HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Ursachen und Behandlung der weiblichen Sterilität

UniKiD
Universitäres Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf

Priv.-Doz. Dr. Jan-S. Krüssel
Koordinator UniKiD



1993-1995 Assistenzarzt Uni-Frauenklinik Düsseldorf, Sprechstunde für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin



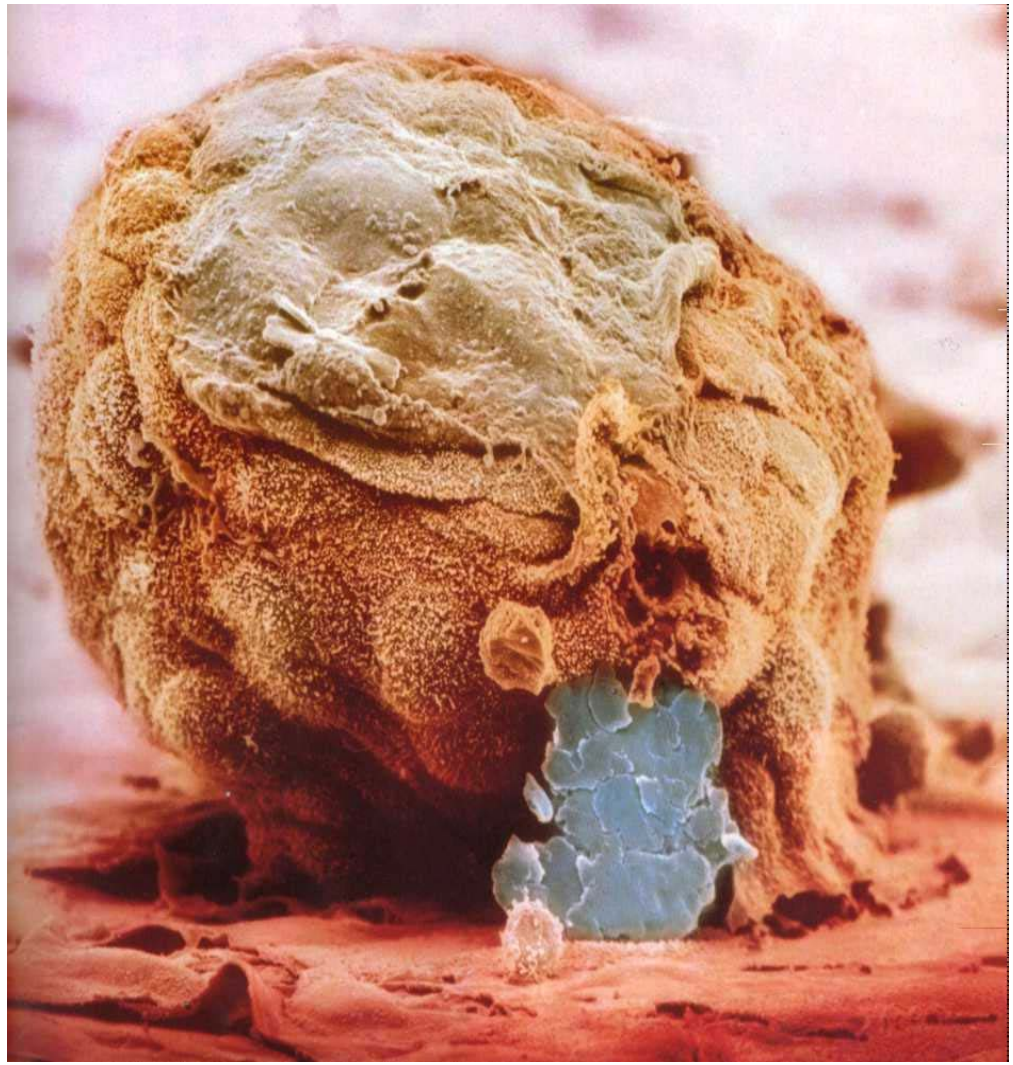
1996/1997 Forschungsaufenthalt an der Stanford University, Palo Alto, USA als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft



1998	Rückkehr an die Uni-Frauenklinik Düsseldorf
2001	Oberarzt

Forschungsschwerpunkte:

- Unerfüllter Kinderwunsch
- Künstliche Befruchtung
- Embryonalentwicklung und Einnistung



HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



9/2005 Koordinator UniKiD

UniKiD

Im UniKiD arbeiten Angehörige aller Disziplinen, die sich mit den vielfältigen Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten des unerfüllten Kinderwunsches beschäftigen zusammen:

- Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
- Andrologie
- Urologie
- Humangenetik
- Psychosomatik

UniKiD

Grundgedanke:
Vorteile der Universität mit den Vorteilen der Praxis verbinden

- Hohe Qualität der medizinischen Versorgung
- Wissenschaftliches know-how
- Serviceorientiertheit
  - Patientenfreundliche Sprechzeiten
  - Parkplatzangebot
  - Individuelle Behandlung in angenehmer Atmosphäre (Internetstation, Espressomaschine)
  - Jederzeit erreichbar („Notfall“-Handy)

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Ursachen und Behandlung der weiblichen Sterilität

UniKiD
Universitäres Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf

Priv.-Doz. Dr. Jan-S. Krüssel
Koordinator UniKiD

Ursachen und Behandlung der weiblichen Sterilität



Prof. Dr. Jan-S. Krüssel
Koordinator UniKiD

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf

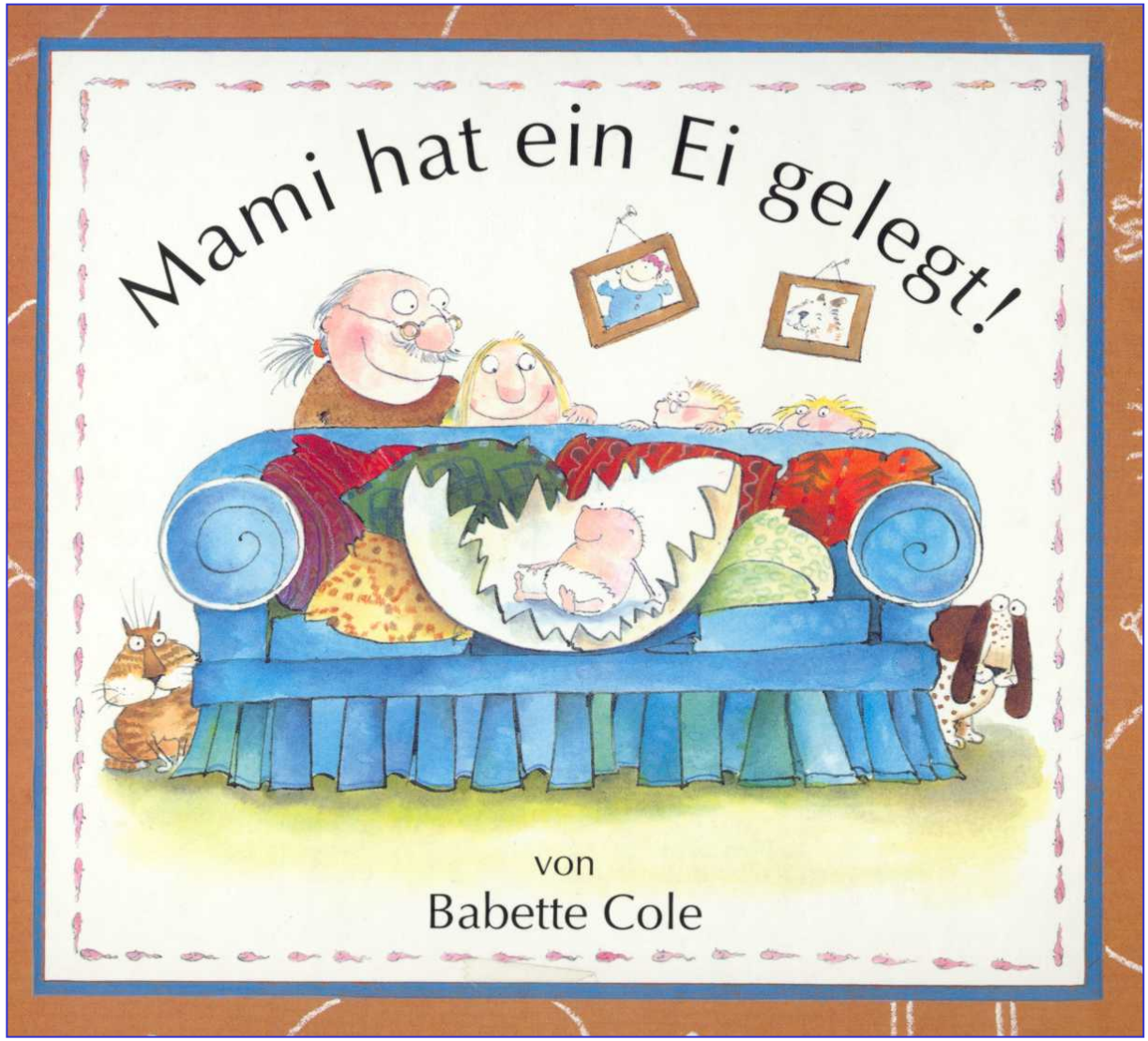


UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



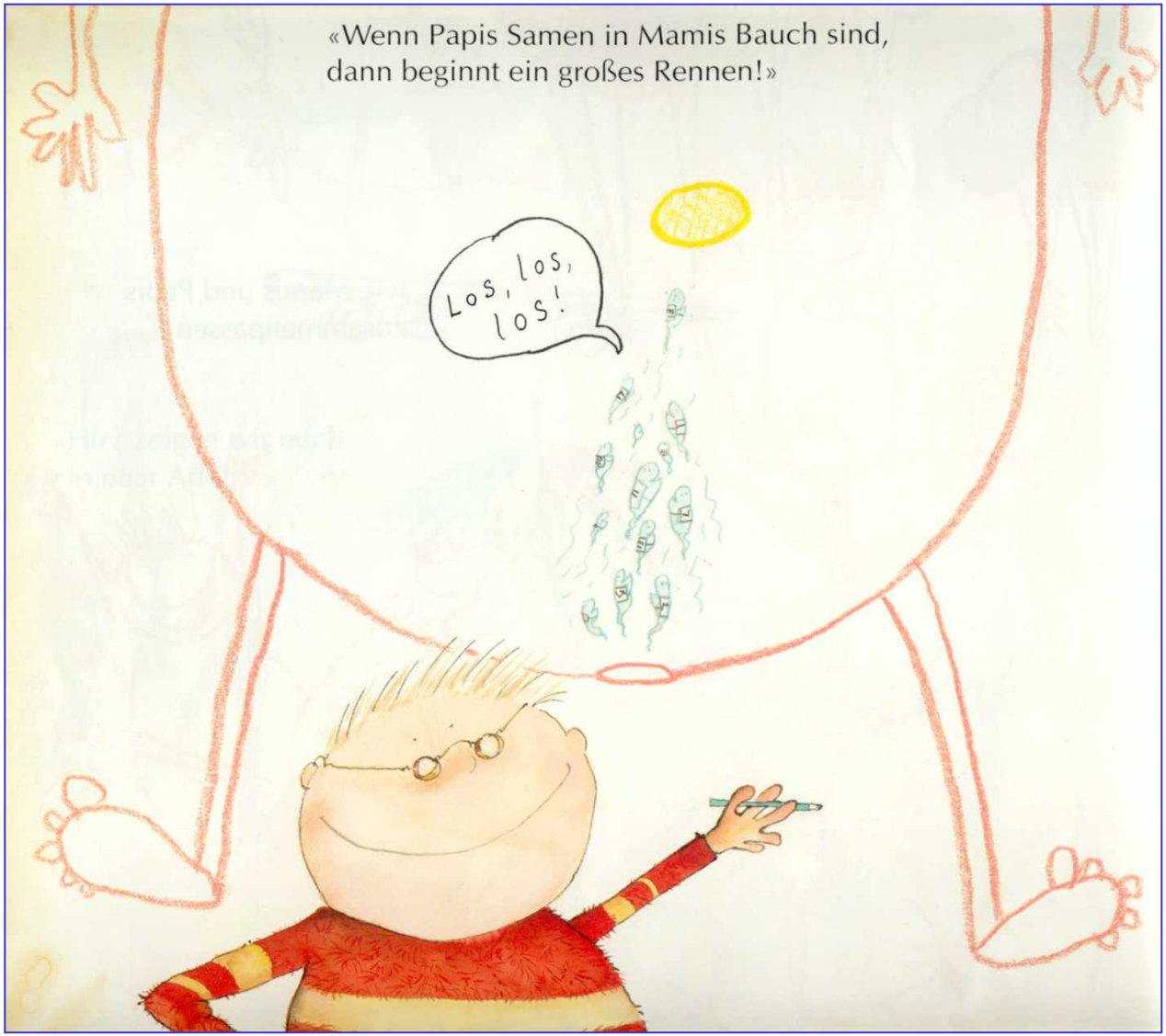


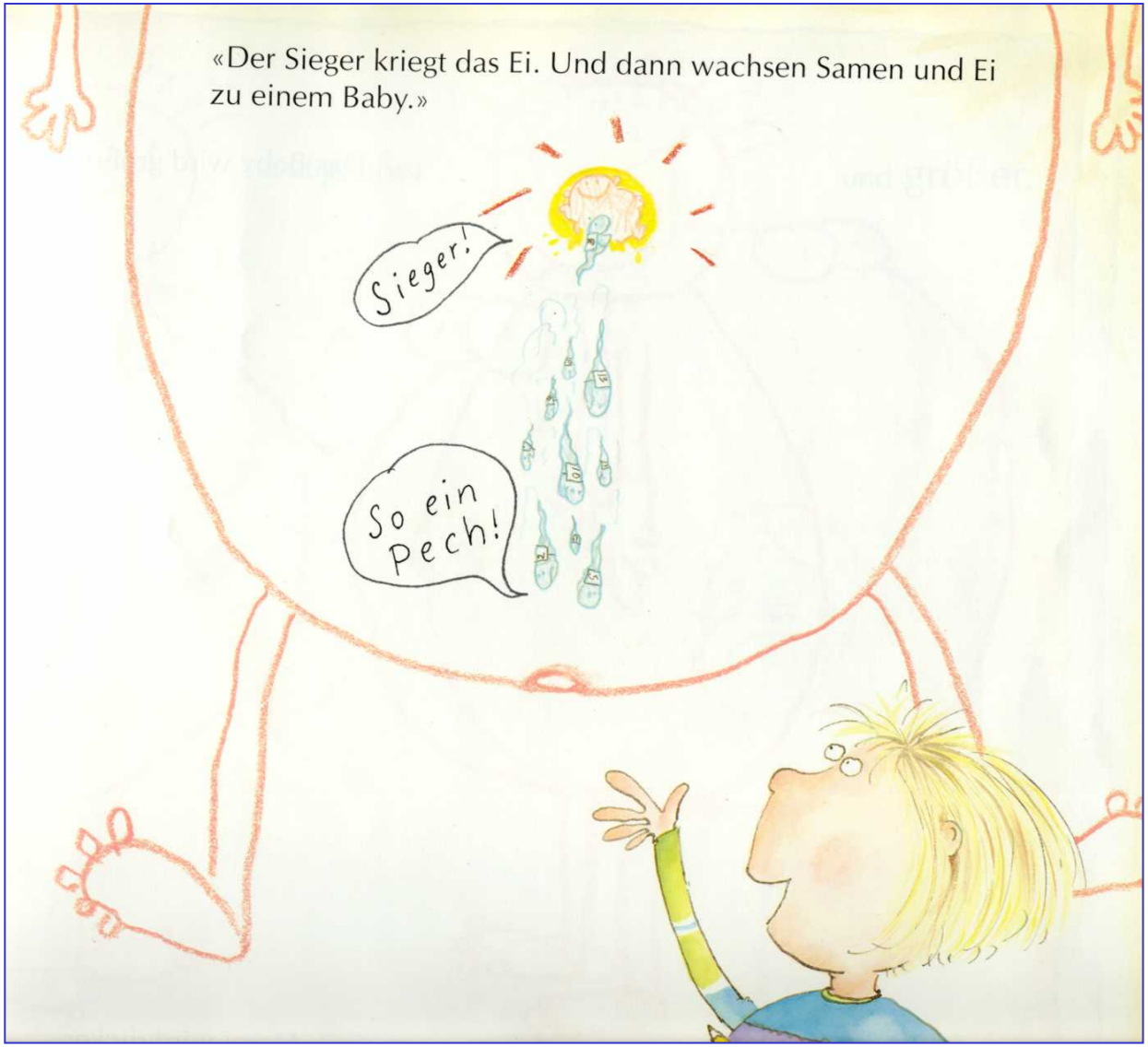
MIT SCHRECKEN WURDE SICH SCHWESTER HILDE DER TATSACHE BEWUßT, DAß SIE SICH AUF DER SÄUGLINGSSTATION ANGESTECKT HATTE.


Mami hat ein Ei gelegt!
von
Babette Cole


«Mami hat Eier,
die sind in ihrem Bauch.»


«Papi hat Samen,
die sind in Samensäckchen
an seinem Bauch untendran.»


«Wenn Papis Samen in Mamis Bauch sind,
dann beginnt ein großes Rennen!»
Los, los, los!

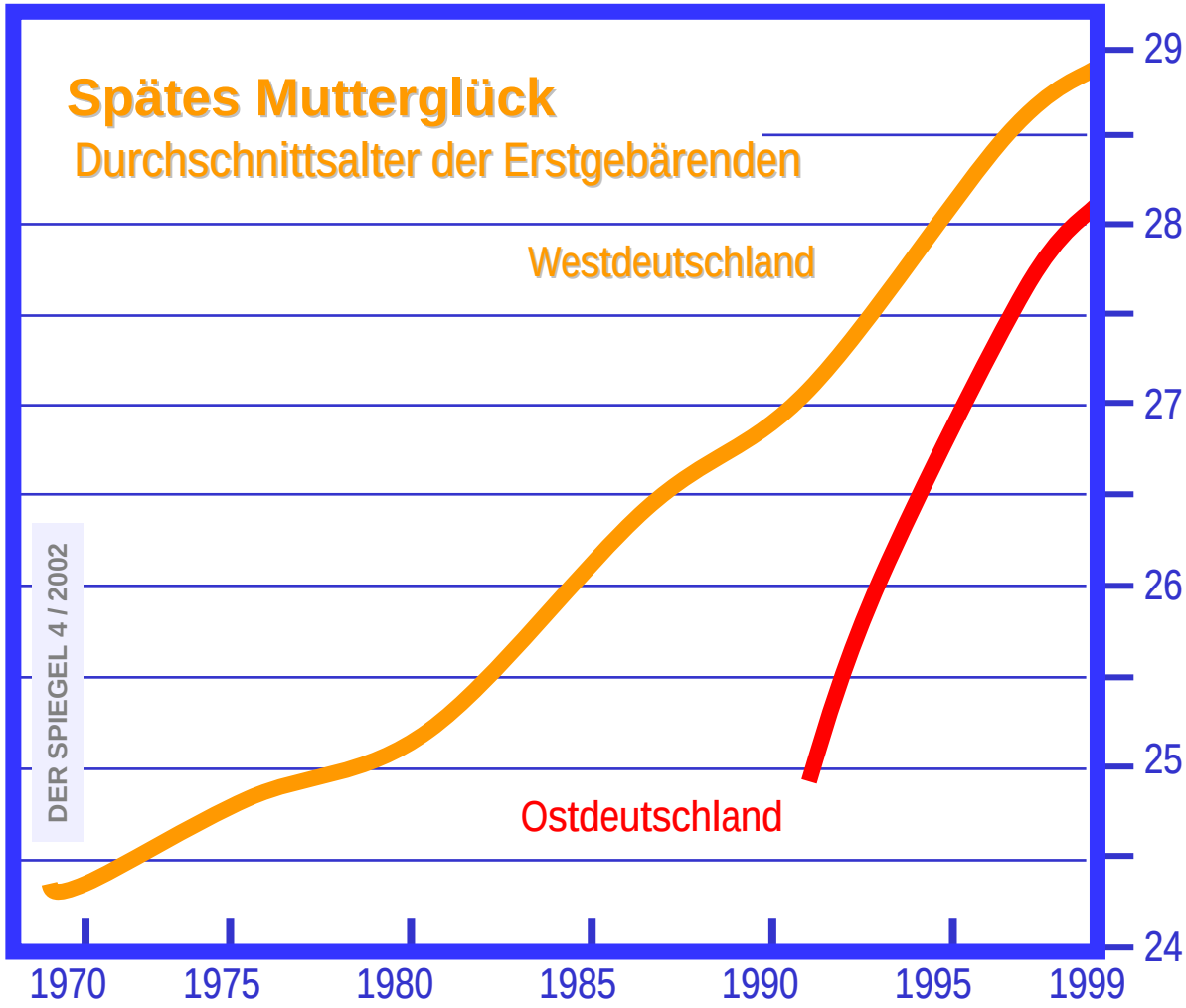

«Der Sieger kriegt das Ei. Und dann wachsen Samen und Ei zu einem Baby.»
Sieger!
So ein Pech!


«Wenn es fertig ist, kommt das Baby raus.»
Hallo, Mami!

Definitionen und Fakten:

- Trotz regelmäßigem Geschlechtsverkehr über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr kommt es nicht zum Eintritt einer Schwangerschaft
- Ca. 20% aller Paare mit Kinderwunsch leiden unter Sterilität
- In Deutschland ca. 200.000 Behandlungszyklen pro Jahr, dies entspricht ca. 90.000 Paaren
- 12,4% von Frauen haben bereits Kinderwunschbehandlung in irgendeiner Form mitgemacht
- Jede 6. Ehe in Deutschland ist betroffen
- >3% aller Lebendgeburten sind Z.n. Sterilitätsbehandlung

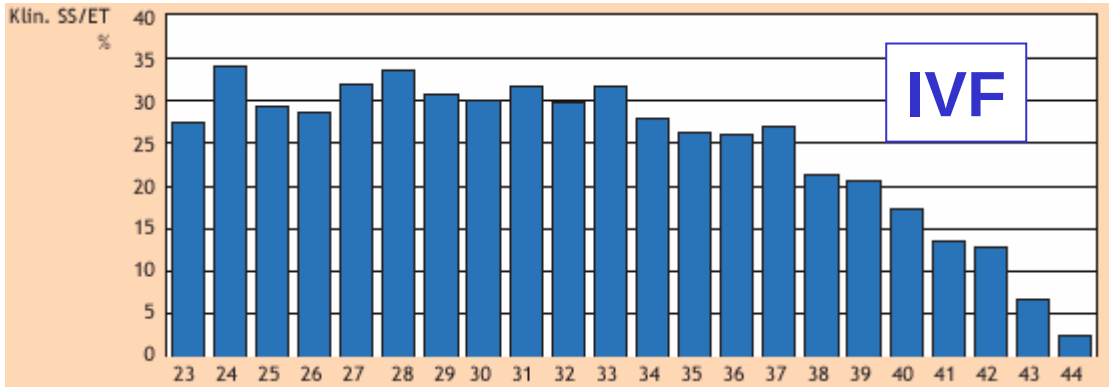
Sterilitätsursachen

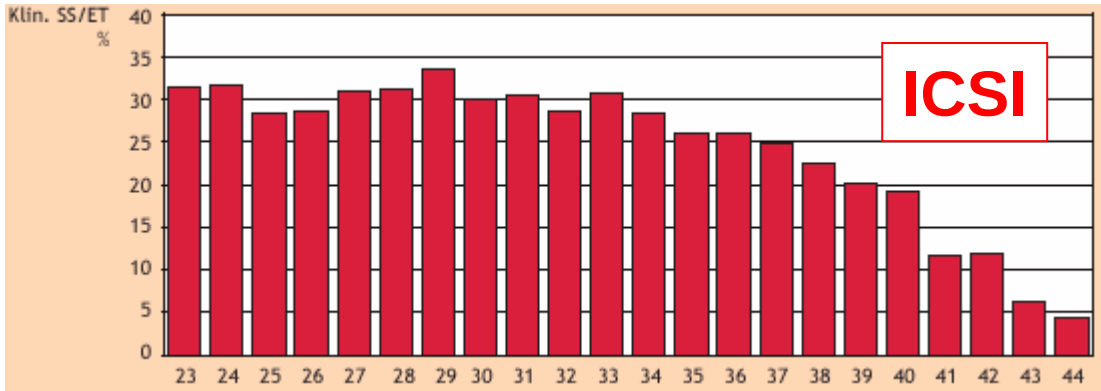

Spätes Mutterglück
Durchschnittsalter der Erstgebärenden
Westdeutschland
Ostdeutschland
DER SPIEGEL 4 / 2002
29
28
27
26
25
24
1970
1975
1980
1985
1990
1995
1999

Konzeptionserwartung der Frau in Relation zum Lebensalter (spontan):

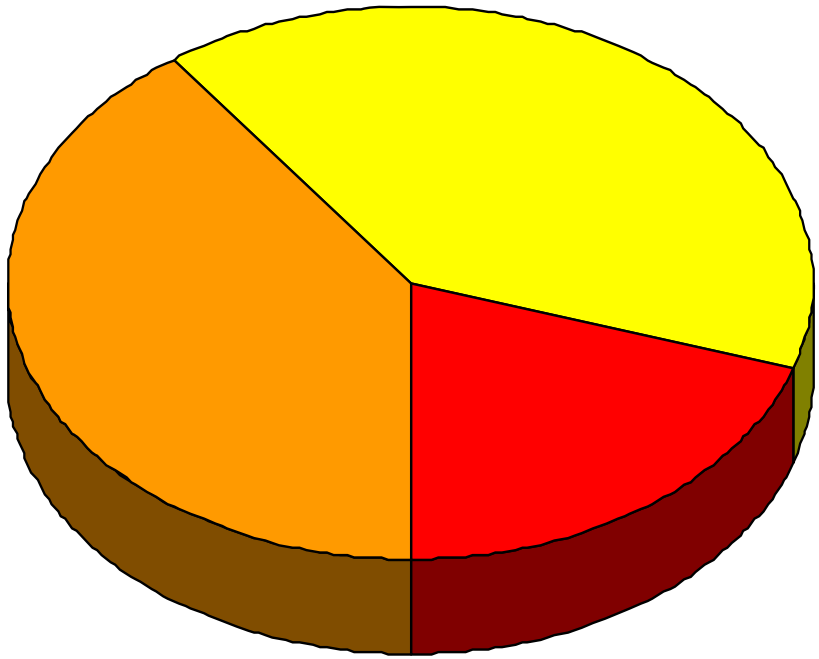
Lebensalter	Konzeptions-erwartung
• 20 Jahre	• 60 %
• 25 Jahre	• 55 %
• 30 Jahre	• 30 %
• 35 Jahre	• 10 %
• 40 Jahre	• 3 %
• 45 Jahre	• 0.5 %

Konzeptionserwartung der Frau in Relation zum Lebensalter (ART):



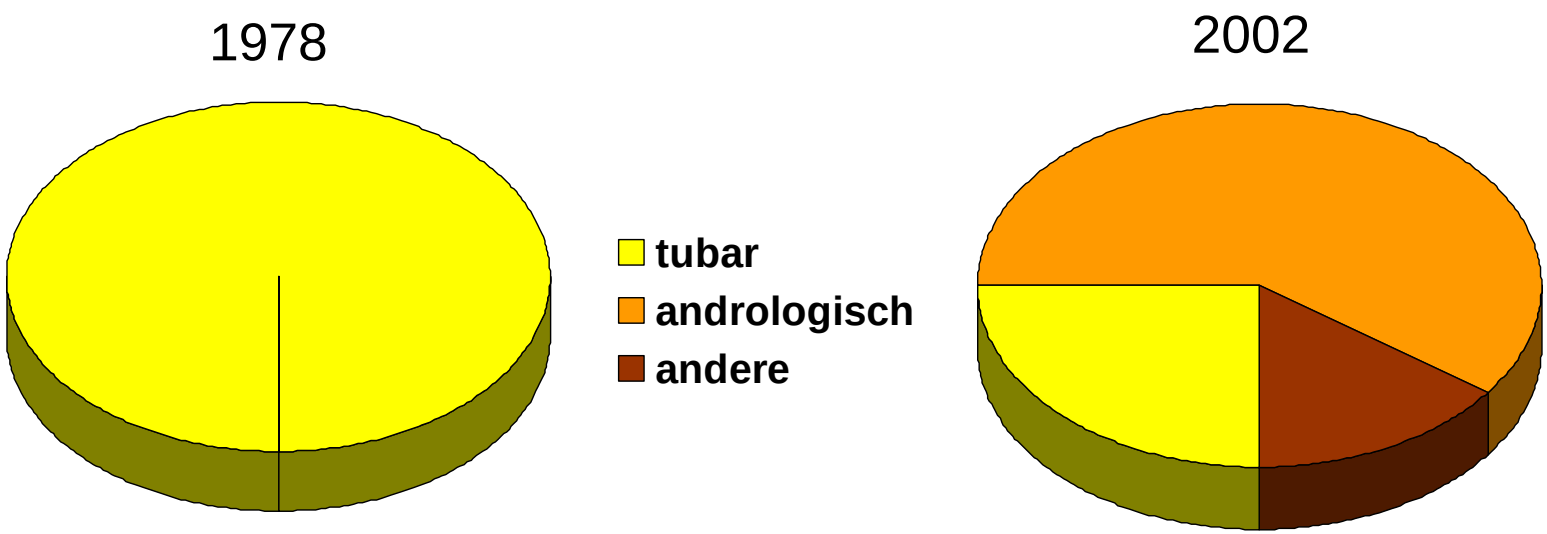


Sterilitätsursachen:



Warum Spermiogramme?

Indikationswandel für IVF (+ICSI):



Ursachen der männlichen Sterilität:

- Pathologische Veränderungen der Spermatozoenbildung in den Tubuli (80%)
- Verschlüsse der samenableitenden Wege (20%)
- endokrine Störungen (10%)

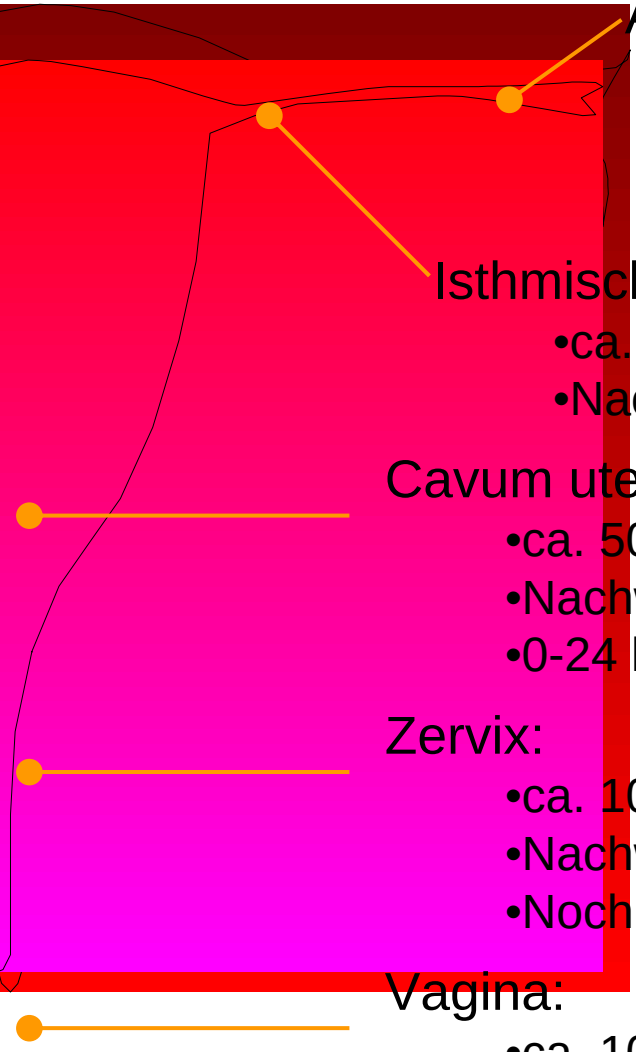
Gründe:

- Entwicklungsstörungen des Hodens:
  - Kryptorchismus, Aplasie, Varikozelenbildung, Maldeszensus
- postentzündliche Veränderungen:
  - Mumpsorchitis, Ependidymitis, Tuberkulose
- Verletzungen:
  - Hodentorsion, Hernien

- **Normozoospermie:**
  - > 20 Mio. Spermien/ml
  - > 50% progressiv motile Spermien (WHO A+B)
  - (> 30% normalgeformte Spermien)

- **Oligozoospermie:**
  - < 20 Mio. Spermien/ml
- **Asthenozoospermie:**
  - < 50% progressiv motile Spermien
- **Teratozoospermie:**
  - (< 30% normalgeformte Spermien)

OAT-Syndrom



Ampullärer Tubenanteil:

- ca. 200 Spermien (1/500.000 d. Ausgangsmenge)
- Nachweis ca. 5 min. nach der Ejakulation
- Noch 85 h nach GV sind motile Spermien vorhanden

Isthmischer Tubenanteil:

- ca. 1000 Spermien (1/100.000 d. Ausgangsmenge)
- Nachweis ca. 2-3 min. nach der Ejakulation

Cavum uteri:

- ca. 500.000 - 1.000.000 Spermien (1/100 d. Ausgangsmenge)
- Nachweis ca. 1 min. nach der Ejakulation
- 0-24 h nach GV sind motile Spermien vorhanden

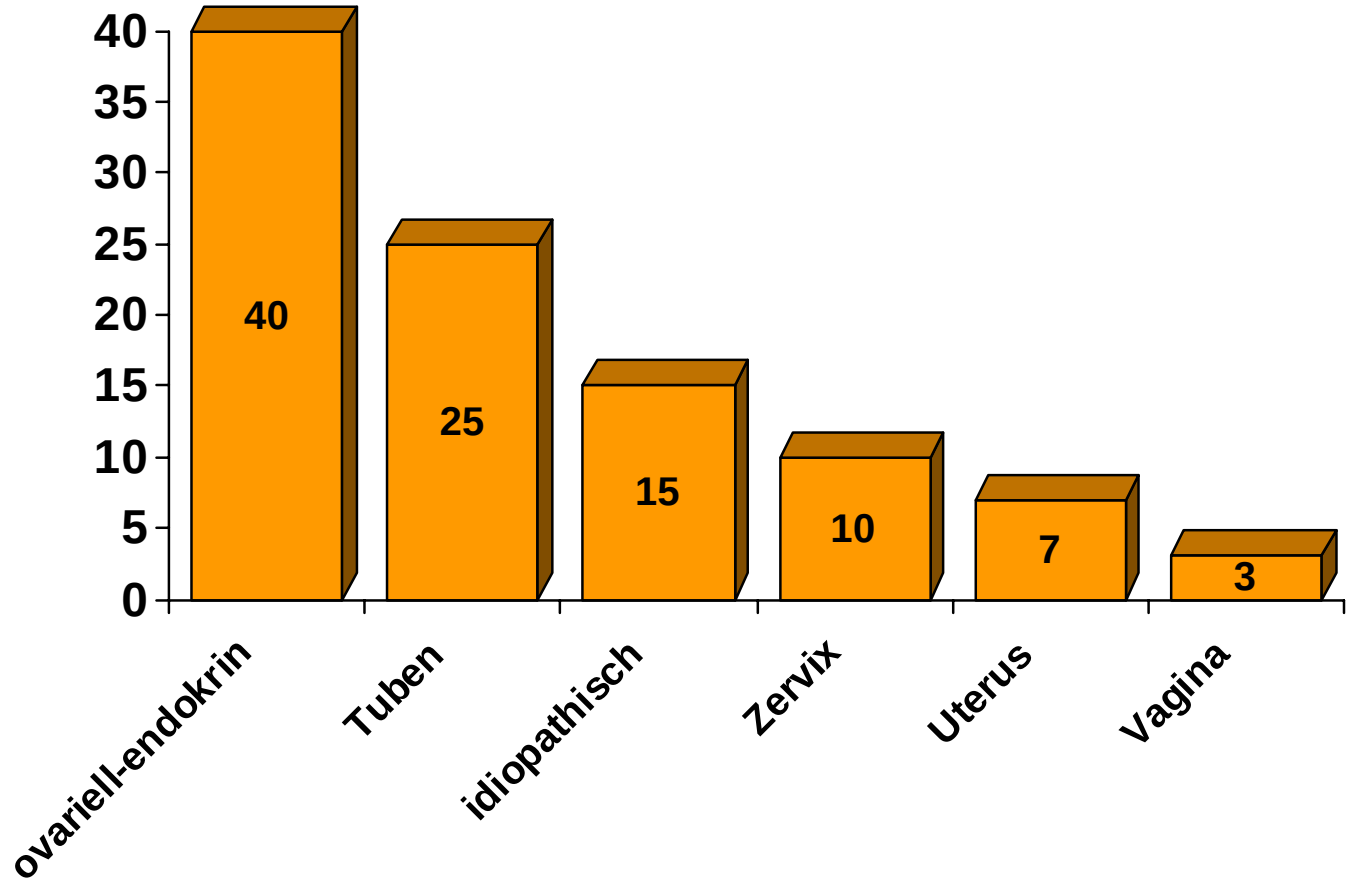
Zervix:

- ca. 10.000.000 Spermien (1/10 d. Ausgangsmenge)
- Nachweis bereits im Moment der Ejakulation
- Noch 3 Tage nach GV sind motile Spermien vorhanden

Vagina:

- ca. 100.000.000 Spermien

Ursachen der weiblichen Sterilität:



Zervikale Faktoren:

- Mechanische Ursachen:
  - Stenosen (z.B. nach Kurettage, Konisation)
  - Anatomische Varianten (Atresie)
- Veränderungen des Zervikalschleims:
  - hormonell bedingt (verminderte Östrogenwirkung)
  - unter E_2-Einfluss: 21% der Zervixkrypten von Spermien kolonisiert, unter Prog.-Einfluss nur 5%
  - Fehlende Zervixkrypten (nach Konisation)
- Antikörperbildung gegen Spermien des Partners:
  - Immunglobuline (IgA) im Zervikalmukus

Diagnostisches Vorgehen:

- **Insler-Score:**

	0 Punkte	1Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Menge des Zervikalsekrete	kein	wenig	vermehrt	reichlich
Spinnbarkeit	keine	1/4 d. Vagina	1/2 d. Vagina	bis Introitus
Zervixweite	geschlossen	teilweise offen	offen	klaffend
Farnkrautphänomen	keins	linear	einige Seitenäste	alle Seitenäste

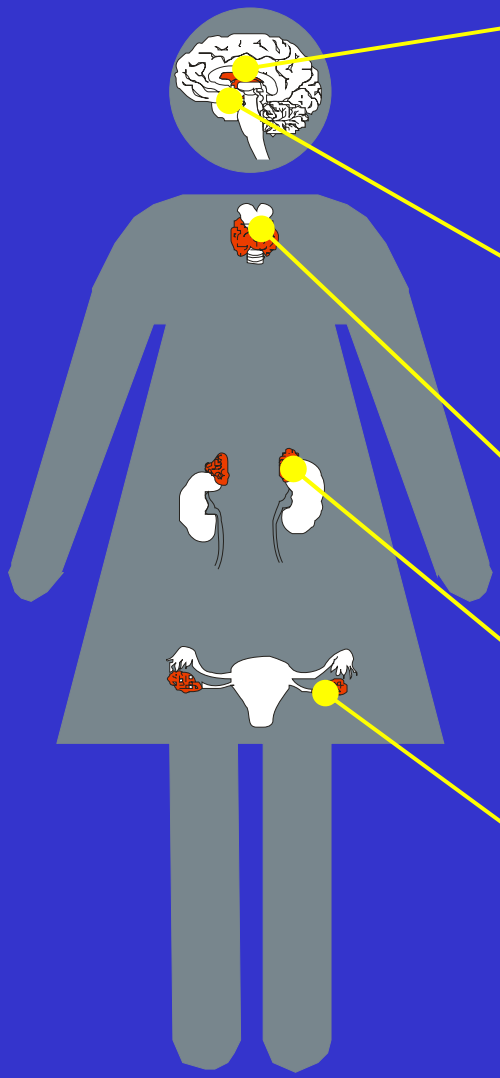


Diagnose des zervikalen Faktors

- **Postcoitaltest (PCT):**
  - wird ca. 8-12 h nach GV durchgeführt
  - etwas Zervikalschleim wird aus dem CK entnommen und mikroskopisch begutachtet
  - Beurteilung der Menge und Motilität der Spermien (normal: > 20 progressiv motile Spermien / HPF
  - path. PCT bei gutem *Insler*-Score: V.a. SPAK

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Endokrin-ovarielle Faktoren



Hypothalamus:

- Im Nucleus arcuatus Bildung von Gonadotropin-Releasing Hormonen (GnRH) LH-RH und FSH-RH
- Bildung von TRH

Hypophyse:

- Im HVL Bildung der Gonadotropine LH und FSH
- Bildung von Prolaktin und TSH

Schilddrüse:

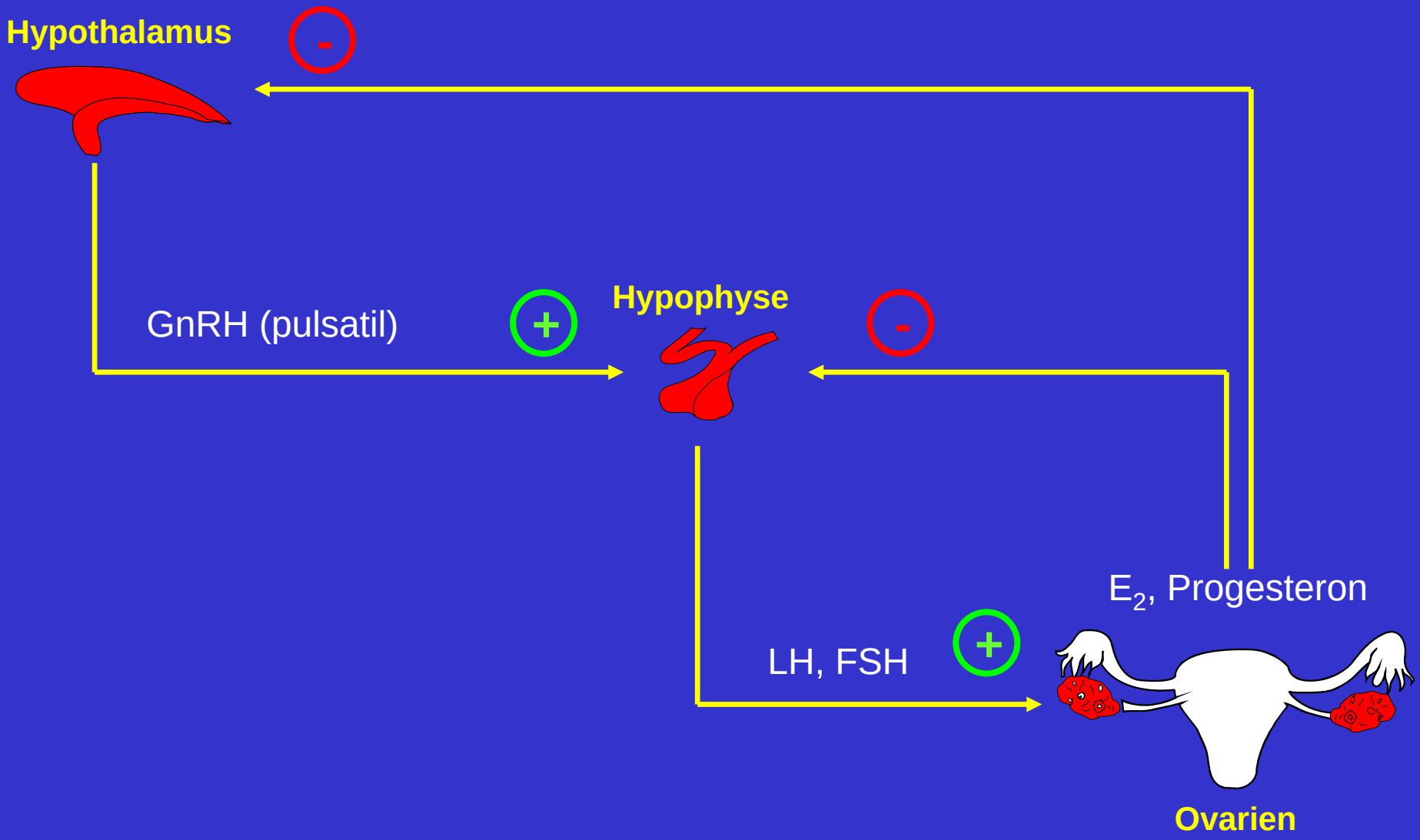
- Bildung von T3 und T4

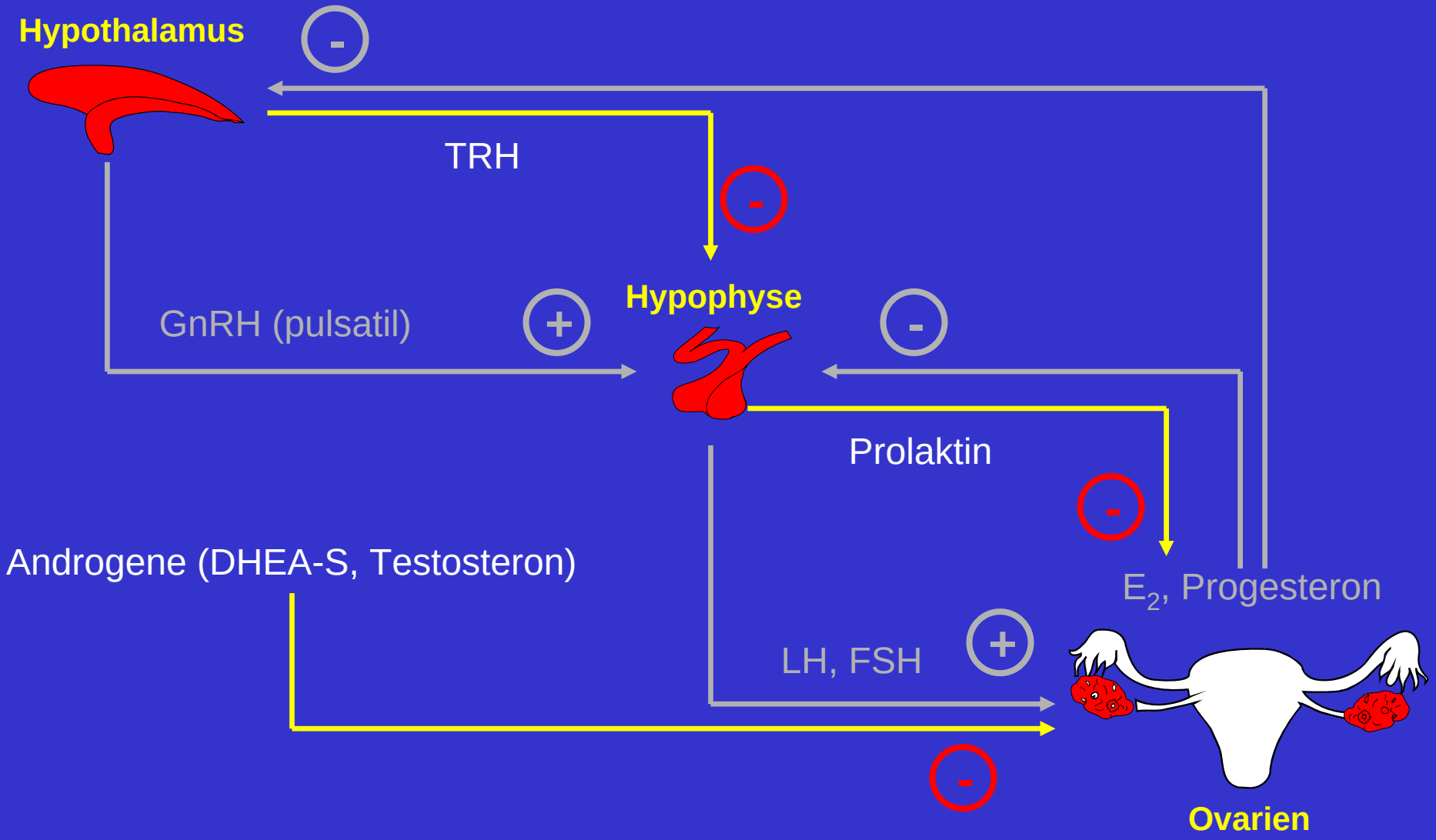
Nebennierenrinde:

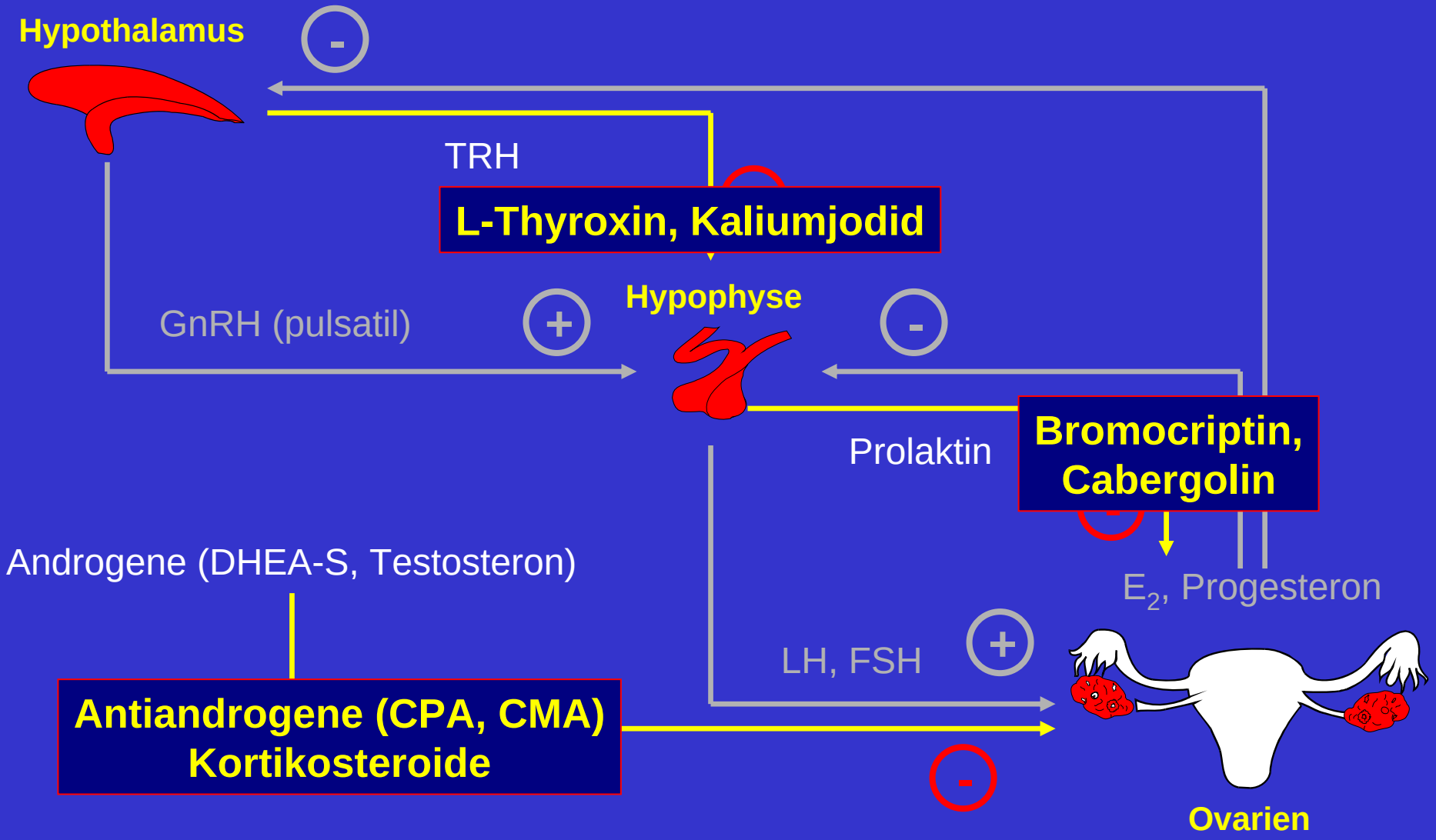
- Bildung von Androgenen (DHEA-S >> Testosteron)

Ovarien:

- Bildung von Östrogen und Progesteron
- Bildung von Testosteron


Hypothalamus
-
GnRH (pulsatil)
+
Hypophyse
-
E2, Progesteron
LH, FSH
+
Ovarien


Hypothalamus
-
TRH
-
Hypophyse
GnRH (pulsatil)
+
-
Prolaktin
-
Androgene (DHEA-S, Testosteron)
E2, Progesteron
LH, FSH
+
-
Ovarien


Hypothalamus
-
TRH
L-Thyroxin, Kaliumjodid
Hypophyse
GnRH (pulsatil)
+
-
Prolaktin
Bromocriptin, Cabergolin
Androgene (DHEA-S, Testosteron)
E2, Progesteron
LH, FSH
+
Antiandrogene (CPA, CMA)
Kortikosteroide
-
Ovarien

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Diagnostisches Vorgehen

Diagnostisches Vorgehen:

- **Anamnese (Frau):**
  - Zyklus (Basaltemperaturkurve?)
  - Schwangerschaften
  - Abdominale Voroperationen (Verwachsungen?)
  - Gynäkologische vor-OPs (Abrasio, EUG, Tubendurchgängigkeit abgeklärt?)
  - Gynäkologische Vorerkrankungen (Adnexitiden?)
  - Medikamente
  - Internistische Erkrankungen (Schilddrüse, Diabetes, Thrombose)
  - Sexualverhalten
  - Bisherige Verhütungsmethoden

Diagnostisches Vorgehen:

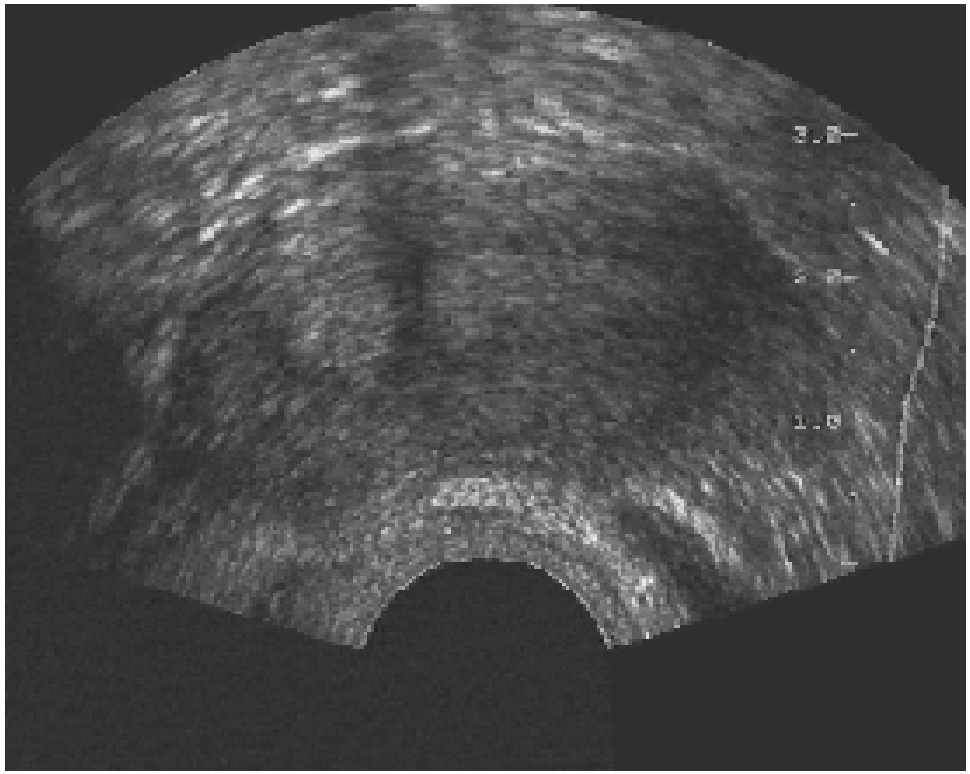
- **Anamnese (Mann):**
  - Spermiogramme
  - Orchitiden (Mumps?)
  - Voroperationen (Maldeszensus, Kryptorchismus, Hernie)

Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Lage und Beschaffenheit des Uterus (Myome, Endometrium, Septum)
  - Lage und Beschaffenheit der Ovarien (Zysten, Follikel, PCO)
  - Auffällige Tubenveränderungen (Saktosalpinx)

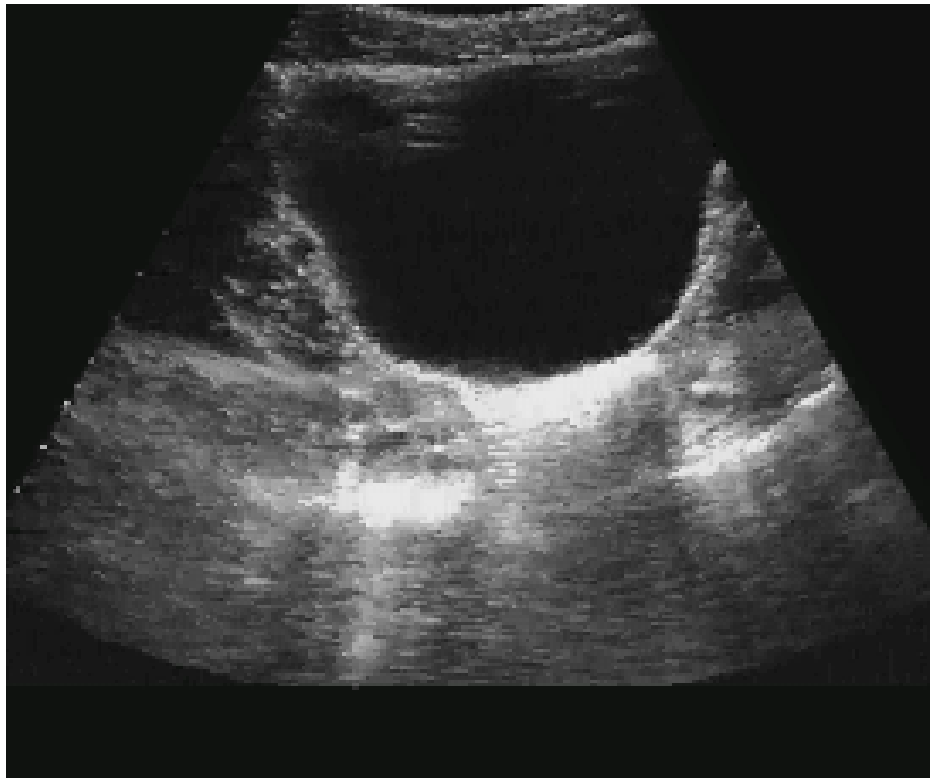
Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Uterus subseptus



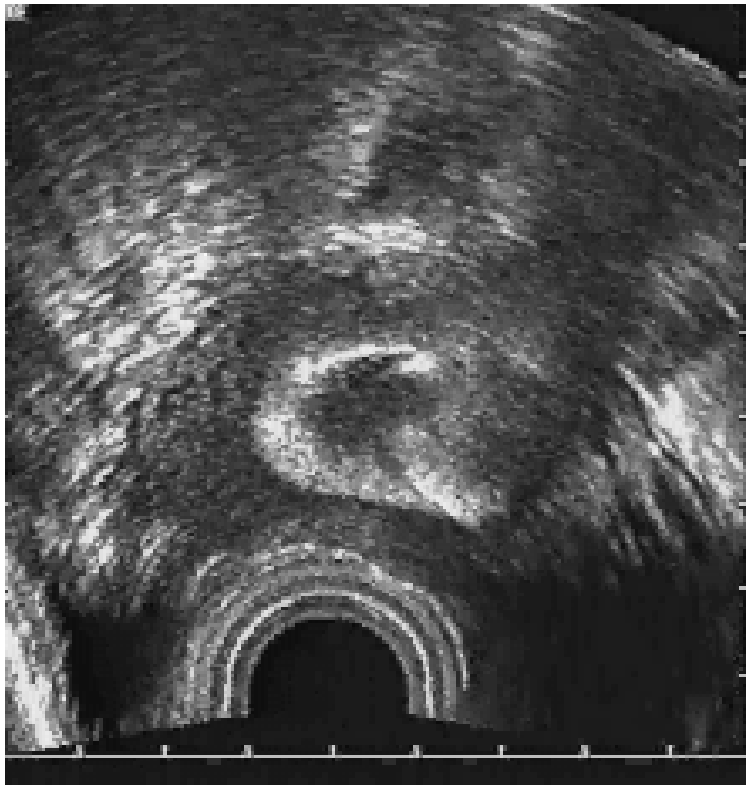
Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Uterus didelphys



Diagnostisches Vorgehen:

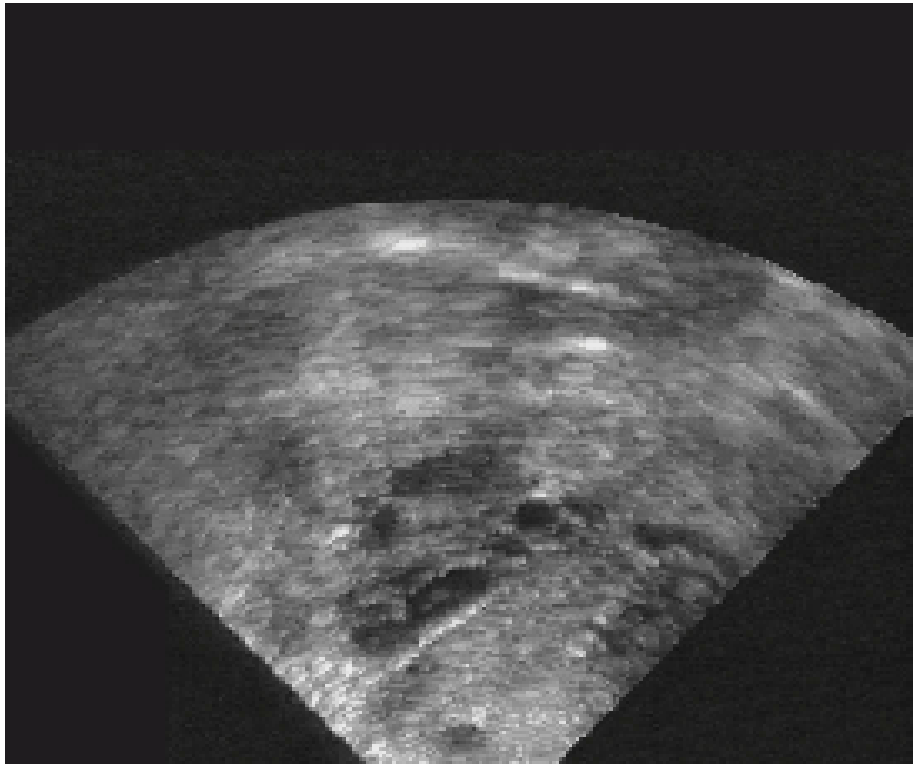
- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Intracavitäres Myom





Diagnostisches Vorgehen:

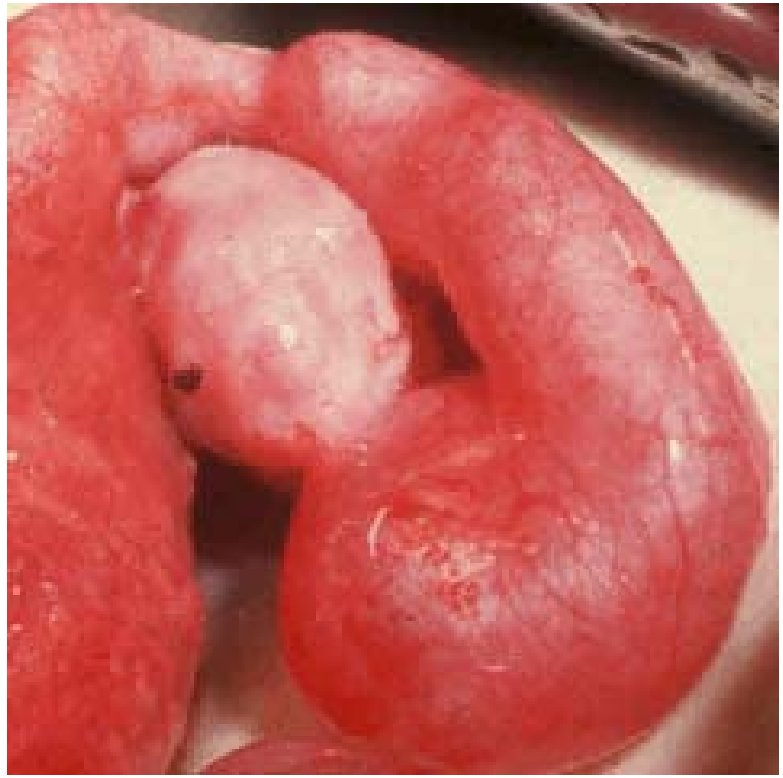
- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Polyzystische Ovarien



Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Sactosalpinx





Diagnostisches Vorgehen:

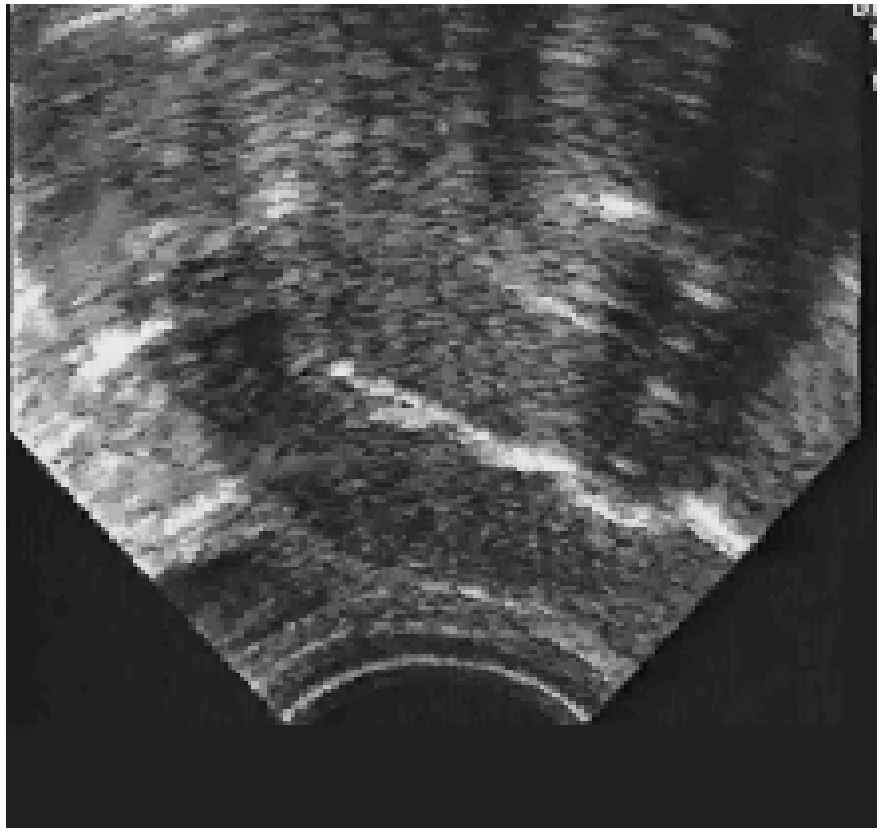
- **Hormonbestimmung aus gepooltem Serum (3. – 5. ZT):**
  - LH, FSH
  - Prolaktin
  - DHEA-S, Testosteron, SHBG
  - TSH, T3, T4
- **Aktuelle Spermiogramme des Partners**
- **Infektionsserologie**
  - HBs-Ag, HCV, HIV (beide Partner), Röteln, VZV

Diagnostisches Vorgehen:

- **Zyklusmonitoring:**
  - Ultraschalluntersuchungen ab ca. dem 10. ZT
    - Sprungreifer Follikel hat Durchmesser von ca. 18-20mm
  - Gleichzeitig Bestimmungen von E_2 und LH
    - Sprungreifer Follikel produziert ca. 300 pg E_2/ml Serum
    - LH-Anstieg zeigt den Eisprung an (ca. 36 h nach LH-peak)
  - Geschlechtsverkehr zum Ovulationszeitpunkt
  - PCT ca. 6-12 h nach Geschlechtsverkehr
    - Pathologischer PCT deutet auf zervikale oder immunologische Faktoren hin
  - Progesteronbestimmung Tag 5-7 und 8-10 nach der Ovulation

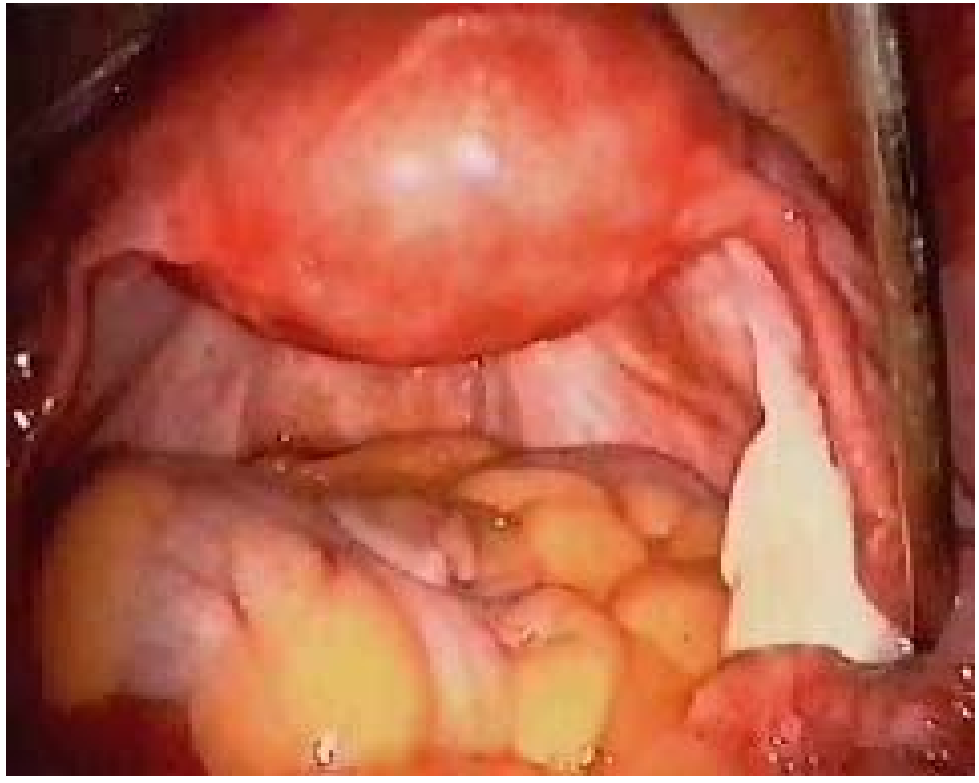
Diagnostisches Vorgehen:

- **Echovist-Sonografie**



Diagnostisches Vorgehen:

- **Gold-Standard: Diagn. Hysteroskopie, Laparoskopie (und ggf. Salpingoskopie) mit Chromopertubation**



Mögliche therapeutische Massnahmen:

- Sonographie (Zyklus-Optimierung)
- Hormonelle Therapie
- Mikrochirurgie
- Maßnahmen der künstlichen Befruchtung (ART)
  - Insemination (AIH, IUI)
  - In vitro Befruchtung (IVF)
  - Intracytoplasmatische Spermatozoeninjektion (ICSI)
  - operative Spermatozoengewinnung (MESA, TESE)
- Heterologe IUI, heterologe IVF
- Eizellspende, Leihmutterschaft, PGD

Ausführliche Aufklärung über:

- Information zu Ursachen, Diagnostik und Therapie (Erfolgsrate)
- Nebenwirkungen (OHSS, EUG, Abort, Fehlbildungen), Medikamente und Mehrlingsrisiko
- Psychosoziale Belastung von Diagnostik und Therapie
- Angebot einer unabhängigen Beratung und Begleitung (z.B. durch Psychosomatik)
- Unabhängige Aufklärung und Beratung bei IVF±ICSI (SGB V)
- „informed consent“
- Folsäuresubstitution

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Medikamente zur Stimulation

- Clomifencitrat (CC)
- Humanes Menopausen Gonadotropin (HMG)
- Rekombinantes FSH (rFSH)
- Humanes Chorion-Gonadotropin (HCG)
- GnRH-Agonisten, -Antagonisten

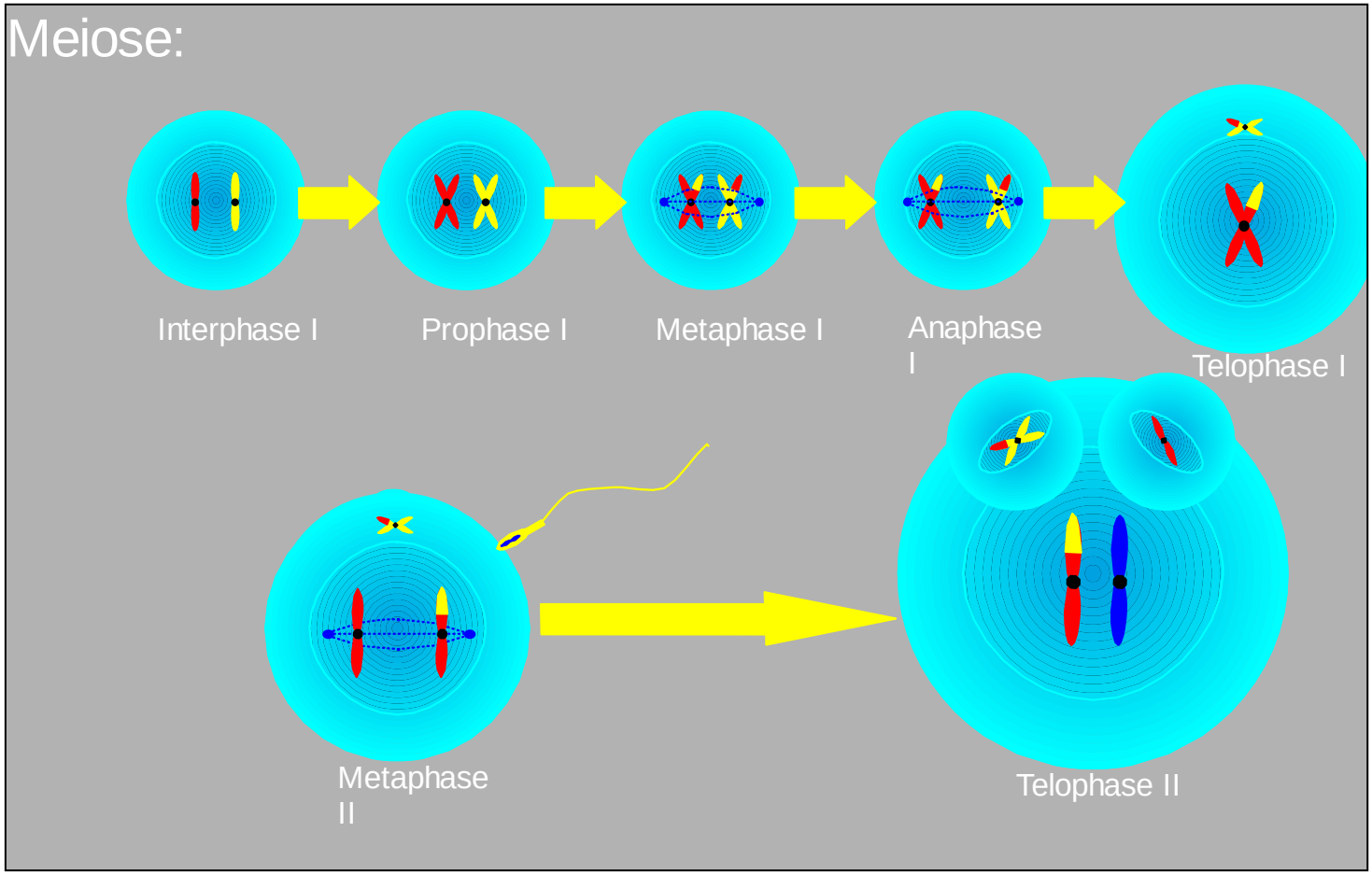
Clomifencitrat:

- Darreichungsform:	Tabletten á 50 mg
- Anwendungsart:	5. – 9. Zyklustag
- Dosierung:	50 – 150 mg/d
- Wirkungsmechanismus:	SERM, kompetitiver Antagonist des Östrogens am Östrogenrezeptor. Unterbrechung des negativen feed-back und vermehrte Ausschüttung von FSH führen zu erhöhter Stimulation des Follikelwachstums.
- Indikation:	Leichte Follikelreifungsstörungen (z.B. hypothalamische Ovarialinsuffizienz).
- Charakteristik:	Bewirkt oft monofollikuläres Wachstum.
- Mögliche Nebenwirkungen:	Negative Beeinflussung des Zervixsekretes sowie des Endometriums (Östrogenantagonist)

Humanes Chorion Gonadotropin (HCG):

- Darreichungsform:	Ampullen á 1500, 2500 oder 5000 IE HCG
- Anwendungsart:	A: Kurz vor dem endogenen LH-Peak B: Tag 2, 4 und 6 nach der Ovulation
- Dosierung:	A: 5000 – 10000 IE i.m. B: je 1500 – 2500 IE i.m.
- Wirkungsmechanismus:	Entspricht strukturell dem endogenen LH und dem endogenen HCG. Bewirkt damit, je nach Anwendungszeitpunkt: A: Ovulationsauslösung (LH) B: Lutealphasensubstitution (HCG).
- Indikation:	A: Ovulationsauslösung durch Imitation des endogenen LH-Peaks B: Stimulation des Corpus luteum zum Erhalt des sekretorischen Endometriums
- Einsatz:	Fast alle hormonellen Stimulationsbehandlungen.

Humanes Chorion Gonadotropin (HCG):



Stimulationsverlauf:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
				50mg CC	50mg CC	50mg CC	50mg CC	50mg CC					5000iE HGC				
Menstruation																	
	US										US E2 LH				I U I		
Ovar re.:	**<0,8 cm**										**1,7 0,9**						
Ovar li.:	**<0,8 cm**										**<0,8**						
E2:	**<20**										**189**						
LH:	**2,3**										**3,8**						

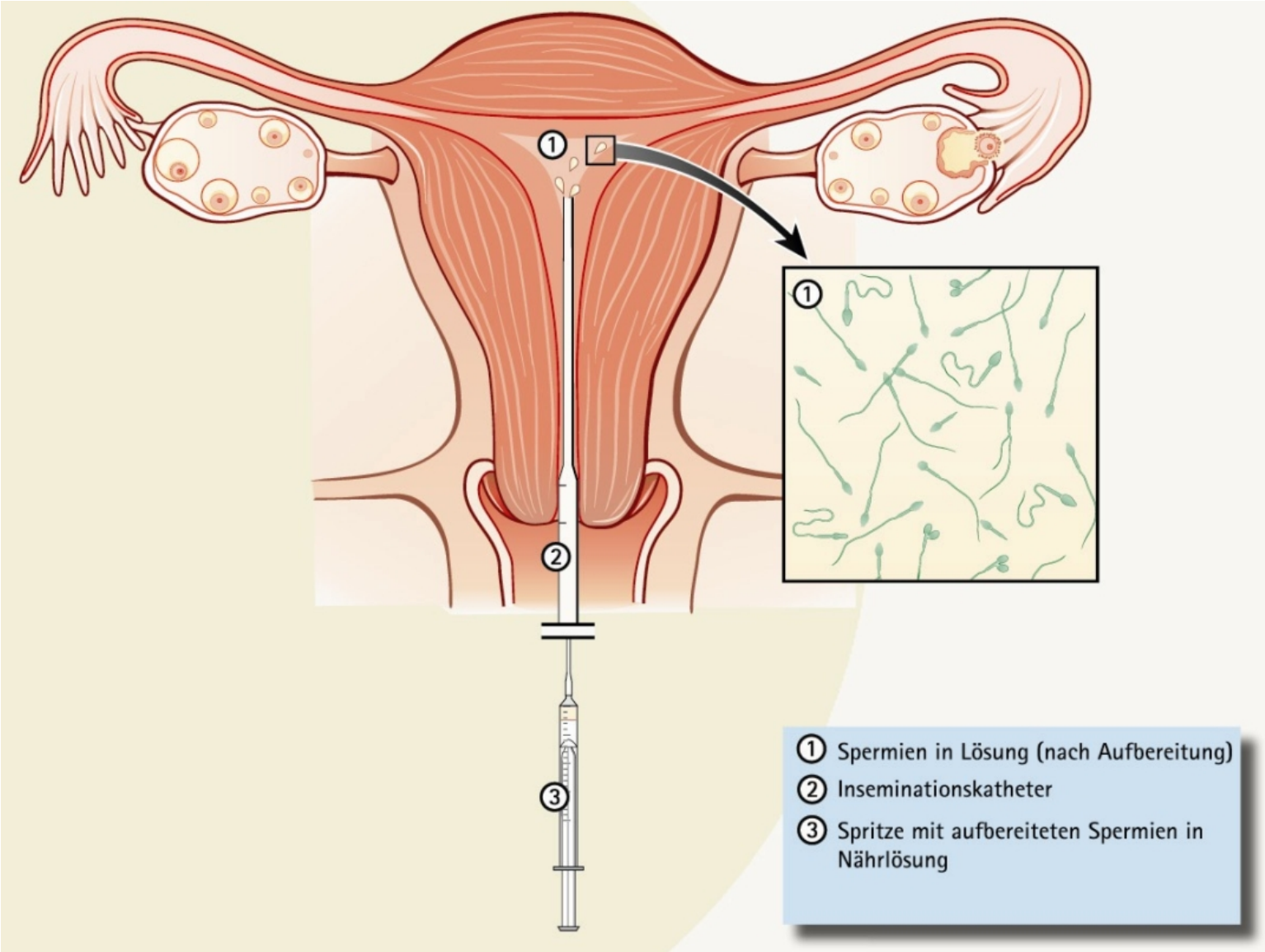
Stimulationsverlauf (PCO):

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	Dexamethason 0,25 mg/d																							
	37,5 IE rFSH/d							75 IE rFSH/d																
Menstruation																								
	US							US E2 LH							US E2 LH			US E2 LH	H C G	GV	P C T			
Ovar re.:								**<0,8**							**1,2 1,0**			**1,7 1,6**						
Ovar li.:								**<0,8**							**<0,8**			**1,1**						
E2 LH								**<20 3,9**							**56 4,2**			**289 4,1**						

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Intrauterine Insemination (IUI)

IUI:


1
2
3
1
1 Spermien in Lösung (nach Aufbereitung)
2 Inseminationskatheter
3 Spritze mit aufbereiteten Spermien in Nährlösung

IUI:

- **Indikationen:**
  - Zervikale Sterilitätsursache
  - Pathologischer PCT nach GV
  - Leichte bis mittelgradig reduzierte männliche Fertilität
- **Durchführung:**
  - Zum Ovulationszeitpunkt werden ca. 0,5 ml des **aufbereiteten** (Swim-up, Dichtegradient) Spermas mit Hilfe eines Katheters intrauterin inseminiert

IUI:



HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf







http://www.unikid.de