekundärfollikeln synthetisiert, setzt die Empfindlichkeit der Granulosazellen der Primordialfollikel in den Ovarien gegenüber FSH herab und bewirkt dadurch die Hemmung der Follikelrekrutierung (Pellatt et al., 2011; Peñarrubia et al., 2005).

Die Konzentration des AMH nimmt mit zunehmendem Alter zwar ab, ist aber kein zuverlässiger Marker für das biologische, sondern eher für das ovarielle Alter der Frau. So ist ein niedriger AMH-Wert ein Hinweis für eine aufgebrauchte Eizellreserve.

Die Ermittlung des Hormonspiegels dient primär der Abschätzung der Eizellreserve und darf keinesfalls als Parameter zur Voraussage des Outcomes oder der absoluten Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft verstanden werden (Gomez et al., 2016; Seckin et al., 2019).

Allerdings kann auch unter Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva, besonders über einen längeren Zeitraum, die Serumkonzentration des Hormons medikamentös induziert abnehmen und seine diagnostische Aussagekraft herabgesetzt sein (Kallio et al., 2013).

Zudem kann der AMH-Wert zur Kalkulation der zur Stimulation benötigten Hormondosis herangezogen werden und eine Abschätzung des individuellen Risikos für das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) ermöglichen, welches mit steigender Dosis zunimmt (Naworoth et al., 2014).

Ab einer Konzentration von unter 1 ng/ml bei Frauen unter 34 Jahren ist von einer eingeschränkten Eizellreserve auszugehen und mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft zu rechnen (Elgindy et al., 2008; Hazout et al., 2004). Bei Patientinnen kurz vor der Menopause ist dieser Wert hingegen physiologisch.

Hormonwerte unter 0,4 ng/ml sind als ein Marker für eine stark eingeschränkte Fertilität anzusehen. (La Marca 2006)

Bei Patientinnen mit Verdacht auf das PCOS sind Hormonwerte von 8,16 ng/ml und mehr messbar (Yue et al., 2018).

Generell ist die Konzentration des AMH von 1-8 ng/ml als Hinweis auf eine ausreichende ovarielle Reserve zu werten, wobei das Alter der Patientin stets in die Beurteilung mit einbezogen werden muss.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden folgende Referenzwerte zur Beurteilung des AMH-Spiegels herangezogen:

AMH-Hormonwert [ng/ml]	
1-8	Normbereich
<1	Eingeschränkte Eizellreserve
<0,4	Stark eingeschränkte Eizellreserve
8 <	Hinweis auf ein PCOS

Tabelle 3-5: Auflistung der AMH-Referenzwerte

3.2.3.2 Labordiagnostik beim Mann

Im Rahmen der Labordiagnostik beim Mann werden die Hormonwerte für FSH und Testosteron im Patientenserum bestimmt, um Hinweise für einen Hypogonadismus zu erhalten. Zusätzlich dazu erfolgt die Ejakulatanalyse nach den Kriterien der WHO (Kapitel 3.1.4). Patienten mit einem physiologischen FSH- und Testosteronspiegel sowie einem referenzwertigen Spermogramm wurden in die Studiengruppe mit idiopathischer Sterilität aufgenommen.

Ejakulataufbereitung und -analyse

Ejakulataufbereitung

Vor den reproduktionsmedizinischen Behandlungen Insemination, IVF und ICSI wird der Samen des Mannes im Kinderwunschzentrum Wiesbaden durch die sogenannte Swim-up-Methode aufbereitet: Hierbei wird das Ejakulat mit 1500 Umdrehungen pro Minute für drei Minuten zentrifugiert, um die Spermien von der Samenflüssigkeit zu trennen. Letztere wird mit einer Pipette abgesaugt und die Probe wiederum mit einem sterilen Kulturmedium aufgefüllt. Im Anschluss erhalten die Spermien 45 Minuten Zeit, aus dem am Gefäßboden durch Zentrifugation entstandenen Pellet in die frische Nährlösung zu schwimmen. Dadurch ist es möglich, eine höhere Konzentration an beweglichen Spermien zu erzielen. Die im Kulturmedium schwimmenden Spermatozoen werden nun erneut dekantiert und können im Anschluss für die jeweilige Therapie genutzt werden. Die Aufbereitung des Ejakulats erhöht die Chance auf eine Schwangerschaft (Hammadeh et al., 2005).

Ejakulatanalyse

Die Ejakulatanalyse ist eine wichtige Methode zur Diagnose bzw. Kategorisierung einer Subfertilität (Weidner et al., 2006). Um die Analyse der Spermien und des Ejakulats standardisiert durchführen und beurteilen zu können, hat die WHO ein Handbuch (aktueller Stand 2012) erarbeitet, in dem die benötigten Materialien und das Vorgehen zum Erstellen eines Spermogramms, sowie die wichtigsten Parameter zur Beurteilung zusammengefasst sind. Als Referenz-Grenzwerte wurden die unteren 5%-Perzentile für die retrospektiv

ermittelten Parameter (s. Tab. 3-1) der Ejakulatproben fertiler Männer festgelegt. Als fertil gelten in diesem Kontext jene Männer, deren Partnerinnen innerhalb von 12 Monaten nach Absetzen einer Kontrazeption schwanger wurden.

Nach dem Vorschlag der WHO weist das Ejakulat des Mannes unter physiologischen Bedingungen ein Volumen von mindestens 1,5 ml auf. Die Gesamtspermienzahl beträgt mindestens $39 \cdot 10^6$ bei einer Konzentration von $15 \cdot 10^6$ pro ml. Insgesamt 40% der Spermien sind motil, wobei nicht in progressiv und nicht-progressiv unterschieden wird. Progressive Motilität soll bei mindestens 32% der Spermatozoen nachweisbar sein. Zudem beträgt der Anteil lebender Spermatozoen im physiologischen Ejakulat 58%. Mindestens 4% weisen eine normale Form auf.

Parameter [Einheit]	Unterer Grenzwert
Volumen der Samenflüssigkeit [ml]	1,5 (1,4-1,7)
Gesamtspermienzahl [10^6 pro Ejakulat]	39 (33-46)
Spermienkonzentration [10^6 pro ml]	15 (12-16)
Gesamtmotilität [progressiv und nichtprogressiv, %]	40 (38-42)
Progressive Motilität [%]	32 (31-34)
Vitalität [Lebende Spermatozoen, %]	58 (55-63)
Spermienmorphologie [normale Formen, %]	4 (3,0-4,0)

Tabelle 3-6: Zusammenfassung der SpermioGrammparameter, übernommen aus dem aktuellen WHO-Laborhandbuch (2012) zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates (S.191)

Für die Abweichung der Parameter von den Referenzwerten wurde eine Nomenklatur vorgeschlagen. Das Suffix „-spermie“ bezieht sich hierbei auf das Ejakulat, das Suffix „-zoospermie“ auf die Spermatozoen:

Aspermie beschreibt den Umstand, dass keine Samenflüssigkeit vorliegt, wohingegen bei einer Azoospermie keine Spermatozoen im Ejakulat nachgewiesen werden können. Davon abzugrenzen ist die Kryptospermie. Hierbei sind keine Spermatozoen im Nativejakulat nachweisbar, nach Zentrifugation und erfolgter Pelletbildung jedoch schon.

Die Normozoospermie liegt vor, wenn sämtliche Parameter mindestens referenzwertig sind oder darüber liegen.

Die unter den Referenzwert verringerte Spermienanzahl wird als Oligozoospermie bezeichnet. Ein reduzierter Anteil an progressiv motilen Spermien erhält die Diagnose der Asthenozoospermie. Davon abzugrenzen ist die Nekrozoospermie, bei der der Großteil der Spermatozoen avital ist und bei nur einem geringen Prozentsatz eine generelle Motilität nachgewiesen werden kann.

Die Teratozoospermie liegt vor, wenn nur unter 4% der Spermatozoen eine physiologische Form aufweisen.

Kombinationen aus Oligo- Astheno- und Teratozoospermie sind möglich.

Erythrozytennachweis im Ejakulat wird als Hämatospermie, das Vorliegen von Leukozyten als Leukospermie bezeichnet.

Aspermie	Keine Samenflüssigkeit (keine oder retrograde Ejakulation)
Asthenozoospermie	Prozentanteil der progressiv-motilen Spermien unterhalb des unteren Referenzwertes
Asthenoteratozoospermie	Prozentanteile von sowohl progressiv-motilen Spermien und morphologisch normalen Spermatozoen unterhalb der unteren Referenzwerte
Azoospermie	keine Spermatozoen im Ejakulat (zu verstehen als die Grenze der Quantifizierung für die jeweilige Bestimmungsmethode)
Kryptozoospermie	keine Spermatozoen im Ejakulat, jedoch im zentrifugierten Pellet nachweisbar
Hämospermie/Hämatospermie	Nachweis von Erythrozyten im Ejakulat
Leukospermie/Leukozytospermie/Pyospermie	Nachweis von Leukozyten im Ejakulat
Nekrozoospermie	geringer Prozentsatz von lebenden und gleichzeitig hoher Prozentsatz von immotilen Spermatozoen im Ejakulat
Normozoospermie	Gesamtzahl von Spermatozoen im Ejakulat sowie Prozentanteil von progressiv-motilen (PR) und morphologisch normalen Spermatozoen, gleich oder über des jeweiligen unteren Referenzwertes
Oligoasthenozoospermie	Gesamtzahl und Prozentanteil von progressiv-motilen Spermatozoen unterhalb des unteren Referenzwertes
Oligoasthenoteratozoospermie	Gesamtzahl und Prozentanteile von sowohl progressiv-motilen als auch morphologisch normalen Spermatozoen unterhalb des jeweiligen unteren Referenzwertes
Oligoteratozoospermie	Gesamtzahl und Prozentanteil der morphologisch normalen Spermatozoen unterhalb des jeweiligen unteren Referenzwertes
Oligozoospermie	Gesamtzahl der Spermatozoen unterhalb des unteren Referenzwertes
Teratozoospermie	Prozentanteil der morphologisch normalen Spermatozoen unterhalb des unteren Referenzwertes

Tabelle 3-7: Auflistung der möglichen Spermioagrammbefunde in Abhängigkeit von der Abweichung der betroffenen Parameter (Quelle: WHO-Laborhandbuch (2012) zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates, S. 192)

Gemäß der Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss vom 16. März 2017 wurden folgende Parameter zur Indikationsstellung für die Durchführung der ICSI anstatt der IVF herangezogen (*Gemeinsamer Bundesausschuss, 2017*):

Demnach ist die Untersuchung des Mannes durch einen Arzt mit der Zusatzbezeichnung „Androloge“ noch vor der Indikationsstellung obligat.

Zusätzlich muss die schwere männliche Fertilitätsstörung durch zwei auf Grundlage des WHO-Laborhandbuches erstellter Spermioagramme dokumentiert sein.

Grenzwerte wurden sowohl für das native als auch das mittels Swim-up-Verfahren aufbereitete Ejakulat vorgegeben (s. Tab. 3-3) (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2002):

Im Nativejakulat muss die Gesamtkonzentration unter 10, nach Swim-up bei unter 5 Millionen Spermien pro Milliliter liegen. Die Gesamtmotilität darf nicht über 30% (nativ), bzw. 50% (Swim-up) betragen.

Nicht mehr als 25% der Spermien im Nativsperma und höchstens 40% nach Aufbereitung sollen eine schnelle progressive Motilität (WHO A) aufweisen.

Zusätzlich dürfen bei beiden Befunden höchstens 20% der Spermatozoen eine Normalform aufweisen.

Sollten die o.g. Bedingungen nur teilweise zutreffen, so ist die Progressivmotilität ausschlaggebend für die Indikationsstellung: Liegt diese im Nativejakulat unter 15% oder unter 30% im Swim-up-Test ist die ICSI angezeigt.

Parameter	Grenzwert im Nativejakulat	Grenzwert nach Swim-up
Konzentration (Mio./ml)	<10	<5
Gesamtmotilität (%)	<30	<50
Progressivmotilität (WHO A in %)	<25	<40
Normalformen (%)	<20	<20

Tabelle 3-8: Auflistung der von der Kassenärztlichen Vereinigung festgelegten Spermioqrammparameter zur Indikationsstellung der ICSI

Sämtliche Spermioqrammbefunde mit Ausnahme der nachgewiesenen Azoospermie erlauben keine sichere dichotome Fertilitätsprognose (Köhn & Haidl, 2006) und dienen daher lediglich einer Orientierung.

So können auch Männer, deren Spermioqrammwerte nicht im Referenzbereich liegen, auf natürlichem Wege Vater werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass ein normales Spermioqramm eine Unfruchtbarkeit nicht vollends ausschließt oder die Fruchtbarkeit sicher garantiert.

In den letzten Jahren wurde ein Diagnoseinstrument entwickelt, welches entkoppelt von den von der WHO vorgeschlagenen Referenzwerten eine Beurteilung des Spermioqramms erlaubt, ohne einzelne Parameter übermäßig zu gewichten (Hamilton et al., 2015):

Der Total motile sperm count (TMSC) ist ein Maß für die Anzahl der im Ejakulat enthaltenen motilen Spermien. Durch ihn können sowohl die Spermienkonzentration und -zahl als auch die Progressivmotilität der Spermien kombiniert in einem einzigen Faktor abgebildet werden. Defizite hinsichtlich eines Parameters oder mehrerer vermögen sich untereinander auszugleichen. So kann beispielsweise eine geringe Spermienkonzentration mit einem größeren Ejakulatvolumen kompensiert werden, oder die geringere prozentuale Motilität mit einer höheren Spermienkonzentration und -anzahl.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein Total motile sperm count (TMSC) von 12,48 Millionen Spermien als Mindestanforderung für die Zugehörigkeit zur Studiengruppe mit

idiopathischer Sterilität gewählt. Dieser Wert setzt sich aus den von der WHO vorgeschlagenen Referenzwerten für die Gesamtzahl (39 Mio Spermien im Nativejakulat) und für die Progressivmotilität (WHO A+B, 32%) zusammen und erlaubt die Nivellierung etwaiger Defizite der o.g. Faktoren durch andere SpermioGrammparameter.

3.3 Methoden der assistierten Reproduktion

Im Kinderwunschzentrum Wiesbaden werden folgende Therapien durchgeführt: Der Verkehr zum Optimum (VZO), die intrauterine Insemination (IUI), die In-Vitro-Fertilisation (IVF), die intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und der Kryo-Embryonentransfer (Kryo ET).

Zyklusmonitoring / Verkehr zum Optimum (VZO)

Indikation für das Zyklusmonitoring bzw. den Verkehr zum Optimum ist die idiopathische Sterilität. Voraussetzung für den Erfolg des VZO ist die Durchgängigkeit der Tuben sowie ein ausreichend aufgebautes Endometrium bei physiologisch ablaufendem Zyklus in Kombination mit einem physiologischen SpermioGramm.

Spontanzyklus

Patientinnen mit regelmäßiger Ovulation werden am 11. -13. Zyklustag durch den Reproduktionsmediziner sonographisch untersucht. Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem ausreichenden Aufbau des Endometriums und dem Vorliegen eines reifen dominanten Follikels. Für die Höhe des Endometriums werden ca. 5-7 mm, für die Größe des dominanten Follikels etwa 18-20 mm angestrebt.

Zusätzlich werden in den ersten Tagen des Zyklus die Hormonkonzentrationen von Estradiol und LH, die von Progesteron erst ab dem zehnten Zyklustag bestimmt. Zeigen die Hormonspiegel einen zeitnahen Eisprung an, wird das Paar dazu angehalten, zwei- bis dreimalig im Abstand von jeweils acht Stunden Geschlechtsverkehr zu haben, um das fertile Zeitfenster optimal zu nutzen.

Optional besteht die Möglichkeit der intravaginalen Progesterongabe in Dosierung von ca. 400 mg bis zum Zeitpunkt des Schwangerschaftstests, um den Progesteronspiegel zu unterstützen.

Anovulatorischer Zyklus

Abzugrenzen von den spontanen Zyklen mit physiologischer Ovulation sind die anovulatorischen Zyklen. Sie treten besonders bei Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz des Typs I, II, aber auch Typ IV auf. Hierbei ist eine Hormonstimulation und/oder die künstliche Auslösung des Eisprungs nötig.

Am siebten bis achten Zyklustag erfolgt das erste Monitoring: Hierbei werden die Serumkonzentrationen von Estradiol und LH bestimmt. Durch die Bildgebung mittels Ultraschalls wird die Größe des Leitfollikels und die Höhe des Endometriums gemessen. Wenige Tage später, beim zweiten Monitoring zwischen dem 11. bis 13. Zyklustag, wird neben

Estradiol und LH zusätzlich der Progesteronspiegel gemessen. Besitzt der dominante Follikel nun eine Größe von 18-20 mm und das Endometrium eine Höhe von etwa 5-7 mm, wird der Eisprung künstlich ausgelöst. Verwendet wird dafür im Kinderwunschzentrum Wiesbaden rekombinantes hCG.

Im Anschluss wird auch hier das Paar dazu angehalten, zwei- bis dreimalig im Abstand von jeweils acht Stunden Geschlechtsverkehr zu haben, um die beginnende fruchtbare Zeit bestmöglich zu nutzen. Optional besteht ebenfalls die Möglichkeit der intravaginalen Progesterongabe in Dosierung von ca. 400 mg bis zum Zeitpunkt des Schwangerschaftstests.

3.3.1 *Intrauterine Insemination (IUI)*

Indikation für die intrauterine Insemination ist die idiopathische Sterilität sowie die leichte männliche Subfertilität (Ainsworth et al., 2020).

Die Durchgängigkeit der Tuben ist auch hier Grundvoraussetzung für den Erfolg der IUI.

Das Procedere der intrauterinen Insemination ähnelt jenem des VZO. Durch ein Zyklusmonitoring werden die fruchtbaren Tage mit der größten Wahrscheinlichkeit auf Therapieerfolg bestimmt, bzw. der Eisprung bei anovulatorischen Patientinnen durch hCG-Applikation kontrolliert ausgelöst.

Im Gegensatz zum VZO findet jedoch kein Geschlechtsverkehr statt. Stattdessen gibt der Mann etwa 30 Stunden nach Induktion der Ovulation eine Samenprobe ab, die mittels Swim-up-Verfahren (s. Ejakulataufbereitung) bearbeitet und gereinigt wird.

Nach ca. 32 Stunden nach Ovulationsinduktion wird die Patientin inseminiert. Dabei werden 0,2-0,5 ml der mit besonders motilen Spermien angereicherten Nährlösung über einen speziellen sterilen Katheter in das Cavum der Gebärmutter eingebracht (Zech J, 2007).

Auch bei der Inseminationsbehandlung besteht die optionale Möglichkeit der Progesteronsubstitution während der Lutealphase. Profitieren können hiervon Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz des Typs I und II, Zwischenblutungen in der zweiten Zyklushälfte oder jene mit bereits mehreren Aborten in vorherigen Zyklen.

3.3.2 *In-Vitro-Fertilisation (IVF)*

Indikation der In-Vitro-Fertilisation ist der Tubenverschluss bei der Frau sowie eine männliche Subfertilität.

Dem eigentlichen Procedere geht eine hormonelle Stimulation voraus. Am häufigsten läuft die Stimulation im Kinderwunschzentrum Wiesbaden nach dem Antagonisten-Protokoll ab. Ziel ist das Heranreifen mehrerer befruchtungsfähiger Eizellen, um die Wahrscheinlichkeit der Schwangerschaft nach Embryotransfer zu erhöhen. Die Überprüfung von Anzahl und Größe der Follikel erfolgt unter sonografischer Kontrolle.

Mit einer feinen Hohlnadel werden unter vaginaler Ultraschallkontrolle die Follikel punktiert und ihr flüssigkeitsgefüllter Inhalt mitsamt den Eizellen durch einen leichten Unterdruck abgesaugt und in sterilen Gefäßen aufgefangen. Das auf diesem Weg gewonnene Material und die darin enthaltenen Eizellen werden im Labor unter dem Mikroskop gereinigt und in ein Nährmedium gegeben. Um für die Eizelle möglichst natürliche Bedingungen zu simulieren, folgt eine mehrstündige Nachreifung im Brutkasten bei 37°C.

Das aufbereitete und auf einem besonders hohen Anteil progressiv motiler Spermien angereicherte Ejakulat wird im Anschluss zu der nachgereiften Eizelle hinzugefügt und Spermien und Eizelle für mehrere Tage im Brutkasten bei abermals 37°C inkubiert.

Binnen 24 Stunden Inkubationszeit erreichen die befruchteten Eizellen das Vorkernstadium. Nach Ablauf der gewünschten Kulturdauer von 2-6 Tagen erfolgt im Anschluss der Embryotransfer. Über einen weichen Katheter werden zwei bis drei Embryonen in die Gebärmutterhöhle eingebracht, welche sich in den folgenden Tagen in die Gebärmutterschleimhaut einnisten.

Etwa zwei Wochen nach dem Transfer zeigt ein Schwangerschaftstest, ob der Eingriff erfolgreich war.

Die IVF-Behandlung muss in Deutschland nach gesetzlich festgelegten Rahmenbedingungen ablaufen: So müssen die Partner miteinander verheiratet sein, es dürfen lediglich Eizellen und Spermien der Ehepartner verwendet werden. Zusätzlich dazu müssen beide Partner immun gegen Röteln und negativ auf HIV und Hepatitis getestet sein. Der Eingriff selbst darf nur durch einen ermächtigten Arzt oder unter dessen Aufsicht nach attestierter Erfolgsaussicht und nur nach ausreichender Aufklärung über medizinische, psychische und soziale Aspekte durchgeführt werden. (Sozialgesetzbuch V, 1988).

Ist die männliche Fruchtbarkeitseinschränkung aufgrund zu geringer Spermienzahlen oder unzureichender Spermienqualität zu ausgeprägt, stößt die IVF an ihre Grenzen. In diesem Fall sollte eine ICSI durchgeführt werden.

3.3.3 Kryozyklus (Auftauzyklus)

Sind nach einer IVF-Behandlung noch weitere (befruchtete) Eizellen bzw. Embryonen vorhanden, können diese auch über einen längeren Zeitraum ohne Qualitätseinbußen aufbewahrt werden.

Dies geschieht in einem strohalmförmigen Behältnis (Straw), welches durch die Lagerung in flüssigem Stickstoff auf -196 °C heruntergekühlt wird. Vor dem Herabkühlen wird die intrazelluläre Flüssigkeit aus den Zellen ausgeleitet und durch eine spezielle Flüssigkeit, die die Bildung von schädlichen Eiskristallen verhindern soll, ersetzt.

Zu einem späteren Zeitpunkt, sofern keine Schwangerschaft eingetreten ist oder eine weitere gewünscht wird, kann das Paar auf die Reserve zurückgreifen. Hierbei ist keine weitere invasive Eizellgewinnung vonnöten. Zur Vorbereitung des Transfers kommt falls erforderlich eine milde hormonelle Stimulation zum Einsatz. Ähnlich dem Therapieablauf von VZO und IUI wird der Eisprung nach einer ca. fünftägigen ovariellen Stimulation durch hCG-Applikation

ausgelöst. Abhängig vom Entwicklungsstadium der eingefrorenen Embryonen findet der Transfer zu verschiedenen Zeitpunkten statt: So werden Blastozysten sieben Tag nach Ovulationsinduktion transferiert, handelt es sich jedoch um Embryonen im Mehrzellstadium mit einer Kulturdauer von 2-3 Tagen erfolgt der Transfer bereits nach fünf Tagen.

3.3.4 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Die Intracytoplasmatische Spermieninjektion wird bei unzureichender Spermienqualität und -anzahl, nach erfolgloser IVF (Kastrop et al., 1999), und bei Krebspatienten nach erfolgter Chemo- oder Radiotherapie (Horne et al., 2001) eingesetzt.

Das vorbereitende Procedere ähnelt jenem der IVF und umfasst neben der Stimulation der Ovarien die Punktion der Follikel zur Gewinnung mehrerer Eizellen. Der wesentliche Unterschied liegt im Ablauf des Befruchtungsprozesses:

Während bei der IVF eine große Zahl motiler Spermien zu der Eizelle in die Reagenzkammer hinzugegeben werden und aus eigenem Antrieb die Befruchtung erreichen, wird für die ICSI ein einzelnes gesundes und idealerweise motiles Spermium durch den Labortechniker ausgewählt und durch Pressen der Geißel gegen den Pipettenboden mechanisch immobilisiert.

Die Eizelle wird seitlich durch eine Haltepipette fixiert, sodass sich die Polkörperchen, die nicht verletzt werden dürfen, auf 6- oder 12-Uhr-Position zu ihr befinden. Kontralateral zur Haltepipette erfolgt der Einstich mit der Transfernadel. Vor Injektion des immobilisierten Spermiums wird durch die Aspiration einer kleinen Menge des Zytoplasmas der Eizelle sichergestellt, dass die sehr elastische Membran tatsächlich perforiert wurde. Anschließend werden sowohl das aspirierte Zytoplasma als auch das Spermium injiziert und die Injektionskapillare umgehend entfernt.

Die auf diese Weise befruchteten Eizellen werden im weiteren Verlauf ebenfalls in einer Nährlösung untergebracht in einem Brutschrank bei 37°C für mehrere Tage inkubiert. Analog zur IVF werden über einen weichen Katheter nach ausreichender Inkubationszeit zwei bis drei Embryonen in die Gebärmutterhöhle eingebracht, welche sich in den folgenden Tagen in die Gebärmutter schleimhaut einnisten.

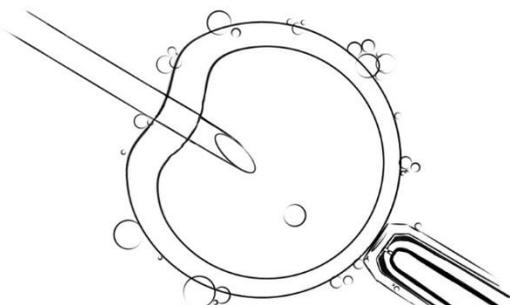


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der ICSI: Unter dem Mikroskop wird die Eizelle mit einer Saugkanüle (rechts in der Abb.) fixiert. Im Anschluss wird ein einzelnes zuvor ausgewähltes Spermium durch eine Stechkanüle (links in der Abb.) unmittelbar in das Zytoplasma der Eizelle injiziert.

3.4 Hormonstimulation und Stimulationsprotokolle der ART-Behandlungen:

Eine hormonelle Stimulation des weiblichen Zyklus kann aus verschiedensten Gründen angezeigt sein und unterschiedliche Ziele haben. Läuft der Zyklus der Frau nur unregelmäßig ab oder findet kein Eisprung statt, kann eine Hormonstimulation durchgeführt werden. Dabei werden die fehlenden bzw. in zu geringem Maße vorhandenen Hormone durch orale Einnahme oder Injektion verabreicht, um den Mangel auszugleichen und das Follikelwachstum anzuregen. Zum Einsatz kam hierfür rekombinantes FSH. Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz des Typs I (hypogonadotroper Hypogonadismus) sind nur schwer stimulierbar und wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen.

Verkehr zum Optimum (VZO) und intrauterine Insemination (IUI)

Findet der Eisprung regelmäßig statt, wird keine Hormonstimulation benötigt. Ist der Zyklus jedoch anovulatorisch, wie es bei Patientinnen mit einer Ovarialinsuffizienz des Typs I oder II auftritt, ist eine Hormonstimulation bei VZO und IUI angezeigt. Primäres Ziel ist das Erreichen der Monoovulation, also das Heranreifen eines einzelnen Follikels und der Eisprung einer einzigen Eizelle.

Abhängig davon, ob bei ausreichender ovarieller Reserve ein PCOS vorliegt, beträgt die Dosis der täglichen FSH-Zufuhr bei VZO und IUI je nach Bedarf zwischen 25 und 50 IU FSH (rekombinant). Liegt ein PCOS vor, ist die geringere Dosis zu wählen.

Neben der Hormonsubstitution hat sich die Verabreichung weiterer nicht-hormoneller Präparate zum Anregen des Follikelwachstums etabliert:

Clomifen ist ein in der gynäkologischen Praxis häufig eingesetztes Medikament zur ovariellen Stimulation. Der Wirkmechanismus besteht in der selektiven Östrogenrezeptormodulation unter anderem auf Ebene der Hypophyse. Durch ein zentral reduziertes Ansprechen auf Östrogene wird die Ausschüttung der Gonadotropine reflektorisch erhöht, wodurch das Follikelwachstum in den Ovarien stimuliert wird. Nachteilig ist, dass sich die antiöstrogene Wirkung auch auf die Rezeptoren der Zellen des Endometriums erstreckt und die verminderte Proliferation des Stratum functionale bewirken kann.

Die übliche tägliche Standarddosierung beträgt 50 mg, welche nach einem erfolglosen Zyklus auf 100 bzw. 150 mg gesteigert werden kann. Begonnen wird mit der Einnahme am zweiten bis fünften Zyklustag über einen Zeitraum von fünf Tagen. Essenziell ist ein sonographisches Monitoring ungefähr zum zehnten Zyklustag um das Wachstum der Follikel kontrollieren und die Ovulation bei Bedarf durch hCG-Applikation auslösen zu können.

Ein weiteres häufig eingesetztes Medikament ist Letrozol, ein nicht-steroidaler Aromataseinhibitor der dritten Generation. Seine Wirkung beruht auf der kompetitiven Hemmung des Aromatase-Enzymsystems und der daraus resultierenden reduzierten Produktion von Östrogenen. Ursprünglich zur Behandlung von Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen entwickelt und zugelassen, wird es nach eingehender Patientenaufklärung zum Off-label-use in der Reproduktionsmedizin genutzt.

Die therapeutische Wirkung ist mit der des Clomifen zu vergleichen: der antiöstrogene Effekt bewirkt eine gesteigerte Sezernierung von FSH und dadurch ein vermehrtes Follikelwachstum. Die Einnahme beginnt ebenfalls am fünften Zyklustag über einen Zeitraum von fünf Tagen und endet mit der iatrogenen hCG-vermittelten Eisprungauslösung.

In-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Ziel der Stimulation vor IVF und ICSI ist das Heranreifen mehrerer Follikel zur Gewinnung mehrerer Eizellen, um eine größere Auswahl an Embryonen vor dem Transfer zu erhalten. Anders als bei IUI und VZO wird die Hormonstimulation bei IVF und ICSI auch bei normoovulatorischen Frauen durchgeführt.

Im Kinderwunschzentrum Wiesbaden wurde die Hormonstimulation neben dem Long protocol und dem Short protocol am häufigsten nach dem Antagonisten-Protokoll durchgeführt. Die Protokolle unterscheiden sich in ihrem Ablauf und hinsichtlich der eingesetzten Medikation.

Allen Protokollen ist die sog. Downregulation gemeinsam. Hierbei wird die Sensitivität der GnRH-Rezeptoren in der Adenohypophyse auf verschiedenen Wegen herunterreguliert. Dies bewirkt stets eine Senkung der Konzentration und Ausschüttung von FSH und LH. Die Reduktion der Wirkung des LH unterbindet die natürliche Ovulation. Dadurch kann der Eisprung zeitgenau geplant und nach ausreichender Follikelstimulation am gewünschten Termin künstlich ausgelöst werden.

Verabreicht wird das Hormon FSH (rekombinant) zur Follikelstimulation sowie hCG zur Auslösung der Ovulation. Dabei ist darauf zu achten, dass die verabreichte Menge nur so groß wie nötig ist und so klein wie möglich gehalten wird, um eine Überstimulation der Ovarien zu vermeiden.

Die Standarddosierung des FSH beträgt 150 IU, wobei die Dosis dem Bedürfnis der Patientin angepasst wird.

Patientinnen mit PCOS erhalten eine niedrigere Dosis von ca. 125 IU zur Vermeidung der ovariellen Hyperstimulation. Patientinnen mit einer geringen ovariellen Reserve und einem damit einhergehenden niedrigen AMH-Wert profitieren von höheren Dosen (ca. 225 IU). Die Stimulationsdauer richtet sich nach der zyklusaktuell vorhandenen Hormonkonzentration und dem angewendeten Protokoll und dauert ca. 11-13 Tage.

Long protocol

Am 21.-23. Zyklustag des Vorzyklus beginnt die Behandlung. Ein langwirksamer GnRH-Agonist wird täglich appliziert und bewirkt die Downregulation. Nach Einsetzen der Menstruation wird meist zum zweiten oder dritten Zyklustag mit der FSH-Applikation begonnen. Hintergrund ist das beabsichtigte Heranreifen mehrerer Follikel zur Erhöhung der Eizellausbeute.

Ist dies erfolgt, wird der Eisprung durch die Applikation von hCG ausgelöst.

Etwa 36 Stunden nach der Ovulationsinduktion erfolgt unter Ultraschallkontrolle die Punktion der Follikel und damit die Gewinnung der Eizellen für die reproduktionsmedizinische Behandlung.

Short protocol

Bei diesem Protokoll startet die Behandlung erst zu Beginn der Menstruation, zumeist am zweiten Zyklustag, mit der täglichen Applikation eines kurzwirksamen GnRH-Agonisten in Kombination mit FSH. Sind genügend Follikel zu einer ausreichenden Größe herangereift, wird auch hier die Ovulation künstlich durch die Gabe von hCG ausgelöst und die Follikelpunktion nach weiteren 32 Stunden durchgeführt.

Antagonisten-Protokoll

Das Antagonisten-Protokoll beinhaltet ebenfalls die Stimulation der Follikelreifung mit rekombinantem FSH ab dem zweiten bis dritten Zyklustag.

Nach ca. 6 Stimulationstagen, sobald die Follikel eine Größe von ca. 12-13 mm erreicht haben, wird die vorzeitige Ovulation mittels Applikation des GnRH-Antagonisten unterbunden. Es folgt eine weitere FSH-Stimulation, bis die Follikel eine ausreichende Größe erreicht haben. Im Anschluss kann auch hier die Ovulation termingerecht durch Injektion von hCG ausgelöst und die Follikelpunktion durchgeführt werden.

Kryobehandlung

Bei der Kryobehandlung haben sich ebenfalls unterschiedliche Stimulationsprotokolle etabliert. Dabei richtet sich die Wahl des Stimulationsprotokolls nach dem Zyklusgeschehen der Frau.

Natürlicher Zyklus

Hierbei wird auf die exogene Zufuhr von Hormonen verzichtet und der Transfer des Embryos in das auf natürlichem Wege aufgebaute Endometrium vollzogen. Voraussetzung hierfür ist ein physiologischer Zyklusablauf. Durch einen Blut- oder Urintest wird der LH-Anstieg ermittelt und der Transfertag in Abhängigkeit davon geplant.

Milde FSH-Stimulation

Im Spontanzyklus besteht zusätzlich die Option der milden FSH-Stimulation.

Dabei wird durch die Applikation geringer Dosen von rekombinantem FSH in Höhe von 37,5 - 50 IU täglich zunächst über einen Zeitraum von einer Woche das Heranreifen eines sprungreifen Follikels unterstützt. Bei Vorhandensein eines dominanten Follikels mit ausreichender Größe (18-20 mm) wird die Ovulation hCG-vermittelt künstlich ausgelöst und der Transfertag festgelegt.

Hormone-Replacement-Treatment (HRT)

Bei anovulatorischen Frauen oder jenen mit einem unregelmäßigem Zyklus z.B. mit PCOS und dem damit einhergehenden erhöhten Risiko für ovarielle Überstimulation wird der Aufbau des Endometriums i.d.R. lediglich durch die exogene Zufuhr von Estradiol unterstützt.

Im Kinderwunschzentrum Wiesbaden kommen zwei gleichwertige Estradiolbehandlungen zum Einsatz, die das Endometrium innerhalb von ca. 12 Tagen aufbauen.

Zum einen steht die transdermale Anwendung mit einer Dosis von 200 Mikrogramm alle 3 Tage oder die orale Einnahme von 2-6 Milligramm zur Verfügung. Die Auswahl der Applikationsform richtet sich nach dem Risikoprofil und der Verträglichkeit.

Der Aufbau des Endometriums wird dabei unter sonographischer Kontrolle überprüft und in Abhängigkeit davon der Transfertag bestimmt.

Da in anovulatorischen Zyklen keine Follikel heranreifen und damit die Ausbildung des Corpus luteum ausbleibt, ist zusätzlich die Applikation von Progesteronpräparaten nötig, bis die Plazenta genügend Progesteron produziert. Dieses Procedere wird Hormone Replacement Therapy (HRT) (dt. Hormonersatztherapie) genannt.

3.5 Einflussfaktoren auf die Embryonenqualität und ihre Bestimmung im Rahmen der Behandlung

Das Grading der Embryonen wurde basierend auf dem 2011 von der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in Istanbul erstellten Leitfadens (Balaban et al., 2011b) durchgeführt. Dieses Konsensschema sieht die Einteilung der Embryonen in verschiedene Güteklassen (Assessment) mit Abstufungen von A-C vor. Dabei wird Grad A bei einer guten, Grad B bei einer mittelmäßigen und Grad C bei einer beeinträchtigten Embryoqualität vergeben.

Wichtige Einflussfaktoren auf den Bewertungsscore sind beim Assessment der Embryonen am zweiten und dritten Tag neben der Zellzahl auch der Anteil der Kernfragmentierung. Kernfragmente sind hierbei nukleare, extrazellulär membrangebundene Strukturen aus dem Zytoplasma, deren gehäuftes Auftreten Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Embryonenqualität liefert. Die Größe eines Fragments beträgt unter 45 Mikrometer bei Embryonen an Tag zwei und unter 40 Mikrometer an Tag 3 (Johansson et al., 2003).

Morphologische Kriterien wie die Symmetrie der Zellen und die Struktur der Zona pellucida werden ebenfalls in die Beurteilung mit einbezogen. Auch das Auftreten von Vakuolen, welche bei Embryonen mit optimaler Qualität nicht vorkommen, haben ein schlechteres Grading zur Folge.

So wurden konsensbasierte Assessmentkataloge für Embryonen mit einer Entwicklungsdauer von zwei, drei, vier und fünf Tagen geschaffen (Balaban et al., 2011a; Gardner & Balaban, 2016).

Assessment an Tag 2 (s.Tab. 3-4):

Der ideale Embryo (Grad A) weist an Tag zwei eine Zellzahl von vier auf. Seine Fragmentierung liegt unter zehn Prozent. Histologisch erscheint er in symmetrischer Form mit einer physiologisch geformten Zona pellucida. Zusätzlich dazu sind keine Vakuolen erkennbar.

Für die Kategorisierung in Grad B an Tag zwei gibt es mehrere Möglichkeiten: Besteht der Embryo aus zwei oder fünf Zellen, darf die Fragmentierung nicht mehr als 26% betragen. Besteht er hingegen aus vier Zellen, ist eine Fragmentierung von lediglich 11-25% erlaubt. Histologisch stellt er sich in beiden Konstellationen wie der Embryo mit Grad A physiologisch dar, symmetrisch, ohne Vakuolen und mit einer normalen Zona pellucida.

Embryonen mit Grad C besitzen am zweiten Tag eine Zellzahl von zwei bis sechs bei einer Fragmentierung von 26-35%. Die histologische Erscheinung ist von einer asymmetrischen Form, kombiniert mit einer abnormalen Zona pellucida geprägt. Einige Vakuolen kommen vor.

Grad	Zellzahl	Fragmentierung [%]	Symmetrie	Vakuolen	Zona pellucida
A	4	<10	gleichmäßig	nein	normal
B	2 oder 5	<26	gleichmäßig	nein	normal
	4	11 bis 25	gleichmäßig	nein	normal
C	2 bis 6	26 bis 35	ungleichmäßig	einige	abnormal
	3	<35	ungleichmäßig	einige	abnormal

Tabelle 3-9: Zusammenfassung des Embryonenassessments an Tag 2

Assessment an Tag 3 (s. Tab. 3-5):

Embryonen mit Grad-A-Qualität bestehen am dritten Tag aus sieben bis acht Zellen. Die Fragmentierung liegt bei unter zehn Prozent. Der Embryo stellt sich unter dem Mikroskop symmetrisch und mit einer normalgeformten Zona pellucida dar. Vakuolen sind dabei nicht erkennbar.

Eine Einordnung des Embryos in die Kategorie B erfolgt entweder bei einer Zellzahl von sieben bis acht, einer Fragmentierung von 11-25% und ansonsten normaler Morphologie, oder bei einer Zellzahl von neun und mehr mit einer Fragmentierung von unter 26%.

Grad-C-Embryonen besitzen entweder mehr als sieben Zellen bei einer Fragmentierungsrate von 26-35% oder sechs, oder mehr als acht Zellen mit unter 35% Fragmentierung. Sämtlichen Konstellationen gemein ist die asymmetrische Form sowie die abnormal gestaltete Zona pellucida in Kombination mit dem Vorhandensein von Vakuolen.

Grad	Zellzahl	Fragmentierung [%]	Symmetrie	Vakuolen	Zona pellucida
A	7 bis 8	<10	gleichmäßig	nein	normal
B	7 bis 8	11 bis 25	gleichmäßig	nein	normal
	≥9	<26	gleichmäßig	nein	normal
C	>7	26 bis 35	ungleichmäßig	einige	abnormal
	>8	<35	ungleichmäßig	einige	abnormal
	6	<35	ungleichmäßig	einige	abnormal

Tabelle 3-10: Zusammenfassung des Embryonenassessments an Tag 3

Assessment an Tag 4 (s. Tab. 3-6):

Ein menschlicher Embryo erreicht an Tag 4, bzw. 92 ±2 Stunden nach der Befruchtung, das Morulastadium, sobald er aus mindestens 16 Zellen besteht. Im weiteren Entwicklungsverlauf erfolgen weitere Zellteilungen und eine Kompaktierung des Volumens.

Embryonen mit guter Qualität (Grad A) befinden sich zu diesem Zeitpunkt bereits in der vierten Zellteilungsrunde. Zusätzlich dazu erfährt das gesamte Volumen des Embryos eine Kompaktierung, bei der die Zellwände im Inneren nicht mehr sichtbar sind.

Qualitativ mittelmäßige Embryonen (Grad B) durchlaufen in diesem Stadium ebenfalls die vierte Runde der Zellteilung. Allerdings erfährt nur der Großteil des Embryonenvolumens die Kompaktierung.

Bei Embryonen mit schlechter Qualität (Grad C) durchläuft weniger als die Hälfte der Zellen die Kompaktierung. Zusätzlich dazu bleiben mindestens zwei bis drei Zellen bestehen und fügen sich nicht harmonisch in das Gebilde des Embryos ein.

Grad	Beschreibung
A	-Vierte Zellteilungsrunde findet statt -Kompaktierung umfasst das gesamte Volumen des Embryos
B	-Vierte Zellteilungsrunde findet statt -Kompaktierung umfasst den Großteil des Volumens des Embryos
C	-Kompaktierung umfasst weniger als die Hälfte des Embryovolumens -Zwei bis drei Zellen fügen sich nicht in die physiologische Form des Embryos ein

Tabelle 3-11: Zusammenfassung des Embryonenassessments an Tag 4

Assessment an Tag 5 und 6 (s. Tab. 3-7, 3-8):

Auf das Morulastadium des vierten Tages folgt das Blastozystenstadium am fünften Tag der Embryonalentwicklung. Zu diesem Zeitpunkt umfasst der menschliche Embryo bzw. die Blastozyste ca. 200 Zellen, die eine charakteristische Anordnung aufweisen: Die äußere Zellschicht wird hierbei als Trophoblast bezeichnet, welche die Blastozystenhöhle und den darin enthaltenen Embryoblasten kugelförmig umhüllt.

Das Embryonengrading bei Blastozysten bewertet in der vorliegenden Studie die Qualität von Trophoblast und Embryoblast, wobei die jeweils schlechtere Einstufung eines Aspekts die Gesamtwertung bestimmt.

Ein Embryoblast mit guter Beschaffenheit besteht aus vielen kompaktierten und dicht beieinanderliegenden Zellen, welche histologisch leicht zu erkennen sind. Eine mittelmäßige Qualität liegt vor, wenn die Zellen zwar leicht erkennbar sind, aber nur locker zusammenliegen. Bei Blastozysten mit schlechter Qualität sind die Zellen nur schwierig erkennbar bei generell verminderter Zellzahl.

Der optimale Trophoblast besteht aus vielen Zellen, die ein dichtes zusammenhängendes Epithel bilden. Ist das Epithel hingegen nur locker zusammenhängend, muss von einer mittelmäßigen Qualität ausgegangen werden. Trophoblasten mit schlechter Qualität hingegen enthalten nur wenige Zellen.

	Grad	Beschreibung
Embryoblast	A	Viele kompaktierte und dicht zusammenliegende Zellen, histologisch gut erkennbar
	B	Locker zusammenliegende Zellen, histologisch gut erkennbar
	C	Wenige Zellen, histologisch nur schwer erkennbar
Trophoblast	A	Viele Zellen bilden ein dichtes zusammenhängendes Epithel
	B	Wenige Zellen bilden ein nur lockeres Epithel
	C	Sehr wenige Zellen

Tabelle 3-12: Zusammenfassung des Embryonenassessments an Tag 5 und 6

Zusätzlich zum Score wird das histologische Erscheinungsbild der gesamten Blastozyste (Stage) beurteilt. Es orientiert sich am Entwicklungsstadium zum Zeitpunkt der Beobachtung. Die frühe Blastozyste (Tag 5, Grad 1) weist eine deutlich von den äußeren Zellen differenzierbare innere Zellmasse auf. Sie expandiert im weiteren Verlauf des fünften Tages bis auf einen Durchmesser von ca. 215 Mikrometer (Grad 2). Zusätzlich nimmt die Zellzahl stark zu. Durch fortschreitendes Wachstum steigt das Volumen des Embryos stetig, bis die Zona pellucida an ihrer schwächsten Stelle einreißt und die Blastozyste aus der Zona pellucida zu schlüpfen beginnt. Ist der Prozess des Schlüpfens abgeschlossen (Grad 3), steht die Implantation in das Gewebe des Uterus unmittelbar bevor.

Grad	Entwicklungsstufe der Blastozyste
1	früh
2	expandiert
3	schlüpfend/geschlüpft

Tabelle 3-13: Zusammenfassung des Gradings der Blastozysten

3.6 Zielparameter: Outcome, Schwangerschafts- und Geburtenrate

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die Schwangerschafts- und Geburtenraten sowie das Outcome ermittelt werden.

Die Schwangerschaftsrate errechnet sich aus der Anzahl der klinisch bestätigten Schwangerschaften geteilt durch die Gesamtzahl der Therapiezyklen der einzelnen Therapiearten (VZO, IUI, IVF, ICSI, Kryo-ET) in der jeweiligen Studiengruppe. Sie wird in Prozent angegeben.

Definiert wird die klinische Schwangerschaft durch einen positiven hCG-Suchtest und die im Ultraschall erkennbare Fruchthöhle sowie Herzaktion.

Die Geburtenrate errechnet sich aus der Anzahl der Lebendgeburten geteilt durch die Gesamtzahl der Therapiezyklen der o.g. Therapiearten in der jeweiligen Studiengruppe, aus denen eine Schwangerschaft resultierte. Die Angabe erfolgt in Prozent.

Das Outcome unterscheidet die möglichen Zyklusausgänge voneinander. Neben Geburt und Abort besteht auch die Möglichkeit, dass der Therapiezyklus in einer extrauterinen Schwangerschaft (EUG) endet.

Die Ermittlung des Outcomes erfolgt durch Teilung der Häufigkeiten der einzelnen möglichen Therapieausgänge durch die Gesamtzahl der erreichten Schwangerschaften in der jeweiligen Therapieart und Studiengruppe und wird in Prozent angegeben.

4 Statistische Auswertung

Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurden die mit dem in der Praxis verwendeten ART-Managementsystem verwalteten Daten nach Excel extrahiert und in eine standardisierte Form überführt. Im Anschluss erfolgte die gesamte statistische Auswertung mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 23.

Die Auswertung der Daten erfolgte explorativ, daher ist keine Korrektur für multiples Testen notwendig. Das Signifikanzniveau wurde, wie in der Statistik üblich, auf fünf Prozent (p -Wert $< 0,05$) festgesetzt. Daraus folgt, dass alle p -Werte über fünf Prozent als statistisch unauffällig zu werten sind.

Ziel der Untersuchung war es zu ermitteln, ob Patienten (-paare) mit idiopathischer Sterilität besser auf die Kinderwunschbehandlung ansprechen als jene mit definierter Sterilitätsursache. Dafür wurde ein Vergleich der Schwangerschafts- und Geburtenraten angestellt und das Outcome der Zyklen untersucht.

Zusätzlich sollten aus den anamnestisch gewonnenen Daten Marker gefunden werden, die einen Unterschied zwischen den Studiengruppen aufzeigen und eine klare Einordnung in die Gruppe mit idiopathischer Sterilität ermöglichen.

Kategoriale Merkmale wurden in Kreuztafeln gegenübergestellt und unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.

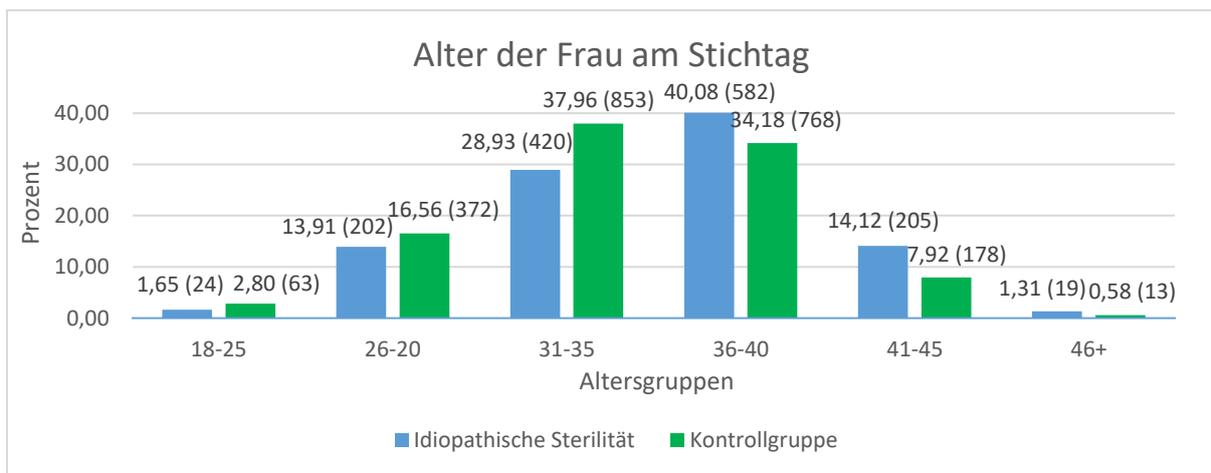
Metrische Variablen wurden mittels T-Test verglichen und auf einen statistischen Zusammenhang hin überprüft. Die Ergebnisse werden als Mittelwert mit ihrem zugehörigen Standardfehler angegeben.

5 Ergebnisse

Alter am Stichtag:

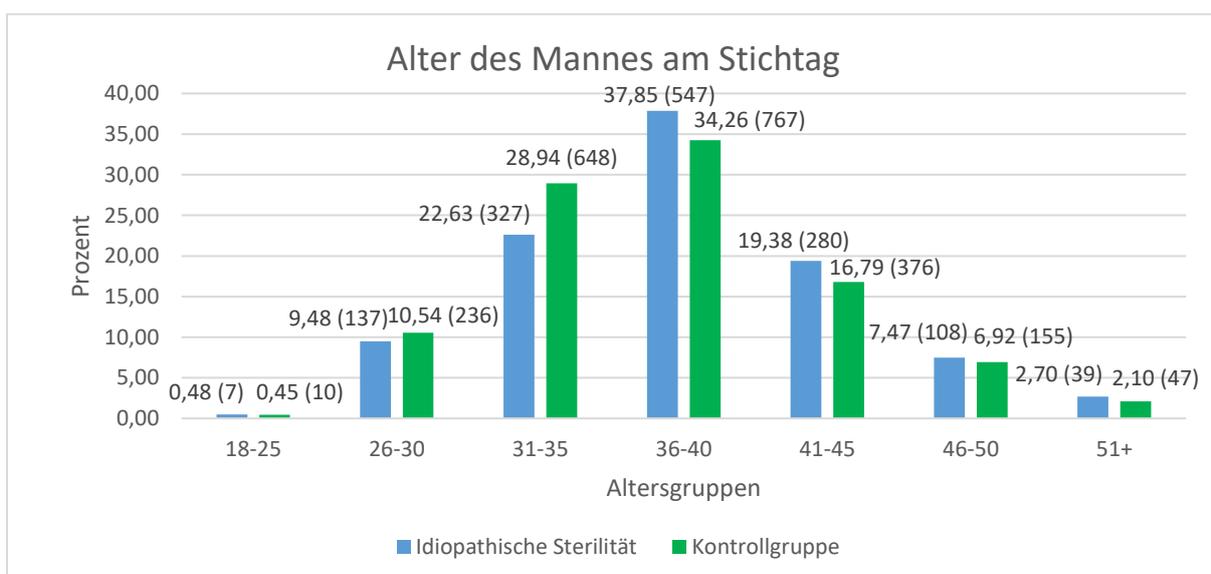
Hinsichtlich des mittleren Alters am Stichtag ergab sich sowohl bei Frauen als auch den Männern ein statistisch auffälliger Unterschied ($p < 0.001$).

Die idiopathisch sterile Gruppe ist im Durchschnitt älter als die Kontrollgruppe. Bei den Frauen lag der Mittelwert des Alters in der Gruppe der idiopathisch subfertilen Patientinnen bei 35,77 ($\pm 0,126$) Jahren, in der Kontrollgruppe bei 34,53 ($\pm 0,095$) Jahren (s. Abb. 5-1).



Balkendiagramm 5-1: Alter der Frau am Stichtag in unterschiedlichen Altersgruppen

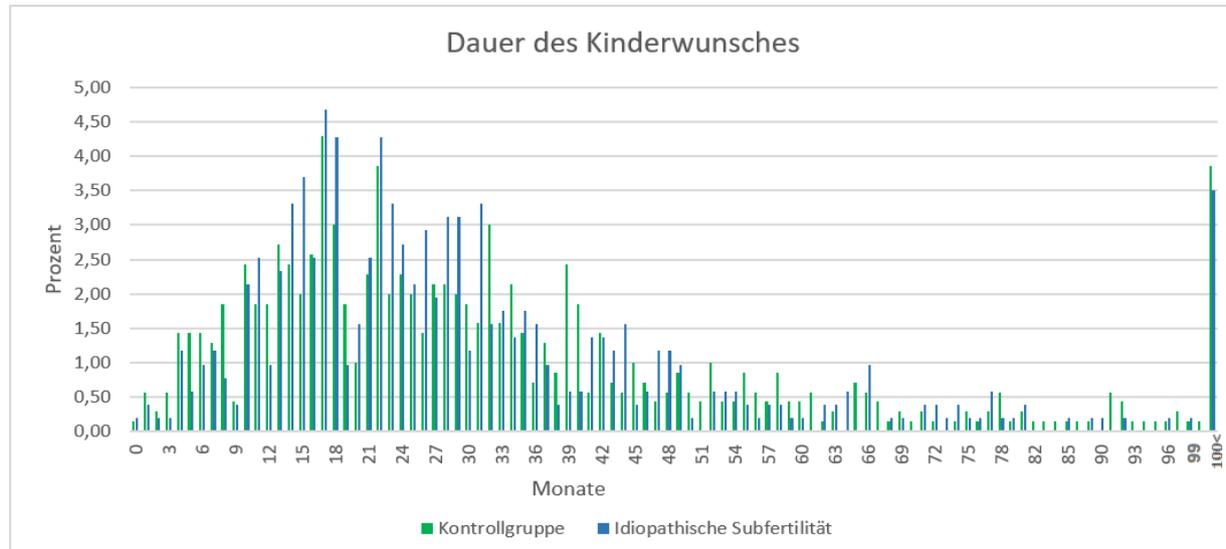
Der Mittelwert des Alters des Mannes am Stichtag lag im idiopathisch subfertilen Kollektiv bei 38,09 ($\pm 0,158$) Jahren, in der Kontrollgruppe bei 37,3 ($\pm 0,122$) Jahren ($p < 0,001$) (s. Abb. 5-2).



Balkendiagramm 5-2: Alter des Mannes am Stichtag in unterschiedlichen Altersgruppen

Dauer des Kinderwunsches:

Bei der Dauer des Kinderwunsches (s. Abb. 5-3) ergab sich kein statistisch auffälliger Unterschied ($p= 0.149$). Der Mittelwert im idiopathisch subfertilen Kollektiv betrug 32,890 ($\pm 1,070$) Monate und 35,069 ($\pm 1,063$) Monate in der Kontrollgruppe. Definiert ist die Dauer des Kinderwunsches als die Zeitspanne, die ein Paar versucht die Konzeption durch ungeschützten Geschlechtsverkehr zu erreichen, bis es in der Kinderwunschsprechstunde vorstellig wird und reproduktionsmedizinische Hilfe beansprucht.



Balkendiagramm 5-3: Dauer des Kinderwunsches der unterschiedlichen Studiengruppen

Body-Mass- Index (BMI):

Beim BMI der Frauen errechnete sich ein Mittelwert im idiopathisch subfertilen Kollektiv von 23,597 ($\pm 0,202$), in der Kontrollgruppe von 23,509 ($\pm 0,182$). Es ergab sich kein besonderer Unterschied ($p= 0.137$).

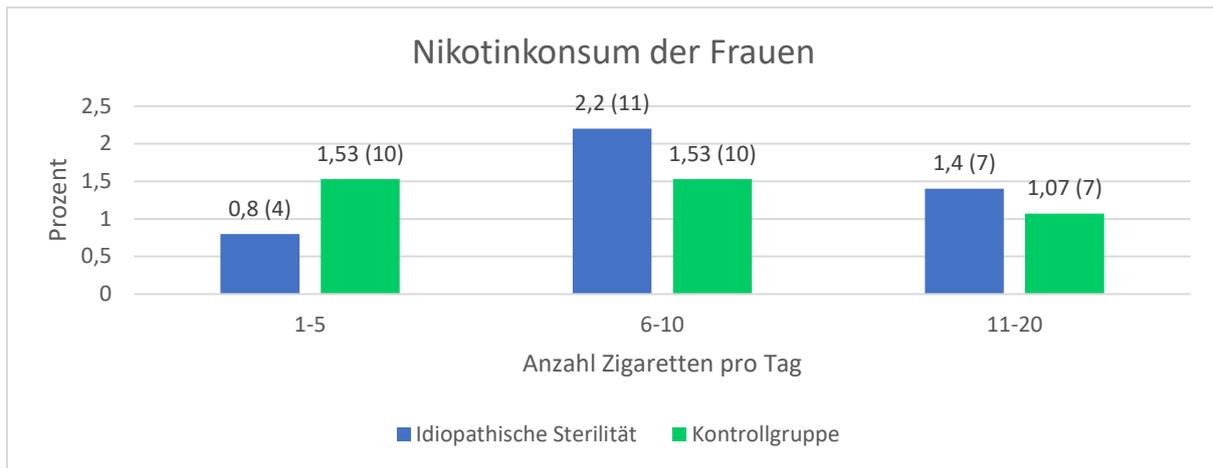
Der BMI der Männer lag im idiopathisch subfertilen Kollektiv mittelwertig bei 25,566 ($\pm 0,160$), in der Kontrollgruppe bei 25,234 ($\pm 0,118$). Es ergab sich auch hier kein Unterschied ($p= 0.724$).

Nikotinkonsum:

Es ergab sich kein statistischer Unterschied zwischen dem idiopathisch subfertilen Kollektiv und der Kontrollgruppe der Frauen ($p= 0.545$) und Männer ($p= 0.680$) hinsichtlich ihres Nikotinkonsums.

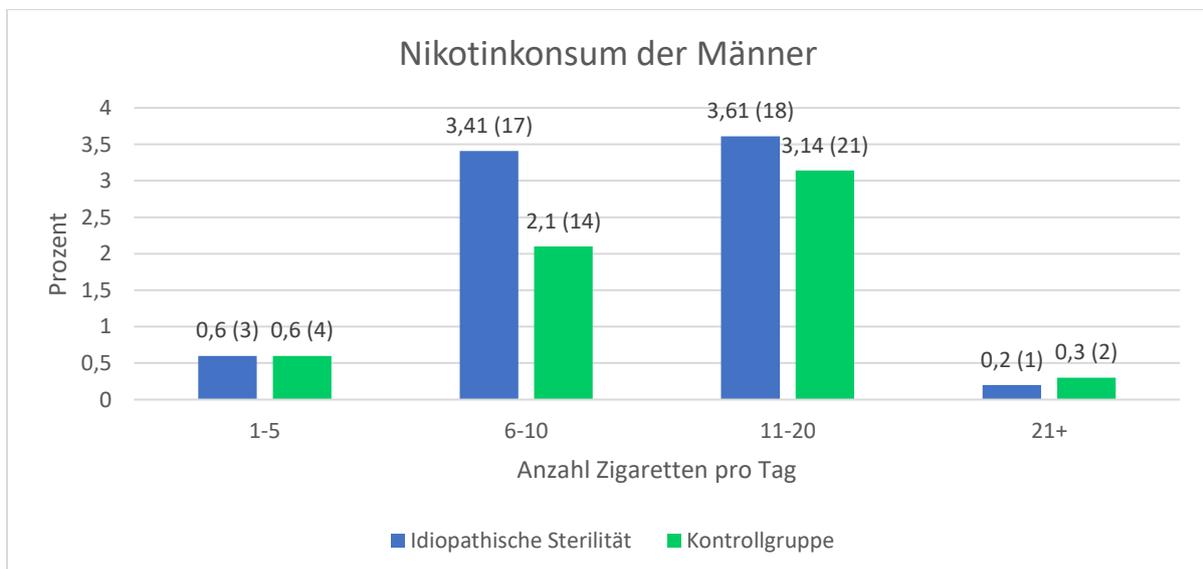
Bei den Frauen (s. Abb. 5-4) belief sich der Anteil an Nichtraucher auf 95,59% in der Studiengruppe mit idiopathischer Subfertilität, was 477 Patientinnen entspricht. Vier (0,8%) Patientinnen konsumierten eine bis fünf; elf (2,2%) sechs bis zehn und sieben (1,4 %) 11-20 Zigaretten pro Tag.

Die Kontrollgruppe bestand aus 625 (95,86%) Nichtrauchern. Zudem gaben jeweils zehn (1,53%) Patientinnen einen täglichen Nikotinkonsum von einer bis fünf bzw. sechs bis zehn Zigaretten an. Einen Konsum von 11-20 Zigaretten pro Tag gaben 7 (1,07%) Patientinnen an.



Balkendiagramm 5-4: Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag der Frauen beider Studiengruppen

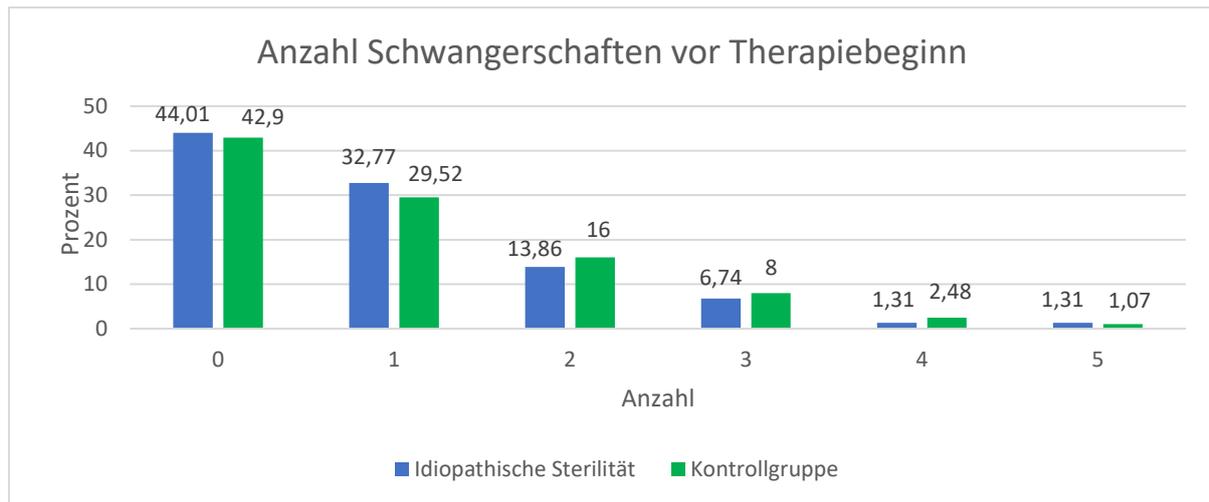
Bei den Männern gaben 459 (92,17%) in der idiopathisch subfertilen Studiengruppe und 627 (93,86%) in der Kontrollgruppe an, Nichtraucher zu sein. In beiden Gruppen rauchten jeweils 0,6% der Patienten eine bis fünf Zigaretten pro Tag, was in der Hauptgruppe drei und in der Kontrollgruppe vier Patienten umfasst. 17 (3,41%) Patienten mit i.S. bzw. 14 (2,10%) in der Kontrollgruppe rauchten sechs bis zehn Zigaretten pro Tag. Elf bis 20 Zigaretten pro Tag rauchten in der Hauptgruppe 18 (3,16%) und in der Kontrollgruppe 21 (3,14%) Patienten. Lediglich ein (0,2 %) Patient der Studiengruppe mit i.S. konsumierte über 21 Zigaretten pro Tag, in der Kontrollgruppe waren es zwei (0,3%)(s. Abb. 5-5).



Balkendiagramm 5-5: Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag der Männer beider Studiengruppen

Anzahl Graviditäten:

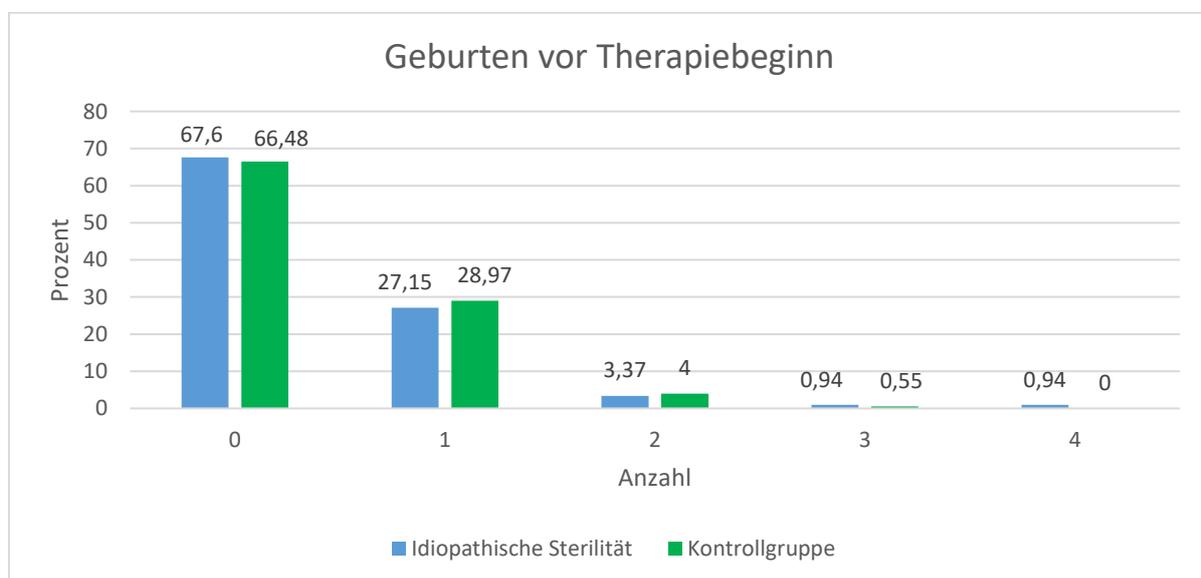
Kein statistisch relevanter Unterschied ($p= 0.055$) ergab sich bei der Berechnung zu den bereits stattgefundenen Schwangerschaften vor Therapiebeginn (s. Abb. 5-6). Die Verteilung der Schwangerschaften war ohne auffälligen Befund. Der Mittelwert der Schwangerschaften vor Therapiebeginn betrug im Kollektiv mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung 0,93 ($\pm 0,33$) pro Patientin, in der Kontrollgruppe war er mit 1,01 ($\pm 0,31$) minimal höher.



Balkendiagramm 5-6: Verteilung der Anzahl der Schwangerschaften vor Therapiebeginn beider Studiengruppen

Parität:

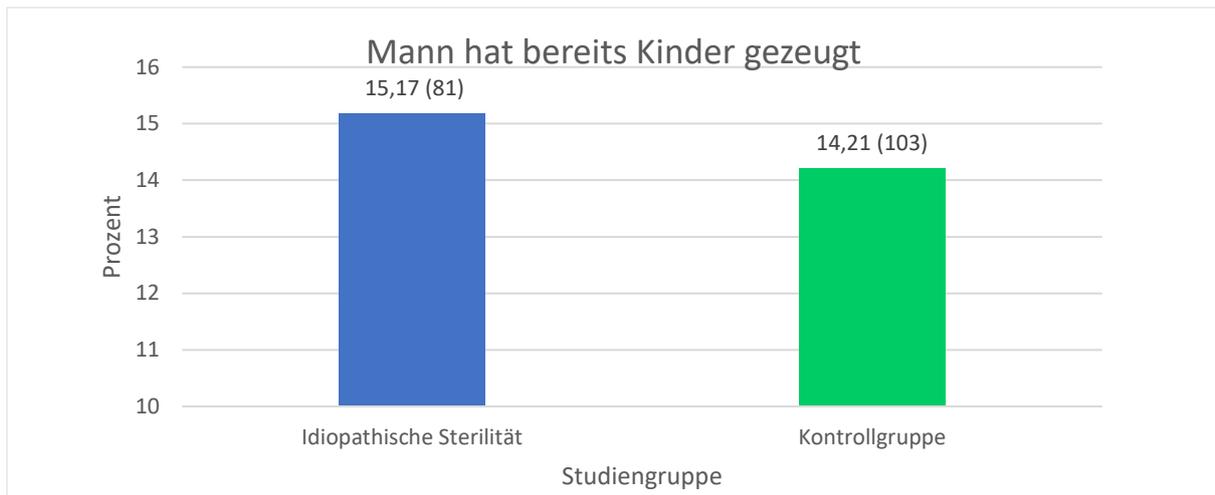
Wie auch bei der Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften ergab sich auch bei der Anzahl der vorausgegangenen Geburten kein statistischer Unterschied ($p= 0.486$) zwischen den Kollektiven. Die Mittelwerte der Anzahl der Geburten vor Therapiebeginn wiesen einen nur geringen Unterschied auf (s. Abb. 5-7). So betrug der Wert für das idiopathisch subfertile Kollektiv durchschnittlich $0,4 (\pm 0,21)$ Geburten pro Patientin, während er für die Patientinnen der Kontrollgruppe bei $0,39 (\pm 0,16)$ lag ($p= 0.476$).



Balkendiagramm 5-7: Verteilung der Anzahl der Geburten vor Therapiebeginn beider Studiengruppen

Kinder des Mannes aus anderer Partnerschaft:

Hierbei konnte kein auffälliger Unterschied ($p= 0.630$) festgestellt werden (s. Abb. 5-8). 81 (15,17%) Männer im idiopathisch subfertilen Kollektiv gaben an, bereits Kinder mit einer anderen Partnerin gezeugt zu haben. In der Kontrollgruppe belief sich der Wert auf 103 (14,21%).

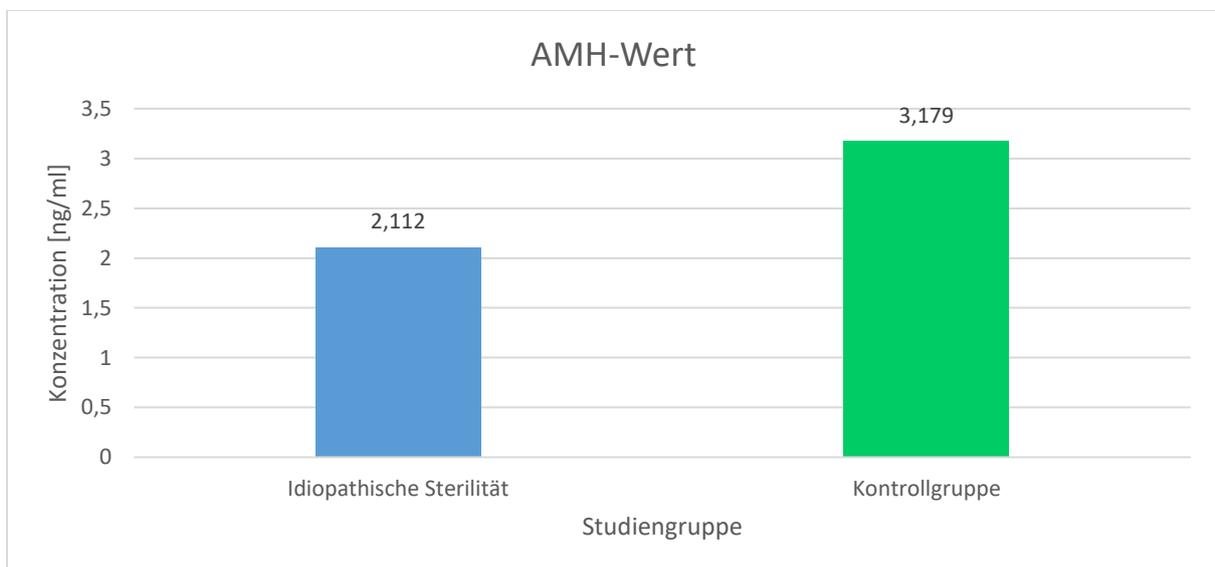


Balkendiagramm 5-8: Anteil der Männer mit bereits gezeugten Kindern beider Studiengruppen

AMH-Wert

Die Messung zum zyklusaktuellen AMH-Wert (s. Abb. 5-9) zeigte ein statistisch auffälliges Ergebnis ($p < 0.001$).

Bei Patientinnen mit i.S. betrug der AMH-Wert durchschnittlich 2,112 ($\pm 0,065$) ng/ml, bei den Patientinnen der Kontrollgruppe wurde mit 3,179 ($\pm 0,105$) ng/ml ein höher Wert gemessen ($p < 0.001$).



Balkendiagramm 5-9: Mittlerer AMH-Wert beider Studiengruppen

Spermiogrammparameter

Untersucht wurden die durchschnittliche Anzahl progressiv motiler Spermien im Patientenejakulat und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtspermienzahl sowohl vor als auch nach Aufbereitung durch das Swim-up-Verfahren. Für den Anteil der Spermien mit Normalform konnten aufgrund lückenhafter Dokumentation keine Daten gewonnen werden.

Anzahl progressiv motiler Spermien

IUI

Die durchschnittliche Anzahl progressiv motiler Spermien betrug vor Aufbereitung ($p=0,004$) im idiopathisch sterilen Kollektiv $110,27 \cdot 10^6$ (4,83) Spermien, in der Kontrollgruppe $93,77 \cdot 10^6$ (3,45). Nach Aufbereitung ($p=0,160$) waren es in der Hauptgruppe $87,17 \cdot 10^6$ (5,04) und in der Kontrollgruppe $78,19 \cdot 10^6$ (4,04) Spermien.

IVF

Für die IVF-Zyklen konnte im Nativejakulat eine durchschnittliche Anzahl progressiv motiler Spermien von $99,76 \cdot 10^6$ ($\pm 5,19$) in der Haupt- und in der Kontrollgruppe $103,38 \cdot 10^6$ ($\pm 5,21$) ermittelt werden ($p=0,624$).

Nach Aufbereitung wurde ein Wert von $7,46 \cdot 10^6$ ($\pm 0,938$) für die Studiengruppe mit i.S. und $5,19 \cdot 10^6$ ($\pm 0,691$) gemessen ($p=0,048$).

Anteil progressiv motiler Spermien (WHO A+B)

IUI

Der Anteil der progressiv motilen Spermien im Nativejakulat der Patienten aus der idiopathisch sterilen Studiengruppe betrug durchschnittlich $36,02$ ($\pm 0,513$) %. Für Patienten der Kontrollgruppe wurde ein Wert von $34,08$ ($\pm 0,44$) % ermittelt ($p=0,04$). Nach Swim-up wiesen $67,52$ ($\pm 2,13$) % in der Haupt- und $62,68$ ($\pm 1,87$)% der Spermatozoen in der Kontrollgruppe ($p=0,04$) eine Progressivmotilität auf.

IVF

In der Hauptgruppe wurde ein progressiv motiler Spermienanteil im Nativejakulat von durchschnittlich $40,46$ ($\pm 0,83$) % gemessen. In der Kontrollgruppe betrug der Anteil $40,53$ ($\pm 0,83$) %. Es wurde ein p-Wert von $0,95$ ermittelt.

Nach Aufbereitung konnten Durchschnittswerte von $60,70$ ($\pm 2,89$)% in der Studiengruppe mit i.S und $52,57$ ($\pm 2,74$) % in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden ($p=0,042$).

Anzahl gewonnener, inseminierter/ injizierter und fertilisierter Eizellen:

IVF

Bei den Patientinnen des idiopathisch subfertilen Kollektivs konnten im Rahmen der IVF im Schnitt $9,11$ ($\pm 0,330$) Eizellen pro Zyklus gewonnen werden. Von diesen $9,11$ gewonnenen Eizellen wurden wiederum $8,04$ ($\pm 0,293$) inseminiert. Bei durchschnittlich $6,64$ ($\pm 0,262$) Eizellen konnte eine Fertilisation erreicht werden.

In der Kontrollgruppe belief sich der Wert auf $9,33$ ($\pm 0,312$) gewonnene Eizellen pro Zyklus ($p=0,624$), von denen durchschnittlich $8,25$ ($\pm 0,292$) inseminiert wurden ($p=0,614$). Durchschnittlich 7 ($\pm 0,252$) Eizellen konnten fertilisiert werden ($p=0,322$).

Die Zahl der durchschnittlich gewonnenen Eizellen war in der Kontrollgruppe höher als in der Gruppe mit i.S., wobei der Unterschied jedoch keine statistische Auffälligkeit aufwies.

Die durchschnittliche Befruchtungsrates betrug somit für die IVF in der Studiengruppe mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung $82,59\%$ und in der Kontrollgruppe $84,84\%$.

ICSI

Die im Folgenden angegebenen Werte sind errechnete Durchschnitte:

8,56 ($\pm 0,325$) Eizellen konnten pro ICSI-Behandlungszyklus bei den Patientinnen in der idiopathisch sterilen Kohorte gewonnen werden, von denen 6,96 ($\pm 0,257$) injiziert wurden. 6,05 ($\pm 0,245$) Eizellen wurden fertilisiert.

Demgegenüber stehen 8,95 ($\pm 0,214$) gewonnene Eizellen in der Kontrollgruppe ($p=0,464$). Hierbei wurden 7,40 ($\pm 0,181$) Eizellen injiziert ($p=0,207$), von denen durchschnittlich 6,24 ($\pm 0,163$) fertilisiert werden konnten ($p=0,198$)

Somit konnte im idiopathisch sterilen Kollektiv eine durchschnittliche Befruchtungsrates von 86,92%, in der Kontrollgruppe von 84,32% erreicht werden.

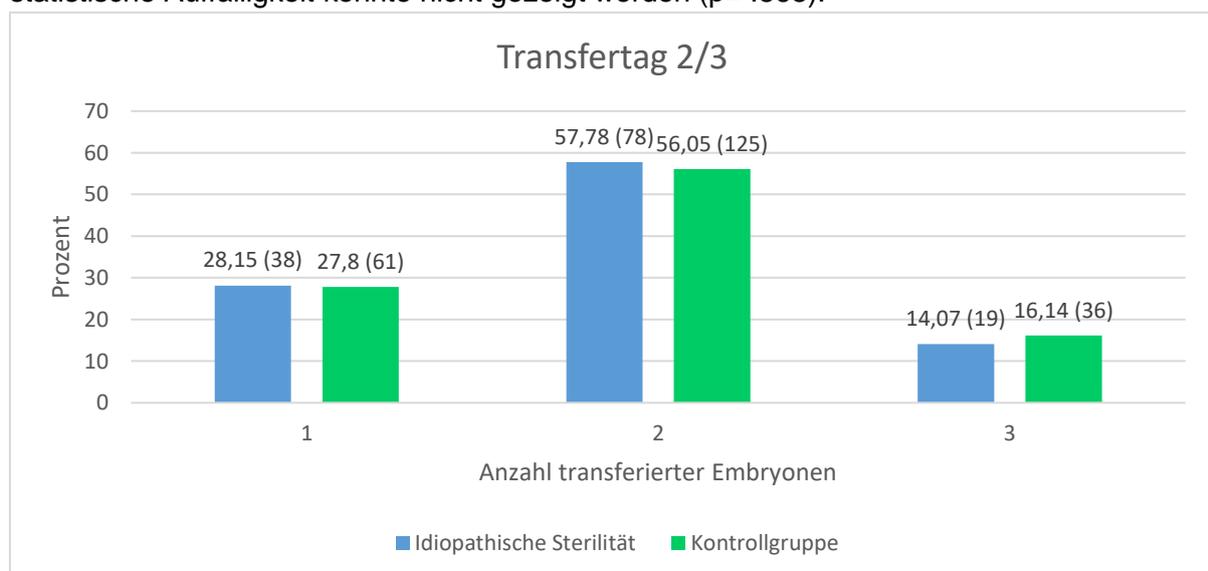
Anzahl transferierte Embryonen und Transfertag:

Aufgeteilt wurden sämtliche IVF- und ICSI-Zyklen in solche mit einer Kulturdauer von 2-3 Tagen (s. Abb 5-10), sowie in jene mit einer Kulturdauer von 4-6 Tagen (s. Abb 5-11).

Die Berechnungen ergaben, dass sich die Anzahl der retransferierten Embryonen zu beiden Transferzeiträumen in beiden Studiengruppen nur unwesentlich voneinander unterschieden hat:

Ein Embryo wurde in der Studiengruppe mit i.S. in 38 (28,1%) und 61 (27,8%) der Zyklen in der Kontrollgruppe transferiert.

Es wurden bei der kürzeren Kulturdauer in 78 (57,8 %) Zyklen der idiopathisch subfertilen Studiengruppe zwei Embryonen pro Zyklus retransferiert, in der Kontrollgruppe traf dies auf 125 (56,1%) Zyklen zu. In 19 (14,07%) (idiopathische Subfertilität) bzw. 36 (16,14%) (Kontrollgruppe) der Zyklen wurden drei Embryonen retransferiert (s. Abb. 5-10). Eine statistische Auffälligkeit konnte nicht gezeigt werden ($p= .868$).

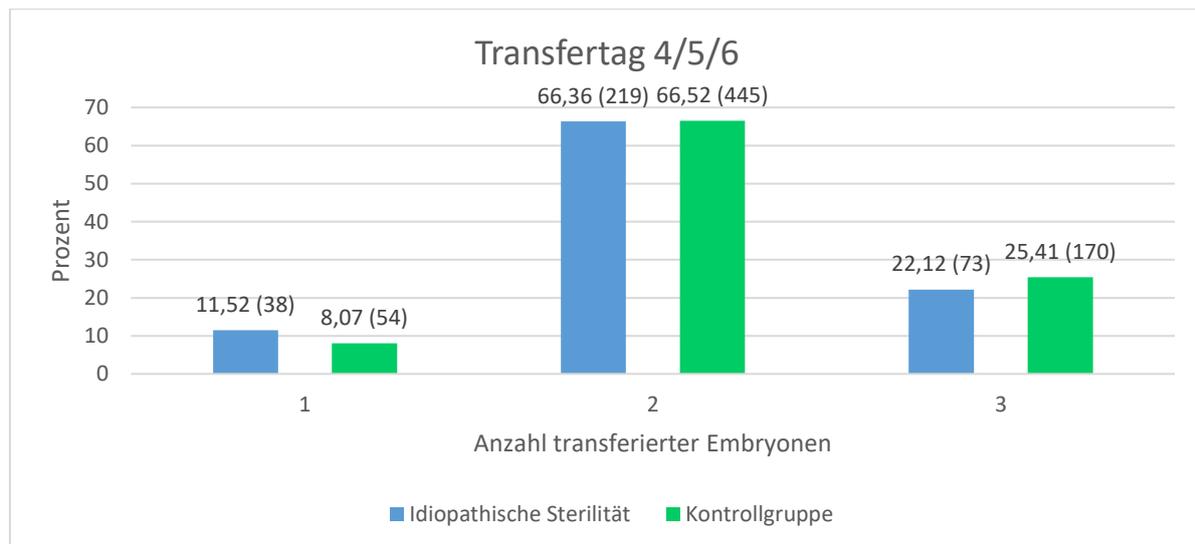


Balkendiagramm 5-10: Anzahl der transferierten Embryonen an Tag 2/3 beider Studiengruppen

Bei der Kulturdauer von 4-6 Tagen waren die Werte ebenfalls nur um wenige Prozentpunkte verschieden.

Ein Embryo wurde in 38 (11,52%) (idiopathische Subfertilität) bzw. 54 (8,07%) (Kontrollgruppe) Zyklen retransferiert.

In 219 (66,36%) Zyklen im Kollektiv mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung und 445 (66,52%) in der Kontrollgruppe wurden 2 Embryonen retransferiert. In 73 (22,12%) aller Zyklen der idiopathisch subfertilen Studiengruppe und 170 (25,41%) der Kontrollgruppe wurden drei Embryonen retransferiert. Auch hier war die Berechnung statistisch unauffällig ($p=0,147$).



Balkendiagramm 5-11: Anzahl der transferierten Embryonen an Tag 4/5/6 beider Studiengruppen

Durchschnittlich wurden im idiopathisch subfertilen Kollektiv 2,21 ($\pm 0,027$) und in der Kontrollgruppe 2,27 ($\pm 0,019$) pro Zyklus retransferiert. Es war kein Unterschied ($p=0,057$) feststellbar.

Bei den Kryozyklen wurden im idiopathisch subfertilen Kollektiv durchschnittlich 1,75 ($\pm 0,08$) Embryonen pro Zyklus transferiert, in der Kontrollgruppe waren es 1,79 ($\pm 0,049$) ($p=0,660$).

Durchschnittlich fand der Embryonentransfer in der Gruppe mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung an Tag 3,94 ($\pm 0,066$), in der Kontrollgruppe an Tag 3,93 ($\pm 0,048$) statt ($p=0,932$).

Zusammenfassend ist kein statistischer Unterschied der beiden Studiengruppen hinsichtlich der Anzahl der transferierten Embryonen und der Verteilung der Embryonenzahl bei beiden unterschiedlichen Kulturauern erkennbar.

Scores der Embryonen

Die Verteilung der Embryonenscores an Transfertag 2-3 war auch bei unterschiedlicher Anzahl transferierter Embryonen statistisch nicht verschieden. In der Untergruppe mit Transfer eines Embryos wurden in der Studiengruppe mit idiopathischer Subfertilität 15 (39,5%) Embryonen der Güteklasse A, 20 (52,6%) der Klasse B und 3 (7,9%) mit dem Score C retransferiert.

Demgegenüber standen in der Kontrollgruppe 17 (=27,4%) Embryonen mit Grad-A-Qualität, 41 (=66,1%) Grad B und 4 (6,5%) Embryonen mit Qualitätsgrad C ($p=0,370$).

In Untergruppe mit 2 retransferierten Embryonen an Transfertag 2-3 belief sich der Prozentwert der Grad-A-Embryonen in beiden Studiengruppen auf 43,5%, was in der idiopathisch subfertilen Studiengruppe 67 und in der Kontrollgruppe 180 Embryonen entsprach.

Bei 80 (51,9%) Embryonen konnte im idiopathisch subfertilen Kollektiv Grad B und bei 7 (4,5%) Grad C ermittelt werden. In der Kontrollgruppe waren es 121 (48,8%) Embryonen mit Grad B und 19 (7,7%) mit Grad C ($p = .446$).

In der Untergruppe mit einem Retransfer von drei Embryonen an Tag 2-3 wurden in der Studiengruppe mit idiopathischer Subfertilität 20 (35,1%) Embryonen mit Grad A, 35 (61,4%) mit Grad B und 2 mit Grad C (3,5%) ermittelt. In der Kontrollgruppe waren es 33 (30,8%) mit Grad A, 70 mit Grad B, was 65,4% entspricht, und 19 (7,7%) mit Grad C ($p = .866$).

Die Verteilung der Häufigkeit des Auftretens der Embryonenscores an Transfertag 4-6 war statistisch nicht auffällig.

Bei Zyklen mit Retransfer eines Embryos an Tag 4-6 wurden in der Studiengruppe mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung 23 (60,50%) mit Grad A, 11 (28,9%) mit Grad B und 4 (10,5%) mit Grad C retransferiert.

In der Kontrollgruppe hingegen waren es 28 (51,9%) Embryonen mit Grad A, 12 (22,2%) mit Grad B und 14 (25,9%) mit Grad C ($p = .182$).

In Zyklen, in denen 2 Embryonen an Tag 4-6 retransferiert wurden, wurden im idiopathisch subfertilen Kollektiv 244 (56,1%) Embryonen mit Grad A, 136 (31,2) mit Grad B und 56 (12,9%) mit Grad C gezählt.

In der Kontrollgruppe beliefen sich die Werte auf 486 (54,8%) für Grad A, 254 (28,7%) für Grad B und 146 (16,5%) für Grad C ($p = .196$).

Für die Zyklen mit einer Transferzahl von 3 Embryonen pro Zyklus wurden für die Kohorte mit i.S. folgende Werte ermittelt: 73 (=34%) Embryonen wiesen Grad A, 90 (=41,9%) Grad B und 52 (=24,2%) Grad C auf.

In der Kontrollgruppe waren es 167 (=32,9%) Grad-A-Embryonen, 175 (=34,4%) Grad-B-Embryonen und 166 (=32,7%) Grad-C-Embryonen ($p = .052$).

Zusammenfassend lässt sich kein statistischer Unterschied der Studiengruppen hinsichtlich der Embryonenscores nachweisen.

Der größte Unterschied zwischen beiden Studiengruppen wurde beim Retransfer eines einzelnen Embryos an Tag 2-3 ermittelt: hierbei war die Embryonenqualität im idiopathisch subfertilen Kollektiv durch einen prozentual größeren Anteil an Grad A Embryonen (60,5%) besser als in der Kontrollgruppe (22,2%).

Kryobehandlung:

Bei der Kryobehandlung war das Ergebnis ebenfalls nicht statistisch prägnant ($p = .286$). Insgesamt wurden in der Studiengruppe mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung 33 (38,85%) Embryonen mit Grad A, 32 (37,6%) mit Grad B und 20 (23,5%) mit Grad C

transferiert. Demgegenüber standen in der Kontrollgruppe 61 (33,3%) Grad-A-Embryonen, 95 (44,6%) Grad-B-Embryonen und 43 (21,5%) Grad C-Embryonen.

Berechnung zu:	Häufigkeiten der Scores Idiopathische Subfertilität	Häufigkeiten der Scores Kontrollgruppe	p-Wert
Transfertag 2/3 Retransfer 1 Embryo	A: 15 (=39,5%) B: 20 (=52,6%) C: 3 (=7,9%)	A: 17 (=27,4%) B: 41 (=66,1%) C: 4 (=6,5%)	.370
Transfertag 2/3 Retransfer 2 Embryonen	A: 67 (=43,5%) B: 80 (=51,9%) C: 7 (=4,5%)	A: 108 (=43,5%) B: 121 (=48,8%) C: 19 (=7,7%)	.446
Transfertag 2/3 Retransfer 3 Embryonen	A: 20 (=35,1%) B: 35 (=61,4%) C: 2 (=3,5%)	A: 33 (=30,8%) B: 70 (=65,4%) C: 4 (=3,7%)	.866
Transfertag 4/5/6 Retransfer 1 Embryo	A: 23 (=60,5%) B: 11 (=28,9%) C: 4 (=10,5%)	A: 28 (=51,9%) B: 12 (=22,2%) C: 14 (=25,9%)	.182
Transfertag 4/5/6 Retransfer 2 Embryonen	A: 244 (=56%) B: 136 (=31,2%) C: 56 (=12,8%)	A: 486 (=54,8%) B: 254 (=28,7%) C: 146 (=16,5%)	.196
Transfertag 4/5/6 Retransfer 3 Embryonen	A: 73 (=34,0%) B: 90 (=41,9%) C: 52 (=24,2%)	A: 167 (=32,9%) B: 175 (=34,4%) C: 166 (=32,7%)	.052
Kryobehandlung	A: 33 (=38,8%) B: 32 (=37,6%) C: 20 (=23,5%)	A: 62 (33,3%) B: 95 (=44,6%) C: 43 (=21,5%)	.286

Tabelle 5-1: Übersicht über die Verteilung der Embryonenscores an unterschiedlichen Transfertagen

Hormonstimulationsprotokolle:

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Berechnungen zur Stimulationsdosis, Stimulationsdauer bei IVF, ICSI, Kryo- und Inseminationsbehandlungen dargestellt:

IVF und ICSI

Das idiopathisch subfertile Kollektiv zählte insgesamt 465 Zyklen, davon wurden 423 nach dem Antagonistenprotokoll durchgeführt, 23 nach dem Long- und 9 nach dem Short-Protokoll. In 10 Zyklen wurde keine Downregulation durchgeführt.

In der Kontrollgruppe waren es insgesamt 892 Zyklen. Dabei wurde auch hier der Großteil mit 761 Zyklen nach dem Antagonistenprotokoll durchgeführt. 95-mal wurde das Long- und 19-mal das Short-Protokoll angewendet. 17 Zyklen wurden hier ohne Downregulation durchgeführt.

Der Mittelwert des verabreichten rekombinanten FSH betrug im idiopathisch subfertilen Kollektiv 1885,37 ($\pm 42,174$) IU und in der Kontrollgruppe 1921 ($\pm 30,46$) IU.

Der statistische Test fiel unauffällig ($p = .513$) aus.

Kryozyklen

Auch bei den Kryozyklen gab es unterschiedliche Protokolle. In 36 Zyklen wurde eine milde FSH-Stimulation, in 14 Zyklen eine Hormone Replacement Therapie (HRT) und 2 Zyklen wurden natürlich bzw. ohne eine Stimulation durchgeführt.

In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 112 Kryobehandlungszyklen durchgeführt.

63 mit einer milden FSH-Stimulation, 41 mit einem HRT und 8 auf natürliche Art ohne hormonelle Unterstützung.

Der Mittelwert für die FSH-Stimulationsdosis betrug in der idiopathisch subfertilen Studiengruppe 340,54 ($\pm 35,57$) IU FSH und in der Kontrollgruppe mit 324,80 ($\pm 21,43$) IU FSH pro Zyklus etwas weniger ($p = .523$).

Neben der leicht höheren Stimulationsdosis war auch die Stimulationsdauer in der Studiengruppe mit i.S. mit 11,19 ($\pm 0,583$) Tagen etwas länger als in der Kontrollgruppe mit 10,35 ($\pm 0,310$) Tagen ($p = 0,099$).

Ein Vergleich der natürlich durchgeführten Kryozyklen ist aufgrund der geringen Fallzahlen von 2 bzw. 8 Zyklen statistisch nicht sinnvoll.

IUI

Bei den Inseminationsbehandlungen wurde in drei Stimulationsprotokolle unterschieden:

Etwa die Hälfte der Inseminationszyklen wurde nach dem Stimulationsprotokoll Gruppe 1: Gonadotropine durchgeführt. Im idiopathisch sterilen Kollektiv waren es 211 und in der Kontrollgruppe 278 Zyklen.

Auch hier benötigte das idiopathisch subfertile Kollektiv mit im Schnitt 430,03 ($\pm 29,87$) IU FSH pro Zyklus eine geringere Dosis als Patientinnen der Kontrollgruppe mit 459,42 ($\pm 26,45$) IU FSH ($p = 0,429$).

Bei der Stimulationsdauer konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Stimulationsdauer im idiopathisch subfertilen Kollektiv war mit durchschnittlich 9,61 ($\pm 0,24$) Tagen marginal kürzer als in der Kontrollgruppe mit 9,80 ($\pm 0,22$) Tagen ($p = 0,287$).

Beim Stimulationsprotokoll der Gruppe 2 wurden in 119 Zyklen im idiopathisch subfertilen Kollektiv und in 188 Zyklen in der Kontrollgruppe zusätzlich Clomifen und Letrozol verabreicht.

Die Stimulationsdauer betrug im Kollektiv mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung 5,31 ($\pm 0,15$) Tage, in der Kontrollgruppe dauerte sie mit durchschnittlich 5,85 ($\pm 0,44$) Tage etwas mehr als einen halben Tag länger. Der p-Wert betrug hierbei 0,057.

Für die dritte Gruppe, welche natürlich, d.h. ohne Hormonstimulation behandelt wurde, konnten keine Berechnungen die Stimulationsdosis betreffend angestellt werden. Diese Gruppe umfasst 89 Zyklen im idiopathisch subfertilen Kollektiv und 93 in der Kontrollgruppe.

Schwangerschaftsrate und Outcome:

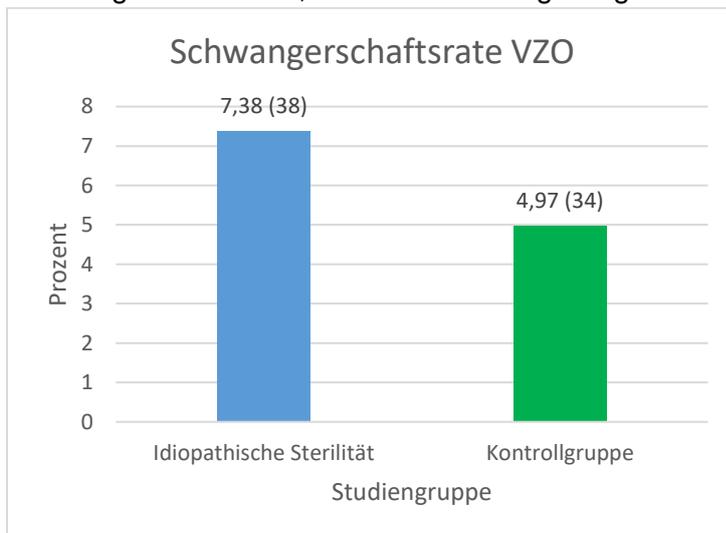
Im Folgenden werden die Schwangerschafts- und Geburtenraten der einzelnen Therapien aufgeführt. Sie sind definiert als die Anzahl der Schwangerschaften bzw. Geburten geteilt durch die Gesamtzahl der jeweiligen Therapiezyklen.

Des Weiteren wurde für IVF und ICSI die Schwangerschaftsrate im Alter über und unter 35 Jahre ermittelt.

VZO

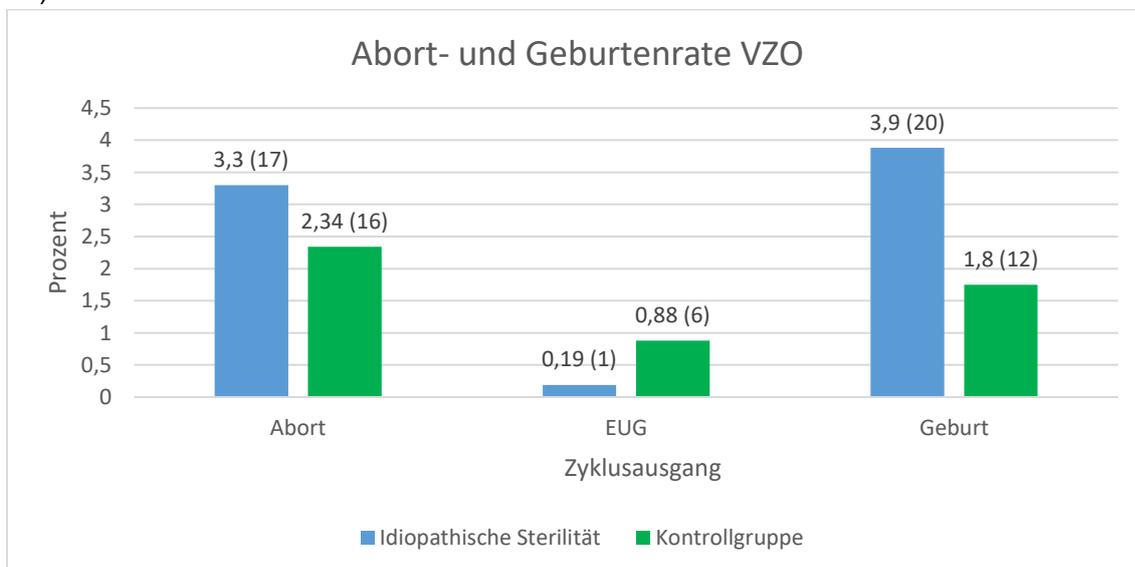
Insgesamt wurden 1199 VZO-Behandlungen durchgeführt. Hierbei entfielen 515 Zyklen auf das idiopathisch subfertile Kollektiv und 684 auf die Kontrollgruppe. In 38 (7,38%) der 515 Zyklen wurde im idiopathisch subfertilen Kollektiv, in 34 (4,97%) der 684 Zyklen in der Kontrollgruppe eine Schwangerschaft erreicht (s. Abb. 5-12).

Es ergab sich kein statistischer Unterschied ($p = .082$) bei der Betrachtung der Schwangerschaftsrate, wobei die Auffälligkeitsgrenze knapp verfehlt wurde.



Balkendiagramm 5-12: Schwangerschaftsrate VZO

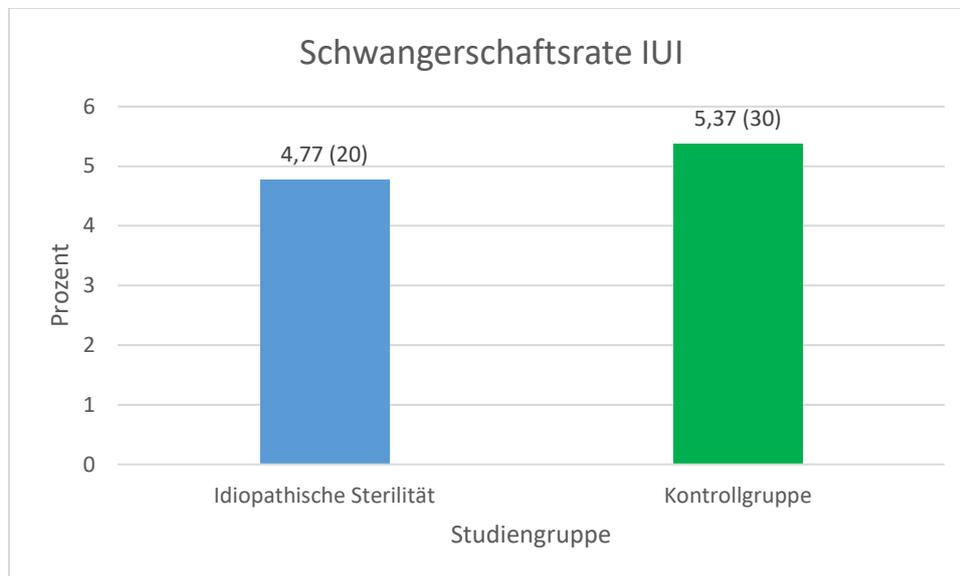
Hinsichtlich des Outcomes konnte ein statistisch auffälliger Unterschied ($p = .037$) ermittelt werden. Hierbei kam es in 20 (3,9%) Zyklen zu einer Geburt im idiopathisch subfertilen Kollektiv. Bei der Kontrollgruppe endeten 12 (1,8%) Zyklen in einer Lebendgeburt (s. Abb. 5-13).



Balkendiagramm 5-13: Abort- und Geburtenrate VZO

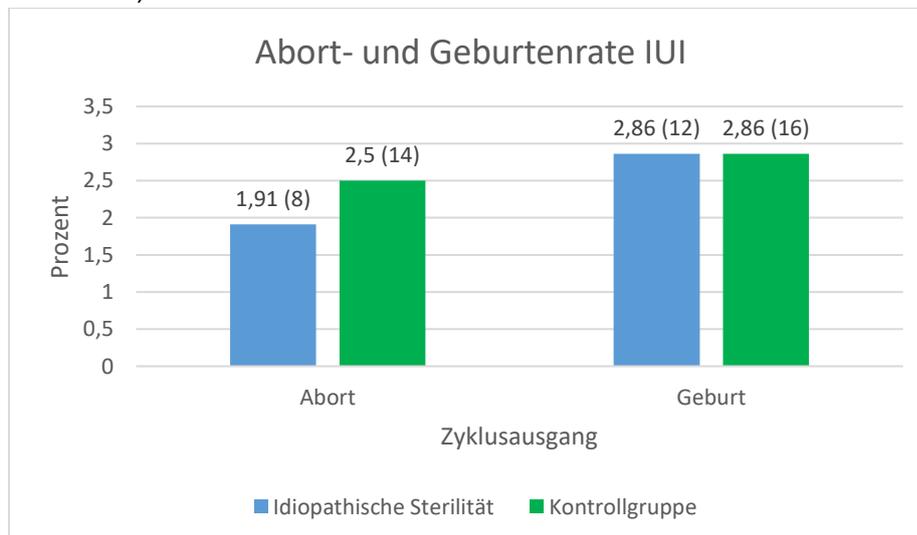
IUI

Im idiopathisch subfertilen Kollektiv kam es in 20 (4,77%) von 419 IUI-Zyklen zu einer Schwangerschaft. Die Kontrollgruppe war dies in 30 (5,37%) von 559 IUI-Zyklen der Fall. Es konnte kein statistisch auffälliger Unterschied ($p = .667$) festgestellt werden (s. Abb. 5-14).



Balkendiagramm 5-14: Schwangerschaftsrate IUI

Die Geburtenrate war in beiden Studiengruppen mit 2,86% identisch. Im idiopathisch subfertilen Kollektiv kam es zu 12 von 419, in der Kontrollgruppe zu 16 Geburten bei 559 Zyklen. Es konnte auch hier kein statistischer Unterschied ($p = .824$) festgestellt werden (s. Abb. 5-15).



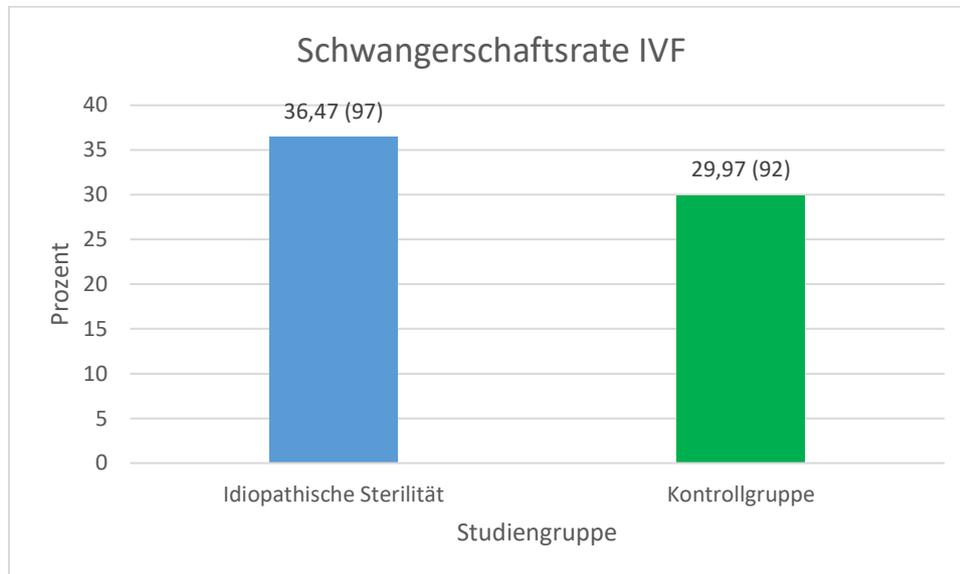
Balkendiagramm 5-15: Abort- und Geburtenrate IUI

IVF

Generell war keine statistische Auffälligkeit ($p = .099$) hinsichtlich der Schwangerschaftsrate bei Anwendung der IVF zwischen den beiden Studiengruppen feststellbar. Das idiopathisch subfertile Kollektiv erreichte in 97 (36,47%) von 266 Zyklen eine Schwangerschaft. In der

Kontrollgruppe belief sich der Wert auf 92 (29,97%) Schwangerschaften aus 307 Zyklen (s. Abb. 5-16).

Im Alter unter 35 Jahren ($p= 0,08$) betrug die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit i.S. 52,5% und bei Patientinnen der Kontrollgruppe 35,5%. Sie sank auf 26,9% (i.S.) bzw. 24,5 (Kontrollgruppe) im Alter von über 35 Jahren ($p= 0,702$).

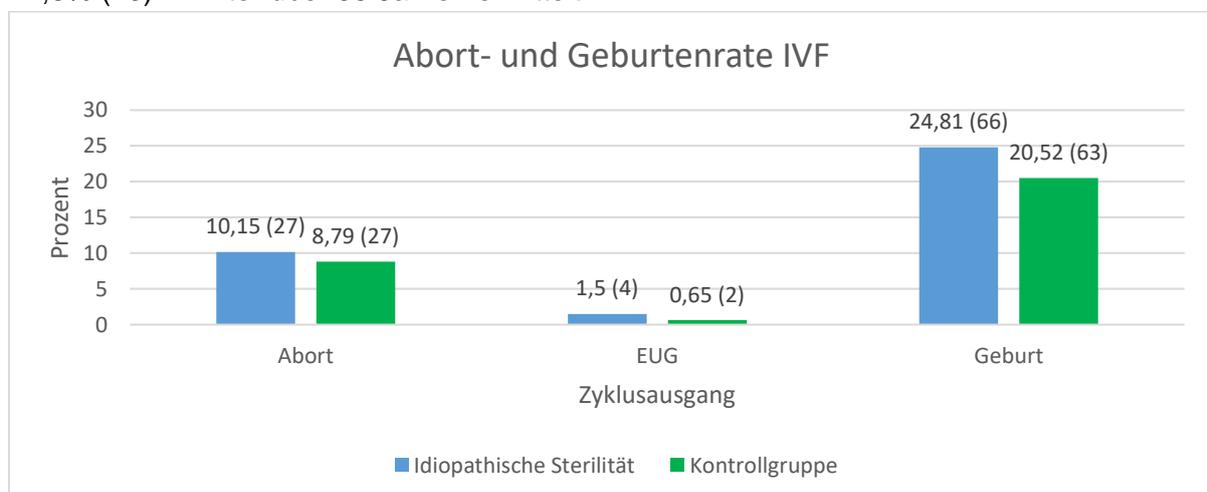


Balkendiagramm 5-16: Schwangerschaftsrate IVF

Die Anzahl der Geburten betrug bei den IVF Zyklen im idiopathisch subfertilen Kollektiv 66 (24,81%) bei einer IVF-Gesamtzyklenzahl von 266. Die Kontrollgruppe schnitt auch hier mit einer Geburtenrate von 20,52% etwas schlechter ab, insgesamt kam es hierbei zu 63 Geburten aus 307 Zyklen. Ein statistischer Unterschied ($p= .343$) konnte hier nicht ermittelt werden (s. Abb 5-17).

Unter 35 Jahren ($p= 0,045$) wiesen die Frauen der Hauptgruppe eine Geburtenrate von 38,4% (38) auf, welche auf einen Wert von 16,8% (28) über einem Alter von 35 Jahren ($p= 0,417$) abnahm.

In der Kontrollgruppe wurde eine Geburtenrate von 26,3% (40) im Alter unter 35 und eine von 14,8% (23) im Alter über 35 Jahren ermittelt.

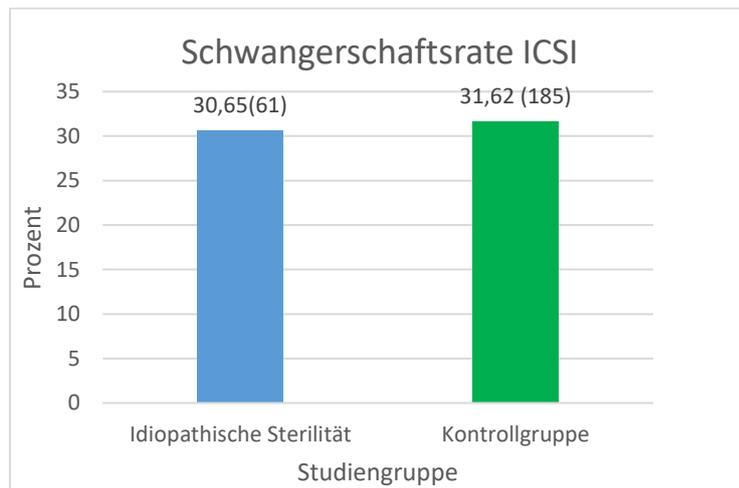


Balkendiagramm 5-17: Abort- und Geburtenrate IVF

ICSI

In 61 (30,65%) von 199 ICSI-Behandlungen bei Patientinnen mit i.S. wurde die Frau schwanger. In der Kontrollgruppe lag der Wert bei 31,6% (185 von 585 Zyklen). Es wurde keine statistische Auffälligkeit ($p = .799$) festgestellt (s. Abb. 5-18).

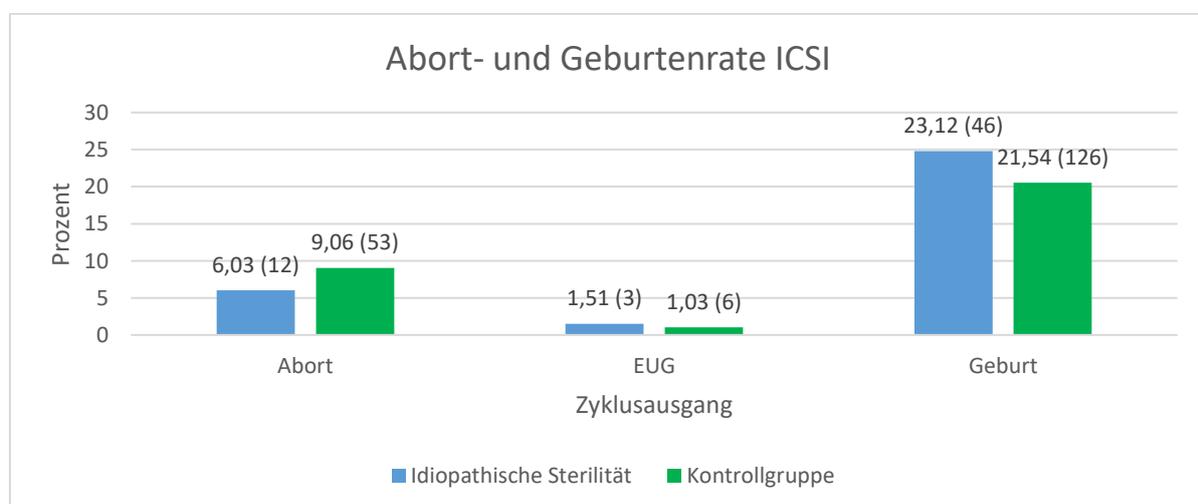
Im Alter unter 35 Jahren ($p = 0,538$) betrug die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit i.S. 43,3% und bei Patientinnen der Kontrollgruppe 39,0%. Sie sank auf 25,2% (i.S.) bzw. 25,3% (Kontrollgruppe) im Alter von über 35 Jahren ($p = 0,975$).



Balkendiagramm 5-18: Schwangerschaftsrate ICSI

Hinsichtlich des Outcomes konnte ebenfalls kein statistischer Unterschied ($p = .545$) festgestellt werden: 46, also 23,12 % der Zyklen, endeten im idiopathisch subfertilen Kollektiv in einer Lebendgeburt. Die Kontrollgruppe erreichte mit insgesamt 126 Geburten eine Geburtenrate von 21,54% (s. Abb 5-19).

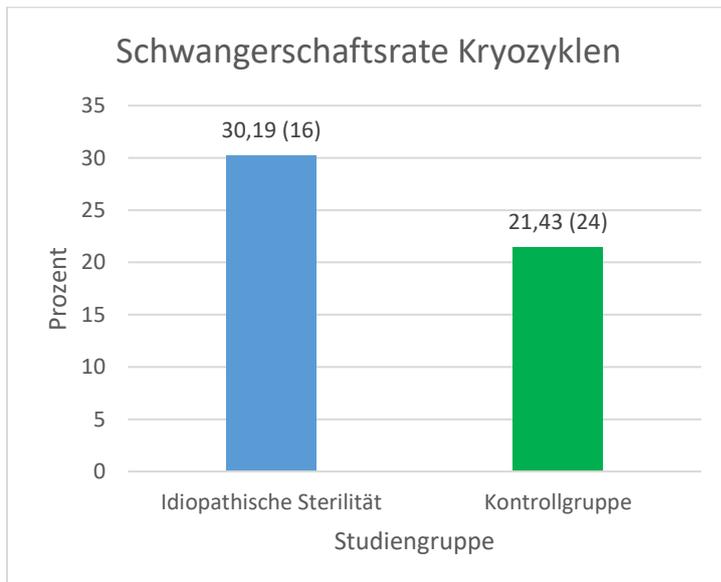
Während die Geburtenrate in der Hauptgruppe im Alter unter 35 Jahren ($p = 0,357$) noch 36,7% (22) betrug, sank sie im Alter über 35 Jahre ($p = ,0768$) auf 17,3% (24) ab. In der Kontrollgruppe war eine Abnahme von 29,7% (80) im Alter unter 35 Jahren auf 14,6% (46) im Alter über 35 Jahre zu erkennen.



Balkendiagramm 5-19: Abort- und Geburtenrate ICSI

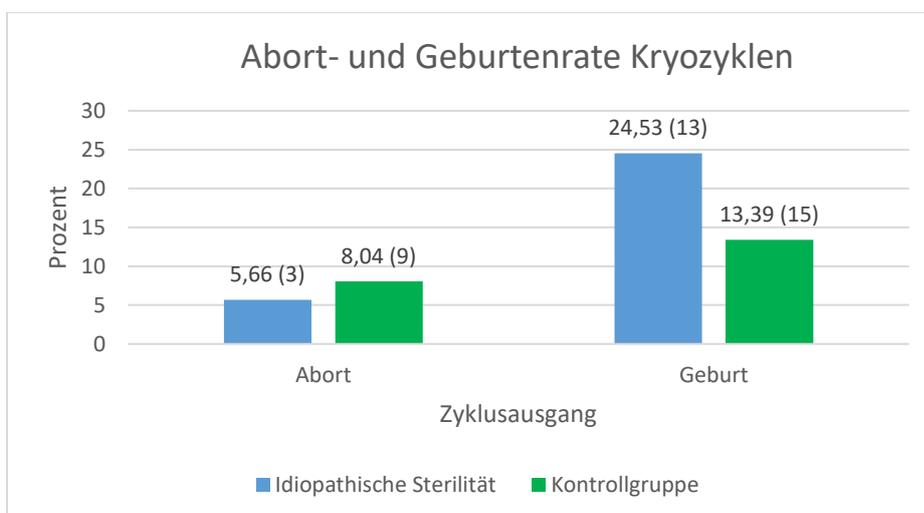
Kryobehandlung

Insgesamt wurden im idiopathisch subfertilen Kollektiv 53 Kryobehandlungszyklen durchgeführt, von denen 16 in einer Schwangerschaft endeten (s.Abb. 5-20). Die Kontrollgruppe verzeichnete 24 Schwangerschaften von 112 Gesamtzyklen. Statistisch zeigte sich hier kein Unterschied ($p = .220$) an. Allerdings war die Schwangerschaftsrate bei den Auftauzyklen im idiopathisch subfertilen Kollektiv mit 30,19% deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit 21,43%.



Balkendiagramm 5-20: Schwangerschaftsrate Kryozyklen

Hinsichtlich des Outcomes konnte kein statistischer Unterschied ($p = .195$) festgestellt werden. Auffallend war auch hier die um über 11% höhere Geburtenrate im idiopathisch subfertilen Kollektiv (13 Geburten, entsprechend 24,53%) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 13,39%, was 15 Geburten entspricht (s.Abb. 5-21).



Balkendiagramm 5-21: Abort- und Geburtenrate Kryozyklen

Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse:

Berechnung	Idiopathische Sterilität	Kontrollgruppe	p-Wert
Mittleres Alter der Frau	35,77	34,53	< 0,001
Mittleres Alter des Mannes	38,09	37,3	< 0,001
Mittlere der Dauer des Kinderwunsches [Monate]	32,89	35,069	0,149
Mittlerer BMI der Frau	23,597	23,509	0,137
Mittlerer BMI des Mannes	25,566	25,234	0,724
Mittlere Anzahl Gravida	0,93	1,01	0,055
Mittlere Anzahl Para	0,4	0,39	0,486
Mann hat bereits Kinder [%]	15,17	14,21	0,630
AMH-Mittelwert [ng/ml]	2,112	3,179	< 0,001
Mittelwert der AMH-Wert-Abweichung [ng/ml]	-1	0,336	< 0,001

Tabelle 5-2: Übersicht über die erhobenen Parameter in den unterschiedlichen Studiengruppen

Nikotinkonsum der Männer [Anzahl Zigaretten pro Tag]	Idiopathische Sterilität [%]	Kontrollgruppe [%]	p-Wert
keine	92,17	93,86	0,680
1-5	0,6	0,6	0,680
6-10	3,41	2,1	0,680
11-20	3,61	3,14	0,680
21+	0,2	0,3	0,680

Tabelle 5-3: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs des Nikotinkonsums der Männer beider Studiengruppen

Nikotinkonsum der Frauen [Anzahl Zigaretten pro Tag]	Idiopathische Sterilität [%]	Kontrollgruppe [%]	p-Wert
keine	95,59	95,86	0,545
1-5	0,8	1,53	0,545
6-10	2,2	1,53	0,545
11-20	1,4	1,07	0,545

Tabelle 5-4: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs des Nikotinkonsums der Frauen beider Studiengruppen

Spermiogrammparameter (Durchschnitt)	IUI	Idiopathische Sterilität	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl progressiv motiler Spermien im Nativejakulat [mio]		110,27	93,77	0,004
Anzahl progressiv motiler Spermien nach Aufbereitung [mio]		87,17	78,19	0,160
Anteil progressiv motiler Spermien im Nativejakulat [%]		36,02	34,08	0,04
Anteil progressiv motiler Spermien nach Aufbereitung [%]		67,52	62,68	0,04

Tabelle 5-5: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der verschiedenen Spermiogrammparameter bei der IUI

Spermiogrammparameter (Durchschnitt)	IVF	Idiopathische Sterilität	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl progressiv motiler Spermien im Nativejakulat [mio]		99,76	103,38	0,624
Anzahl progressiv motiler Spermien nach Aufbereitung [mio]		7,46	5,19	0,048
Anteil progressiv motiler Spermien im Nativejakulat [%]		40,46	40,53	0,95
Anteil progressiv motiler Spermien nach Aufbereitung [%]		60,70	52,57	0,042

Tabelle 5-6: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der verschiedenen Spermiogrammparameter bei der IVF

Berechnung zur Eizellgewinnung bei IVF (Mittelwert)	Idiopathische Sterilität	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl gewonnener Eizellen	9,11	9,33	0,624
Anzahl inseminierter Eizellen	8,04	8,25	0,614
Anzahl fertilisierter Eizellen	6,64	7,00	0,322

Tabelle 5-7: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der Eizellausbeute und des Embryonentransfers bei der IVF

Berechnung zur Eizellgewinnung bei ICSI (Mittelwert)	Idiopathische Sterilität	Kontrollgruppe	p-Wert
Anzahl gewonnener Eizellen	8,65	8,95	0,464
Anzahl injizierter Eizellen	6,96	7,40	0,207
Anzahl fertilisierter Eizellen	6,05	6,24	0,530

Tabelle 5-8: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der Eizellausbeute und des Embryonentransfers bei der ICSI

Berechnung zum Embryotransfer bei IVF, ICSI und Kryo ET (Durchschnitt)	Idiopathische Sterilität	Kontrollgruppe	p-Wert
IVF: Anzahl transferierter Embryonen	2,05	2,13	0,094
ICSI: Anzahl transferierter Embryonen	2,02	2,09	0,158
Kroyzyklen: Anzahl transferierter Embryonen	1,75	1,79	0,660
IVF: durchschnittlicher Transfertag	4,27	4,32	0,578
ICSI: durchschnittlicher Transfertag	4,19	4,24	0,616

Tabelle 5-9: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl der transferierten Embryonen und des Transfertages bei IVF, ICSI und Kryo ET

Berechnung zu: Embryotransfertag und -Anzahl IVF+ICSI und Kryo-ET	Häufigkeiten der Scores Idiopathische Subfertilität	Häufigkeiten der Scores Kontrollgruppe	p-Wert
Transfertag 2/3 Retransfer 1 Embryo	A: 15 (=39,5%) B: 20 (=52,6%) C: 3 (=7,9%)	A: 17 (=27,4%) B: 41 (=66,1%) C: 4 (=6,5%)	0,370
Transfertag 2/3 Retransfer 2 Embryonen	A: 67 (=43,5%) B: 80 (=51,9%) C: 7 (=4,5%)	A: 108 (=43,5%) B: 121 (=48,8%) C: 19 (=7,7%)	0,446
Transfertag 2/3 Retransfer 3 Embryonen	A: 20 (=35,1%) B: 35 (=61,4%) C: 2 (=3,5%)	A: 33 (=30,8%) B: 70 (=65,4%) C: 4 (=3,7%)	0,866
Transfertag 4/5/6 Retransfer 1 Embryo	A: 23 (=60,5%) B: 11 (=28,9%) C: 4 (=10,5%)	A: 28 (=51,9%) B: 12 (=22,2%) C: 14 (=25,9%)	0,182
Transfertag 4/5/6 Retransfer 2 Embryonen	A: 244 (=56%) B: 136 (=31,2%) C: 56 (=12,8%)	A: 486 (=54,8%) B: 254 (=28,7%) C: 146 (=16,5%)	0,196
Transfertag 4/5/6 Retransfer 3 Embryonen	A: 73 (=34%) B: 90 (=41,9%) C: 52 (=24,2%)	A: 167 (=32,9%) B: 175 (=34,4%) C: 166 (=32,7%)	0,052
Kryobehandlung	A: 33 (=38,8%) B: 32 (=37,6%) C: 20 (=23,5%)	A: 62 (=33,30%) B: 95 (=44,6%) C: 43 (=21,5%)	0,286

Tabelle 5-10: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der Häufigkeiten der Embryonenscores an verschiedenen Transfertagen bei unterschiedlicher Anzahl transferierter Embryonen

Berechnung zur Schwangerschaftsrate (SSR) und Lebendgeburttrate (LBR)	Idiopathische Subfertilität [%]	Kontrollgruppe [%]	Ergebnis der stat. Auswertung (p-Wert)
SSR VZO	7,38	4,97	0,082
SSR IUI	4,77	5,37	0,667
SSR IVF (gesamt)	36,47	29,97	0,099
SSR IVF unter 35 Jahre	52,5	35,5	0,009
SSR IVF über 35 Jahre	26,9	24,5	0,618
SSR ICSI (gesamt)	30,7	31,6	0,799
SSR ICSI unter 35 Jahre	43,4	39	0,538
SSR ICSI über 35 Jahre	25,2	25,3	0,975
SSR Kryo-ET	30,19	21,43	0,220
LBR allgemein	10,8	10,3	0,780
LBR VZO	3,9	1,8	0,037
LBR IUI	2,9	2,86	0,824
LBR IVF	24,81	20,52	0,343
LBR IVF (< 35 Jahre)	38,4	26,3	0,045
LBR IVF (>35 Jahre)	16,8	14,8	0,417
LBR ICSI	23,12	21,54	0,545
LBR ICSI (< 35 Jahre)	36,7	29,7	0,357
LBR ICSI (>35 Jahre)	17,3	14,6	0,768
LBR Kryo-ET	24,5	13,4	0,195

Tabelle 5-11: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs beider Studiengruppen hinsichtlich der Schwangerschafts- und Lebendgeburttrate

Angewendete Stimulationsprotokolle bei IVF+ICSI	Idiopathische Subfertilität [Anzahl/ %]	Kontrollgruppe [Anzahl / %]
Antagonistenprotokoll	423 (=90,97%)	761 (=85,31%)
Long-Protokoll	23 (=4,95%)	95 (=10,65%)
Short-Protokoll	9 (=1,93%)	19 (=2,13%)
Ohne Downregulation	10 (=2,15%)	17 (=1,91%)

Tabelle 5-12: Zusammenfassung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen eingesetzten Stimulationsprotokolle in beiden Studiengruppen bei IVF und ICSI

Angewendete Stimulationsprotokolle bei Kryozyklen	Idiopathische Subfertilität [Anzahl/ %]	Kontrollgruppe [Anzahl/ %]
Milde FSH-Stimulation	36 (=69,23%)	63 (=56,25%)
Hormone Replacement Therapy	14 (=26,92%)	41 (=36,61%)
natürlich	2 (=3,85%)	8 (=7,14%)

Tabelle 5-13: Zusammenfassung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen angewendeten Protokolle in beiden Studiengruppen bei der Kryobehandlung

Berechnungen zur Stimulationsdosis bei IVF und ICSI	Idiopathische Subfertilität [IU]	Kontrollgruppe [IU]	Ergebnis der stat. Auswertung (p-Wert)
Mittlere Stimulationsdosis FSH	1885,37	1921	0,513
Mittlere Stimulationsdauer [Tage]	9,461	9,737	0,903

Tabelle 5-14: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs der mittleren Hormonstimulationsdosen beider Studiengruppen bei IVF und ICSI

Berechnung Insemination Gruppe 1: Gonadotropine	Idiopathische Subfertilität [IU]	Kontrollgruppe [IU]	Ergebnis der stat. Auswertung (p-Wert)
Mittlere Stimulationsdosis FSH	430,03	459,43	0,429
Mittlere Stimulationsdauer	9,61	9,81	0,287

Tabelle 5-15: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs der mittleren Hormonstimulationsdosen beider Studiengruppen der Insemination unter der Stimulation mit Gonadotropinen

Berechnung Insemination Gruppe 2	Idiopathische Subfertilität [IU]	Kontrollgruppe [IU]	Ergebnis der stat. Auswertung (p-Wert)
Mittlere Stimulationsdauer [Tage]	5,3	5,8	0,057

Tabelle 5-16: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs der mittleren Hormonstimulationsdosen beider Studiengruppen der Insemination unter zusätzlicher Gabe von Clomifen/Letrozol

6 Diskussion

Sterilität bzw. Subfertilität ist im überwiegenden Teil der Fälle multifaktoriell bedingt und selten vollumfänglich.

Für die Entdeckung möglichst stichhaltiger Unterschiede wurde bereits während der Auswahl der teilnehmenden Patientenpaare darauf geachtet, die Patienten der Hauptgruppe mit einer optimal passenden Kontrollgruppe zu matchen.

Der Vergleich der Embryonenparameter (Anzahl, Qualität) und Zyklusaugänge bzw. Schwangerschaftsraten ist nötig, um die Überlegenheit hinsichtlich des Therapieerfolges einer Studiengruppe über die andere zu bestätigen oder zu widerlegen.

Die Betrachtung anamnestischer Faktoren liefert ein umfangreiches Bild der therapierten Paare und beleuchtet eine große Bandbreite von Aspekten auf Seite der Frauen und Männer. Die Anamnese ist ein wichtiges Instrument für die erste Diagnostik fertilitätsmindernder Befunde, weshalb auch hier ein vergleichender Blick lohnend ist.

Im Folgenden sollen die insbesondere zur idiopathischen Sterilität gewonnenen Erkenntnisse in den Kontext des derzeitigen Wissensstandes setzen und die verschiedenen Einflussfaktoren benannt werden.

Alter

Die Ergebnisse zeigen ein statistisch höheres mittleres Alter des Kollektivs mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Dadurch wird noch einmal deutlich, dass die Diagnose der idiopathischen Subfertilität besonders im höheren Alter gehäuft gestellt worden ist. Dass besonders bei einem höheren Alter der Patientin von einer erschwerten Konzeption ausgegangen werden kann, legt nahe, dass der Behandler dazu verleitet werden kann, die Diagnostik bei den betroffenen Patientinnen oberflächlicher ausfallen zu lassen und die Diagnose der idiopathischen Subfertilität stärker an das Patientenalter zu koppeln bzw. davon abhängig zu machen (Gleicher & Barad, 2006a; Maheshwari et al., 2008). Gründe hierfür können vielfältig sein, wobei die besonders bei älteren Patientinnen verkürzte noch bleibende fruchtbare Zeit eine zeitnahe Einleitung der Therapie erforderlich macht und zeitgleich der Zugewinn an Informationen bei ausgedehnter Diagnostik keinen Mehrwert für Therapie und Patientenpaar bringt (Siristatidis & Bhattacharya, 2007).

Charakteristisch ist, dass das Durchschnittsalter der Frau in der idiopathisch sterilen Studiengruppe bereits jenseits der 35 Jahre liegt.

Dies wird durch eine Vielzahl von Studien belegt, die ebenfalls die Grenze zur erschwerten Konzeption ab einem Alter von 35 Jahren ziehen (Ray et al., 2012; The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2002). So beobachteten Somigliana et al. (2016), dass die Häufigkeit der Diagnose der idiopathischen Sterilität besonders bei Frauen ab 35 sprunghaft zunimmt.

Auch Dicker et al. (1991) stellten fest, dass das Alter der Frau einen wesentlichen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate reproduktionsmedizinischer Behandlungen hat. Nach deren Ergebnis ist mit einer deutlichen Verschlechterung der Rate bereits ab einem Alter von 36-37 Jahren zu rechnen. Doch nicht nur die Schwangerschaftsrate nimmt ab (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004), zeitgleich steigt auch

das Risiko des spontanen Aborts (Balasch et al., 1992; Smith & Buyalos, 1996; Sun et al., 2020).

Eine Studie von Maheshwari et al. (2008) belegt, dass das Alter der Frau mit der wichtigste Schlüsselfaktor der Konzeption, sowohl auf natürlichem Wege als auch für den Therapieerfolg der reproduktionsmedizinischen Behandlung ist. Die Fruchtbarkeit nimmt mit Zunahme des Alters ab, sodass ab einem Alter von 35 Jahren mit nahezu doppelter Wahrscheinlichkeit idiopathische Sterilität diagnostiziert wird.

Dies findet sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wieder: die Schwangerschaftsrate der Studiengruppe mit idiopathischer Subfertilität nähert sich ab einem gewissen Alter jener der Kontrollgruppe an und auch die Geburtenrate nimmt in beiden Studiengruppen ab einem Alter von 35 Jahren deutlich ab.

Besonders die IVF ist eine gut geeignete Methode, um die Fruchtbarkeitseinschränkung bei einer bestehenden Tubenpathologie zu umgehen bzw. abzumildern (Choe et al., 2021). Bei Patientinnen mit Tubenpathologie, die über 55% der Kontrollgruppe ausmachen, muss trotz einer Abmilderung des vorhandenen Subfertilitätsfaktors davon ausgegangen werden, dass auch hier der Faktor des Alters gleichermaßen zum Tragen kommt. Hierdurch lässt sich auch die festgestellte Abnahme der Schwangerschaftsrate ab einem Alter von 35 Jahren in beiden Studiengruppen erklären.

Die Umstellung des weiblichen Hormonhaushalts und der Eintritt ins Klimakterium läuft zusätzlich zum physiologischen Abbau der Eizellreserve ab (Depmann et al., 2016). Letzterer stellt ebenfalls einen Sterilitätsgrund dar und korreliert stark mit dem Alter der Frau (Tal & Seifer, 2017).

Das Alter des Mannes kommt hierbei weniger zum Tragen, obgleich mit zunehmendem Alter die Spermienqualität, nicht aber die Konzentration abnimmt (Kidd et al., 2001). Zwar berichtet The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006a) von einer leichten Abnahme der Fruchtbarkeit des Mannes ab etwa 50 Jahren, betont aber ebenfalls, dass Männer nahezu ein Leben lang zeugungsfähig bleiben und somit davon ausgegangen werden kann, dass die Alterskomponente stärker die Frau betrifft.

Eizellreserve:

Eine ausreichend hohe Eizellreserve mit einer guten Eizellqualität ist zwar kein Garant für einen etwaigen Therapieerfolg, kann die Erfolgchancen aber deutlich erhöhen (Oron et al., 2014). Je größer die Eizellreserve und die entnommene Zahl an Eizellen ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit solche mit einer guten Qualität zu gewinnen (Vermey et al., 2019). Zusätzlich geht mit einer höheren Zahl gewonnener Eizellen eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate (Coskun et al., 2000) und Lebendgeburtenrate (Drakopoulos et al., 2016) einher.

Allerdings gibt es aktuell kein Testprocedere, welches die Abschätzung der Eizellqualität in vivo ermöglicht (Homer, 2020). Die Selektion qualitativ guter Embryonen erfolgt weiterhin nach der Eizellentnahme in vitro durch den Reproduktionsmediziner.

Der Umfang der Eizellreserve wird über die Bestimmung des AMH-Wertes als zuverlässigen Marker abgeschätzt (Moolhuijsen & Visser, 2020).

In der vorliegenden Untersuchung lag der AMH-Wert in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Studiengruppe mit idiopathischer Sterilität höher. Dies könnte an der Zusammensetzung der Kontrollgruppe liegen: ein erhöhter Anti-Müller-Hormonwert kann auf das Vorliegen des PCOS hindeuten (Pellatt et al., 2007), von dem in ihr etwa jede zehnte Patientin betroffen war.

Andererseits kann der im Vergleich niedrigere Mittelwert des AMH-Hormonspiegels im idiopathisch sterilen Kollektiv auch durch das höhere Durchschnittsalter der Patientinnen begründet werden, da der Hormonspiegel mit steigendem Alter sinkt.

Diese Beobachtung steht im Kontrast zu den geringeren eingesetzten Stimulationsdosen in der idiopathisch sterilen Studiengruppe, da aufgrund der indirekt gemessenen kleineren Eizellreserve höhere Dosen nötig sein müssten. Möglicherweise fiel die FSH-Stimulationsdosis in der Hauptgruppe niedriger aus, da eine Überstimulation aufgrund unbekannter Sterilitätsfaktoren unbedingt vermieden werden sollte.

Passend zur altersbedingt geringeren Eizellreserve ist auch die Anzahl der gewonnenen Eizellen pro Zyklus in der Studiengruppe mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas niedriger.

Zwar könnte sich auch die endometriosebedingte Schädigung und Verringerung der Anzahl der Eizellen (Orazov et al., 2019) bei den Patientinnen der Kontrollgruppe senkend auf die durchschnittlich gewonnene Eizellzahl auswirken, dieser Effekt scheint allerdings durch die weitaus größere Zahl an Patientinnen mit normaler Eizellreserve etwas abgemildert worden zu sein. Möglicherweise wäre der Kontrast zwischen dem idiopathisch subfertilen Kollektiv und der Kontrollgruppe bei einem noch größeren Anteil von Endometriosepatientinnen in letzterer stärker ausgefallen.

Wie auch die Studie von Omland et al. (2005) konnte die vorliegende Studie keinen statistischen Unterschied bezüglich der Befruchtungsrates bei idiopathisch sterilen Paaren im Vergleich zu Paaren mit tubar- oder endometriosebedingter Sterilität nachweisen.

Dasselbe gilt für die Studie von Tejera et al. (2005): auch hier wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Befruchtungsrates bei der IVF-Behandlung von Paaren mit idiopathischer Fertilitätsstörung im Vergleich zu Paaren mit eindeutigem fertilitätsmindernden Befund festgestellt.

Embryonenqualität

Die durchschnittliche Embryonenqualität in der Studiengruppe mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung bei den Frischzyklen (IVF und ICSI jeweils getrennt) war jener der Kontrollgruppe lediglich tendenziös und ohne statistische Signifikanz überlegen. Auch bei den Zyklen der Kryobehandlung war die Kontrollgruppe leicht unterlegen.

Hier muss ebenfalls die endometriosebedingte Schädigung der Eizellen (Orazov et al., 2019) als mögliche Ursache für die Qualitätseinbußen bei den Embryonen der Kontrollgruppe angeführt werden.

Die längere Kulturdauer scheint der kurzen ebenfalls etwas überlegen zu sein und eine Selektion von qualitativ besseren Embryonen mit höherem Entwicklungspotential zu ermöglichen. Dies wird auch von mehreren Studien bestätigt (Abdelmassih et al., 2001; Dawson et al., 1995; Gardner et al., 1998).

Dass sich die Anzahl der transferierten Embryonen den Vergleichsgruppen nicht sonderlich unterscheiden und durchschnittlich ca. 2 Embryonen pro Zyklus verpflanzt worden sind, ist unter anderem der im Embryonenschutzgesetz strikt geregelten erlaubten Anzahl der zu transferierenden Embryonen geschuldet (Kupka et al., 2003). Das Embryonenschutzgesetz limitiert die erlaubte Höchstzahl an Embryonen pro Transfer auf 3. Hierdurch sollen Mehrlingsschwangerschaften und die damit verbundenen Risiken für sowohl die Mutter als auch das Kind nach Möglichkeit vermieden werden.

Czeromin et al., (2021) berechneten, dass der Transfer von zwei Embryonen im Frischzyklus zwar die Chance auf eine Schwangerschaft um den Faktor 1,2 erhöht; das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft zeitgleich aber um das 16-fache steigt. Generell sinkt das Risiko zwar mit steigendem Alter und der damit einhergehenden abnehmenden Schwangerschaftsrate, dennoch übertrifft es zu jeder Zeit die erhöhte Chance auf Schwangerschaft, die durch den Transfer von zwei Embryonen in Aussicht gestellt wird, um ein Vielfaches. Daher wird vermehrt der Transfer lediglich eines einzelnen Embryos als Ideal postuliert.

Dieser Trend lässt sich auch aus den Daten des Deutschen IVF-Register ablesen: während 1997 noch durchschnittlich 2,56 Embryonen pro Frischzyklus und 2,34 Embryonen pro Kryozyklus transferiert wurden, ist diese Zahl auf nunmehr 1,69 im Frischzyklus und 1,54 im Kryozyklus im Jahr 2019 gesunken (Deutsches IVF-Register, 2021). Dass die Zahlen in der vorliegenden Studie jedoch höher sind, könnte an den im Beobachtungszeitraum von 2008-2018 noch gängigen höheren Transferraten liegen, die den Mittelwert etwas nach oben verschieben und im Vergleich zu heutigen Verhältnissen erhöht erscheinen lassen.

Pandian et al. (2013) berichten, dass mehrfach wiederholte Transfers einzelner Embryonen eine ähnlich gute Erfolgschance haben können wie eine geringere Anzahl Transfers mit zwei Embryonen. Der zusätzliche Benefit des Einzeltransfers allerdings besteht darin, das Risiko der Mehrlingsschwangerschaft auf ein Minimum zu reduzieren. Geraten werden kann hierzu bevorzugt jüngeren Frauen mit guten Erfolgsaussichten.

Spermiogrammparameter

Sämtliche basisdiagnostisch nach WHO-Standard gewonnene Spermiogrammbefunde, mit Ausnahme der nachgewiesenen Azoospermie, können die Fruchtbarkeit des Mannes nicht sicher ausschließen oder garantieren.

Zudem können spermienbeeinträchtigende Faktoren auf molekularer Ebene (s. Ursachen auf molekularer Ebene) hierdurch nicht identifiziert oder nachgewiesen werden.

Da die Spermiogrammwerte bei Patienten, bei denen die ICSI angezeigt war, stets unterhalb der Referenzwerte rangieren, wurden sie in die Betrachtung nicht eingeschlossen. Lediglich IUI- und IVF-Zyklen wurden berücksichtigt.

Dass die verglichenen Spermiogrammparameter in der Hauptgruppe teilweise mit statistisch nachweisbarem Unterschied der Kontrollgruppe überlegen waren, ist der Auswahl der Patienten geschuldet: für die Zugehörigkeit zur Hauptgruppe war eine Mindestzahl von 12,48 Mio progressiv motiler Spermien im Nativejakulat vorgeschrieben. Für Patienten der Kontrollgruppe war dies nicht erforderlich.

Obwohl die Spermioogramme der Männer in der Hauptgruppe stets innerhalb der von der WHO vorgeschlagenen Referenzwerte lagen, konnte im Rahmen der vorliegenden Studie kein statistischer Unterschied hinsichtlich der Fertilisierungsraten im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt werden. Dass die Anzahl und der Anteil progressiv motiler Spermien im Patientenejakulat bei der IUI in der Hauptgruppe etwas höher lag als in der Kontrollgruppe, kann mit der Zusammensetzung argumentiert werden: so gibt es auch Patientenpaare, die trotz oder vor Bekanntwerden der insuffizienten Spermienqualität zunächst mit der IUI-Behandlung starten, bevor sie die eigentlich indizierte ICSI erhalten. Als Grund hierfür kann die Ablehnung der ICSI als invasives Verfahren durch den Patienten angeführt werden.

Lifestyle

Lifestylefaktoren, die die Fruchtbarkeit verbessern oder schädigen, werden bereits bei der Anamnese erfasst und bei der Diagnosestellung mit einbezogen. Sie sind im Rahmen der Studie nur bedingt mess- und abbildbar, dennoch müssen sie der Vollständigkeit halber genannt werden, da auch sie durchaus eine Einflussgröße darstellen können.

In beiden Studiengruppen war der Nikotinkonsum ähnlich ausgeprägt. Die negativen Auswirkungen des Nikotinkonsums auf sowohl die Fruchtbarkeit als auch den Embryo ist bekannt.

Beim Mann bewirkt das Rauchen eine Verschlechterung hinsichtlich der Spermienmorphologie und -beweglichkeit, aber auch die Spermienproduktion an sich wird verringert (Nouri, 2010). Bei der Frau sorgen in Zigaretten enthaltene Stoffe wie Cotinin und Cadmium u.a. für eine Verhärtung der Zona pellucida (Nouri, 2010), wodurch die Befruchtung der Eizelle zusätzlich erschwert wird.

Generell konnten dem Nikotinkonsum bereits negative Auswirkungen auf den Hormonhaushalt in Form einer verringerten Estrogensekretion und die damit einhergehende beeinträchtigte Ovarialfunktion sowie direkte Ovotoxizität nachgewiesen werden (Marom-Haham & Shulman, 2016). Daher sieht auch die aktuell gültige SK2-Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ vor, dass Patientinnen und Patienten zum Aufgeben des Rauchens idealerweise vor Behandlungsbeginn motiviert werden sollen (Toth, 2019).

Weitere Lifestyle vermittelte Faktoren sind extremes Über- oder Untergewicht. Beides scheint im Rahmen der Studie nicht übermäßig vertreten zu sein. Der BMI in beiden Studiengruppen war bei beiden Geschlechtern mittelwertig im Normbereich und statistisch unauffällig. Die für die Fruchtbarkeit negative Auswirkung der Fettleibigkeit scheint demnach wie die des Alters in beiden Studiengruppen gleichermaßen Einfluss zu nehmen.

Ein gesunder Lifestyle und eine ausgewogene Ernährung können die Spermienqualität des Mannes verbessern, den Zyklus der Frau mit einer höheren Wahrscheinlichkeit physiologisch ablaufen lassen und damit die Chance auf Konzeption deutlich erhöhen (Salas-Huetos et al., 2017; R Sharma et al., 2013).

Dass der Kinderwunsch in der (durchschnittlich signifikant älteren) Studiengruppe mit idiopathischer Fertilitätsstörung mittelwertig kürzer dauert als in der Kontrollgruppe, kann dadurch erklärt werden, dass mittlerweile auch in der breiten Bevölkerung bekannt ist, dass

die Konzeption im höheren Alter erschwert und ein gesteigertes Auftreten von Komplikationen in der Schwangerschaft zu erwarten ist. Es ist davon auszugehen, dass die betroffenen älteren Paare nach einer kürzeren Dauer des natürlichen Konzeptionsversuches in der Kinderwunschsprechstunde vorstellig werden.

Schwangerschaftsrate und Outcome

Trotz Vorliegen von Differenzen und Streuungen der Prozentwerte bei Schwangerschafts- und Geburtenrate der unterschiedlichen Therapien konnte durch Berechnungen mit den jeweils passenden Testverfahren nur eine einzige statistische Auffälligkeit nachgewiesen werden: lediglich das Outcome der VZO-Zyklen zeigte bei der statistischen Auswertung ein markantes Ergebnis. Die Geburtenrate in der Kontrollgruppe war nur ca. halb so hoch wie in der Studiengruppe mit idiopathischer Sterilität. Ursache hierfür könnte sein, dass sich besonders Patientenpaare mit eindeutigem Sterilitätsfaktor sowie einer insuffizienten Spermienqualität trotz schlechterer Erfolgsaussichten des VZO dennoch dazu entscheiden, mit dieser weniger invasiven Therapie die Konzeption zu erreichen. Demnach könnte der VZO trotz schwächerer Indikation und geringerer Erfolgsaussicht, wohl aber aufgrund eines stärkeren Patientenwunsches durchgeführt worden sein.

Die in dieser Studie errechneten Raten sind den im Jahrbuch des DIR aufgeführten Schwangerschafts- und Lebendgeburtraten sehr nah. Bei den IVF-Zyklen wurde im Jahr 2020 gesamtheitlich eine Schwangerschaftsrate von 33,3% und eine Geburtenrate von 24,3% pro Transfer erreicht (Deutsches IVF-Register, 2020). Im Kinderwunschzentrum Wiesbaden beliefen sich die Schwangerschaftsrate und die Geburtenrate im Kollektiv mit idiopathischer Sterilität auf ähnliche Werte:

Für die ICSI-Zyklen sind die Unterschiede der in Wiesbaden erreichten Werte noch kleiner als bei der IVF: Im Register wurde eine Schwangerschaftsrate von 31,7% und eine Geburtenrate von 22,89% pro Transfer registriert. Die Abweichung in beiden Studiengruppen war mit ca. 1,5% bei Schwangerschafts- und Geburtenrate ebenfalls sehr gering und nah am bundesweiten Durchschnitt orientiert.

Dadurch, dass sich Schwangerschafts- und Geburtenraten sowohl in beiden Studiengruppen kaum unterscheiden als auch nur geringfügige Abweichung vom Bundesdurchschnitt aufweisen, lässt sich die Erkenntnis ableiten, dass Paare mit idiopathischer Fertilitätsstörung vergleichbar gute Chancen haben mithilfe der assistierten Reproduktionsmedizin ein Kind zu bekommen, wie Paare mit eindeutigem Sterilitätsfaktor.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Tejera et al. (2005), die keinen statistisch offensichtlichen Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftsrate bei der IVF-Behandlung von Paaren mit idiopathischer Fertilitätsstörung im Vergleich zu Paaren mit eindeutigem fertilitätsmindernden Befund ermitteln konnte.

Besonders bei den Patientinnen der Hauptgruppe konnten ähnliche Lebendgeburtraten für IVF, ICSI und Kryo-ET nachgewiesen werden. Für die größere Differenz der Raten in der Kontrollgruppe könnte die tendenziös schlechtere Embryonenqualität verantwortlich sein. Limitierend für die Aussagekraft des Vergleichs ist, dass die bei der Kryobehandlung eingesetzten Embryonen vorausgegangen Frischzyklen entstammen, wobei die Dauer der

Kryokonservierung bzw. die zwischen Entnahme und Einsetzen verstrichene Zeit nicht rekonstruiert werden konnte.

Stormlund et al. (2020) berichteten, dass das Outcome der von ihnen untersuchten Kryozyklen nicht auffällig von den Raten und dem Outcome der Frischzyklen abweichen. Demnach scheinen die Frischzyklen den Kryozyklen, besonders hinsichtlich des Outcomes, besonders bei idiopathisch Sterilen Paaren statistisch nicht überlegen zu sein. Dies konnte in der vorliegenden Studie aufgrund der ähnlichen Lebendgeburtsraten ebenfalls nachgewiesen werden.

Bei vorausgegangenen Schwangerschaften und Geburten besteht die Gefahr, dass diese durch den Reproduktionsmediziner fälschlicherweise als Nachweis für Fruchtbarkeit (fehl-) interpretiert und die gegenwärtige Unfruchtbarkeit als idiopathisch bezeichnet wird. Wenn also in der Studiengruppe mit i.S. eine im Vergleich stark unterschiedliche Gravitätätszahl und Parität registriert worden wäre, hätte dies bedeuten können, dass die Patientinnen deshalb bevorzugt als idiopathisch steril eingeordnet worden wären.

Die Verteilung vorausgegangener Schwangerschaften und Geburten der Patientinnen, sowie die Berechnung zu bereits gezeugten Kindern auf Seiten des Mannes wies keine statistische Auffälligkeit auf und war in beiden Studiengruppen ähnlich verteilt. Lucidi et al. (2005) konnten ebenfalls nachweisen, dass bereits gezeugte Kinder keinen Prognosefaktor zur Abschätzung der Spermienqualität und des Therapieerfolgs darstellen. Zusätzlich kann ein Vorteil einer Studiengruppe gegenüber der anderen ausgeschlossen werden, bei dem davon ausgegangen wird, dass sich vorherige Schwangerschaften und Lebendgeburten bei der Frau (auch aus IVF-Behandlungen) positiv auf den Therapieerfolg künftiger IVF-Zyklen auswirken. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Templeton et al. (1996). Stattdessen ist die Sterilität ebenso wie die Fruchtbarkeit eines Paares als vielschichtig und aus einer Kombination mehr oder weniger stark ausgeprägter Sterilitätsfaktoren beider Partner zusammengesetzt (Gleicher & Barad, 2006b) anzusehen:

So kann leichte Subfertilität eines Mannes durch Hyperfertilität der Frau ausgeglichen werden. In einer anderen Partnerschaft wiederum kann dieselbe Subfertilität des Mannes und jene der neuen Partnerin in Kombination miteinander eine stärker ausgeprägte Form der Unfruchtbarkeit ergeben, sodass Schwangerschaften und Geburten ausbleiben. Besonders auf Seiten der Frau kommt, bei weiteren Partnerschaften mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur letzten Geburt, das Alter als bedeutsamer Fruchtbarkeitseinschränkender Faktor zum Tragen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, das Kollektiv mit idiopathischer Sterilität und die Kontrollgruppe hinsichtlich ihres Therapieerfolges kaum voneinander abwichen.

Hormonstimulation

Generell legen die in der Studie gewonnenen Erkenntnisse nahe, dass idiopathisch sterile Patientinnen in ähnlichem Umfang wie die Patientinnen der Kontrollgruppe auf die Anwendung verschiedener Stimulationsprotokolle ansprechen. Hierauf deuten die Schwangerschaftsraten und Outcomes der verschiedenen Therapiearten, welche bis auf eine einzige erklärbare Situation (Outcome VZO) statistisch unauffällig waren.

In beiden Studiengruppen kam in einer ausgeprägten Mehrheit der IVF- und ICSI Frischzyklen das Antagonistenprotokoll zum Einsatz. Dass dieses Protokoll am häufigsten zur Anwendung kam, liegt unter anderem an seiner im Vergleich zu Protokollen, die GnRH-Agonisten nutzen, besseren Steuerbarkeit sowie der Unterdrückung des LH-Anstiegs bereits ab Therapiebeginn (Zikopoulos et al., 2005) und den guten Erfahrungswerten bei Frauen besonders bis zu einem Alter von 35 Jahren. Untersucht wurden sämtliche Frischzyklen ohne Unterscheidung in IVF oder ICSI.

Bei Zyklen, in denen eine Kryobehandlung durchgeführt wurde war, sowohl die Verteilung der Stimulationsprotokolle als auch die Schwangerschaftsrate und des Outcomes ebenfalls ähnlich ausgeprägt.

Eine definitive Aussage über die Eignung der natürlich (= ohne Stimulation) durchgeführten Kryobehandlungszyklen ist aus den Ergebnissen dieser Studie nicht zu treffen. Grund hierfür ist die zu niedrige Fallzahl, welche ein belastbares Ergebnis aus einer statistischen Berechnung unmöglich macht.

Insgesamt sind Schwangerschaftsrate und Outcome der IUI bei der Stimulation mittels Clomifen, Letrozol und Gonadotropinen trotz unterschiedlicher Wirkungsmechanismen der Medikamente sehr ähnlich. Dies steht im Kontrast zu der Studie von Danhof et al. (2020), die eine Überlegenheit der IUI unter Stimulation mittels Gonadotropinen ermittelte.

Die fehlende Signifikanz bei Schwangerschaftsrate und Outcome der Vergleichsgruppen bei gleichartiger Protokollverteilung auf die durchgeführten Zyklen legt nahe, dass idiopathisch sterile Patientinnen ähnlich gut auf die stimulierte Inseminationstherapie ansprechen.

Ursachen auf molekularer Ebene

Die Tatsache, dass es auch Patientinnen und Patienten in jüngerem Alter gibt, die von idiopathischer Sterilität betroffen sind, macht es erforderlich nach anderen Erklärungsansätzen hierfür zu suchen.

Die möglichen Ursachen auf molekularer Ebene konnten durch die Studie nicht abgebildet bzw. gemessen werden. Exemplarisch müssen aber trotzdem Ursachen an dieser Stelle genannt werden.

Es existieren unter anderem auf männlicher Seite Faktoren, die den Therapieerfolg entscheidend beeinflussen, aber nicht routinemäßig bestimmt werden (können).

Beispielsweise kann eine Mutation und die daraus resultierende Dysfunktion des IZUMO1-Transmembranproteins die Spermien-Eizell-Interaktion erschweren oder sogar ganz verhindern (Mou & Xie, 2017).

Generell ist eine Vielzahl an Proteinen und Signalmolekülen am auch heute noch nicht vollends geklärten Befruchtungsprozess beteiligt. Um zu verhindern, dass mehr als ein Spermium in die Eizelle eindringt, laufen zwei physiologische Prozesse ab: Der Polyspermieblock ist eine solche Reaktion, die bei der Befruchtung abläuft. Unterschieden wird hierbei der langsame vom schnellen Polyspermieblock. Der schnelle Polyspermieblock besteht aus der natriumvermittelten Depolarisation der Eizellmembran von -70 mV auf +20 mV, sobald das Spermium in die Eizellmembran eindringt. Der langsame Polyspermieblock sorgt durch calciumvermittelte Freisetzung verschiedenster Proteoglykane für eine Verhärtung der die Eizelle umgebende Zona pellucida (Evans, 2020; Wozniak & Carlson, 2020). Ist der

Polyspermieblock inaktiv oder zu schwach ausgeprägt, dringen mehrere Spermien in die Eizelle ein. Infolgedessen ist keine normale Embryonalentwicklung möglich. Sind die an der Kaskade beteiligten Proteine (z.B. Ovastacin) (Körschgen et al., 2017) überaktiv, ist die Zona pellucida zu rigide und für Spermien nur schwierig passierbar. Im Tiermodell konnten bei Ovastacin-defizienten Mäusen um 50% verkleinerte Wurfgrößen nachgewiesen werden (Kuske, 2020). Es ist anzunehmen, dass solche nur aufwendig messbaren Prozesse ebenfalls für einen Teil der idiopathischen Sterilitätsdiagnosen verantwortlich sind und daher regelmäßig in Betracht gezogen werden sollten. Belastbare Daten zur Prävalenz dieser molekularen Faktoren liegen nicht vor.

Grenzen der heute gängigen Testverfahren:

Schon seit vielen Jahren ist die Verwendung der Diagnose der idiopathischen Sterilität umstritten bzw. ist sie eher als stets vorhandene Notwendigkeit geduldet. Diese Notwendigkeit leitet sich daraus ab, dass die idiopathische Sterilität eher als Ausschlussdiagnose gestellt wird (Crosignani et al., 1993). Allerdings darf das Fehlen des Hinweises auf eine Erkrankung nicht als ein Hinweis auf das Fehlen einer Erkrankung (fehl-) interpretiert werden (Gleicher & Barad, 2006a): Anders als die üblicherweise gestellten Diagnosen, die auf eine eindeutige Ursache zurückzuführen sind, lässt sie keine präzise Äußerung über die Ursache und die Erkrankung „idiopathische Sterilität“ an sich zu, sondern erlaubt lediglich die Benennung von Faktoten, die mit großer Wahrscheinlichkeit nicht an der Pathogenese beteiligt sind (Gleicher & Barad, 2006a). Die idiopathische Sterilität ist nicht als präziser Punkt innerhalb, sondern eher als Bereich jenseits der erkennbaren Ursachen zu sehen.

Da die Diagnose gestellt wird, wenn sämtliche Testverfahren ohne offensichtlichen Anhaltspunkt als Ergebnis durchgeführt wurden, wird ein Aspekt des Problems deutlich: Noch immer existiert kein generell gültiges Standardprocedere bei der Diagnostik.

Die für die Tubenabklärung herangezogenen Testverfahren können als limitierende Fehlerquelle der vorliegenden Studie angesehen werden: während HSK und LSK in Kombination mit der Chromopertubation den Goldstandard mit einer hohen Sensitivität darstellen, hat der Nachweis von Chlamydienantikörpern im Serum nur eine begrenzte Aussagekraft (Hamilton et al., 2021), da Chlamydieninfektion und Tubenverschluss lediglich miteinander korrelieren. Daher besteht nach wie vor die Möglichkeit, dass Patientinnen mit Tubenpathologie dennoch unabsichtlich in die Hauptgruppe mit aufgenommen wurden.

Als weiterer nicht genau quantifizierbarer Störfaktor sind sexualmedizinische Kriterien wie die mit steigendem Alter abnehmende Frequenz des Sexualverkehrs anzuführen: sie sind oftmals schwer zu erfassen und ermittelte Defizite anders als beispielsweise starr definierte Hormonreferenzwerte haben eine nuancierte Auswirkung

Seit einiger Zeit ist man um die Vereinfachung der Kommunikation und das Schaffen einer Standardisierung der Diagnoseverfahren bemüht. Flächendeckend anerkannte Referenzwertsysteme wie beispielsweise bei der Ejakulatanalyse oder den laborchemischen Hormonanalysen sollen dies ermöglichen.

Neben unterschiedlichen labortechnischen Verfahren ist jedoch die Gefahr der Ergebnisverzerrung besonders bei den klinischen Untersuchungsmethoden erhöht, nämlich

immer dann, wenn die Durchführung der Behandlung und Interpretation der Ergebnisse durch eine gewisse nicht abstellbare Subjektivität des Behandlers beeinflusst wird:

Wie bereits angedeutet kann ein höheres Patientenalter dazu verleiten, die idiopathische Subfertilität verfrüht und ohne ausreichend tiefgreifende Untersuchung zu diagnostizieren. Gleiches gilt für die aufgrund fehlender Erfahrung fehlerhafte Durchführung klinischer Testverfahren wie der Chromopertubation oder der Laparoskopie. Letztere ist auch bei langjähriger Erfahrung des Behandlers häufig nicht in der Lage, besonders die subtilen und Formen der Endometriose zu detektieren (Ghahiri et al., 2017; Olive & Schwartz, 1993).

Gerade die subtile, oft nur mikroskopisch kleine Form der Endometriose wird häufig übersehen und betrifft dennoch einen nicht unerheblichen Teil der Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter, wie Stripling et al. (1988) feststellten. Aus der Unterdiagnostizierung der Endometriose resultiert eine Verzögerung der Diagnosestellung zugunsten der idiopathischen Sterilität, da zwischen dem Feststellen der Unfruchtbarkeit und dem sicheren Nachweis der Endometriose als Ursache hierfür oft mehrere Jahre liegen können (Burney & Giudice, 2019).

Zusätzlich zur subtilen Endometriose kann auch eine zu kleine Eizellreserve bzw. ein verfrühtes ovarielles Altern einen undiagnostizierten Sterilitätsgrund darstellen (Maheshwari et al., 2008).

Die Anzahl der Follikel wird während der Embryonalentwicklung festgelegt und nimmt im Laufe des Lebens ab. Dieser Prozess ist physiologisch und verläuft bei jeder Frau unterschiedlich schnell.

Dennoch wurde von Faddy et al. beobachtet, dass die Zeitspanne zwischen einer deutlich verstärkten Abnahme der Fruchtbarkeit und der Menopause durchschnittlich 13,5 Jahre beträgt. Sie beginnt bei einer kritischen Follikelzahl von 25.000, und endet in der Menopause mit nur noch 1000 Follikeln (Faddy et al., 1992). Im Durchschnitt liegt die kritische Follikelzahl von 25.000 in einem Alter von 37-38 Jahren vor, sodass die menopausale Phase mit 1000 Follikeln im Alter von etwa 51 Jahren beginnt. Jedoch kann es dazu kommen, dass diese Schwelle bereits zu einem früheren Zeitpunkt erreicht wird und die 13,5 Jahre Übergangszeit zur Menopause unerkannt verstreichen. Dies trifft auf etwa 10% der Frauen zu, welche sich dann bereits vor einem Alter von 45 Jahren in der Menopause befinden (Nikolaou & Templeton, 2003; van Noord et al., 1997). Bei ca. 1% der Frauen tritt dieser Fall bereits mit einem Alter von 40 Jahren ein (Coulam et al., 1986).

Ob dies bevorzugt auf die Patientinnen der Hauptgruppe aus der vorliegenden Studie zutrifft ist nicht sicher mess- oder nachvollziehbar, lediglich die geringfügig geringere durchschnittliche gewonnene Eizellzahl kann einen Zusammenhang andeuten. Auch ohne statistisch nachweisbare Effekte sollte die bestehende Möglichkeit und der Prozentsatz potenziell betroffener Frauen (bis zu 10%) stets in die Betrachtung mit einbezogen werden. Eine mögliche Auswirkung des Effekts ist nicht sicher auszuschließen.

Auch dadurch ist die Gefahr der voreiligen bzw. fälschlicherweise gestellten Diagnose der idiopathischen Sterilität gegeben.

Zwar existieren zuverlässige Marker zur Bestimmung des ovariellen Alters, wie die Serumkonzentration des AMH, allerdings sind die Referenzbereiche sehr groß.

Die idiopathisch sterilen Patientinnen in der vorliegenden Studie hatten einen durchschnittlich niedrigeren AMH-Hormonspiegel als jene der Kontrollgruppe, was aufgrund des mittelwertig höheren Alters durchaus als normal zu werten ist. Mit zunehmendem Alter ist mit einer

Abnahme mitunter bis an die Nachweisgrenze des Hormons zu rechnen. Zusätzlich dazu hatten die idiopathisch sterilen Patientinnen ebenfalls häufiger einen normwertigen AMH-Hormonspiegel bzw. seltener Abweichungen von der Norm als die Patientinnen der Kontrollgruppe. Dies könnte daran liegen, dass die Patientinnen der Kontrollgruppe mit PCOS für die Abweichung des AMH vom Referenzwert, besonders nach oben, verantwortlich sind.

Eine Studie von Yücel et al. (2018) kam zu dem Ergebnis, dass trotz einer referenzwertigen AMH-Konzentration die Möglichkeit der eingeschränkten ovariellen Reserve besteht, die Fruchtbarkeitseinschränkung also dadurch eine eindeutige, wenn auch nicht offensichtlich diagnostizierbare ovarielle Ursache hat. Da die Diagnosestellung bei den betroffenen Patientinnen so gut wie unmöglich ist, ist auch der Anteil der betroffenen Frauen in beiden Gruppen der vorliegenden Studie nicht eindeutig bezifferbar. Die Möglichkeit des Vorhandenseins dieser Pathologie muss dennoch erwähnt und in das Repertoire der Sterilitätsursachen aufgenommen werden.

Erweitert man nun die Betrachtung von einzelnen Erkrankungen bzw. Faktoren hin zu der korrekten Annahme, dass die Sterilität häufig multifaktoriell verursacht und durch Kombination genannter Faktoren in verschieden starken Ausprägungen vorliegen kann, wird die Mehrdimensionalität der Problematik deutlich.

Ebenfalls wird deutlich, dass die idiopathische Sterilität kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern lediglich die Grenze der aktuellen Diagnostik darstellt und daher auch in Zukunft zwangsläufig einen wichtigen Bestandteil des Diagnoserepertoires darstellen wird. Daher ist die stetige Forschung an neuen und die Optimierung bestehender Testverfahren erforderlich, um den Anteil der mit idiopathischer Sterilität diagnostizierten Patienten zunehmend zu reduzieren.

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass die idiopathische Sterilität mit den aktuell eingesetzten Therapieverfahren vergleichbar gut therapierbar ist, wie die Sterilität mit klar definierten Ursachen, auch wenn sie sich in der Gruppe unbekannter Sterilitätsfaktoren auflöst.

7 Zusammenfassung

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sprechen Patientenpaare mit idiopathischer Fruchtbarkeitseinschränkung nicht schlechter als Paare mit anderen eindeutigen Sterilitätsfaktoren auf die angewandten Therapieverfahren an. Somit kann auch diesen Paaren Hoffnung und die Aussicht auf die Erfüllung des Kinderwunsches durch Hilfe der assistierten Reproduktionsmedizin gegeben werden.

Startpunkt soll hierbei nach wie vor eine aktuell gültige und präzise Diagnostik sein, die sich neben der körperlichen Untersuchung beider Partner und der Labordiagnostik mit der reproduktionsmedizinischen Vorgeschichte des Patientenpaares befasst und besonders wichtig, altersgerecht sein soll.

Die Diagnose „idiopathische Sterilität“ ist nach wie vor die notwendige Konsequenz einer noch immer nicht genügend präzisen Diagnostik und kann daher nicht als eigenständiges Krankheitsbild bezeichnet werden. Selbst die modernsten, präzisesten und aufwendigsten Testverfahren werden nicht immer jede fruchtbarkeitseinschränkende Erkrankung detektieren können. Auch heute sind noch immer viele physiologische Prozesse nicht vollends aufgeklärt und nachvollzogen.

Es ist zu erwähnen, dass für Patientinnen und Patienten mit der Diagnose der idiopathischen Sterilität nach wie vor kein Patentrezept vorliegt und die Entscheidung, welche Therapie wann eingesetzt werden soll, stets eine individuelle sein muss.

In den letzten Jahren und Jahrzehnten konnten auf dem Gebiet der reproduktionsmedizinischen Techniken und Diagnostik große Fortschritte erreicht werden. Die Forschung speziell an den Mechanismen auf molekularer Ebene und das Entwickeln möglicher Therapieansätze für Erkrankungen an dieser Stelle ist eine wichtige Herausforderung der Reproduktionsmedizin der Zukunft.

8 Literaturverzeichnis

- Abdallah, K. S., Hunt, S., Abdullah, S. A., Mol, B. W. J., & Youssef, M. A. (2020). How and Why to Define Unexplained Infertility? *Seminars in Reproductive Medicine*, *38*(1), 55–60. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1718709>
- Abdelmassih, V., Balmaceda, J. P., Nagy, Z. P., Abdelmassih, S., & Abdelmassih, R. (2001). ICSI and day 5 embryo transfers: higher implantation rates and lower rate of multiple pregnancy with prolonged culture. *Reprod Biomed Online*, *3*(3), 216–220. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)62039-1](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)62039-1)
- Ahrendt, H.-J., & Friedrich, C. (2013). Krankheit und Sexualität. In *Die Gynäkologie*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-20923-9_59
- Ainsworth, A. J., Barnard, E. P., Baumgarten, S. C., Weaver, A. L., & Khan, Z. (2020). Intrauterine insemination cycles: prediction of success and thresholds for poor prognosis and futile care. *J Assist Reprod Genet*, *37*(10), 2435–2442. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01918-z>
- Alimi, Y., Iwanaga, J., Oskouian, R. J., Loukas, M., & Tubbs, R. S. (2018). The clinical anatomy of dyspareunia: A review. *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*, *31*(7), 1013–1017. <https://doi.org/10.1002/CA.23250>
- Arab, W. (2022). Diagnostic laparoscopy for unexplained subfertility: a comprehensive review. *JBRA Assisted Reproduction*, *26*(1), 145. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210084>
- Azziz, R. (2016). Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, *106*(1), 4–5. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2016.05.009>
- Balaban, B., Brison, D., Calderón, G., Catt, J., Conaghan, J., Cowan, L., Ebner, T., Gardner, D., Hardarson, T., Lundin, K., Cristina Magli, M., Mortimer, D., Mortimer, S., Munné, S., Royere, D., Scott, L., Smitz, J., Thornhill, A., Van Blerkom, J., & Van Den Abbeel, E. (2011a). The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*, *26*(6), 1270–1283. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DER037>
- Balaban, B., Brison, D., Calderón, G., Catt, J., Conaghan, J., Cowan, L., Ebner, T., Gardner, D., Hardarson, T., Lundin, K., Cristina Magli, M., Mortimer, D., Mortimer, S., Munné, S., Royere, D., Scott, L., Smitz, J., Thornhill, A., Van Blerkom, J., & Van Den Abbeel, E. (2011b). The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: Proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*, *26*(6), 1270–1283. <https://doi.org/10.1093/humrep/der037>
- Balash, J., Fábregues, F., Jové, I. C., Carmona, F., & Vanrell, J. A. (1992). Infertility factors and pregnancy outcome in women above age 35. *Gynecol Endocrinol*, *6*(1), 31–35. <https://doi.org/10.3109/09513599209081004>
- Balasubramaniam, S. D., Balakrishnan, V., Oon, C. E., & Kaur, G. (2019). Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. *Medicina*, *55*(7). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA55070384>
- Basson, R., Berman, J., Burnett, A., Derogatis, L., Ferguson, D., Fourcroy, J., Goldstein, I., Graziottin, A., Heiman, J., Laan, E., Leiblum, S., Padma-Nathan, H., Rosen, R., Segraves, K., Segraves, R. T., Shabsigh, R., Sipski, M., Wagner, G., & Whipple, B. (2000). Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*, *163*(3), 888–893.
- Best, D., Avenell, A., & Bhattacharya, S. (2017). How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*, *23*(6), 681–705. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx027>

- Bhasin, S., & Basson, R. (2016). Sexual Dysfunction in Men and Women. *Williams Textbook of Endocrinology*, 785–830. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00020-4>
- Bhattacharya, S., Hans Evers, J. L., Gameiro, S., Negri, E., Somigliana, E., Vercellini, P., Wellings, K., Baird, D. T., Crosignani, P. G., Glasier, A., & La Vecchia, C. (2019). Towards a more pragmatic and wiser approach to infertility care. *Human Reproduction*, 34(7), 1165–1172. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez101>
- Brezinka, C. (2018). Uterusfehlbildungen – korrekte Diagnostik und Dokumentation. *Journal Fur Gynakologische Endokrinologie*, 28(1), 23–27. <https://doi.org/10.1007/S41974-018-0029-9/FIGURES/8>
- Büchi, K., & Keller, P. J. (1980). Estrogen Receptors in Normal and Myomatous Human Uteri. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 11(1), 59–60. <https://doi.org/10.1159/000299821>
- Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. (2019). *BiB – Alter und Familienstand der Mütter – Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt ihrer Kinder (in Jahren) in Deutschland nach Kreisen (2019)*. <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/F61-Alter-Muetter-bei-Geburt-Kreise.html?nn=9992014>
- Bundeszentrale für politische Bildung (BpB). (2020, August 10). *Alter der Mütter bei der Geburt ihrer Kinder | bpb.de*. 10.08.2020. <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61556/alter-der-muetter-bei-der-geburt-ihrer-kinder/>
- Burney, R. O., & Giudice, L. C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*, 98(3), 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>
- Burney, R. O., & Giudice, L. C. (2019). Reprint of: Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*, 112(4 Suppl1), e153–e161. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.083>
- BZgA (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. (n.d.). *Fruchtbarkeitsstörungen bei der Frau - familienplanung.de*. Retrieved May 17, 2022, from <https://www.familienplanung.de/kinderwunsch/fruchtbarkeitsstoerungen/stoerungen-bei-der-frau/>
- Cheng, M. H., & Wang, P. H. (2008). Uterine myoma: a condition amendable to medical therapy? *Http://Dx.DoI.Org/10.1517/14728214.13.1.119*, 13(1), 119–133. <https://doi.org/10.1517/14728214.13.1.119>
- Chiapparino, F., Ricci, E., Cipriani, S., Chiantera, V., & Parazzini, F. (2016). Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 197, 63–71. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2015.11.023>
- Choe, J., Archer, J. S., & Shanks, A. L. (2021). In Vitro Fertilization. *StatPearls*.
- Closon, F., & Tulandi, T. (2016). Uterine myomata: Organ-preserving surgery. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 35, 30–36. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2015.09.005>
- Coskun, S., Hollanders, J., Al-Hassan, S., Al-Sufyan, H., Al-Mayman, H., & Jaroudi, K. (2000). Day 5 versus day 3 embryo transfer: a controlled randomized trial. *Hum Reprod*, 15(9), 1947–1952. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.9.1947>
- Coulam, C. B., Adamson, S. C., & Annegers, J. F. (1986). Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67(4), 604–606.
- Crawford, N. M., & Steiner, A. Z. (2015). Age-related infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*,

- 42(1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.09.005>
- Crosignani, P. G., Collins, J., Cooke, I. D., Diczfalusy, E., & Rubin, B. (1993). Recommendations of the ESHRE workshop on “Unexplained Infertility”. Anacapri, August 28-9, 1992. *Hum Reprod*, 8(6), 977–980. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138177>
- Cundy, T. F., Butler, J., Pope, R. M., Saggarr-Malik, A. K., Wheeler, J., Williams, R., London, T. F., Cundy, J., Butler, R. M., Williams, S.-M. R., Thomas’s Hospital, S., & Wheeler, L. M. J. (1991). Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *LIVER*, 32, 202–206. <https://doi.org/10.1136/gut.32.2.202>
- Czeromin, U., Krüssel, J.-S., & Tandler-Schneider, A. (2021). *Jahrbuch 2020 Deutsches IVF Register*. 11.
- D’Hooghe, T. M., Bambra, C. S., Raeymaekers, B. M., De Jonge, I., Lauweryns, J. M., & Koninckx, P. R. (1995). Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173(1), 125–134. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90180-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90180-9)
- Da Broi, M. G., Ferriani, R. A., & Navarro, P. A. (2019). Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*, 23(3), 273–280. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>
- Dabekausen, Y. A., Evers, J. L., Land, J. A., & Stals, F. S. (1994). Chlamydia trachomatis antibody testing is more accurate than hysterosalpingography in predicting tubal factor infertility. *Fertil Steril*, 61(5), 833–837. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56692-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56692-8)
- Danhof, N. A., Wang, R., van Wely, M., van der Veen, F., Mol, B. W. J., & Mochtar, M. H. (2020). IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 26(1), 1–15. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz035>
- Dawson, K. J., Conaghan, J., Ostera, G. R., Winston, R. M., & Hardy, K. (1995). Delaying transfer to the third day post-insemination, to select non-arrested embryos, increases development to the fetal heart stage. *Hum Reprod*, 10(1), 177–182. <https://doi.org/10.1093/humrep/10.1.177>
- Degenhardt, F., Jibril, S., Gohde, M., Eisenhauer, B., & Schlosser, H. W. (1995). [Ambulatory contrast hysterosonography as a possibility for assessing tubal patency]. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 55(3), 143–149. <https://doi.org/10.1055/S-2007-1022793>
- Delcour, C., Robin, G., Young, J., & Dewailly, D. (2019). PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health*, 13, 1179558119871921. <https://doi.org/10.1177/1179558119871921>
- den Hartog, J. E., Land, J. A., Stassen, F. R. M., Kessels, A. G. H., & Bruggeman, C. A. (2005). Serological markers of persistent *C. trachomatis* infections in women with tubal factor subfertility. *Human Reproduction*, 20(4), 986–990. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh710>
- Depmann, M., Eijkemans, M. J., Broer, S. L., Scheffer, G. J., van Rooij, I. A., Laven, J. S., & Broekmans, F. J. (2016). Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study. *Hum Reprod*, 31(7), 1579–1587. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew112>
- Deutsches IVF-Register. (2020). DIR Jahrbuch 2019. In *Jahrbuch 2019 Deutsches IVF Register*.
- Deutsches IVF-Register. (2021). *DIR Jahrbuch 2020*. 16.

- Deutsches IVF- Register. (2022). DIR Jahrbuch 2021. In *Prof. Dr. med. Frank Lehmann*.
- Dicker, D., Goldman, J. A., Ashkenazi, J., Feldberg, D., Shelef, M., & Levy, T. (1991). Age and pregnancy rates in in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 8(3), 141–144. <https://doi.org/10.1007/bf01131703>
- Dondero, F., Lenzi, A., Gandini, L., & Lombardo, F. (1993). Immunological infertility in humans. *Exp Clin Immunogenet*, 10(2), 65–72.
- Drakopoulos, P., Blockeel, C., Stoop, D., Camus, M., de Vos, M., Tournaye, H., & Polyzos, N. P. (2016). Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod*, 31(2), 370–376. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev316>
- Elgindy, E. A., El-Haieg, D. O., & El-Sebaey, A. (2008). Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertility and Sterility*, 89(6), 1670–1676. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2007.05.040>
- Evans, J. P. (2020). Preventing polyspermy in mammalian eggs-Contributions of the membrane block and other mechanisms. *Mol Reprod Dev*, 87(3), 341–349. <https://doi.org/10.1002/mrd.23331>
- Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A., Richardson, S. J., & Nelson, J. F. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*, 7(10), 1342–1346. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137570>
- Felberbaum, R. E. (2020). *Uterus myomatosus*. 383–390. https://doi.org/10.1007/978-3-662-57636-6_38
- Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., Krane, R. J., & McKinlay, J. B. (1994). Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Urology*, 151(1), 54–61. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)34871-1)
- Foresta, C., Noventa, M., De Toni, L., Gizzo, S., & Garolla, A. (2015). HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology*, 3(2), 163–173. <https://doi.org/10.1111/andr.284>
- für Familie, B. (n.d.). *Ungewollte Kinderlosigkeit 2020*.
- Gardner, D. K., & Balaban, B. (2016). Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and “OMICS”: is looking good still important? *Mol Hum Reprod*, 22(10), 704–718. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw057>
- Gardner, D. K., Vella, P., Lane, M., Wagley, L., Schlenker, T., & Schoolcraft, W. B. (1998). Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil Steril*, 69(1), 84–88. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00438-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00438-x)
- Gaskins, A. J., Sundaram, R., Buck Louis, G. M., & Chavarro, J. E. (2018). Predictors of Sexual Intercourse Frequency Among Couples Trying to Conceive. *The Journal of Sexual Medicine*, 15(4), 519–528. <https://doi.org/10.1016/J.JSXM.2018.02.005>
- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung (KB-RL): Spermogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion statt In-vitro-Fertilisation*, 1 (2017) (testimony of Gemeinsamer Bundesausschuss).

- Ghahiri, A., Malekzadeh, B., & Tehrani, H. (2017). Comparing the Frequency of Endometritis in Unexplained Infertility and Anovulatory Infertility. *Advanced Biomedical Research*, 6(1), 151. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.219416>
- Gindoff, P. R., & Jewelewicz, R. (1986). Reproductive potential in the older woman. *Fertil Steril*, 46(6), 989–1001. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)49869-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)49869-9)
- Ginsberg, J. (1991). What determines the age at the menopause? *BMJ: British Medical Journal*, 302(6788), 1288. <https://doi.org/10.1136/BMJ.302.6788.1288>
- Gleicher, N., & Barad, D. (2006a). Unexplained infertility: does it really exist? *Hum Reprod*, 21(8), 1951–1955. <https://doi.org/10.1093/humrep/del135>
- Gleicher, N., & Barad, D. (2006b). Unexplained infertility: Does it really exist? *Human Reproduction*, 21(8), 1951–1955. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEL135>
- Gomez, R., Schorsch, M., Hahn, T., Henke, A., Hoffmann, I., Seufert, R., & Skala, C. (2016). The influence of AMH on IVF success. *Arch Gynecol Obstet*, 293(3), 667–673. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3901-0>
- Grimbizis, G. F., Di Spiezio Sardo, A., Saravelos, S. H., Gordts, S., Exacoustos, C., Van Schoubroeck, D., Bermejo, C., Amso, N. N., Nargund, G., Timmermann, D., Athanasiadis, A., Brucker, S., De Angelis, C., Gergolet, M., Li, T. C., Tanos, V., Tarlatzis, B., Farquharson, R., Gianaroli, L., & Campo, R. (2013). The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecological Surgery*, 13(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/S10397-015-0909-1>
- Gruber, C. J., & Huber, J. C. (2005). The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 97(5), 426–430. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2005.08.009>
- Gunn, D. D., & Bates, G. W. (2016). Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertil Steril*, 105(6), 1566-1574.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.001>
- Habbema, J. D., Collins, J., Leridon, H., Evers, J. L., Lunenfeld, B., & te Velde, E. R. (2004). Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Hum Reprod*, 19(7), 1497–1501. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh303>
- Halme, J., Hammond, M. G., Hulka, J. F., Raj, S. G., & Talbert, L. M. (1984). Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*, 64(2), 151–154.
- Hamilton, J. A. M., Cissen, M., Brandes, M., Smeenk, J. M. J., De Bruin, J. P., Kremer, J. A. M., Nelen, W. L. D. M., & Hamilton, C. J. C. M. (2015). Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 30(5), 1110–1121. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEV058>
- Hamilton, J. A. M., Steeg, J. W. van der, Hamilton, C. J. C. M., & Bruin, J. P. de. (2021). A concise infertility work-up results in fewer pregnancies. *Human Reproduction Open*, 2021(4). <https://doi.org/10.1093/HROPEN/HOAB033>
- Hammadeh, M., Molaen, S., Fischer-Hammadeh C, Rosenbaum P, & Schmidt, W. (2005). Zusammenhang zwischen der Spermienzahl vor und nach Spermienpräparation und der Schwangerschaftsrate nach Intrauteriner Insemination (IUI). *Journal Für Urologie Und Urogynäkologie*, 12(2), 7–10.
- Hazout, A., Bouchard, P., Seifer, D. B., Aussage, P., Junca, A. M., & Cohen-Bacrie, P. (2004). Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-

- stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertility and Sterility*, 82(5), 1323–1329. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2004.03.061>
- Homer, H. A. (2020). The Role of Oocyte Quality in Explaining “Unexplained” Infertility. *Semin Reprod Med*, 38(1), 21–28. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721377>
- Horne, G., Atkinson, A., Brison, D. R., Radford, J., Yin, J. A., Edi-Osagie, E. C., Pease, E. H., & Lieberman, B. A. (2001). Achieving pregnancy against the odds: successful implantation of frozen-thawed embryos generated by ICSI using spermatozoa banked prior to chemo/radiotherapy for Hodgkin’s disease and acute leukaemia. *Hum Reprod*, 16(1), 107–109. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.1.107>
- Hughes, I. A., Houk, C., Ahmed, S. F., & Lee, P. A. (2006). Consensus statement on management of intersex disorders. *Journal of Pediatric Urology*, 2(3), 148–162. <https://doi.org/10.1016/J.JPUROL.2006.03.004>
- Hviid, A., Rubin, S., & Mühlemann, K. (2008). Mumps. *The Lancet*, 371(9616), 932–944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60419-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60419-5)
- Jacobson, M. H., Chin, H. B., Mertens, A. C., Spencer, J. B., Fothergill, A., & Howards, P. P. (2018). “Research on Infertility: Definition Makes a Difference” Revisited. *Am J Epidemiol*, 187(2), 337–346. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx240>
- Jalal, H., Bahadur, G., Knowles, W., Jin, L., & Brink, N. (2004). Mumps epididymo-orchitis with prolonged detection of virus in semen and the development of anti-sperm antibodies. *Journal of Medical Virology*, 73(1), 147–150. <https://doi.org/10.1002/JMV.10544>
- Jenkins, L. C., & Mulhall, J. P. (2015). Delayed Orgasm and Anorgasmia. *Fertility and Sterility*, 104(5), 1082. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2015.09.029>
- Johansson, M., Hardarson, T., & Lundin, K. (2003). There is a cutoff limit in diameter between a blastomere and a small anucleate fragment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 20(8), 309–313. <https://doi.org/10.1023/A:1024805407058>
- Kallio, S., Puurunen, J., Ruukonen, A., Vaskivuo, T., Piltonen, T., & Tapanainen, J. S. (2013). Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril*, 99(5), 1305–1310. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.034>
- Kamath, M. S., & Bhattacharya, S. (2012). Demographics of infertility and management of unexplained infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26(6), 729–738. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2012.08.001>
- Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2002, February 26). *Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche...*
- Kastrop, P. M., Weima, S. M., Van Kooij, R. J., & Te Velde, E. R. (1999). Comparison between intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization (IVF) with high insemination concentration after total fertilization failure in a previous IVF attempt. *Hum Reprod*, 14(1), 65–69. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.1.65>
- Kidd, S. A., Eskenazi, B., & Wyrobek, A. J. (2001). Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril*, 75(2), 237–248. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01679-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01679-4)
- Kleine, B., & Rossmanith, W. (2014). Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie. *Hormone Und Hormonsystem - Lehrbuch Der Endokrinologie*. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-37092-2>
- Köhn, F. M., & Haidl, G. (2006). Andrologische diagnostik. *Gynakologische Endokrinologie*,

- 4(2), 97–112. <https://doi.org/10.1007/S10304-006-0142-0/FIGURES/3>
- Körschgen, H., Kuske, M., Karmilin, K., Yiallourous, I., Balbach, M., Floehr, J., Wachten, D., Jahnen-Dechent, W., & Stöcker, W. (2017). Intracellular activation of ovastacin mediates pre-fertilization hardening of the zona pellucida. *Mol Hum Reprod*, 23(9), 607–616. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax040>
- Kotarski, L., Hirnle, L., Strózik, M., Liszewska-Kapłon, M., & Bagłaj, M. (2020). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome as an interdisciplinary problem. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 29(4), 505–511. <https://doi.org/10.17219/acem/118850>
- Krause, W. (2005). [Guideline. Immunologic infertility]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 3(8), 650–655. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2005.05503.x>
- Kupka, M. S., Dorn, C., Richter, O., Felberbaum, R., & van der Ven, H. (2003). Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry. *Fertil Steril*, 80(3), 508–516. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00760-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00760-x)
- Kuske, M. (2020). *Das Zusammenspiel der Proteasen Akrosin und Ovastacin bei der Härtung der Zona pellucida.* https://openscience.ub.uni-mainz.de/bitstream/20.500.12030/5724/1/kuske_michael-das_zusammensp-20210324093707126.pdf
- Kyriakos, G., Farmaki, P., Voutyritsa, E., A, P., LV, Q.-S., C, D., A, S., A, P.-A., P, P.-E., & E, D. (2021). Cushing's syndrome in pregnancy: a review of reported cases. *Endokrynologia Polska*, 72(1), 85–86. <https://doi.org/10.5603/EP.A2020.0089>
- Land, J. A., Gijzen, A. P., Kessels, A. G. H., Slobbe, M. E. P., & Bruggeman, C. A. (2003). Performance of five serological chlamydia antibody tests in subfertile women. *Human Reproduction*, 18(12), 2621–2627. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEG479>
- Lo Monte, G., Capobianco, G., Piva, I., Caserta, D., Dessole, S., & Marci, R. (2015). Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy): Let's make the point! *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291(1), 19–30. <https://doi.org/10.1007/S00404-014-3465-4/FIGURES/6>
- Lucidi, R. S., Pierce, J. D., Kavoussi, S. K., & Witz, C. A. (2005). Prior fertility in the male partner does not predict a normal semen analysis. *Fertility and Sterility*, 84(3), 793–794. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2005.02.041>
- Ludwig, M. (2002). Beratung bei Kinderwunsch der älteren Patientin. *Der Gynäkologe*, 35(10), 958–964. <https://doi.org/10.1007/s00129-002-1262-9>
- Ludwig, Michael, Diedrich, K., & Nawroth, F. (2020). Was ist „Sterilität“ – eine Begriffsbestimmung. 3–9. https://doi.org/10.1007/978-3-662-57636-6_1
- MacLeod, J., & Gold, R. Z. (1952). The Male Factor in Fertility and Infertility: V. Effect of Continence on Semen Quality. *Fertility and Sterility*, 3(4), 297–315. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)30962-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)30962-1)
- Maheshwari, A., Hamilton, M., & Bhattacharya, S. (2008). Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*, 23(3), 538–542. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem431>
- Makrigiannakis, A., Karamouti, M., Drakakis, P., Loutradis, D., & Antsaklis, A. (2008). Fetomaternal immunotolerance. *Am J Reprod Immunol*, 60(6), 482–496. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00655.x>
- Malviya, N., Malviya, S., Jain, S., & Vyas, S. (2016). A review of the potential of medicinal

- plants in the management and treatment of male sexual dysfunction. *Andrologia*, 48(8), 880–893. <https://doi.org/10.1111/and.12677>
- Marom-Haham, L., & Shulman, A. (2016). Cigarette smoking and hormones. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 28(4), 230–235. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000283>
- Martyn, F., McAuliffe, F. M., & Wingfield, M. (2014). The role of the cervix in fertility: is it time for a reappraisal? *Human Reproduction*, 29(10), 2092–2098. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEU195>
- Masarani, M., Wazait, H., & Dinneen, M. (2006). Mumps orchitis. *J R Soc Med*, 99(11), 573–575. <https://doi.org/10.1258/jrsm.99.11.573>
- Meczekalski, B., Szeliga, A., Maciejewska-Jeske, M., Podfigurna, A., Cornetti, P., Bala, G., & Adashi, E. Y. (2021). Hyperthecosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1903419>, 37(8), 677–682. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1903419>
- Mehedintu, C., Plotogea, M. N., Ionescu, S., & Antonovici, M. (2014). Endometriosis still a challenge. *J Med Life*, 7(3), 349–357.
- Menon, S., Timms, P., Allan, J. A., Alexander, K., Rombauts, L., Horner, P., Keltz, M., Hocking, J., & Huston, W. M. (2015). Human and pathogen factors associated with chlamydia trachomatis-related infertility in women. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(4), 969–985. <https://doi.org/10.1128/CMR.00035-15/ASSET/248EBC91-38D0-4593-BF24-891D76FC5C82/ASSETS/GRAPHIC/ZCM0041525270002.JPEG>
- Mercer, C. H., Tanton, C., Prah, P., Erens, B., Sonnenberg, P., Clifton, S., Macdowall, W., Lewis, R., Field, N., Datta, J., Copas, A. J., Phelps, A., Wellings, K., & Johnson, A. M. (2013). Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet (London, England)*, 382(9907), 1781–1794. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62035-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62035-8)
- Meyer, R. (1909). Über entzündliche heterotope Epithelwucherungen im weiblichen Genitalgebiete und über eine bis in die Wurzel des Mesocolon ausgedehnte benigne Wucherung des Darmepithels. *Virchows Archiv Für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medizin*, 195(3), 487–537. <https://doi.org/10.1007/BF02088858>
- Mok-Lin, E. Y., Wolfberg, A., Hollinquist, H., & Laufer, M. R. (2010). Endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and complete uterine agenesis: evidence to support the theory of coelomic metaplasia. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 23(1). <https://doi.org/10.1016/J.JPAG.2009.02.010>
- Moolhuijsen, L. M. E., & Visser, J. A. (2020). Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(11), 3361–3373. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513>
- Mou, L., & Xie, N. (2017). Male infertility-related molecules involved in sperm-oocyte fusion. *J Reprod Dev*, 63(1), 1–7. <https://doi.org/10.1262/jrd.2016-108>
- Nawroth, F., Ludwig, M., Gnoth, C., J, K., C, A., & T, R. (2014). Bewertung von ovarieller Reserve und Fertilität mit steigendem Lebensalter. *Journal Für Reproduktionsmedizin Und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 11(1), 6–11.
- Nikolaou, D., & Templeton, A. (2003). Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod*, 18(6), 1137–1139. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg245>

- Nouri, K. (2010). Lifestyle und Reproduktion. *Speculum - Zeitschrift Für Gynäkologie Und Geburtshilfe* 2010, 28(2), 15–18.
- Nunes, H., Bagan, P., Kambouchner, M., & Martinod, E. (2007). [Thoracic endometriosis]. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 24(10), 1329–1340. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)78510-8](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)78510-8)
- Olive, D. L., & Schwartz, L. B. (1993). Endometriosis. *N Engl J Med*, 328(24), 1759–1769. <https://doi.org/10.1056/nejm199306173282407>
- Omland, A. K., Abyholm, T., Fedorcsák, P., Ertzeid, G., Oldereid, N. B., Bjercke, S., & Tanbo, T. (2005). Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod*, 20(3), 722–727. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh664>
- Orazov, M. R., Radzinsky, V. Y., Ivanov II, Khamoshina, M. B., & Shustova, V. B. (2019). Oocyte quality in women with infertility associated endometriosis. *Gynecol Endocrinol*, 35(sup1), 24–26. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1632088>
- Oron, G., Son, W. Y., Buckett, W., Tulandi, T., & Holzer, H. (2014). The association between embryo quality and perinatal outcome of singletons born after single embryo transfers: a pilot study. *Hum Reprod*, 29(7), 1444–1451. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu079>
- Pandey, M. K., Rani, R., & Agrawal, S. (2005). An update in recurrent spontaneous abortion. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 272(2), 95–108. <https://doi.org/10.1007/S00404-004-0706-Y>
- Pandian, Z., Marjoribanks, J., Ozturk, O., Serour, G., & Bhattacharya, S. (2013). Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003416.PUB4>
- Pellatt, L, Hanna, L., Brincat, M., Galea, R., Brain, H., Whitehead, S., & Mason, H. (2007). Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(1), 240–245. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1582>
- Pellatt, Laura, Rice, S., Dilaver, N., Heshri, A., Galea, R., Brincat, M., Brown, K., Simpson, E. R., & Mason, H. D. (2011). Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertility and Sterility*, 96(5). <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2011.08.015>
- Pellicer, A., Albert, C., Garrido, N., Navarro, J., Remohí, J., & Simón, C. (2000). The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J Reprod Fertil Suppl*, 55, 109–119.
- Peñarrubia, J., Fábregues, F., Manau, D., Creus, M., Casals, G., Casamitjana, R., Carmona, F., Vanrell, J. A., & Balasch, J. (2005). Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist–gonadotropin treatment. *Human Reproduction*, 20(4), 915–922. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEH718>
- Penzias, A., Azziz, R., Bendikson, K., Falcone, T., Hansen, K., Hill, M., Hurd, W., Jindal, S., Kalra, S., Mersereau, J., Racowsky, C., Rebar, R., Reindollar, R., Shannon, C. N., Steiner, A., Stovall, D., Tanrikut, C., Taylor, H., & Yauger, B. (2020). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 114(6), 1151–1157. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2020.09.134>
- Perlis, N., Lo, K. C., Grober, E. D., Spencer, L., & Jarvi, K. (2013). Coital frequency and infertility: which male factors predict less frequent coitus among infertile couples? *Fertility and Sterility*, 100(2), 511–515. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2013.04.020>

- Pinkert, T. C., Catlow, C. E., & Straus, R. (1979). *ENDOMETRIOSIS OF THE URINARY BLADDER IN A MAN WITH PROSTATIC CARCINOMA*. <https://doi.org/10.1002/1097-0142>
- Poppe, K., Velkeniers, B., & Glinde, D. (2007). Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology*, 66(3), 309–321. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2007.02752.X>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 99(1), 63. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2012.09.023>
- Preutthipan, S., Amso, N., Curtis, P., & Shaw, R. W. (1996). Effect of maternal age on clinical outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *J Med Assoc Thai*, 79(6), 347–352.
- Punnonen, R., Terho, P., Nikkanen, V., & Meurman, O. (1979). Chlamydial Serology in Infertile women by Immunofluorescence. *Fertility and Sterility*, 31(6), 656–659. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)44056-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)44056-2)
- Raga, F., Bauset, C., Remohi, J., Bonilla-Musoles, F., Simón, C., & Pellicer, A. (1997). Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod*, 12(10), 2277–2281. <https://doi.org/10.1093/humrep/12.10.2277>
- Ray, A., Shah, A., Gudi, A., & Homburg, R. (2012). Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online*, 24(6), 591–602. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.02.021>
- Riecher-Rössler, A., Schmid, C., Bleuer, S., & Birkhäuser, M. (2009). *Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika: Patho- physiologische Grundlagen, klinische Bedeutung und praktisches Vorgehen Arzneimitteltherapie*. 7, 171–182. <https://doi.org/10.1007/s10304-009-0316-7>
- Salas-Huetos, A., Bulló, M., & Salas-Salvadó, J. (2017). Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update*, 23(4), 371–389. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx006>
- Sampson, J. A. (1927). Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 14(4), 422–469. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30003-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30003-X)
- Sauer, M. V. (2015). Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril*, 103(5), 1136–1143. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.004>
- Schindler, A. (2007). Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose. *Reproduktion*, 17(4), 22–27.
- Seckin, B., Tokmak, A., & Yumusak, O. H. (2019). The role of anti-Müllerian hormone in prediction of pregnancy in young and older women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *J Chin Med Assoc*, 82(4), 300–304. <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000000023>
- Sharma, R, Biedenharn, K. R., Fedor, J. M., & Agarwal, A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 11, 66. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66>
- Sharma, Rakesh, Biedenharn, K. R., Fedor, J. M., & Agarwal, A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: Taking control of your fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66/TABLES/1>
- Siristatidis, C., & Bhattacharya, S. (2007). Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter? *Human Reproduction*, 22(8), 2084–2087.

<https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEM117>

- Smikle, C., Yarrarapu, S. N. S., & Khetarpal, S. (2021). Asherman Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
- Smith, K. E., & Buyalos, R. P. (1996). The profound impact of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity. *Fertil Steril*, *65*(1), 35–40. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58024-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58024-8)
- Somigliana, E., Paffoni, A., Busnelli, A., Filippi, F., Pagliardini, L., Vignano, P., & Vercellini, P. (2016). Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. *Hum Reprod*, *31*(7), 1390–1396. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew066>
- Somigliana, Edgardo, Paffoni, A., Busnelli, A., Filippi, F., Pagliardini, L., Vignano, P., & Vercellini, P. (2016). Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *31*(7), 1390–1396. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEW066>
- Sozialgesetzbuch V, § 27. (n.d.). *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 27a Künstliche Befruchtung*. Retrieved April 24, 2022, from http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/index.html
- Stamou, M. I., & Georgopoulos, N. A. (2018). Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *86*, 124. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2017.10.012>
- Stanford, J. B., & Dunson, D. B. (2007). Effects of sexual intercourse patterns in time to pregnancy studies. *American Journal of Epidemiology*, *165*(9), 1088–1095. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWK111>
- Stein, I. F., & Leventhal, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *29*(2), 181–191. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30642-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30642-6)
- Stormlund, S., Sopa, N., Zedeler, A., Bogstad, J., Prætorius, L., Nielsen, H. S., Kitlinski, M. L., Skouby, S. O., Mikkelsen, A. L., Spangmose, A. L., Jeppesen, J. V., Khatibi, A., la Cour Freiesleben, N., Ziebe, S., Polyzos, N. P., Bergh, C., Humaidan, P., Andersen, A. N., Løssl, K., & Pinborg, A. (2020). Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilisation in women with regular menstrual cycles: multicentre randomised controlled trial. *Bmj*, *370*, m2519. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2519>
- Stripling, M. C., Martin, D. C., Chatman, D. L., Vander Zwaag, R., & Poston, W. M. (1988). Subtle appearance of pelvic endometriosis. *Fertility and Sterility*, *49*(3), 427–431. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59767-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59767-2)
- Sun, Y. F., Zhang, J., Xu, Y. M., Luo, Z. Y., Sun, Y., Hao, G. M., & Gao, B. L. (2020). Effects of age on pregnancy outcomes in patients with simple tubal factor infertility receiving frozen-thawed embryo transfer. *Sci Rep*, *10*(1), 18121. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75124-3>
- Tal, R., & Seifer, D. B. (2017). Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*, *217*(2), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
- Tejera, A., Muñoz, E., Meseguer, M., De Los Santos, M., Remohí, J., & Pellicer, A. (2005). Oocyte and Embryo Quality in Women With Unexplained Infertility. *Fertility and Sterility*, *84*, S294–S295. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2005.07.767>
- Templeton, A., Morris, J. K., & Parslow, W. (1996). Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*, *348*(9039), 1402–1406. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)05291-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)05291-9)

- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2002). Aging and infertility in women: a committee opinion. *Fertil Steril*, 78(1), 215–219. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03212-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03212-0)
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2004). Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*, 82 Suppl 1, S160-3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.05.063>
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006a). Aging and infertility in women. *Fertil Steril*, 86(5 Suppl 1), S248-52. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.024>
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006b). Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*, 86(5 Suppl 1), S111-4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1475>
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006c). Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril*, 86(5 Suppl 1), S93-5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1486>
- Toth, B. (2019). Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung. *Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*.
- Townsend, D. E., Sparkes, R. S., Baluda, M. C., & McClelland, G. (1970). Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 107(8), 1168–1173. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30365-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30365-3)
- Twenge, J. M., Sherman, R. A., & Wells, B. E. (2017). Declines in Sexual Frequency among American Adults, 1989-2014. *Arch Sex Behav*, 46(8), 2389–2401. <https://doi.org/10.1007/s10508-017-0953-1>
- van Noord, P. A., Dubas, J. S., Dorland, M., Boersma, H., & te Velde, E. (1997). Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril*, 68(1), 95–102. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81482-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81482-3)
- Vermey, B. G., Chua, S. J., Zafarmand, M. H., Wang, R., Longobardi, S., Cottell, E., Beckers, F., Mol, B. W., Venetis, C. A., & D'Hooghe, T. (2019). Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 39(5), 751–763. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.013>
- Weidner, W., Diedrich, K., Diemer, T., Kliesch, S., & Sperling, H. (2006). [Infertility--diagnosis and therapy. An indispensable building block of urologic andrology]. *Urologe A*, 45 Suppl 4, 150–156. <https://doi.org/10.1007/s00120-006-1119-2>
- Wilcox, A. J., Weinberg, C. R., & Baird, D. D. (1995). Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*, 333(23), 1517–1521. <https://doi.org/10.1056/nejm199512073332301>
- Wilkinson, J., Bhattacharya, S., Duffy, J., Kamath, M. S., Marjoribanks, J., Repping, S., Vail, A., van Wely, M., & Farquhar, C. M. (2019). Reproductive medicine: still more ART than science? *Bjog*, 126(2), 138–141. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15409>
- Wischmann, T., Stammer, H., Scherg, H., Gerhard, I., & Verres, R. (2001). Psychosocial characteristics of infertile couples: a study by the "Heidelberg Fertility Consultation Service." *Hum Reprod*, 16(8), 1753–1761. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.8.1753>
- Wischmann, Ü. T. (2003). Psychogene Fertilitätsstörungen. *Gynäkologische Endokrinologie*

- 2003 1:4, 1(4), 187–196. <https://doi.org/10.1007/S10304-003-0036-3>
- Wozniak, K. L., & Carlson, A. E. (2020). Ion channels and signaling pathways used in the fast polyspermy block. *Mol Reprod Dev*, 87(3), 350–357. <https://doi.org/10.1002/mrd.23168>
- Wu, H., Wang, F., Tang, D., & Han, D. (2021). Mumps Orchitis: Clinical Aspects and Mechanisms. *Front Immunol*, 12, 582946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.582946>
- Yücel, B., Kelekci, S., & Demirel, E. (2018). Decline in ovarian reserve may be an undiagnosed reason for unexplained infertility: a cohort study. *Arch Med Sci*, 14(3), 527–531. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58843>
- Yue, C. Y., Lu, L. K. Y., Li, M., Zhang, Q. L., & Ying, C. M. (2018). Threshold value of anti-Mullerian hormone for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in Chinese women. *PLoS ONE*, 13(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0203129>
- Zech J. (2007). Häufig gestellte Fragen zur intrauterinen Insemination (IUI). *Journal Für Gynäkologische Endokrinologie*, 10(1), 10–13.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I. D., Simpson, J. L., & van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393–406. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2017.06.005>
- Zeng, X., Xie, Y. jie, Liu, Y. ting, Long, S. lian, & Mo, Z. cheng. (2020). Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta*, 502, 214–221. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2019.11.003>
- Zikopoulos, K., Kaponis, A., Adonakis, G., Sotiriadis, A., Kalantaridou, S., Georgiou, I., & Paraskevaïdis, E. (2005). A prospective randomized study comparing gonadotropin-releasing hormone agonists or gonadotropin-releasing hormone antagonists in couples with unexplained infertility and/or mild oligozoospermia. *Fertil Steril*, 83(5), 1354–1362. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.060>

9 Danksagung

10 Tabellarischer Lebenslauf