Grundlagen

der

Reproduktionsmedizin

Aida Hanjalic-Beck

Universitäts-Frauenklinik Freiburg

Epidemiologie

- bei fertilen Paaren und regelmäßigem Geschlechtsverkehr kommt es nach

  einem Jahr in 80-85% der Fälle zu einer Empfängnis

  Natürliche Schwangerschaftsrate 25-30% /Monat

- In der BRD bleiben **10-15%** aller Paare **ungewollt kinderlos**

Definition

- **Sterilität** = Ausbleiben einer klinischen Schwangerschaft über 2 Jahre bei einem sexuell aktivem Paar ohne Anwendung von Empfängnisverhütung

- **Primäre Sterilität** = Pat. war noch nie schwanger
- **Sekundäre Sterilität** = Pat. war schwanger, eine weitere Schwangerschaft tritt nicht ein

- **Infertilität** = das Unvermögen eine Schwangerschaft auszutragen

Diagnostik - Ursachen der Sterilität

- **40-50% weibliche Faktoren**

  hormonelle / ovarielle 60%, tubare / uterine 15%, vaginale / psychische / idiopatische 25%

- **35-40% männliche Faktoren**

  hormonelle, testikuläre, mechanische, immunologische, psychische

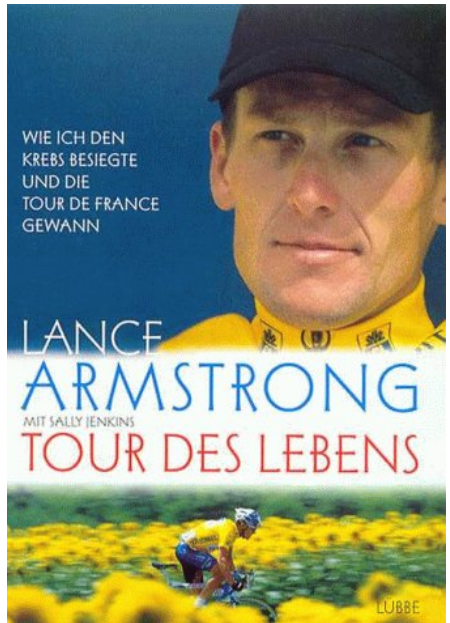
- **10-20% unklare Ursache**

Diagnostik bei Frau

- **Anamnese** *(Dauer des KiWu, Verheiratet?, vorausg.Schwangerschaften, Vorerkrankungen, Zyklusanamnese, Medikamente, Abusus)*
- **Vorbefunde (OP-Berichte, Labor)**
- **Gynäkologische Untersuchung + Vaginale Sonographie** (*Myome, Polypen, Fehlbildungen, Ovarialzysten, PCO, Infektionen, Behaarung, BMI)*
- **Aktueller Hormonstatus** *(FSH, LH, Prolaktin, Testo, Estradiol, TSH…)*
- **Serologie** *(Röteln, Hep B, Hep C, HIV, Varizellen?)*

Diagnostik bei Mann

- **Anamnese** *(Dauer des KiWu, Verheiratet?, Vorerkrankungen: Mumps, Maldescensus, Mißbildungen, Genitaltrauma, Voroperationen, Medikamente, Abusus)*
- **Urologische Untersuchung / Sonographie** (*Leistenhoden, Tumor, Varikozele, Fehlbildungen, kleine Hoden, untypische Behaarung, Gynäkomastie)*
- **Vorbefunde (Spermiogramm)**
- **Aktuelles Spermiogramm**
- **Aktueller Hormonstatus** *(FSH, LH, Testosteron)*
- **Serologie** *(Hep B, Hep C, HIV)*



Diagnostik-Ejakulat

Normal (WHO 1999):

- Volumen 2-6ml, pH >7,2
- Konzentration > 20 Mill / ml
- Beweglichkeit > 50%, >25% schnell bewegliche
- normale Morphologie > 30%

Neue WHO-Richtlinien???

Diagnostik-Ejakulat

Pathologisch:

- < 20 Mill / ml = **Oligo**zoospermie
- < 50% bewegliche = **Asthenozoospermie**
- < 30% normale Morpho. = **Teratozoospermie**

- am häufigsten = OAT-Syndrom

Invasive Diagnostik-Therapie

Tubenfunktionsprüfung:

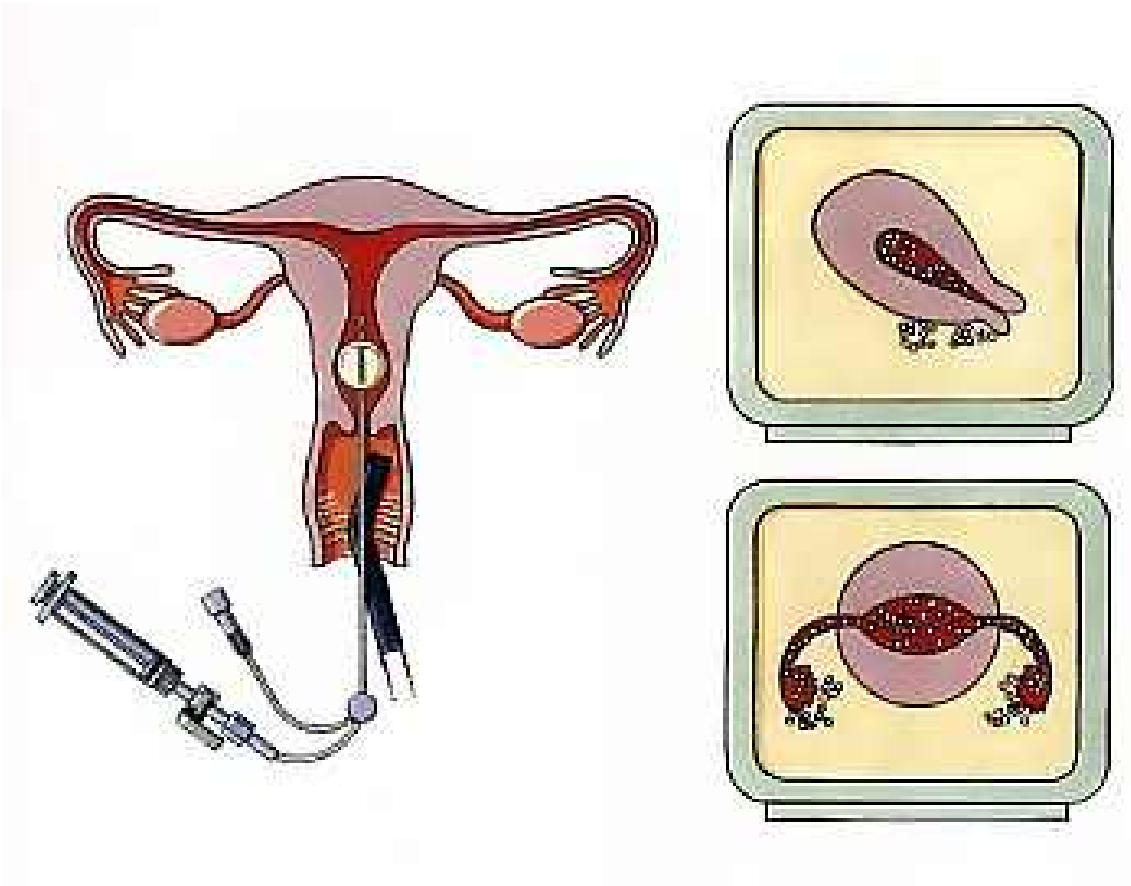
- Laparoskopisch: genaue Aussage, gleichzeitig Therapie, invasiv, operative Risiken

- Hystero-Salpingo-Kontrastsonographie: nicht immer eindeutige Aussage , 15Min, keine Risiken

- sinnvoll, nur wenn eine spontane Konzeption/ Insemination möglich sei

Invasive Diagnostik-Therapie

Tubenfunktionsprüfung:



Therapieverfahren

VZO = Verkehr zum Optimum (mit/ohne Hormonstimulation)

IUI = Intrauterine Insemination

IVF = In vitro Fertilisation

ICSI = Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

TESE = Testikuläre Spermienextraktion

Deutsches IVF Register 2007

- Im Jahr 2007 wurden ca. **60 000** Behandlungen durchgeführt (42 958 IVF/ICSI und 16 312 Kryo-Zyklen)
- ca. **42 000** Frauen werden jährlich behandelt
- Mittleres Alter der Frauen **34,6** Jahre (1997: 32,6 J.)

Geschichte

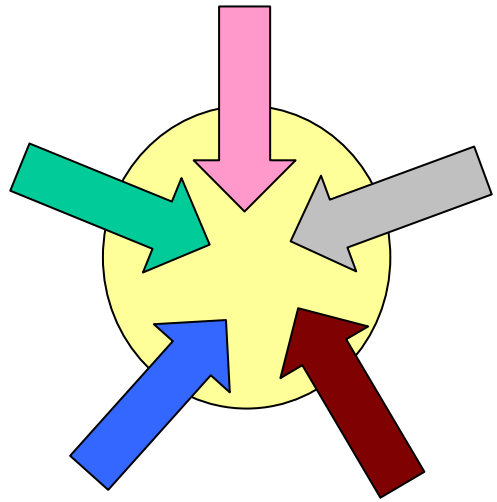
1944	In – vitro - Fertilisation bei Tieren
1973	IVF mit Embryotransfer, Frühabort
1978	**IVF** mit Embryotransfer, **1.Geburt** Louise Brown, UK
1982	Erstes **IVF-Kind in Deutschland**, Erlangen
1983	**Kryokonservierung** des Embryos
1984	Erste ultraschallgesteuert **transvaginalle Follikelpunktion**
1992	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion **(ICSI)**
1994	Testikuläre Spermienextraktion **(TESE)**

Stufentherapie

Diedrich (1998)

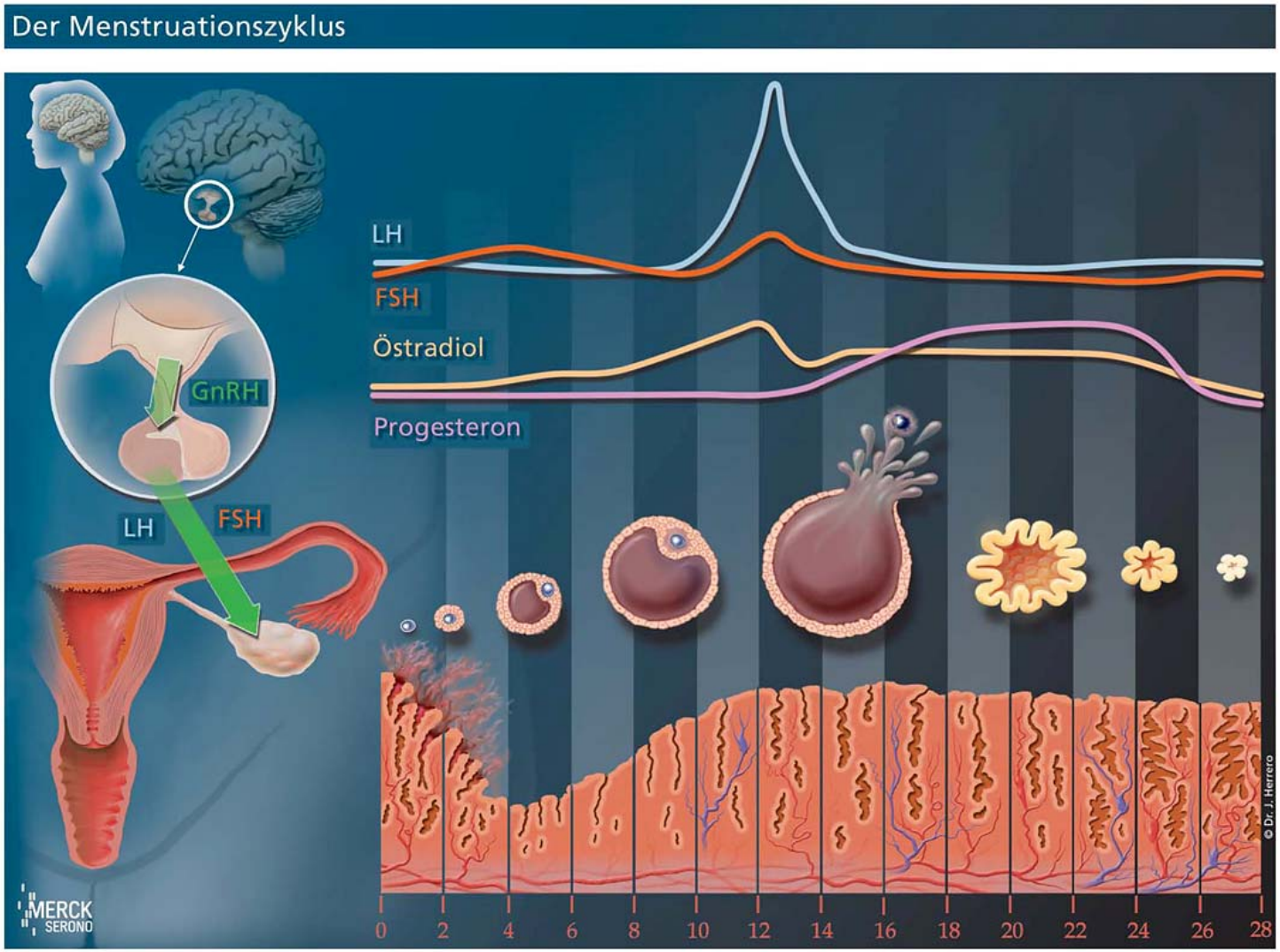
Therapieindikation

Multifaktorielle Entscheidung:

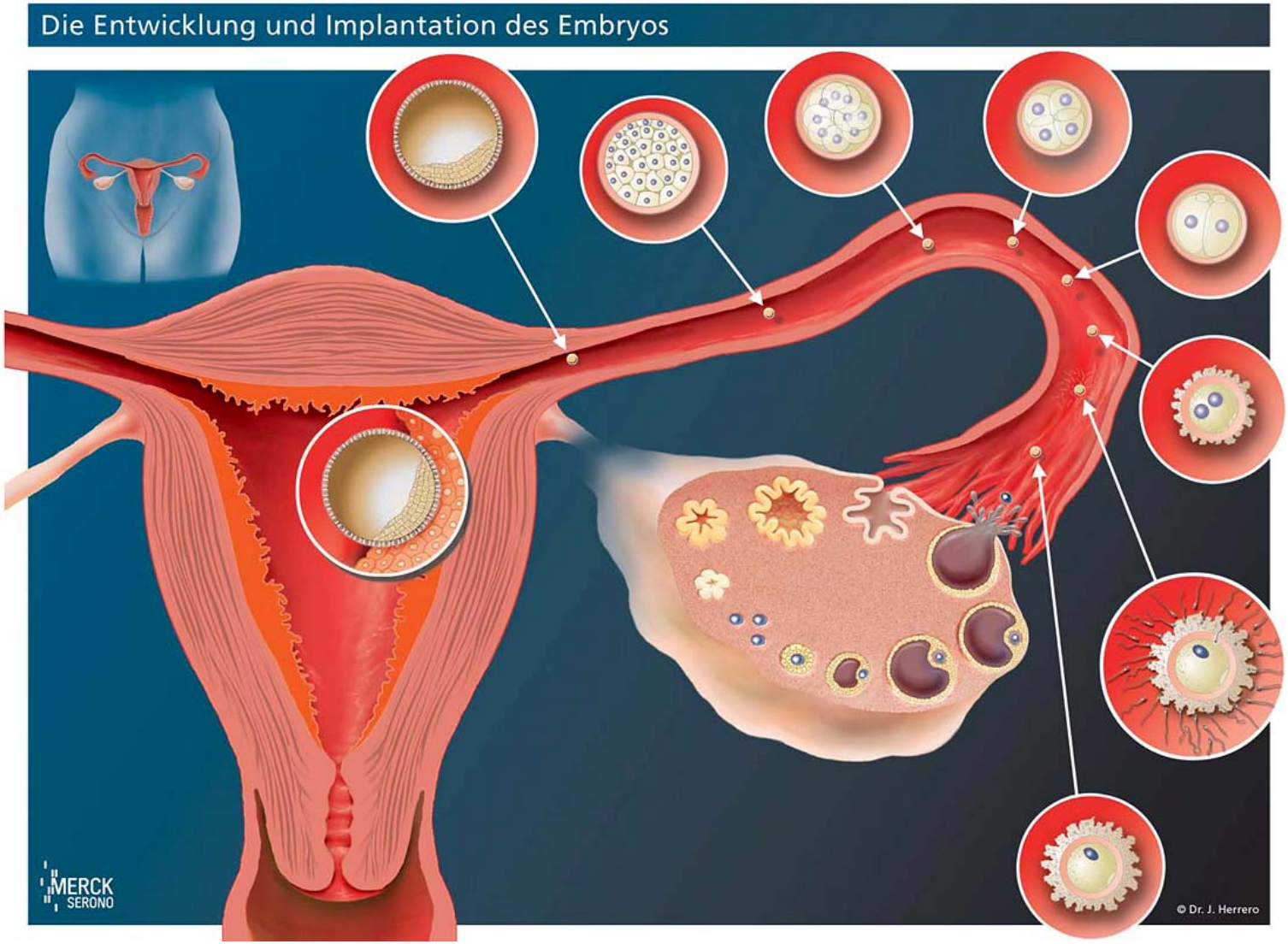


- Dauer der Kinderwunsches
- Alter der Frau
- Tubärer Faktor
- Spermiogramm
- Vorerkrankungen (Endometriose, PCOS)
- Wunsch des Paares nach erfolgter Therapieaufklärung

Grundlagen


Der Menstruationszyklus
LH
FSH
Östradiol
Progesteron
GnRH
LH
FSH
MERCK SERONO
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
© Dr. J. Herrero

Grundlagen


Die Entwicklung und Implantation des Embryos
MERCK SERONO
© Dr. J. Herrero

Therapie - IUI

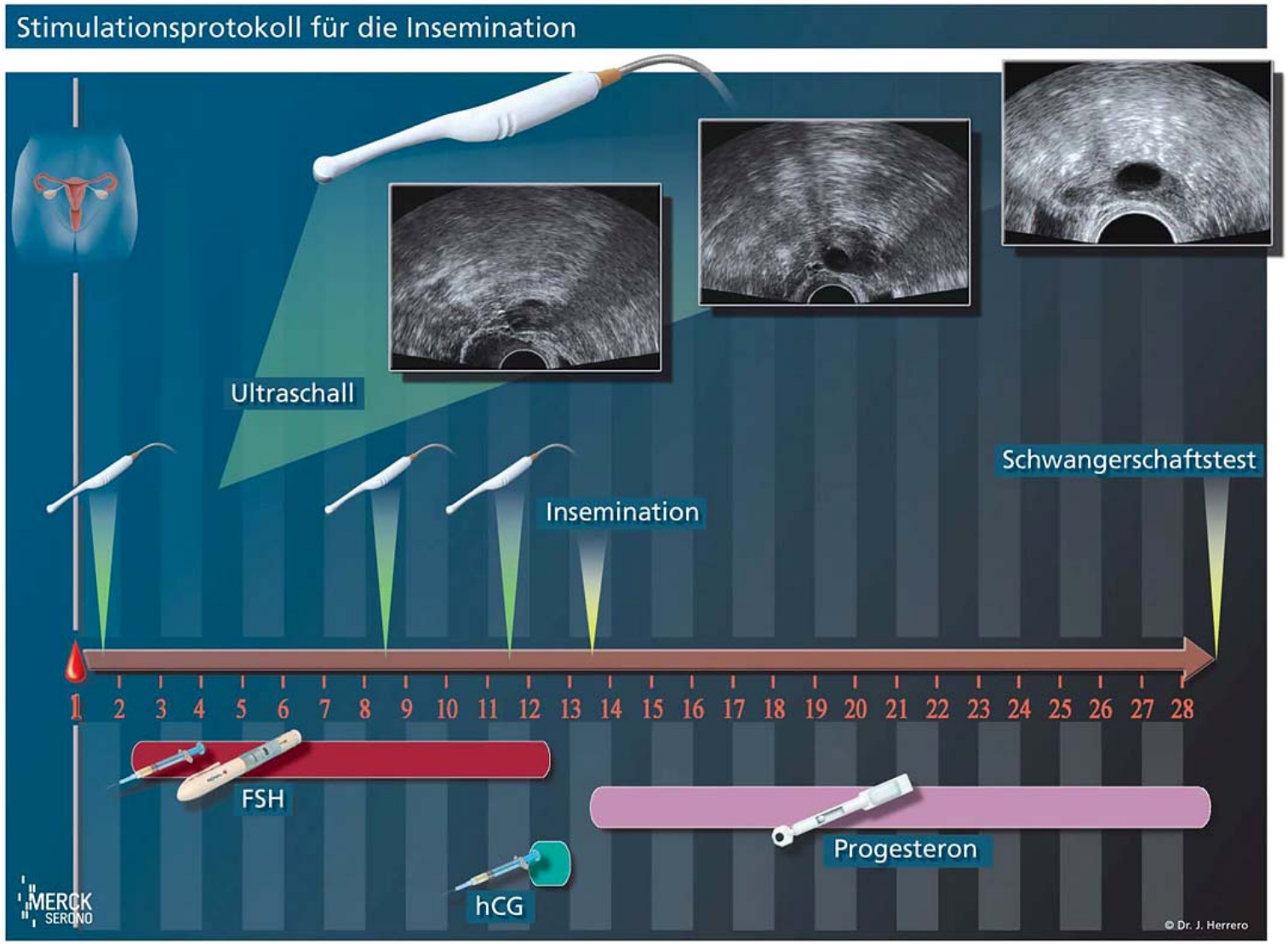
Wann?

- Bei weitgehend unauffälligen / leicht eingeschränkten Befunden, Kohabitationsproblemen, idiopath. Sterilität

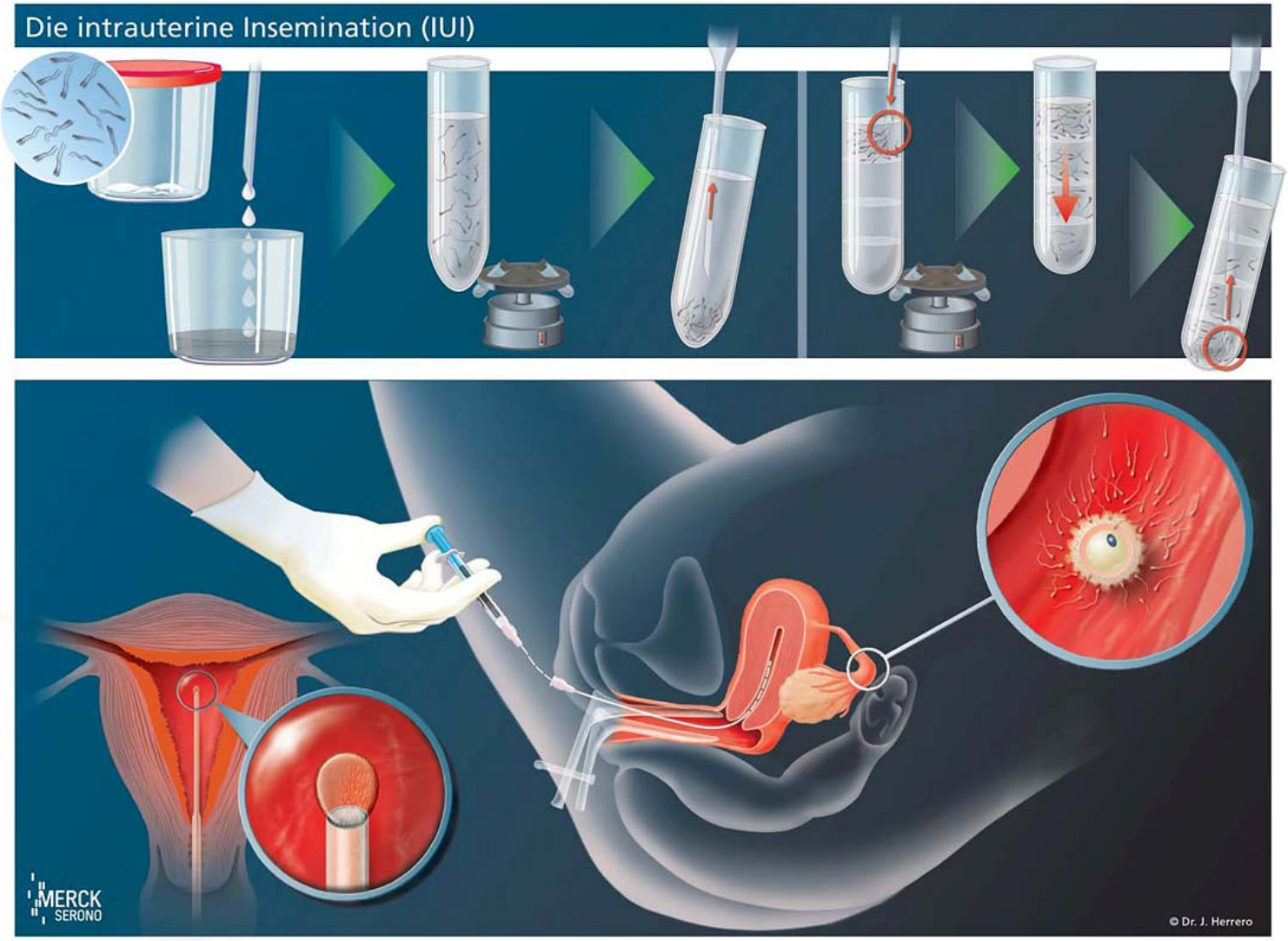
Voraussetzung:

- Ovulation - spontan / hormonell induziert
- Offene Tuben
- Normales / leicht eingeschränktes Spermiogramm

Therapie - IUI



Therapie - IUI



Therapie - IUI

Erfolgsraten:

- ca. 15-20 % / Behandlungszyklus nach Stimulation
- ca. 10-15% im Spontanzyklus
- 25–30% nach 3 Zyklen

- ca. 80% aller Schwangerschaften entstehen in den ersten 3 Zyklen

- Mehr als 5-6 Inseminationszyklen nicht vertretbar

Therapie - IVF

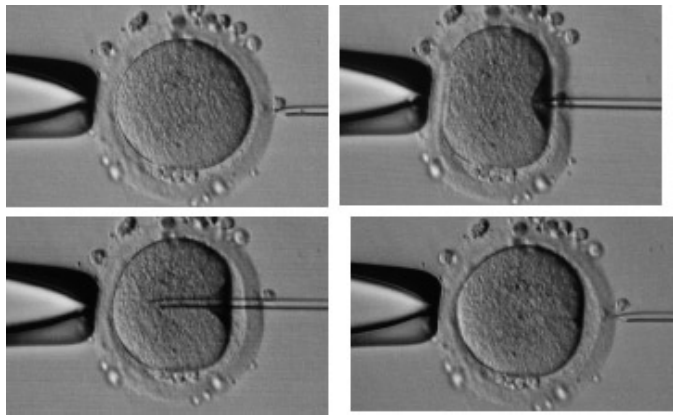
Indikation:

- Tubäre Sterilität
- Ovarialinsuffizienz, Endometriose
- Eingeschränktes Spermiogramm (OAT I°)
- Multifaktorielle Sterilität
- Unklare (idiopathische) Sterilität
- Individuelle Entscheidung

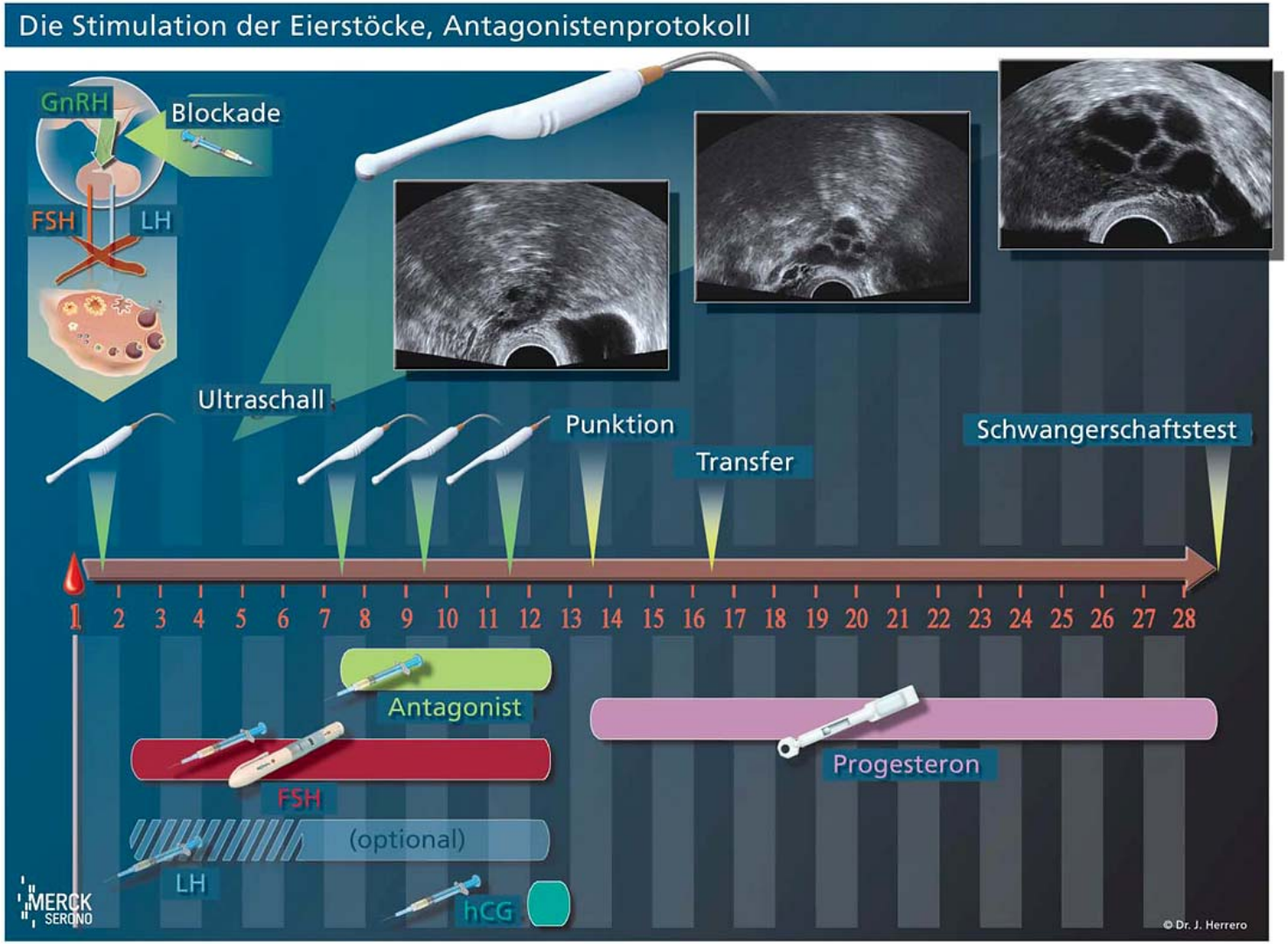
Therapie - ICSI

Indikation:

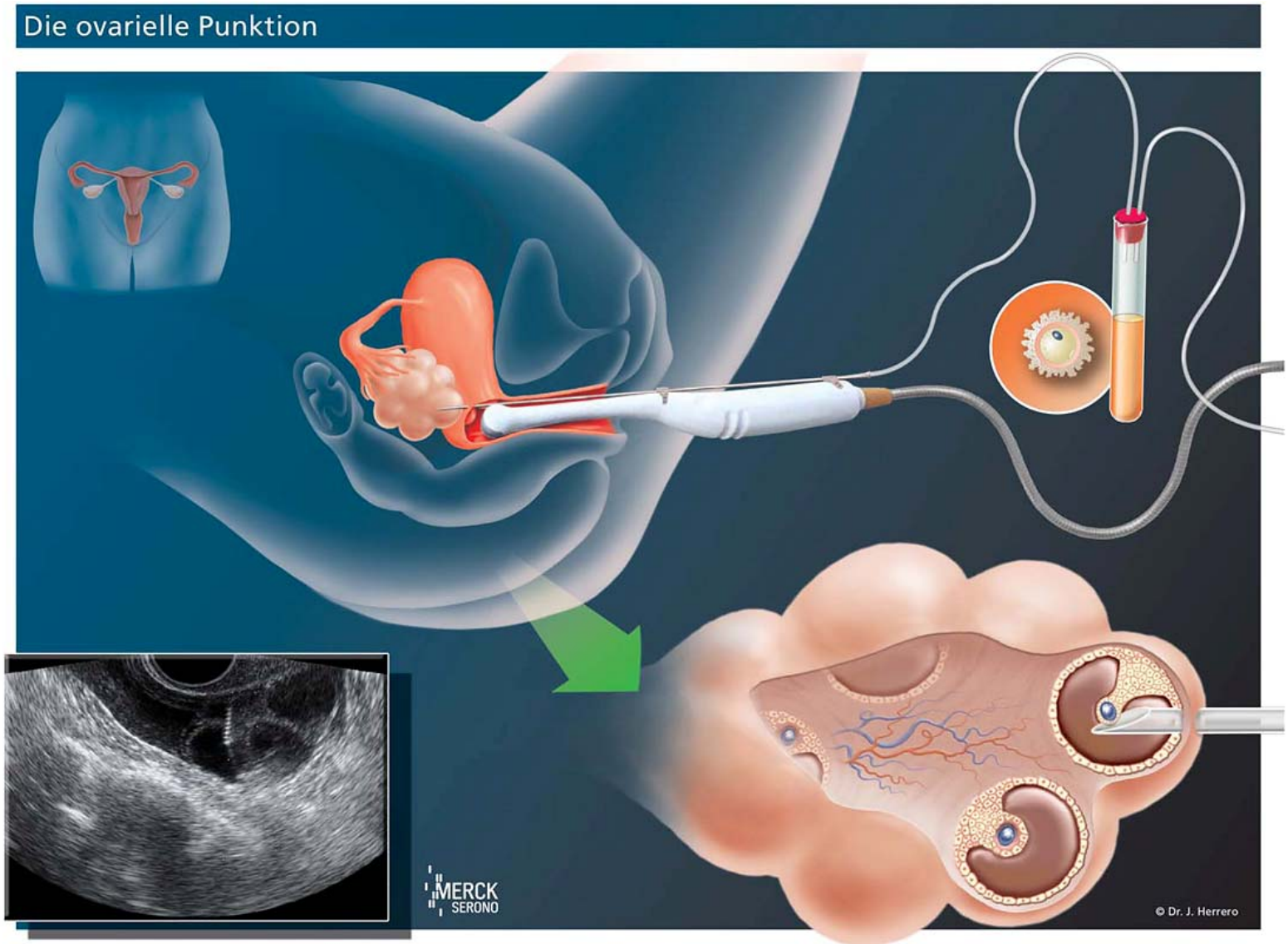
- Stark eingeschränktes Spermiogramm (OAT II – III°)
- Fehlende / geringe Eizellbefruchtung nach IVF
- Kryokonservierte Spermien (z.B.TESE)



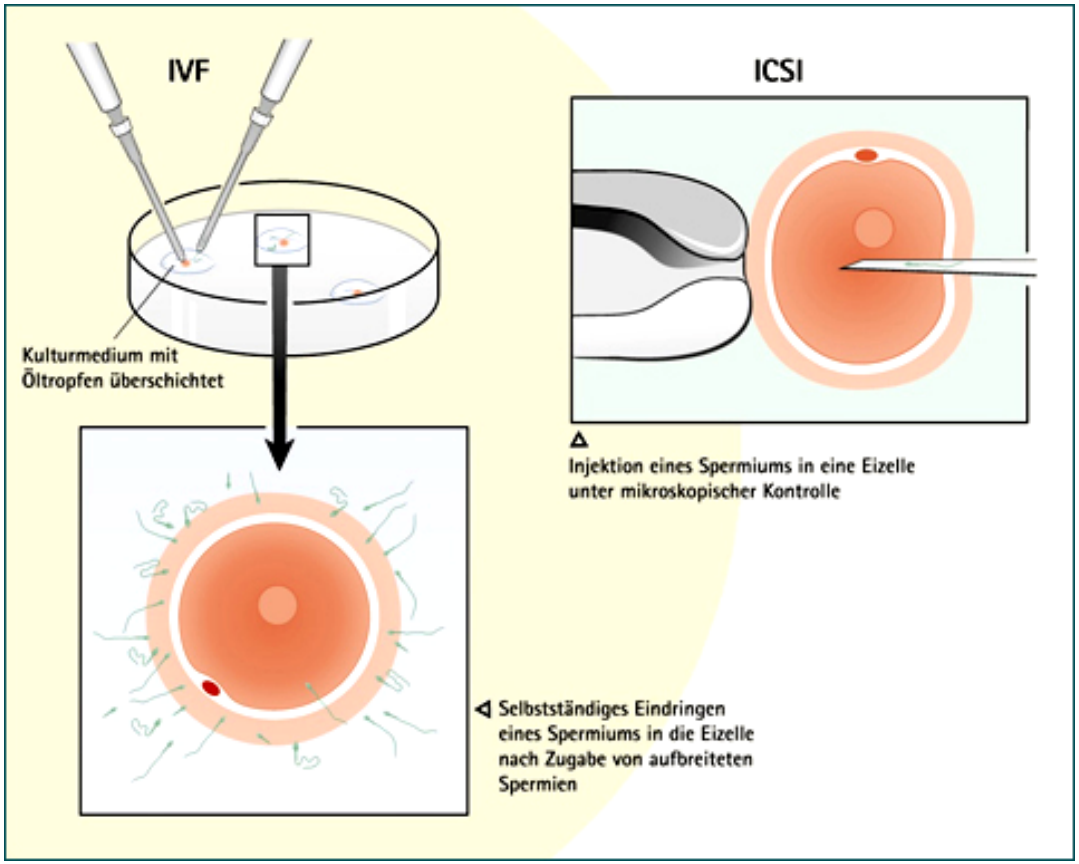
Stimulationsprotokolle



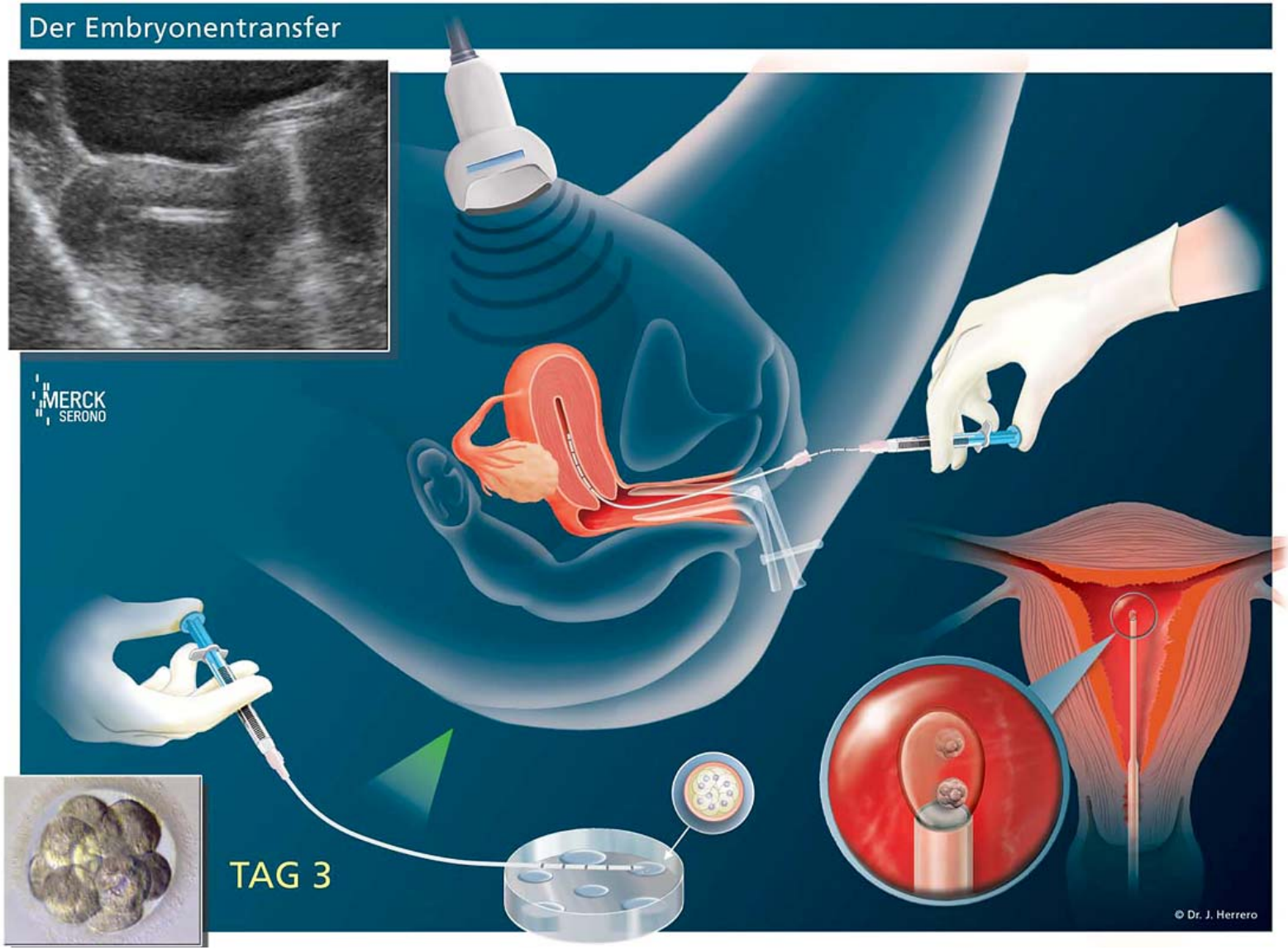
IVF / ICSI - Eizellpunktion



IVF / ICSI - Labor



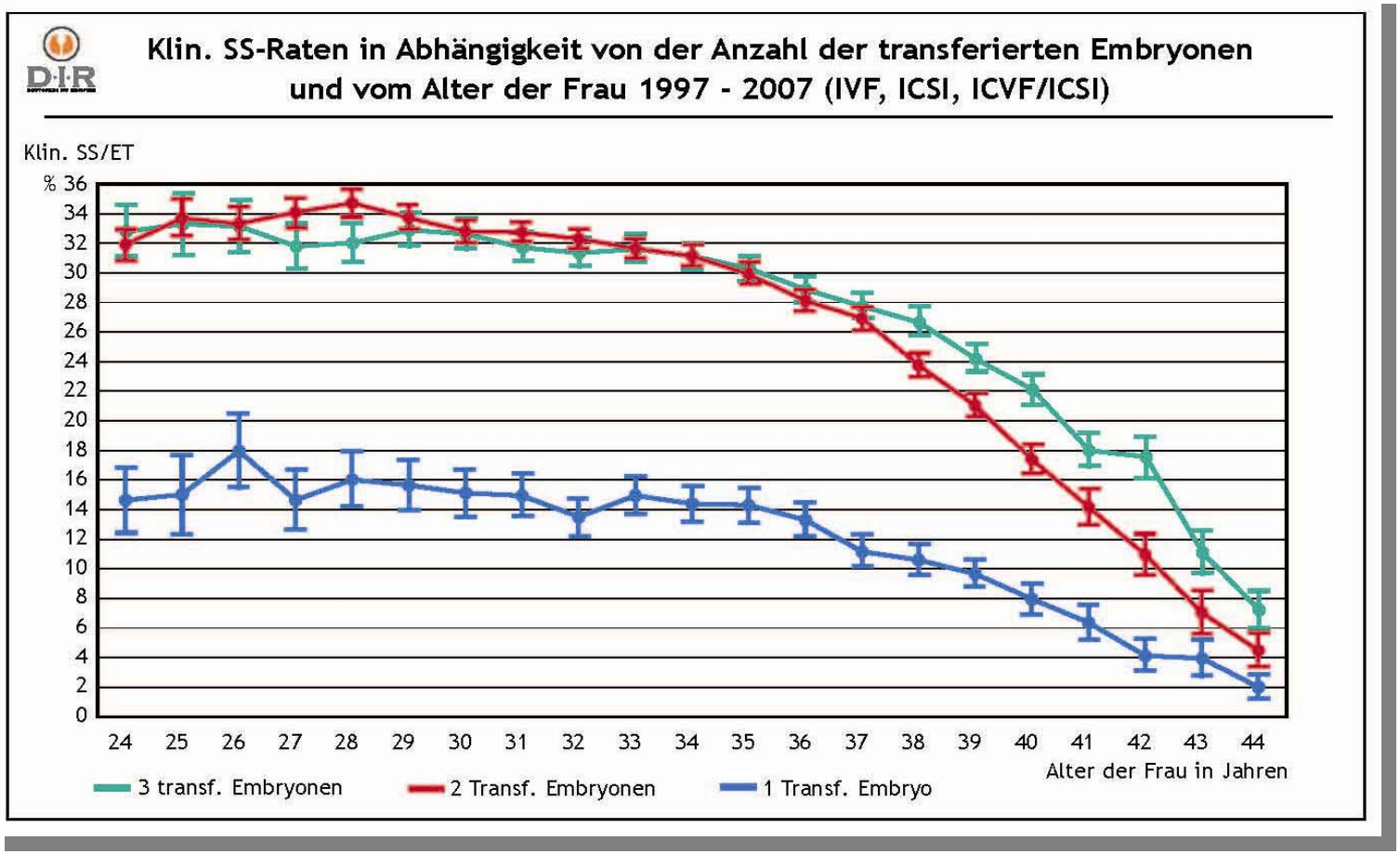
IVF / ICSI - Embryotransfer



IVF / ICSI - Erfolgsrate

- ca. **14 000** Schwangerschaften /Jahr (IVF, ICSI, Kryo)
- Klinische Schwangerschaftsrate / Embryotransfer beträgt in Deutschland durchschnittlich **28-30%**
- Geburtenrate / Embryotransfer **ca. 25%**
- Abortrate ca. 20%
- EUG ca. 2%

IVF / ICSI - Erfolgsrate

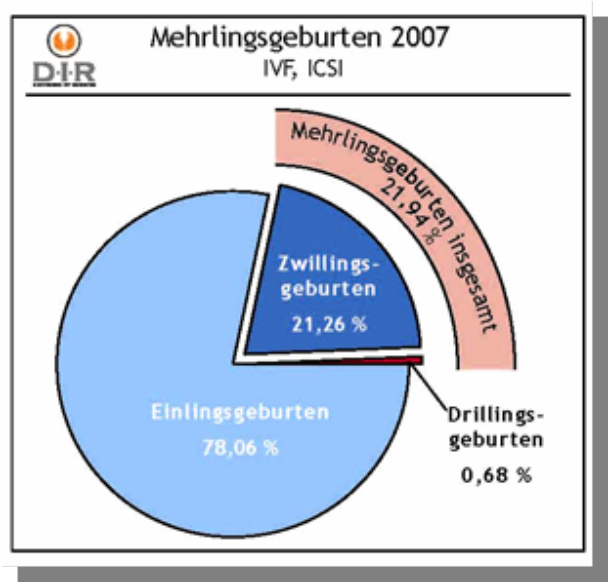


Komplikationen bei IVF / ICSI

Mehrlingsschwangerschaft 2000 - 2006:

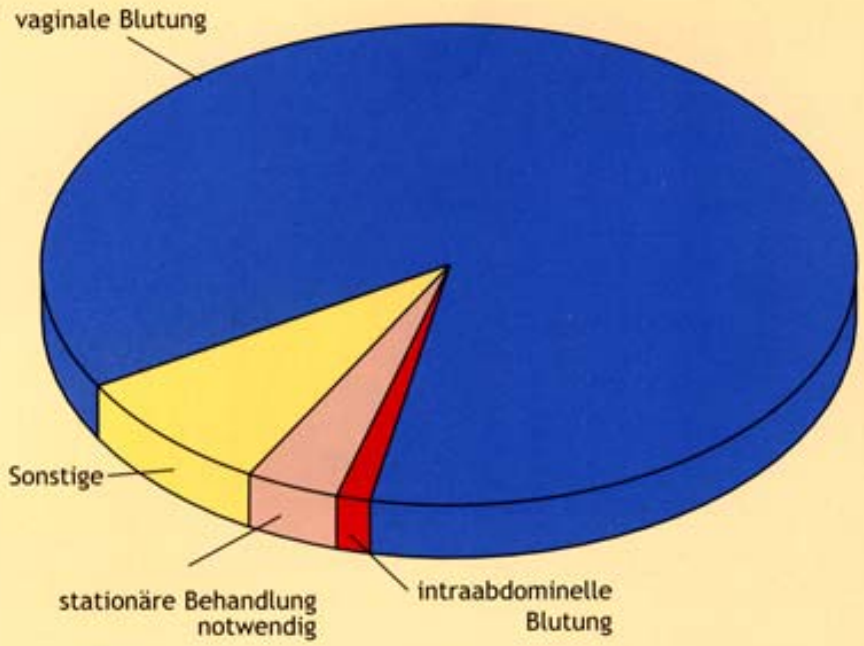
30-34 Jahre	2 Embryonen	3 Embryonen
Zwillinge	21%	25%
Drillinge	0,4%	4%
Vierlinge	0,01%	0,07%

35-39 Jahre	2 Embryonen	3 Embryonen
Zwillinge	16%	20%
Drillinge	0,2%	2%
Vierlinge	0,00%	0,02%



Komplikationen bei IVF / ICSI

Komplikationen bei der Eizellentnahme 2007



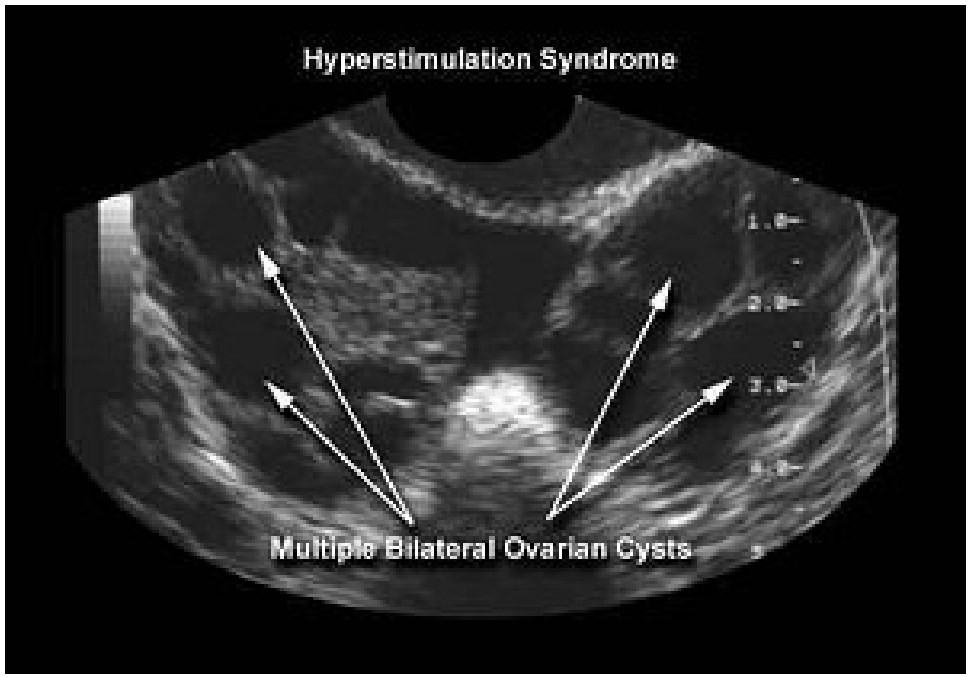
Eizellentnahmen gesamt	40.609	100,00 %
Keine Angaben	8	0,02
Keine Komplikationen	40.305	99,25
Komplikationen	296	0,73

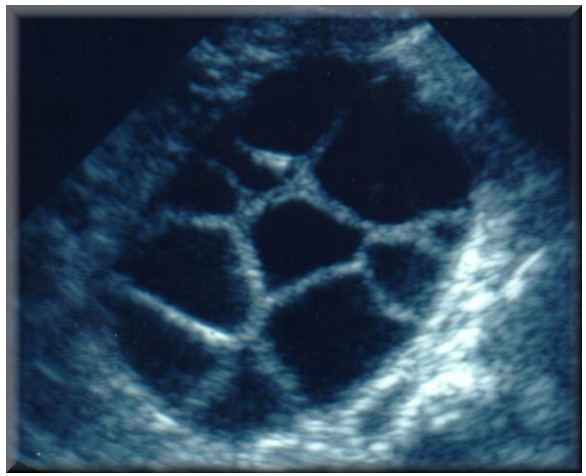
Komplikation	n	%
vaginale Blutungen	256	86,49
intraabdom. Blutung	4	1,35
Darmverletzung	0	0,00
Peritonitis	0	0,00
stat. Behandl. notwendig	11	3,72
op. Versorgung notwendig	0	0,00
Sonstige	25	8,45
Gesamt	296	100,00

Es wurden nur prospektiv erfasste Daten verwendet.

Komplikationen bei IVF / ICSI

Überstimulationssyndrom





Komplikationen bei IVF / ICSI

Überstimulationssyndrom (WHO 1973)

I°- Ovargröße ≤ 5cm, wenig Aszites, Spannungsgefühl, E2<3000pg/ml

II° - Ovargröße ≤ 10cm, mäßiger Aszites, E2<5000pg/ml, abd. Spannungsgefühl, Übelkeit, ggf. Erbrechen, HKT> 43%

III° - Ovargröße > 10cm, reichlich Aszites, Pleuraerguß, abd. Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Atemnot, HKT>50%, Hypovolämie, Oligurie

OHSS III° tritt in ca. **0,33%** aller Behandlungen auf (DIR 2007)

cave: Stieldrehung, Ruptur

ICSI - Risiko

ICSI-Follow-up-Studie *(Ludwig, Katalinic 2003)*

- 59 IVF-Zentren 1998-2000
- 2687 Schwangerschaften – 3372 Kinder
- Kontrolle – 6265 Kinder (Mainzer Geburtenregister)

	ICSI	Kontrolle	RR
Fehlbildungsrisiko	8,6% *(1/12)*	6,8% *(1/15)*	1,27

Fehlbildungen: Kardial, Gastrointestinal, Urogenital

Erhöht: Plazentakomplikationen, Sectiorate, Frühgeburt

ICSI - Risiko

ICSI-Follow-up-Studie II

- 276 Kinder 4-6 Jahre nach ICSI-Behandlung (reif geborene)
- 273 spontan konzipierte Kinder im Alter von 4-6 Jahren

Kein Unterschied in der physischen, neurologischen oder psychischen Entwicklung

- Bei ICSI-Jungen häufiger urogenitale OPs (*19,2% vs. 8,9%, p=0,013*)

ICSI - Risiko

ICSI-Follow-up-Studie II

- 695 Paare mit erneutem Kinderwunsch 5,5 Jahre nach Geburt des ICSI-Kindes

≥ 1 Schwangerschaft	312 Paare (44,9%)
≥ 1 Geburt	261 Paare (37,6%)
≥ 2 Geburten	19 Paare (2,7%)
≥ 1 spontane Schwangerschaft	139 Paare (20,0%)
≥ 1 Geburt nach Spontankonz.	114 Paare (16,4%)
2 Geburten nach Spontankonz.	14 Paare (2,0%)

IVF/ICSI-Kosten

Kostenübernahme durch die Kasse:

- verheiratete Paare
- Frau 25-40 Jahre
- nicht sterilisierte Paare
- 3 Behandlungszyklen a 50% (IUI,IVF,ICSI)

Kosten IVF: ca. 2500-3000 EUR / Zyklus

Kosten ICSI: ca. 3000-4000 EUR / Zyklus

Kosten Insemination: ca. 250-500 EUR / Zyklus

Herzlichen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!