

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



**Diagnostik und Therapie vor einer assistierten
reproduktionsmedizinischen Behandlung**

AWMF-Registernummer

015/085

Leitlinienklasse

S2k

Stand

Februar 2019

Version

1.0

In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I.	LEITLINIENINFORMATIONEN.....	10
	TEMPLATE - VERSION:	10
	HERAUSGEBER	10
	LEITLINIENGRUPPE	11
	LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG	15
	FINANZIERUNG.....	16
	PUBLIKATION	17
	ZITIERWEISE	17
	LEITLINIENDOKUMENTE.....	17
	URHEBERRECHT	18
	GENDERHINWEIS.....	19
	BESONDERER HINWEIS.....	19
	ABKÜRZUNGEN	19
II.	LEITLINIENVERWENDUNG.....	22
	BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS.....	22
	FRAGESTELLUNG UND ZIELE	23
	VERSORGUNGSBEREICH.....	23
	PATIENTEN/INNENZIELGRUPPE	23
	ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN	23
	VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	24
	ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	24
	LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	25
III.	METHODIK.....	25
	GRUNDLAGEN	25
	EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG.....	26
	STATEMENTS	27
	EXPERTENKONSENS.....	27

LEITLINIENREPORT	29
INTERESSENKONFLIKTE	31
1 EINLEITUNG.....	40
2 PRÄVALENZ, EPIDEMIOLOGIE UND DEFINITION.....	41
3 DIAGNOSTIK UND THERAPIE VOR EINER ASSISTierten REPRODUKTIONSMEDIZINISCHEN BEHANDLUNG.....	44
3.1 DIAGNOSTISCHE ABKLÄRUNG UND THERAPIE RELEVANTER EINFLUSSFAKTOREN FÜR DAS VORLIEGEN EINER KINDERLOSIGKEIT.....	44
3.1.1 Lebensstil und Verhalten der Frau.....	44
3.1.2 Stress.....	45
3.1.3 Koffein- Nikotin-, Alkohol- und Medikamentenabusus	46
3.1.4 Adipositas und andere Essstörungen.....	47
3.1.5 (Leistungs-) Sport.....	48
3.1.6 Mikronährstoffe.....	48
3.2 SEXUALITÄT UND SEXUELLE STÖRUNGEN	53
3.3 PSYCHOLOGISCHE FAKTOREN	54
3.3.1 Diagnostik und Therapie psychologischer Faktoren	54
3.4 DIAGNOSTIK UND THERAPIE ANGEBORENER UND ERWORBENER GENITALER ANOMALIEN.....	57
3.4.1 Diagnostik.....	57
3.4.1.1 Sonographie.....	58
3.4.1.2 Hystero-Kontrast-Sonographie (HKSG)	58
3.4.1.3 Hysteroskopie (HSK)	58
3.4.1.4 Laparoskopie (LSK)	58
3.4.2 Diagnostik angeborener genitaler Anomalien	59
3.4.2.1 Uterus septus/subseptus (ESHRE/ESGE Klasse 2, AFS-Klasse V)	60
3.4.2.2 Uterus bicornis/duplex (ESHRE/ESGE Klasse 3, AFS-Klasse IV/III).....	60
3.4.2.3 Uterus unicornis/unicollis (ESHRE/ESGE Klasse 4, AFS-Klasse II)	60
3.4.3 Diagnostik erworbener genitaler Anomalien	61
3.4.3.1 Diagnostik von Myomen.....	61
3.4.3.2 Diagnostik von Polypen und intrauterinen Adhäsionen	61

3.4.3.3	Diagnostik des tubaren Faktors.....	62
3.4.4	Therapie angeborener genitaler Anomalien	63
3.4.4.1	Uterus septus/subseptus (ESHRE/ESGE Klasse 2, AFS-Klasse V)	63
3.4.4.2	Uterus bicornis/duplex (ESHRE/ESGE Klasse 3, AFS-Klasse IV/III).....	64
3.4.4.3	Uterus unicornis/unicollis (ESHRE/ESGE Klasse 4, AFS-Klasse II)	64
3.4.5	Therapie erworbener genitaler Anomalien.....	65
3.4.5.1	Therapie von Myomen	65
3.4.5.2	Therapie von Polypen und intrauterinen Adhäsionen	66
3.4.5.3	Therapie des tubaren Faktors.....	67
3.5	DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER ENDOMETRIOSE	67
3.5.1	Kinderwunsch und Endometriose	67
3.5.2	Diagnostik.....	68
3.5.3	Therapie.....	69
3.5.4	Indikation zur ART.....	70
3.5.5	Einfluss der Endometriose auf die Eizellqualität.....	71
3.6	INFEKTIOLOGISCHE FAKTOREN	72
3.6.1	Diagnostik infektiologischer Faktoren.....	72
3.6.1.1	Diagnostik vaginaler Infektionen	72
3.6.1.2	Diagnostik sexuell übertragbarer Erkrankungen	73
3.6.1.3	Akute Chlamydieninfektion	73
3.6.1.4	Chronische Chlamydieninfektion.....	74
3.6.2	Therapie infektiologischer Faktoren.....	75
3.6.2.1	Therapie vaginaler Infektionen	75
3.6.2.2	Therapie sexuell übertragbarer Erkrankungen	75
3.7	ENDOKRINE FAKTOREN DER WEIBLICHEN INFERTILITÄT	75
3.7.1	Diagnostik endokriner Faktoren.....	76
3.7.1.1	Basisdiagnostik endokriner Faktoren.....	76
3.7.1.2	Spezielle endokrine Abklärungen	77
3.7.1.3	Hypothalamische Ovarialinsuffizienz.....	77
3.7.1.4	Primäre/sekundäre Amenorrhoe	78
3.7.1.5	Hyperprolaktinämie.....	81

3.7.1.6	PCOS / Hyperandrogenämie	81
3.7.1.7	Adrenogenitales Syndrom / kongenitale adrenale Hyperplasie	83
3.7.1.8	AMH, Alter und Eizellqualität.....	84
3.7.1.9	Anovulatorischer Zyklus und Lutealphaseninsuffizienz	86
3.7.1.10	Diabetes mellitus (DM)	88
3.7.1.11	Schilddrüsen-Dysfunktion.....	89
3.7.2	Therapie endokriner Faktoren.....	90
3.7.2.1	Therapie der primären/sekundären Amenorrhoe	90
3.7.2.2	Therapie der Hyperprolaktinämie	91
3.7.2.3	Therapie des PCOS/ der Hyperandrogenämie.....	92
3.7.2.4	Therapie des AGS und late onset AGS	95
3.7.2.5	Therapie bei anovulatorischen Zyklen und Lutealphaseninsuffizienz	96
3.7.2.6	Therapie bei Diabetes mellitus	96
3.7.2.7	Therapie bei Schilddrüsen-Dysfunktion	96
3.8	IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN	98
3.8.1	Diagnostische Abklärung von unspezifischen Autoimmunantikörpern vor einer ART	98
3.8.2	Diagnostische und therapeutische Aspekte bei Vorliegen von Autoimmunerkrankungen	99
3.8.2.1	Antiphospholipid Syndrom und Lupus erythematodes	99
3.8.2.2	Weitere Immunologische Erkrankungen	104
3.8.3	Präkonzeptionelle Abklärung des Impfstatus.....	105
3.9	BESONDERE ASPEKTE BEI ANAMNESTISCH ONKOLOGISCHER ERKRANKUNG IM KINDES- JUGEND- UND ERWACHSENENALTER	108
3.9.1	Bedeutung einer Schwangerschaft für die maligne Grunderkrankung	109
3.9.2	Bedeutung einer malignen Grunderkrankung für eine mögliche Schwangerschaft	112
3.9.3	Notwendigkeit reproduktionsmedizinischer Maßnahmen zum Eintritt einer Schwangerschaft bei anamnestischer Krebserkrankung	114
3.10	HÄMOSTASEOLOGISCHE FAKTOREN	114
3.10.1	Diagnostik.....	115
3.10.2	Therapie.....	116

3.11	ANDROLOGISCHE DIAGNOSTIK UND THERAPIE VOR METHODEN DER ASSISTIERTEN REPRODUKTION	119
3.11.1	Andrologische Diagnostik	119
3.11.1.1	Indikation für eine andrologische Diagnostik	119
3.11.1.2	Leitlinien und nationale Regelungen	120
3.11.1.3	Die andrologische Anamnese	122
3.11.1.4	Klinische Untersuchung, apparative Diagnostik und Labordiagnostik in der Andrologie	126
3.11.1.5	Labordiagnostik	129
3.11.2	Ursachen und mögliche Therapieansätze männlicher Fertilitätsstörungen..	140
3.11.2.1	Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse	142
3.11.2.2	Testeschäden.....	143
3.11.2.3	Immunologische Infertilität	152
3.11.2.4	Störungen der Samendeposition.....	153
3.11.3	Diagnostische und therapeutische Aspekte vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung aus reproduktionsbiologischer Sicht	155
3.11.3.1	Aussagekraft des DNA Fragmentationsassays	155
3.11.3.2	Aussagekraft eines Probeanreicherungsverfahrens.....	156
3.11.3.3	Vorgehen bei immotilen Spermien	158
3.12	GENETISCHE FAKTOREN.....	160
3.12.1	Diagnostik genetischer Faktoren	160
3.12.1.1	Genetische Faktoren beim Mann:.....	160
3.12.1.1.1	Spermatogenesestörungen	160
3.12.1.1.1.1	Mikrodeletionen des Y-Chromosoms	161
3.12.1.1.1.2	Chromosomenveränderungen	161
3.12.1.1.1.3	Monogene Spermatogenesestörungen	163
3.12.1.1.1.4	Obstruktive Azoospermie.....	164
3.12.1.1.2	Endokrine Störungen:	165
3.12.1.1.2.1	Hypergonadotroper Hypogonadismus:.....	166
3.12.1.1.2.2	Hypogonadotroper Hypogonadismus.....	166
3.12.1.2	Genetische Faktoren bei der Frau	167

3.12.1.2.1. Hypergonadotroper Hypogonadismus	167
3.12.1.2.2. Hypogonadotroper Hypogonadismus	168
3.12.1.2.3. Hyperandrogenämie	169
3.12.1.3 Empfehlungen anderer Fachgesellschaften.....	170
3.12.2 Therapie genetischer Faktoren.....	175
IV. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	178
V. TABELLENVERZEICHNIS.....	179
VI. LITERATURVERZEICHNIS	180

I. Leitlinieninformationen

Template-Version:

Version 2018-1-3 (aktualisiert auf 2018-12-1)

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

D-10117 Berlin

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Frankgasse 8 /Billrothhaus

1090 Wien

oeggg@oeggg.at

<http://www.oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstraße 29

Postfach 6

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

<http://www.sggg.ch/>

In Repräsentanz durch die Präsidentin der DGGG

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel

Universität Regensburg

Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

St. Hedwig-Krankenhaus Barmherzige Brüder

Steinmetzstr. 1-3

D-93049 Regensburg

In Repräsentanz durch Präsidentin der OEGGG

Univ. Prof. Dr. Petra Kohlberger

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Währinger Gürtel 18-20

A-1090 Wien

In Repräsentanz durch Präsident der SGGG

Dr. med. David Ehm

FMH für Geburtshilfe und Gynäkologie

Nägeligasse 13

CH-3011 Bern

Leitlinienkoordinatorin / Ansprechpartnerin

Die hier genannte Koordinatorin hat maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

Frau Prof. Dr. Bettina Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstraße 35
 A-6020 Innsbruck
 Fon: +4350 50423068
 Fax: +4350 50426138
 E-mail: bettina.toth@i-med.ac.at
<https://kinderwunsch.tirol-kliniken.at>

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführende und koordinierende Leitlinienautorin:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. B. Toth	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.(DGGG) Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG)* Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)*

*Mandatsträgerin

Es wurden alle für die Leitlinie relevanten Fachgesellschaften angeschrieben (Arbeitskreis Frauengesundheit, Berufsverband der Frauenärzte, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Deutsche Gesellschaft Dermatologie, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Deutsche und Österreichische Gesellschaft für Urologie, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft, Deutsche Gesellschaft Pro Familia, Deutsche Menopause Gesellschaft, Deutsche

Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit, DGGG, AG Medizinrecht im Deutschen Anwaltverein (DAV) e.V., AG Gynäkologische Endoskopie, NATUM, SGGG, OEGGG, Deutsche Gesellschaft für Endoskopie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA). Die in Tabelle 2 genannten Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisation / Verein haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und die in Tabelle 3 genannten Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt. Die „Pro Familia Deutsche Gesellschaft für Familienplanung e.V.“ hat Dr. Daniela Wunderlich entsandt, welche jedoch an keinem Konsensusmeeting teilnahm und auch nicht zur Leitlinienerstellung beitrug. Eine Patientenvertretung war nicht beteiligt, da es in Deutschland nach unserem Kenntnisstand keine Patientenvertretung zu diesem spezifischen Thema gibt.

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)
Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit (DGF)
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung (BKID)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)
Österreichische Gesellschaft für Urologie (ÖGU)

Die Moderation der Leitlinie wurde dankenswerterweise von PD Dr. Helmut Sitter (AWMF-zertifizierter Leitlinienberater/-moderator) übernommen.

Tabelle 3: beteiligte Leitlinienautoren/innen:

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. Dunja Maria Baston-Büst	Expertin
Prof. Dr. Hermann Behre	Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
Prof. Dr. Michael Bohlmann	Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der DGGG
Prof. Dr. Kai Bühling	Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit (DGF)
Prof. Ralf Dittrich	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Dr. Maren Goeckenjan	Steuergruppe
Prof. Dr. Katharina Hancke	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Prof. Dr. Alexandra Hess	Expertin
Prof. Dr. Sabine Kliesch	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Prof. Dr. Frank-Michael Köhn	Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
Prof. Dr. Jan Krüssel	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
PD Dr. Ruben Kuon	Experte
Dr. Jana Liebenthron	Steuergruppe
Prof. Dr. Frank Nawroth	Experte
PD. Dr. Verena Nordhoff	Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM)
Univ.Prof.hc Dr. Germar-Michael Pinggera	Österreichische Gesellschaft für Urologie (ÖGU)
PD. Dr. Nina Rogenhofer	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der DGGG
Prof. Dr. Sabine Rudnik-Schöneborn	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)
Prof. Dr. Hans-Christian Schuppe	Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
Prof. Dr. Andreas Schüring	Experte
Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Prof. Dr. Thomas Strowitzki	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. Frank Tüttelmann	Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
Dr. Kilian Vomstein	Steuergruppe
Prof. Dr. Ludwig Wildt	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. Tewes Wischmann	Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung (BKID)
PD. Dr. Dorothea Wunder	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Prof. Dr. Johannes Zschocke	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienprogramm



Präsident und Vorstand der DGGG Prof. Dr. Anton Scharl		
Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Leitliniensekretariat Dr. Paul Gaß, Dr. Gregor Olmes, Christina Meixner	
Stellv. Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer	Ehrenvorsitzende Prof. Dr. Dietrich Berg Prof. Dr. Rolf Kreienberg	
Delegierte der DGGG Leitlinienkommission		
Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortmann Prof. Dr. Tanja Fehm	Wiederherstellende und plastische Gynäkologie PD Dr. Max Dieterich Dr. Hermann Zoche	Operative Gynäkologie Prof. Dr. Uwe Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
Reproduktionsmedizin Prof. Dr. Bettina Toth Prof. Dr. Wolfgang Würfel	Gynäkologische Endokrinologie Prof. Dr. Ludwig Kiesel Prof. Dr. Petra Stute	Urogynäkologie Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler
Pränatalmedizin Prof. Dr. Franz Kainer Prof. Dr. Ulrich Gembruch	Konservative Gynäkologie PD Dr. Friederike Siedentopf Prof. Dr. Matthias David	Geburtsmedizin Prof. Dr. Holger Stepan Prof. Dr. Frank Louwen
Junges Forum Dr. Vera Hepp Martin Weiss	BLFG Dr. Hermann Zoche Dr. Martina Gropp-Meier	BVF Dr. Christian Albring (Präsident) Dr. Klaus Doubek
Österreichische Vertretung (OEGGG) Prof. Dr. Karl Tamussino Prof. Dr. Hanns Helmer		Schweizerische Vertretung (SGGG) Prof. Dr. Daniel Surbek Prof. Dr. René Hornung

Stand: Dezember 2018

<http://www.dggg.de/leitlinien>

© DGGG, SGGG und OEGGG 2018

<https://www.dggg.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissionen/>

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstrasse 21-23
D-91054 Erlangen
<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz
Auenbruggerplatz 14
AT-8036 Graz

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin
Inselspital Bern
Effingerstraße 102
CH-3010 Bern

Leitliniensekretariat der Leitlinienprogramme der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Christina Meixner
Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstrasse 21-23
D-91054 Erlangen
Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507
Telefax: +49 (0) 9131-85/33951
fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de
<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 5000 Euro. Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 5,000€. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen für die TeilnehmerInnen der Konsensustreffen, den Moderator des finalen Konsensustreffens sowie die Bewirtung während der jeweiligen Konsensusmeetings. Die Koordination der Leitlinie und die Arbeit der LeitlinienautorInnen erfolgten ehrenamtlich. Die Erstellung der Leitlinie geschah in redaktioneller Unabhängigkeit.

Weitere Finanzierungen - mit Ausnahme von Reisekostenerstattungen für TeilnehmerInnen der Leitlinienkonferenzen durch die DGGG - existieren nicht.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die Zeitschrift „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“ (*GebFra*) des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-085.html>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Diagnostic and therapy before assisted reproductive treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2K-Level, AWMF Registry No. 015/085, 02/2019).
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-085.html>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird bei dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenkonflikterklärung** nötig.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren sowie deren Beurteilung einschließlich des Leitlinienreports finden sich in einem separaten Kapitel.

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
ACL	Anti-Cardiolipin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AFC	Antraler Follikel Count
AFS	American Fertility Society
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AMH	Anti-Müller-Hormon
ANA	Anti-nukleäre Antikörper
APL	Antiphospholipid
APLS	Antiphospholipid Syndrom
ART	Assistierte reproduktionsmedizinische Behandlung
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ASS	Acetylsalicylsäure
ATA	American Thyroid Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZF	Azoospermiefaktor
BMI	Body-Mass-Index
CBAVD	Kongenitale bilaterale Agenesie der Vasa deferentia
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

ACCP	American College of Chest Physicians
CHH	kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus
CUAVD	Kongenitale unilaterale Agenesie der Vasa deferentia
CUAVD	Kongenitale unilaterale Agenesie der Vasa deferentia
DGA	Deutsche Gesellschaft für Andrologie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGRM	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DM	Diabetes Mellitus
E2	Estradiol
EAU	European Association of Urology
ESGE	European Society of Gynaecological Endoscopy
FAI	Freier Androgen Index
FIGO	Federation of Gynecology and Obstetrics
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GCNIS	Germ cell neoplasia in situ
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HCG	Humanes Chorio-Gonadotropin
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet counts
HKSG	Hystero-Kontrast-Sonografie
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HOS Test	Hypoosmotischer Schwelltest
HPV	Humane Papilloma Viren
HR	Hormonrezeptor
HSK	Hysteroskopie
ICSI	Intra-Cytoplasmatische-Spermien-Injektion
IM	Immotilität
IUD	Intrauterine device
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-Vitro-Fertilisation
LA	Lupus Antikoagulans
LAISS	Laser-assisted immotile sperm selection
LDA	Low-dose ASS
LGR	Lebendgeburten-Rate
LJ	Lebensjahr
LH	Luteinisierendes Hormon
LSK	Laparoskopie
MAGI	Male accessory gland infection
MAR	Mixed Antiglobulin Reaction
MESA	Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
MIF	Mikro-Immunfluoreszenz
MMF	Mycophenolatmofetil
MMR	Masern-Mumps-Röteln
MRgFUS	MR-gesteuerte fokussierte Ultraschall-Behandlung
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MS	Multiple Sklerose
M-TESE	Mikrochirurgische testikuläre Spermienextraktion
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NIPT	nicht invasiver Pränataltest
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOA	Nicht-obstruktive Azoospermie
NP	Nicht-progressive Motilität
NSAID	Nicht-Steroidale Antirheumatika
OA	Obstruktive Azoospermie

ACCP	American College of Chest Physicians
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
ÖGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OHSS	Ovarielles Hyperstimulations-Syndrom
OR	Odds Ratio
PCSO	Polycystisches Ovarsyndrom
PID	Präimplantationsdiagnostik
PKD/PBB	Polkörperdiagnostik
PM	Progressive Motilität
POI/POF	prämaturen Ovarialinsuffizienz/Premature ovarian failure
PS	Phosphatidylserin
PT	Prothrombin
RA	Rheumatoide Arthritis
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RiLiBÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
SCO	Sertoli-Cell-Only-Syndrom
SD	Schilddrüse
SDF	Spermien DNA Fragmentierung
SGA	Small for gestational Age
SGGG	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SHBG	Sexualhormon-bindendes-Globulin
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SNP	Single-nucleotid Polymorphismen
β2GP	β2-Glykoprotein
SSR	Schwangerschaftsrate
SSW	Schwangerschaftswoche
STD	Sexually Transmitted Disease
STIKO	Ständige Impfkommission
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
TFNA	Testikuläre Feinnadel-Aspiration
TPO	Thyreoperoxidase
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TURED	Transurethrale Resektionen des Ductus ejaculatorius
UAE	Uterine artery embolization
VCUAM	Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VT	Vasotubulostomie
VTE	venöse Thromboembolie
VV	Vasovasostomie
WHO	World Health Organisation
WSA	Wiederholte Spontanaborte

II. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Behandlung von kinderlosen Paaren umfasst sowohl auf Seiten der Frau als auch des Mannes viele medizinische Aspekte. Es kommen eine Vielzahl an möglichen Ursachen in Betracht (endokrine Störungen, anatomische Fehlbildungen, Infektionen etc.), welche im Rahmen einer rationalen Diagnostik abgeklärt werden sollen. Daher war die Inegration aller beteiligten Fachdisziplinen die Grundlage der Leitlinienarbeit.

Im Rahmen einer ersten konstituierenden Telefonkonferenz der S2k-Leitlinie wurde bereits im November 2015 durch eine Steuergruppe bestehend aus den folgenden KollegInnen:

Prof. Dr. Strowitzki (Heidelberg)
Prof. Dr. Hancke (Ulm)
Prof. Dr. Tuettelmann (Münster)
Prof. Dr. Kliesch (Münster)
Dr. Goeckenjan (Dresden)
Prof. Dr. Bohlmann (Mannheim)
Prof. Dr. Krüssel (Düsseldorf)
Dr. Liebenthron (Bonn), jetzt Düsseldorf
Prof. Dr. Toth (Heidelberg), jetzt Innsbruck
Dr. Gaß (Erlangen)

eine Themenvorauswahl getroffen. Anschließend wurden mögliche Themengebiete durch die Steuergruppe zusammengestellt und die letztendliche thematische Fokussierung mittels schriftlicher Abstimmung festgelegt. Ebenso wurde gemeinsam festgelegt, welche Fachgesellschaften angeschrieben werden, um ggf. einen Mandatsträger zu entsenden.

Das Leitlinienprojekt wurde aufgrund der Übersiedlung von Frau Prof. Dr. Toth von der Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen der Universität Heidelberg an die Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck zum Oktober 2016 zunächst pausiert, da kein Mitglied der Steuergruppe die Federführung übernahm. Im Dezember 2017 wurde nach Erweiterung der Steuergruppe um Dr. Kilian Vomstein und Einbeziehung von cand. med. Verena Kantioler (im Rahmen Ihrer Diplomarbeit an der Medizinischen Universität Innsbruck) die Leitlinienarbeit wiederaufgenommen.

Fragestellung und Ziele

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie vor einer ART anhand der aktuellen Literatur und nationaler/internationaler Leitlinien evidenzbasiert zu standardisieren.

Dies erfolgt unter Verwendung einheitlicher Definitionen, objektiverer Bewertungsmöglichkeiten und standardisierten diagnostischen und therapeutischen Protokollen.

Versorgungsbereich

- ➔ Ambulanter Versorgungssektor
- ➔ Primär- und fachärztliche Versorgung

Patienten/innenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an Paare mit Kinderwunsch.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an Frauenärztinnen und -ärzte sowie urologisch, andrologisch, humangenetisch, psychotherapeutisch, labormedizinisch, hämostasiologisch, internistisch und allgemeinmedizinisch tätige Kolleginnen und Kollegen und andere Angehörigen von Berufsgruppen, die mit der Betreuung von Paaren mit Kinderwunsch befasst sind.

Weiter Adressaten sind (zur Information):

- ➔ Pflegekräfte,
- ➔ Angehörige,
- ➔ Labormediziner,
- ➔ Internisten,
- ➔ Allgemeinmediziner,
- ➔ Psychotherapeuten und
- ➔ hämostasiologisch tätige Ärzte

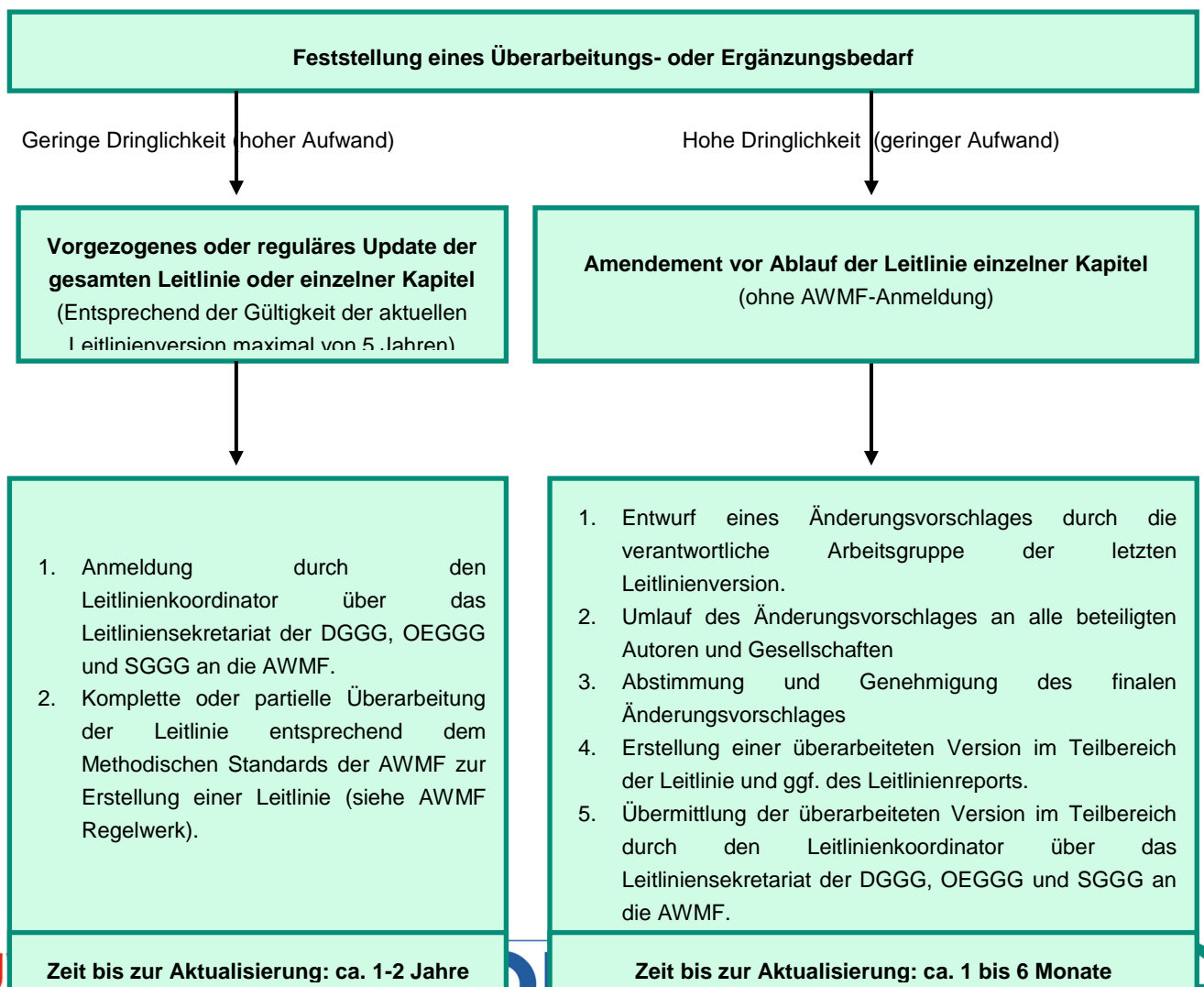
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im Januar 2019 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.02.2019 bis 31.01.2022. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt.



Ansprechpartner für diese Prozesse ist die federführende Autorin der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang mit den verfügbaren Ressourcen.

Eine Publikation der Leitlinie erfolgt im Fachjournal der DGGG („Geburtshilfe und Frauenheilkunde“). Die Leitlinie wird ebenfalls auf der Homepage der AWMF, der Homepage der DGGG als federführende Fachgesellschaft, sowie ggf. auch auf den Homepages anderer, an der Erstellung der Leitlinie beteiligter Fachgesellschaften, publiziert. Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welche sich im Kapitel Leitliniendokumente findet.

Spezifische Qualitätsindikatoren wurden nicht benannt.

III. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Stufe definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit bzw. Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter bzw. unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nicht zutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenz- und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach Lomotan et al.(2010) [1])

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must / must not

Description of binding character	Expression
Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
Open recommendation with limited binding character	may / may not

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

Konsensusfindung –und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Expertenkonsens

Damit sind Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlenden Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert ohne die

Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Leitlinienreport

Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der zu den jeweiligen Themengebieten existierenden Empfehlungen des Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), des American College of Reproductive Medicine, der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) sowie der European League Against Rheumatism (EULAR) Empfehlungen.

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, wurde keine strukturierte Literaturrecherche mit Beurteilung des Evidenzgrades durchgeführt.

Die Leitlinienautoren haben gemeinsam mit einer Diplomandin (Frau cand. med. Verena Kantioler) der Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck eine Literatursuche (Pubmed, Cochrane Controlled Trials Register, Embase, Bio-SISS, Web of Science) durchgeführt und die aktuelle Literatur im Konsens bewertet und zitiert. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht.

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Grundlage des Leitlinientextes bildete die im Rahmen von mehreren konzertierenden Telefonkonferenzen getroffene Themenauswahl. Diese erfolgte bereits im November/Dezember 2015 durch die auf Seite 21 aufgeführte Steuergruppe. Dabei wurden mehrere Themenvorschläge zur Abstimmung gestellt und mehrheitlich festgelegt, dass sich die aktuelle Leitlinie auf das Thema „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ fokussiert.

An der Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Innsbruck wurde von der Diplomandin eine Zusammenstellung der bisherigen internationalen Leitlinien und Empfehlungen zum Thema sowie der Literatur zu den einzelnen Kapiteln verfasst (Stand Dezember 2017). Im Folgenden wurde die relevante Literatur den jeweiligen Kapiteln zugeordnet und an die Autoren verteilt.

Anhand der einzelnen Kapitel wurde eine zusammenhängende Rohfassung erstellt, welche dann im gemeinsamen Vorab-Konsens bearbeitet wurde.

Aus diesem Text wurden Statements und Empfehlungen im Sinne von eindeutigen Handlungsanweisungen extrahiert. Anschließend zirkulierte der so überarbeitete Text erneut unter allen Mitgliedern des Leitlinienkomitees. Diese machten wiederholt

Änderungsvorschläge für den Text und stimmten abschließend dem finalen Manuskript zu.

Die Statements und Empfehlungen wurden darüber hinaus während vier Konsensuskonferenzen interdisziplinär abgestimmt. Bei diesen Konsensuskonferenzen, die am 15.02.2018, 15.05.2018, 12.6.2018 und am 27.9.2018 in der Universitätsfrauenklinik der LMU München-Maistrasse stattfanden, wurden die Statements und Empfehlungen der Leitlinie diskutiert und abschließend nach einem moderierten, formalen Konsensverfahren gemeinsam konsentiert. Zudem wurden mehrere Telefonkonferenzen zur Diskussion einzelner Empfehlungen bzw. des dazugehörigen Hintergrundtextes im Vorfeld der Konsensuskonferenz abgehalten.

Der nominale Gruppenprozess gestaltet sich wie folgt:

Im Vorfeld: Festlegung von Zielen, Vorgehensweise, Abstimmungsverfahren, Tagungsort; Einladung aller an der Konsentierung Beteiligten. Nach Abstimmung mit den beteiligten Leitlinienautoren und dem von der AWMF entsandten Moderator waren sowohl Delegierte der Fachgesellschaften, als auch als Experten fungierende Leitlinienautoren am Konsentierungsprozess beteiligt und stimmberechtigt.

Tischvorlage: Leitlinienmanuskript und Statements sowie Empfehlungen; Vorlage war die an alle rundgemailte Fassung der Leitlinie mit Einarbeitung aller Kommentare

Ablauf: Vorab Begutachtung der einzelnen COIs durch PD Dr. Sitter und die federführende Leitlinienautorin. Insgesamt zeigte sich bei keinem der beteiligten Autoren ein COI der zu einem Ausschluss von der gesamten Abstimmung bzw. einzelner Empfehlungen geführt hätte. Anschließend wurde eine Feststellung der Beschlussfähigkeit durchgeführt. Die nachfolgende Präsentation der zu konsentierenden Statements/ Empfehlungen, sowie die Registrierung der Stellungnahmen/ Änderungen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren erfolgte durch den Moderator PD Dr. Sitter (AWMF). Die Vertreterin der SGGG, PD Dr. Dorothea Wunder, konnte nicht persönlich an dem Konsensusmeeting am 27.09.2018 teilnehmen und hatte ihre Anmerkungen zu den einzelnen Empfehlungen zuvor schriftlich eingereicht, sodass diese vorgelesen und diskutiert werden konnten. Nach ausführlicher Diskussion der Standpunkte aller Teilnehmer wurde mittels einer endgültigen Abstimmung über jede Empfehlung/Statement eine finale Empfehlungsstärke erreicht und schriftlich festgehalten. Nach Vorliegen der Leitlinienversion 6.0 erfolgte eine Zirkulation des vollständigen Textes bei den Mitgliedern der Leitlinienkommission, der DGGG, OEGGG und SGGG. Dabei wurden Anmerkungen durch die SGGG, den Berufsverband der Frauenärzte und die Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin/ Universitäre Reproduktionsmedizinische Zentren (URZ), die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und die Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) abgegeben. Diese wurden durch die federführende Leitlinienautorin in Rücksprache mit dem Leitlinienbeauftragten der DGGG, Prof. Dr. Matthias Beckmann sowie Dr. Paul Gaß und den Autoren der Leitlinie bewertet. Im Anschluss wurden in einzelnen Kapiteln/ Hintergrundtexten Änderungen/Anpassungen

durchgeführt. Die Anmerkungen sind als Anlage 1 an dieses Dokument angehängt. Die im Konsensusmeeting in München am 27.9.2018 abgestimmten Empfehlungen wurden inhaltlich nicht geändert, es wurden aber Anpassungen am Hintergrundtext durchgeführt. Die SGGG wird ein Addendum zur Ergänzung der dortigen rechtlichen Gegebenheiten herausgeben, welches bis März 2019 publiziert wird.

Berücksichtigung von Nutzen und Nebenwirkungen

Gesundheitsökonomische Aspekte wurden von der Leitliniengruppe während der vier Konsensusmeetings diskutiert, spielen vor einer ART jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Grundsätzlich wurden alle Empfehlungen unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen bzw. Risiken formuliert.

Interessenkonflikte

An alle Teilnehmer der Leitliniengruppe wurde das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 17.01.2018) verschickt. Diese wurden von der federführenden Leitlinienautorin in Rücksprache mit Vertretern der AWMF zur Veröffentlichung zusammengefasst und formal geprüft. Die Zusammenfassung befindet sich tabellarisch anbei (Tabelle 8), dabei wurden alle Unterpunkte der von den Teilnehmern ausgefüllten COIs 1:1 tabellarisch aufgenommen. Das bedeutet konkret, dass alle potentiell bestehenden Interessenskonflikte aufgeführt wurden.

Sowohl von Seiten des AWMF-Vertreters PD Dr. Sitter als auch von der federführenden Leitlinienautorin wurde kein Zusammenhang zwischen den COI der Autoren und einer Empfehlung und/oder einem Statement gesehen, so dass keiner der Autoren von einer Abstimmung ausgeschlossen wurde.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt. Die jeweilige Fachgesellschaften, in welchen die Leitlinienautoren Mitglieder sind, wurde bereits in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 8: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, Schwerpunkt, Beziehungen)	Interesse in Fach- klinischer pers.	Von betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	Col der der
Alexandra Bielfeld	Gedeon Richter	Nein	Ferring, Merck Serono	Nein	DFG	Nein	Mitglied: DGRM, AG ARTMut		Keine	
Andreas Schüring	Nein	Novartis	Merck Serono	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGRM, FertiProtekt, URZ		Keine	
Bettina Toth	Exeltis	Nein	Gedeon Richter, Jenapharm, Bayer	Nein	Bayer, Ferring	Gesellschaft er bei Reprognostics	Mitglied: DGGG, DGGEF, OEGGG, Reproduktionsmedizinische Zentren Baden-Württemberg (RZBW), ESHRE		Keine	
Dorothea Wunder	Nein	Bayer	Universitäten Lausanne, Fribourg und Neuchatel	Nein	Nein	Nein	Nein		Keine	
Dunja-Maria Baston-Büst	Nein	Nein	MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGRM, RfM		Keine	

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, Schwerpunkt, Beziehungen)	Interesse in Fach- klinischer pers.	Von betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	Col der der Relevanz, Konsequenz
Frank Nawroth	Nein	Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		Keine	
Frank Tüttelmann	Nein	Merck Serono	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		keine	
Frank-Michael Köhn	Nein	Nein	Ferring, Lilly, Aristo, Jenapharm, Dr. Kade-Besins	Ferring, Springer Verlag	Nein	Nein	Mitglied: DGA, Arbeitskreis Andrologie Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, therapie und wissenschaft	DGR, der	keine	
Germar-Michael Pinggera	Bundesministeriu m für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschu		Janssen Cilag, Bayer, Astellas, Menarini, Pfizer	Nein	Swedish Orphan Biovitrum GmbH	Nein	Nein	Nein	Keine	

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, Schwerpunkt, Beziehungen)	Interesse in Fach-klinischer pers.	Von betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	Col der der
	tz									
Hans-Christian Schuppe	Nein	Nein	Ferring, Merck Serono	Springer. Deutsches Ärzteblatt	DFG	Nein	Mitglied: DGA, DGRM, DDG, DVTC, EAA, DGfT, DVR		Keine	
Hermann Behre	Nein	Merck, MSD, Novartis	Berlin-Chemie, Dr. Kade, Jenapharm, Lilly, Mibe, Novo Nordisk	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGA, DVR, EAA		Keine	
Jana Liebenthron	Dr. Kyono ART, Medical University of Peking	Merck, FertiProtekt, Ferring	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: FertiProtekt, AGRBM, ESHRE, DGRM, DGGG, DCGFG		Keine	
Jan-Steffen Krüssel	Merck	Accord health care, MSD, Merck, Ferring, TEVA, Finox, Gedeon-Richter, Kade-Besins	MSD, Merck, Diasorin, TEVA	Nein	Ferring, Finox	Nein	Mitglied: Deutsches IVF-Register, DGR, Wissenschaftlicher Beirat Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsmedizinischer Zentren NRW,		keine	

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, Schwerpunkt, Beziehungen)	Interesse in Fach-klinischer pers.	Von betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	Col der der
							ESHRE, ASRM, BRZ, DGGEF, DGGG, URZ, Akademie der Wissenschaften Leopoldina			
Johannes Zschocke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied in zahlreichen medizinischen/genetischen Fachgesellschaften		keine	
Kai Bühling	Nein	Bayer	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGF, DGGG, BVF		keine	
Katharina Hancke	Nein	Nein	Gedeon Richter	Elsevier	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, DGGEF, DGRM, DMG, Deutscher Ärztinnenbund		keine	
Kilian Vomstein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, ESHRE		keine	
Ludwig Wildt	FIL Meduni Wien	Kade-Besins	Kade-Besins, Jenapharm, Synlab,	Nein	Nein	Carbomed	Mitglied: OEGGG, DGGG, DGGEF, DGE,		keine	

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, Schwerpunkt, Beziehungen)	Interesse in Fach-klinischer pers.	Von betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	Col der
			Actavis, Astro-Pharma				DGRM, Endocrine Society, ESE, AEPCOS, IMS, OEGRM			
Maren Goeckenjan	Nein	Nein	Gedeon-Richter	Nein	Ferring	Nein	Mitglied: URZ, FertiProtekt, DGGG, DGEF, AG Kinder- und Jugendgynäkologie		Keine	
Michael Bohlmann	Nein	AstraZeneca, Roche, Celgen	Abbvie, Behring, Celgen, MSD, Novartis, PharmaMar, Roche, Pfizer, Takeda, Tesaro	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, AGO, AGE, Deutsche Krebsgesellschaft, DEGUM, Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, AG Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe, AG Zervixpathologie und		Keine	

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, Schwerpunkt, Beziehungen)	Interesse in Fach- klinischer pers.	Von betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	Col der
							Kolposkopie e.V.			
Nina Rogenhof	Nein	Nein	MSD Sharp und Dohme, Jürgen Schaaf Verlags GmbH, Ferring, Dr. Kade Basins	Nein	MSD Sharp und Dohme	Patent B74049, EP14230006	Mitglied: DGGG, Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe, BRB	AG in ESHRE, BRB	Keine	
Ralf Dittrich	Nein	Nein	Cook, Roche, MSD, IFB	Nein	Beckmann-Coulter	Ja	Mitglied: DGE, DGGG, AgRBM, ESHRE, VBiol, BGGF, ISOBM, FertiProtekt		keine	
Ruben Kuon	Nein	Nein	Dr. Kade Besins	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, ESHRE	DEGUM,	keine	
Sabine Kliesch	AiCuris	Dr. Kade-Besins, Jenapharm	MerckSerono, Jenapharm, Dr. Kade-Besins, Ferring, Boston Scientific, Lilly	Nein	Dr. Kade-Besins, GalenPharma	Nein	Mitglied: DGU, Europäische Gesellschaft für Urologie, Europäische Gesellschaft für	DGA, für	keine	

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, Schwerpunkt, Beziehungen)	Interesse in Fach-klinischer pers.	Von betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	Col der
							Sexualmedizin, Deutsche Krebsgesellschaft			
Sabine Rudnik-Schöneborn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Österreichische Gesellschaft für Humangenetik		keine	
Tewes Wischmann	Nein	Bundesärztekammer	Donum vita, Endometriosevereinigung	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ESHRE, BKID e.V.		keine	
Thomas Strowitzki	Nein	Nein	Nein	Nein	Euroscreen, Obseva	Nein	Mitglied: ESHRE, DGEF, AG Fortpflanzungsmedizin, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina		keine	
Vanadin	Nein	AMGEN	Hexal, Ipsen,	Nein	LGL	Nein	Mitglied:		keine	

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, Schwerpunkt, Beziehungen)	Interesse in Fach- klinischer pers.	Von betroffene Themen Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	Col der der
Seifert-Klauss			NovoNordisk, Kade/Besins, Medicover, Riemser Pharma, TEVA, FoBi-Kolleg Gyn Depesche		Bayern, EBH-Stiftung, SGS, Bayer, Besins		DGE			
Verena Nordhoff	Nein	Nein	Wiconect, MSD, Cook	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGRBM		Keine	

1 = Hier werden entsprechend §139b SGB V finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Folgende Frage wurde beantwortet: Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern?

2 = Angaben zu Mischfonds waren nicht erforderlich

3 = Hierzu wurden folgende Aspekte abgefragt: Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden; Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen; Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten; Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten; Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft; sonstige relevante Interessen

1 Einleitung

Die Begleitung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch vor einer ART ist eine multidisziplinäre diagnostische und therapeutische Herausforderung. Auch wenn es eine Vielzahl an möglichen Risikofaktoren auf Seiten der Frau und des Mannes gibt, welche zu einer Kinderlosigkeit führen können, so bleibt dennoch etwa ein Drittel der Ursachen unklar. Aufgrund der immer noch vorhandenen Tabuisierung des Themas sind die Paare teilweise sozial isoliert und wenden sich oftmals erst spät an ein Kinderwunschzentrum.

Vielfach wird der Haus- oder Frauenarzt auf Seiten der Frau sowie der Androloge oder Urologe auf Seiten des Mannes als erste Anlaufstelle genutzt. Da derzeit keine fächerübergreifenden Handlungsanweisungen zur Diagnostik und Therapie der Infertilität vorliegen, besteht kein einheitliches Konzept, wie diese Paare im Rahmen der diagnostischen Abklärung untersucht werden sollten.

Ziel der Leitlinie ist es daher, dem behandelnden Arzt/Ärztin im Rahmen der Beratung, diagnostischen Abklärung und Behandlung evidenzbasierte Empfehlungen anzubieten.

2 Prävalenz, Epidemiologie und Definition

Die amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ARSM) definiert Infertilität wie folgt: das Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr über einen Zeitraum von 12 Monaten oder mehr [2, 3].

Die primäre Infertilität wird von der sekundären abgegrenzt, da bei dieser in der aktuellen Partnerschaft bereits eine Schwangerschaft eingetreten ist. In 12 Monaten mit ungeschütztem regelmäßigem Geschlechtsverkehr tritt bei circa 80% der Paare eine Schwangerschaft ein, sodass bei etwa 5-15% der Paare eine weiterführende Diagnostik notwendig wird. Aufgrund der altersabhängigen Reduktion der Fertilität sollte bei Paaren über 35 Jahren bereits nach 6 Monaten eine weiterführende Diagnostik und ggf. Intervention durchgeführt werden, bei jüngeren Paaren kann entsprechend länger abgewartet werden.

Etablierte Ursachen für eine Infertilität können in 3 Kategorien unterteilt werden: weiblich (33-41%), männlich (25-39%) und gemischt (9-39%) [4-6]. Weibliche Ursachen umfassen einerseits anatomische Faktoren wie Uterusfehlbildungen, Myome, Polypen und, andererseits, das Vorliegen einer Endometriose oder eines Tubenverschlusses (z.B. nach Chlamydieninfektion). Daneben sind genetische sowie endokrine Faktoren wie z.B. das Polycystische Ovarsyndrom (PCOS), hypothalamische Störungen, Schilddrüsendysfunktionen, Erkrankungen der Nebenniere oder Diabetes mellitus (DM) ursächlich.

Die Infertilität des Mannes schließt sowohl angeborene als auch erworbene Ursachen ein, die Hypothalamus/Hypophyse und alle Bereiche des männlichen Genitaltraktes (Hoden mit Keimepithel/Leydigzellen, samenableitende Wege, Nebenhoden und äußeres Genitale) betreffen können.

Auch der Lebensstil und das Verhalten spielen eine Rolle. So können sich Ernährungsweise, Nikotin- und Alkoholkonsum negativ auf die Fertilität auswirken.

In Europa ist in den letzten Jahrzehnten ein Trend zu einem höheren Alter der Erstgebärenden zu beobachten. Hinzu kommen Schwangerschaften nach Eizellspende, welche auch dazu beitragen, dass zunehmend Frauen >40 Jahre eine Schwangerschaftsbetreuung benötigen. Insgesamt haben ältere Frauen ein höheres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Gestationsdiabetes, Präeklampsie, Placenta praevia und eine höhere Sectiorate, worüber man Frauen >40 Jahre mit Kinderwunsch beim Erstgespräch aufklären sollte [7].

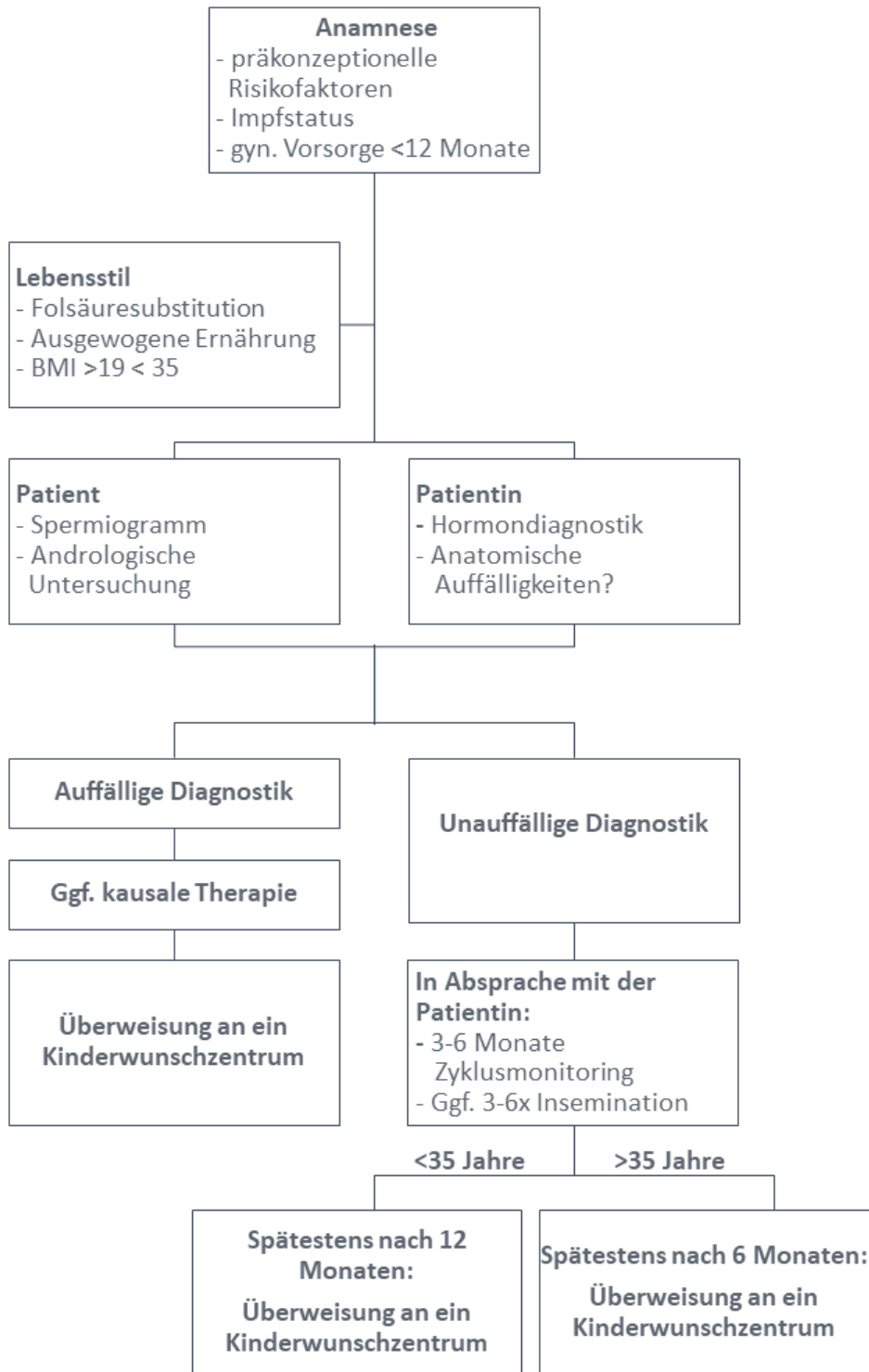
Zur gynäkologischen Basisdiagnostik gehören eine ausführliche Anamnese mit Fragen zum Zyklus (Menarche, Zeitabstände und Schmerzen vor, während oder nach der Menstruation), zu allgemeinen gynäkologischen Erkrankungen wie Adnexitiden, Vulvovaginitis, Dysmenorrhoe/Endometriose, Komplikationen und Verläufe von vorausgegangenen Schwangerschaften (Abort, small for gestational age (SGA), Präeklampsie, etc.) oder gynäkologische Voroperationen, zum aktuellen Impfstatus,

sowie eine gynäkologische Untersuchung. Diese sollte die vaginale, zervikale und uterine Untersuchung (Nativabstrich, ggf. bakteriologischer Abstrich), Ausschluss entzündlicher Prozesse und Anlagestörungen (Vagina/Uterus septus, Uterus duplex) enthalten. Zudem sollte eine aktuelle Krebsfrüherkennung (nicht älter als 12 Monate) vorliegen.

Anhand einer vaginalen Sonographie werden weitere Infertilitätsfaktoren wie Myome, Ovarzysten, Endometriose, Polypen, Adhäsionen, sowie die Höhe des Endometriums beurteilt. Die Durchgängigkeit der Tuben kann durch eine Kontrast-Sonographie (sog. HKSG) oder mit Hilfe der Laparoskopie überprüft werden (siehe auch Kapitel 3.4).

In Abhängigkeit der Dauer des Kinderwunsches und des Alters der Patientin sollte eine möglichst zeitnahe Anbindung an ein reproduktionsmedizinisches Zentrum erfolgen (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Diagnostischer und zeitlicher Ablauf einer Abklärung bei Kinderwunsch



3 Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung

3.1 Diagnostische Abklärung und Therapie relevanter Einflussfaktoren für das Vorliegen einer Kinderlosigkeit

Die nachfolgenden Ausführungen basieren auf aktuellen Studienergebnisse ergänzt durch die Leitlinien der AWMF [8] und der ESHRE [9].

Weltweit gelten etwa 9% der Paare mit Kinderwunsch als infertil, von diesen nehmen durchschnittlich ca. 56% eine reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch [10, 11]. Etwa 10% der Patienten vor einer bereits festgelegten ART nehmen diese nicht wahr [12]. Die genannten Gründe sind: Ablehnung (aus ethischen Bedenken bzw. mangelndem Interesse gegenüber ART), persönliche Gründe, Partnerschaftsprobleme, finanzielle Gegebenheiten und psychologische Belastung durch die Behandlung. Patienten auf einer Warteliste nennen zudem klinikbezogene Probleme, die sie davon abhalten, eine ART tatsächlich zu beginnen. Derzeit liegen allerdings noch keine Screeninginstrumente bzw. andere Prädiktoren vor, die Patienten zuverlässig identifizieren können, welche die Behandlung doch nicht beginnen [9].

3.1.1 Lebensstil und Verhalten der Frau

Epidemiologische Studien zeigen, dass Lebensstilfaktoren einen kumulativen Effekt auf die Schwangerschaftschancen haben und die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft verlängern können [13]. Umgekehrt kann eine Verbesserung dieser Faktoren die Fertilität steigern, auch wenn dies nicht durch randomisierte Studien geprüft wurde [14-16]. Derzeit gibt es keine umfassenden randomisierten klinischen Studien, die den Effekt von Lebensstilfaktoren (wie Nikotinkonsum, Body Mass Index (BMI), Stress oder Alkohol- und Koffeinkonsum) auf die Fertilität untersuchten. Die meisten Studien zu dem Thema sind Beobachtungsstudien und unterliegen deshalb einem potenziellen Bias. Zum Beispiel haben Frauen, die rauchen, auch einen höheren Alkohol- und Kaffeekonsum und ggf. mehrere Sexualpartner, deshalb ist der Effekt, respektive das Ausmass der einzelnen Noxen, schwierig zu definieren [17, 18], auch wenn die einzelnen Studien auf potentielle konfundierende Faktoren mittels logistischer Regression und multivariater Analysen kontrolliert wurden. Das Fehlen von randomisierten Studien bzw. Biomarkern, die das Potenzial der menschlichen Fertilität anzeigen, limitiert somit die Evidenz [19].

Umweltschadstoffe und Toxine, wie chemische Reinigungsmittel, Schwermetalle, Pestizide und möglicherweise Bisphenol A können schädliche Einflüsse auf Fertilität und Schwangerschaft haben.

Ernährung

Bezüglich der Ernährungsweise besteht für gesunde Paaren keine klare Evidenz, welche Ernährung die Fruchtbarkeit erhöht [20, 21]. Allerdings kann eine nichtbehandelte Zöliakie mit verminderter Fruchtbarkeit bei Mann und Frau verbunden sein, welche sich unter einer glutenfreien Diät normalisiert [22]. Eine Ernährung mit einem hohen Anteil an saturierten Transfetten scheint sich nach Beobachtungsstudien kontraproduktiv auf die Fruchtbarkeit auszuwirken [23-28], wohingegen eine „mediterrane Diät“ mit hohem Anteil an Omega-3 Fettsäuren unterstützend wirkt [29-31]. Anhand der aktuellen Literatur wird eine gesunde und moderate Lebensweise mit einem hohen Anteil an Gemüse, Obst, Vollkornprodukten und Ballaststoffen, mäßig Fisch, wenig Fleisch und vielen ungesättigten Fettsäuren, zusätzlich zu sportlicher Aktivität bei Kinderwunsch angeraten [32].

Von Radikaldiäten ist abzusehen, da insbesondere auch aus der Diabetes-Forschung bekannt ist, dass das letzte halbe Jahr vor erfolgreicher Empfängnis für die embryonalen Methylierungsschemata und das postnatale Outcome im Hinblick auf Diabetes, kardiovaskuläre Gesundheit und Adipositas entscheidend ist [33-35]. Neben der Nahrungsaufnahme scheint auch der Getränkekonsum ausschlaggebend zu sein, da zuckerhaltige Limonaden die Zahl punktierter Eizellen, die Fertilisierungsrate und die resultierende Embryoentwicklung nachhaltig negativ beeinflussen [36].

Bezüglich des Nutzens oder potentiellen Schadens des Milchkonsums gibt es divergierende Angaben. Eine multinationale Studie in 31 Ländern fand einen Zusammenhang zwischen abnehmender Fertilität bei zunehmendem mütterlichen Alter in Ländern mit hohem Milchkonsum; eine später folgende Studie assoziierte den Konsum von mehr als 3 Gläsern Milch pro Tag mit einem um 70% niedrigeren Risiko für Infertilität [37, 38].

3.1.2 Stress

Stressfaktoren können den Ausgang von Infertilitätsbehandlungen beeinflussen, da sie zur Entscheidung des Paares, eine Infertilitätsbehandlung fortzuführen oder abzubrechen, beitragen [39, 40]. Viele Studien zeigen, dass der psychologische Stress, und nicht finanzielle Gründe, hauptverantwortlich für Drop-outs ist [41-48]. Psychologischer Stress ist einigen Studien zufolge assoziiert mit einem negativen Ausgang von Infertilitätsbehandlungen, andere Studien finden hingegen keinen solchen Zusammenhang.

Eine aktuelle Meta-Analyse an über 20 Studien fand keinen Zusammenhang von Ängstlichkeit, Depressivität sowie wahrgenommenem Stress vor Beginn einer ART bzw. deren Outcome (Schwangerschaft, Geburt vs. keine Schwangerschaft) [49]. Maßnahmen zur Stressreduktion gehen teilweise mit erhöhten Schwangerschaftsraten (SSR) einher [50], aber auch hier ist die Studienlage widersprüchlich.

Auch präkonzeptionell kann das Vorhandensein von Stress das Risiko einer Infertilität erhöhen, wie eine prospektive Beobachtungsstudie gezeigt hat [51]. Allerdings ergab eine andere prospektive Studie über einen elfjährigen Zeitraum keine Zusammenhänge zwischen Ängstlichkeit und Depressivität bei (selbst berichteter) Infertilität und einem späteren Schwangerschaftseintritt innerhalb dieses Zeitraums [52]. Noch heute bekommen viele Kinderwunschpatientinnen mit Folgeerscheinungen von psychologischem Stress (z.B. Angststörungen oder depressive Verstimmungen) keine adäquate psychologische Betreuung [53]. Studien zeigen, dass psychische Erkrankungen wie Angststörungen, depressive Verstimmungen, etc. zumindest passager häufiger bei Kinderwunschpaaren als in der Allgemeinbevölkerung (bis zu 40%) vorhanden sind [54, 55]. Frauen, die in ihrem früheren Leben an einer Depression erkrankt waren, haben einerseits ein höheres Risiko, ein Rezidiv unter Infertilitätstherapie zu erleben und andererseits haben sie ein höheres Risiko für eine Infertilität [56].

Bezüglich des Zusammenhangs von psychologischen Interventionen auf die SSR besteht keine klare Einheitlichkeit in der Literatur [57, S. 12]. Manche Studien zeigen keinen Einfluss auf die SSR [58], andere hingegen einen positiven Effekt [50, 59-61].

3.1.3 Koffein-, Nikotin-, Alkohol- und Medikamentenabusus

Ein täglicher Koffeinkonsum unter 200 mg (in 100 ml Filterkaffee sind 55 mg Koffein enthalten) scheint die Fruchtbarkeit bei Frauen nicht negativ zu beeinflussen [36, 62].

Nikotinkonsum ist mit einer Subfertilität assoziiert [63]. Beobachtungsstudien zeigen, dass der schädliche Effekt auf die Fruchtbarkeit reversibel ist [64-67]. Bei einem Nikotinkonsum der Frau von >10 Zigaretten pro Tag wurde ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Fruchtbarkeit nachgewiesen [68, 69]. Dieser negative Einfluss konnte auch durch eine Kinderwunschbehandlung nicht aufgehoben werden. Meta-Analysen haben gezeigt, dass bei Raucherinnen die SSR nach IVF signifikant niedriger waren als bei Nichtraucherinnen [68]. Ursachen dafür sind negative Einflüsse auf Tuben und/oder Zervix, Keimzellschäden, erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und Eileiterschwangerschaften [18, 70]. Zudem scheint Nikotinkonsum zu einer vorzeitigen Erschöpfung der ovariellen Reserve zu führen, so dass die Menopause im Vergleich zu Nichtraucherinnen im Schnitt 1-4 Jahre früher eintritt [71, 72]. Bestandteile des Zigarettenrauchs scheinen oxidativen Stress zu verursachen und zu DNA-Schäden im Follikel zu führen [73, 74], daher wirkt sich der Nikotinkonsum auch schädigend auf die Ovarien des weiblichen Fötus aus [16, 17].

Der toxische Einfluss des Zigarettenrauchs ist jedoch nicht nur schädlich für die weiblichen, sondern auch für die männlichen Föten, denn große epidemiologische Studien zeigen, dass die spätere Spermienproduktion von Söhnen rauchender Mütter reduziert ist [75-77].

Ein Alkoholkonsum von <2 Drinks pro Tag (1 Drink = 10 g Alkohol) schränkt die Fertilität wahrscheinlich nicht oder nur minimal ein, hingegen sollte ein höherer Alkoholkonsum vermieden werden [13, 20, 78-80]. Grundsätzlich wird eine Abstinenz zum Zeitpunkt der Empfängnis (bzw. Zeugung) und während der Schwangerschaft empfohlen, weil kein Grenzwert für einen „sichere“ Alkoholkonsum definiert werden kann. Die meisten Beobachtungsstudien zeigen, dass bei Frauen mit moderatem Alkoholkonsum (als „moderater Alkoholkonsum“ wurde in den meisten Studien eine Alkoholeinnahme von 3-13 Drinks pro Woche definiert) die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt und auch das Risiko einer Infertilität erhöht ist [78, 79, 81-83]. Moderater Alkoholkonsum kann potentiell auch die Chance auf eine Lebendgeburt nach IVF vermindern [84], dieser negative Effekt ist jedoch nicht einheitlich belegt [62]. Die Chance auf eine Lebendgeburt nach IVF scheint vermindert, wenn beide Partner > 4 Drinks pro Woche zuführen [62].

Drogen, wie zum Beispiel Opioide, aber auch Cannabinoide, und viele psychotrope Substanzen können die GnRH- oder Gonadotropin-Sekretion vermindern, respektive völlig einstellen und resultieren damit in einem sekundären Hypogonadismus und Infertilität [85]. Drogen sollten allein schon wegen der generellen Risiken auf die Gesundheit vermieden werden.

3.1.4 Adipositas und andere Essstörungen

Die meisten Studien zeigen bei Frauen mit einem BMI > 27 kg/m² oder < 17 kg/m² häufiger Ovulationsstörungen und eine dadurch resultierende Infertilität [86-90].

Untergewichtige Frauen profitieren von einer Gewichtszunahme, da damit die Häufigkeit von Ovulationen und die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft erhöht wird [91], was allerdings auch Monate nach Gewichtszunahme nicht bei jeder (zuvor untergewichtigen Frau) zu beobachten ist [92].

Im Falle einer Adipositas scheint auch bei regelmässigen Zyklen die SSR erniedrigt und die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt erhöht zu sein [93-96]. Beobachtungsstudien zeigen nach nicht-chirurgischer [97-99] und nach chirurgischer [100-106] Gewichtsabnahme eine erhöhte Rate an Ovulationen und natürlichen Konzeptionen. Eine kontrollierte Gewichtsabnahme in einem strukturierten Programm führt zu einer erhöhten spontanen SSR [107, 108] einer erniedrigten Rate an Infertilitätsbehandlungen, einer Stabilisierung des Gewichts nach Gewichtsverlust [109], sowie einem grundsätzlichen Nutzen auf die Gesundheit im späteren Leben [97, 99].

Studien zeigen schlechtere SSR bei adipösen Frauen auch nach Infertilitätsbehandlungen [110-119] und/oder einen Bedarf an höheren Dosen von Gonadotropinen während der Behandlung [120-123]. Eine Meta-Analyse zur SSR bei adipösen Frauen nach Eizellspende zeigte keine erniedrigten SSR bei adipösen Empfängerinnen nach Eizellspende, was darauf schliessen lässt, dass der negative

Effekt der Adipositas hauptsächlich durch die verminderte Eizellqualität zustande kommt und eher weniger durch Endometrium-Alterationen [124], auch wenn die Datenlage bezüglich des pathophysiologischen Effekts der Adipositas auf die Fertilität nicht restlos geklärt ist [125]. Grosse Studien sowie Meta-Analysen zeigen eine erhöhte Fehlgeburtenrate bei adipösen Frauen nach IVF [113, 115, 117, 123, 126-130].

3.1.5 (Leistungs-) Sport

Die Fertilität bei Frauen mit einem BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ kann im Fall von erhöhter Dauer und Intensität sportlicher Aktivität erniedrigt sein [131], weshalb in solchen Fällen zu einem Training von maximal 5 h pro Woche geraten werden sollte. Studien zeigen, dass es beim Leistungssport durch die gehemmten Gonadotropine und Veränderungen in der Östradiolproduktion und im –metabolismus zu Ovulationsstörungen kommen kann [132-135]. Ein anderer Grund ist wahrscheinlich auch die Veränderung des Körperfetts mit erniedrigten Leptinspiegeln und erniedrigter Fettaufnahme durch die Ernährung [136]. Es konnte gezeigt werden, dass auch im Falle einer IVF-Behandlung $> 5 \text{ h}$ Leistungssport pro Woche einen negativen Effekt auf das Outcome (insbesondere eine niedrigere Lebendgeburtenrate (LGR)) haben [137].

3.1.6 Mikronährstoffe

Während es in der Veterinärmedizin hunderte von Studien zum Einfluss bestimmter Mikronährstoffe auf die Fertilität gibt, ist die Studienlage in der Humanmedizin begrenzt. Erschwert wird die Betrachtung insbesondere auch dadurch, dass zum Einen die Ernährung relativ schwer evaluiert werden kann und zum Anderen von vielen Patientinnen eine Mikronährstoffsubstitution per se durchgeführt wird. Hierdurch lassen sich etwaige Einflüsse von Mikronährstoffen auf die Fertilität nur eingeschränkt auf einzelne Substanzen zurückführen. WHO und FAOSTAT empfehlen einen Obstkonsum von $>400\text{g}$ pro Tag [138].

Folsäure

Die Bedeutung der Folsäure zur Prävention von fetalen Neuralrohrdefekten sowie Herzfehlern bzw. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ist seit über zwei Jahrzehnten bekannt. Seitens der Fachgesellschaften wird daher die Einnahme von $400 \mu\text{g}$ Folsäure täglich empfohlen, beginnend mindestens 4 Wochen vor dem Eintritt einer Schwangerschaft [139-143].

Vitamin E

Vitamin E ist ein Sammelbegriff für lipidlösliche Substanzen mit antioxidativer Wirkung, die hauptsächlich in Zellmembranen lokalisiert sind und in der Lage sind, mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Membranlipiden, Lipoproteinen und Depotfetten vor einer Zerstörung durch Oxidation zu schützen. Die am häufigsten vorkommenden

Vitamin-E-Formen werden Tocopherole genannt. Einen besonders hohen Gehalt an Vitamin E weisen pflanzliche Öle wie Sanddornfruchtfleisch-, Weizenkeim-, Sonnenblumen- und Olivenöl, in absteigender Reihenfolge, auf. Eine vorsichtige Dosierung sollte bei Patienten vorgenommen werden, die orale Antikoagulanzen einnehmen, da Vitamin E durch seine Interaktion mit Prostaglandinen die Wirkung von Antikoagulanzen verstärkt, um kein erhöhtes Blutungsrisiko zu riskieren.

Vitamin C

Vitamin C ist auch unter dem Namen Ascorbinsäure bekannt und gehört zur Gruppe der wasserlöslichen Vitamine. Nur die L-(+)-Ascorbinsäure weist eine biologische Aktivität auf. Diese und alle ihre Derivate mit gleicher Wirkung werden unter der Bezeichnung Vitamin C zusammengefasst, so zum Beispiel auch die Dehydroascorbinsäure (DHA). Vitamin C ist ein Schlüsselfaktor bei Hydroxylierungs- und Amidierungsvorgängen und wird bei der Synthese von Kollagen, Proteoglykan und Komponenten der interzellulären Matrix verwendet. Vitamin C akkumuliert im Ovar mit höchsten Konzentrationen in der *Theca interna*, in den Granulosa Zellen und im *Corpus luteum* [144, 145]. Bei Frauen mit Lutealphasen-Defekten konnten höhere Werte an Lipidperoxidation im Serum, bei gleichzeitig erniedrigten Werten für Vitamin C und E, bei Patientinnen mit wiederholten Spontanaborten (WSA) gemessen werden [146]. Die Supplementation mit 750mg Vitamin C/Tag verbesserte sowohl den Progesteronwert im Serum, als auch die spontane SSR in einem asiatischen Kollektiv bei gleichzeitiger Reduktion der Abortrate [147].

Coenzym Q10

Coenzym Q10, auch Ubichinon-10 genannt, ist hinsichtlich seiner Struktur mit Vitamin E und K verwandt. Es ist als Protonen- und Elektronenüberträger Bestandteil der mitochondrialen Atmungskette und somit an der Energiegewinnung beteiligt. Darüber hinaus fungiert es als Antioxidans. Organe mit hohem Energiebedarf weisen die höchsten Konzentrationen an Coenzym Q10 auf (Herz, Gehirn, Leber, Lunge). Es kann mit der täglichen Nahrung aufgenommen, aber auch in einem mehrstufigen Verfahren vom Körper produziert werden, wobei eine Supplementation aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Ernährung nicht notwendig erscheint. Da Coenzym Q10 im Allgemeinen als *Anti-aging* Präparat verkauft wird, konzentriert sich die aktuelle Literatur bezüglich eines Benefits von Coenzym Q10 für die Eizellqualität vorwiegend auf Patientinnen im fortgeschrittenen reproduktiven Alter (> 38. Lebensjahr (LJ) und die Verbesserung der mitochondrialen Funktion. Eizellen weisen den höchsten Gehalt an Mitochondrien und mitochondrialer DNA (geschätzt 2×10^5 Kopien) auf [148]. Das physiologische Altern von Eizellen geht, neben einer Akkumulation von Aberrationen in den meiotischen Teilungen, auch einher mit einer Zunahme an Punktmutationen und Deletionen in der mitochondrialen DNA, die beispielsweise Enzyme der mitochondrialen Atmungskette betreffen können. Einige Studien konnten nachweisen, dass ein geringer Gehalt an mitochondrialen Kopien mit einer schlechten Fertilisierungsrate in IVF/ICSI Zyklen einhergeht und Patientinnen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz ebenfalls reduzierte Kopienzahlen zeigten [149-151].

Einen Benefit bezüglich einer Coenzym Q10 Vorbehandlung konnte in einem prospektiven Ansatz in einem asiatischen Kollektiv junger Frauen (<35 LJ) mit anamnestisch schlechtem Ansprechen (*poor responder*) anhand der POSEIDON Kriterien beobachtet werden [152-154]. Insgesamt n=76 Patientinnen wurden im *off-label use* mit 200mg Coenzym Q10 dreimal täglich für 60 Tage vor der Stimulation vorbehandelt [152]. Der in Deutschland zugelassene Richtwert für die Supplementation liegt bei 100mg Coenzym Q10 im Bereich der Nahrungsergänzungsmittel. Als erfolgreiche Zielparameter zeigten sich in besagter Studie eine im Mittel verdoppelte Anzahl gewonnener Eizellen bei Punktion, eine Erhöhung der Fertilisationsrate und eine höhere Anzahl an Embryonen guter Qualität. Allerdings fehlen definierte Richtwerte für die Supplementation und die Vergleichbarkeit von Studien ist daher nicht gewährleistet.

Vitamin D

Die aktuelle gemeinsame Empfehlung des Bundesinstitutes für Risikobewertung, dem Max-Rubner Institut und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. sieht die Zufuhr von 20µg bzw. 800IU Vitamin D (Cholecalciferol) pro Tag, bei mangelnder UV-B-Lichtexposition (5-25min. abhängig von Lichtintensität und Jahreszeit) und dadurch bedingter körpereigener Bildung, ab einem Alter von 1 Jahr vor [155].

Die Höchstwerte für die Supplementation liegen bei 4000IU/Tag [156]. Etwa 60% der Erwachsenen weisen einen Mangel an dem im Serum nachweisbaren Marker 25-Hydroxyvitamin D (Calcifediol) (> 50nmol/L) auf, der aus dem Metabolismus von Cholecalciferol in der Leber resultiert, so dass einerseits mehr Bewegung im Freien und andererseits eine angepasste Supplementation anzuraten sind. Die Mangelsituation kann ernährungs- (vegan, rein vegetarisch, Mangel-/Fehlernährung), krankheitsbedingt (Leber- und Darmerkrankungen), durch Malabsorption oder – Digestion (Darmerkrankungen) verursacht werden. Einen erhöhten Bedarf haben Schwangere und Stillende, ältere Menschen (≥65 Jahre) und farbige Immigranten, deren erhöhte Pigmentierung der Haut eine unzureichende körpereigene Synthese aus 7-Dehydrocholesterol bedingt. Die metabolisch aktive Form 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ bindet an den nukleären Vitamin D Rezeptor, der zur Gruppe der Steroid/Thyroid/Retinoid Superfamilie gehört. Die Hauptaufgabe liegt in der zellulären Calcium-Phosphat-Homöostase und dem trans- und parazellulären Transport von Calcium.

Daraus ergeben sich Einflüsse auf die Proliferation von Zellen im Allgemeinen und deren Differenzierung, auf das angeborene und erworbene Immunsystem und auf das kardiovaskuläre System [157]. Insbesondere die Erkenntnisse aus dem Bereich der onkologischen Forschung hinsichtlich der Regulation von Proliferation und Differenzierung, legen eine Bedeutung für die Reproduktion und die Gameten nahe, wobei verblindete, randomisierte und prospektive Studien bis heute fehlen [158]. Sowohl Vitamin D metabolisierende Enzyme als auch der Vitamin D Rezeptor konnten in den weiblichen und männlichen Reproduktionsorganen detektiert werden [159-162].

Hinsichtlich der weiblichen Reproduktion existieren die meisten Daten zur Bedeutung von Vitamin D in Assoziation mit dem PCOS, einer oftmals mit dem metabolischen Syndrom einhergehenden Pathologie. In einer Studie mit 12 adipösen Patientinnen mit PCOS und Vitamin D Insuffizienz führte eine 3-monatige Supplementation mit Vitamin D und Calcium zu einer Erniedrigung/Normalisierung der Androgene [163]. Da das PCOS häufig mit Adipositas assoziiert ist, bleibt vorerst ungeklärt, ob die bei Patientinnen mit PCOS dargestellten Vitamin D Insuffizienz durch das übermäßige Gewicht verursacht wird, oder der Mangel an Vitamin D mitursächlich für die Pathologie ist. In 2 Studien konnte eine höhere SSR bzw. LGR bei höheren (im üblichen Normbereich) Vitamin D-Serumwerten, gezeigt werden. Der BMI konnte dabei als Einflussfaktor ausgeschlossen werden [164, 165]. Eine prospektive Studie wies nach, dass eine Substitution mit 20 µg Vitamin D täglich bei Frauen mit Kinderwunsch zu einer ausreichenden Vitamin D Serumkonzentration führt [166].

Omega-3-Fettsäuren

Zum Nutzen der Omega-3-Fettsäuren gibt es bisher eine Studie, die unter einer Omega-3-Fettsäuren-haltigen Ernährung einen positiven Einfluss auf die embryonale Morphologie gezeigt hat [167]. Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Omega-3-Fettsäure Serumkonzentrationen und dem Eintritt einer Schwangerschaft bzw. der LGR. Je 1%-Anstieg im Serum stiegen die klinische SSR sowie die LGR um jeweils 8% [168]. Eine weitere Untersuchung konnte an einer Kohorte von 228 Frauen, die spontan oder durch eine ART schwanger wurden, eine um ca. 10% höhere Scheitel-Steiß-Länge des Embryos nachweisen, wenn diese Frauen sich eher Fisch- und Olivenöl-reich mit wenig Fleisch ernährten [169].

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der ärztlichen Anamneseerhebung sollen (fertilitäts-) relevante Risikofaktoren (z. B. Alter, Rauchen, Alkoholkonsum, Essstörungen, Drogenmissbrauch, intensive sportliche Betätigung) explizit erhoben werden. Dabei soll auf mögliche negative Auswirkungen hinsichtlich des Therapieerfolges bzw. eine potentielle Schädigung der Keimzellen und des Embryos hingewiesen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Beim Erstgespräch eines Kinderwuschpaares soll darauf hingewiesen werden, dass sowohl ein BMI > 30 kg/m² als auch ein BMI < 19 kg/m² häufiger zu Ovulationsstörungen und Infertilität führt.

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Vor Beginn einer Kinderwunschbehandlung soll auf die Notwendigkeit einer Folsäuresubstitution mit 400 µg Folsäure hingewiesen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die obligate Folsäuresubstitution kann durch die Einnahme eines Multivitaminpräparates erfolgen, das zusätzlich u.a. noch 20 µg Vitamin D enthält.

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Vorliegen einer verhaltensbedingten Fertilitätsstörung sollte eine entsprechende Beratung bzw. Psychotherapie empfohlen werden (z. B. Psychotherapie bei Essstörung, Suchtberatung, psychosoziale Kinderwunschberatung).

3.2 Sexualität und sexuelle Störungen

Bis zu 60% der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch berichten über Einschränkungen ihrer Sexualität, allerdings beruhen die Prävalenzangaben vorwiegend auf Studien bei ART. Zuverlässige Angaben zu sexuellen Problemen und Funktionsstörungen bei Paaren vor einer ART liegen bisher nicht vor. Sexuelle Störungen zählen zu den eher seltenen Gründen für eine ungewollte Kinderlosigkeit, wobei auch hierzu nur sehr begrenzt Daten vorliegen. Zumindest passager können Auswirkungen des durch die Diagnose „Fertilitätsstörung“ ausgelösten emotionalen Stresses auf die Konzeptionswahrscheinlichkeit vermutet werden, da dadurch die sexuelle Libido und die Frequenz des Sexualverkehrs herabgesetzt sein kann, worüber das Paar entsprechend aufgeklärt werden sollte [170]. Während mit dem Wunsch nach einer Schwangerschaft die Sexualität häufig zunächst intensiviert wird, folgt auf die Diagnose einer Infertilität oftmals eine Reduktion sexueller Aktivitäten [171, 172].

Bei unerfülltem Kinderwunsch treten gehäuft sexuelle Störungen auf: Die Prävalenz sexueller Störungen beträgt bei infertilen Paaren 40% und bei betroffenen Frauen 56–76%, wobei die einzelnen Studien große methodische Unterschiede aufweisen [173]. In einer Studie von Millheiser et al. [174] zeigten 40% der Kinderwunschpatientinnen im Vergleich zu 25% einer Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für sexuelle Dysfunktionen.

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe lagen bei unerfülltem Kinderwunsch signifikant niedrigere Werte in Bezug auf Libido, Erregung, Frequenz des Geschlechtsverkehrs und Masturbation vor. Allerdings liegen auch Studienergebnisse vor, nach denen sich Frauen mit und ohne Infertilitätsproblematik nicht in der Häufigkeit sexueller Störungen unterscheiden. Bei Männern finden viele Studien eine höhere Prävalenz von Erektions- und Ejakulationsstörungen nach Diagnosestellung einer Fertilitätsstörung, die Studienlage ist aber auch hier uneinheitlich bzw. bezieht sich überwiegend auf Männer, die sich bereits in reproduktionsmedizinischer Behandlung befinden [171].

Eine Fragebogenerhebung zur Sexualität des Paares mit unerfülltem Kinderwunsch kann die ärztliche Sexualanamnese nicht ersetzen, da von Verzerrungen der Ergebnisse im Sinne der sozialen Erwünschtheit ausgegangen werden muss. Im Gespräch ist die Sensibilität des Themas unbedingt zu beachten, aber von ärztlicher Seite aus sollte kein Tabu aktiv mitgetragen werden, es sollte diskret und konkret gefragt werden. Sollen zusätzlich Fragebögen zur Erhebung sexueller Probleme und Funktionsstörungen zum Einsatz kommen, so sind „standardgemäße“ Instrumente wie der „Female Sexual Function Index (FSFI)“ bzw. der „International Index of Erectile Function (IIEF)“ wegen ihrer zumeist invasiven Frageformen in einer Kinderwunschsprechstunde eher ungeeignet, empfehlenswerter – da niedrigschwelliger – ist bspw. der „Self-Esteem and Relationship Questionnaire“ (SEAR) [175].

Neben einer Aufklärung über die Altersabhängigkeit der Fertilität und fertilitätsbezogene Risikofaktoren sollte eine Sexualaufklärung erfolgen. Offenheit gegenüber sexuellen Fragen und insbesondere ein aktives Gesprächsangebot durch den Arzt erleichtern es Paaren, sexuelle Schwierigkeiten anzusprechen. Nach der Erhebung einer Sexualanamnese bei Diagnosestellung einer Fertilitätsstörung sollten Veränderungen im sexuellen Erleben und Verhalten des Kinderwunschaars im weiteren Behandlungsverlauf von ärztlicher Seite aktiv thematisiert und registriert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.2.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Diagnosestellung einer Fertilitätsstörung sollte gezielt nach sexuellen Problemen in der Partnerschaft gefragt werden. Veränderungen im sexuellen Erleben bzw. Verhalten im weiteren Behandlungsverlauf sollten explizit erhoben werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.2.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

In den Fällen, in denen die Paare selbst ihr sexuelles Erleben und Verhalten als behandlungsbedürftig erleben, sollte eine Sexualtherapie empfohlen werden.

3.3 Psychologische Faktoren

3.3.1 Diagnostik und Therapie psychologischer Faktoren

Laut der ESHRE Leitlinie weisen Patienten vor einer ART keine schlechteren partnerschaftlichen bzw. sexuellen Beziehungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf, auch die Prävalenzraten sexueller Funktionsstörungen liegen im Vergleich nicht höher. Das Gleiche gilt für Depressivität, psychiatrische Störungen und allgemeine Psychopathologie dieser Patienten, während bezüglich State- und Trait-Ängstlichkeit die Befunde noch inkonsistent sind [9].

Bezüglich des Stresserlebens berichten Frauen vergleichsweise über etwas stärkere Beeinträchtigungen im sozialen und sexuellen Bereich als ihre Partner, auch ihre Depressivitätswerte liegen vergleichsweise höher. Höhere Ängstlichkeit wird bei Frauen beobachtet, deren Partner ausschließlich allein die Fertilitätsstörung des Paares verursacht (sog. andrologisch bedingte Infertilität), während bei anderen Diagnosegruppen keine vergleichsweise erhöhte Ängstlichkeit zu beobachten ist.

Bezogen auf die Depressivität der Frau gibt es keine Zusammenhänge mit den medizinischen Diagnosegruppen.

Sinngemüht orientierte Krankheitsbewältigung (Coping) erweist sich für die Frau und ihren Partner als günstiger bezüglich partnerschaftlichen und sozialen Stresserlebens, während eine überwiegend aktiv-vermeidende Copingstrategie von Männern wie auch von Frauen möglichst nicht genutzt werden sollte. Beide Copingstrategien haben auch entsprechende deutliche Effekte beim Partner [176]. Bezüglich passiv-vermeidenden und aktiv-konfrontierenden Copingstrategien sind die Resultate widersprüchlich, es scheint allerdings aktiv-konfrontierendes Coping mit niedrigem infertilitätsspezifischem Stresserleben bei beiden Partnern einher zu gehen, und passiv-vermeidendes Coping mit erhöhtem Stresserleben [177].

Die Leitliniengruppe der ESHRE empfiehlt den Einsatz des Fragebogens SCREENIVF [178] zur Identifizierung von Patienten mit psychologischen Risikofaktoren vor einer ART. Erste Studien zur prädiktiven Validität aus Portugal [179] und den Niederlanden [180] [181] ergaben allerdings keine hohe prädiktive Validität des SCREENIVF bezüglich eines „drop-outs“. Die erste deutsche Studie mit dem SCREENIVF wies hingegen auf eine hohe klinische Relevanz dieses Fragebogens hin [176]. Auch andere psychologische Screeninginstrumente wie z. B. das „Fertility Problem Inventory (FPI)“ [182] oder der FertiQoL [183] wurden bereits an Stichproben in Deutschland erfolgreich eingesetzt [184], [185].

Eindeutige psychologische Kontraindikationen einer ART liegen aus wissenschaftlicher Sicht (noch) nicht vor. Einzelfallentscheidungen sollten auf der Basis der reproduktiven Autonomie des Paares und des Kindeswohls interdisziplinär betrachtet werden.

Eine psychosomatisch orientierte Diagnostik sollte dem Paar insbesondere im Erstgespräch angeboten werden sowie als Beratungs- bzw. begleitendem Gespräch vor invasiven medizinischen Eingriffen (z.B. Übergang von IUI zu IVF, vor einer Behandlung mit Gameten Anderer bzw. im Ausland, o.ä.), bei chronischer Erkrankung eines Partners und bei vorherigem Abortgeschehen.

Informationen zur Bewältigung der Kinderwunschbehandlung sollten in aktueller Form allen Personen mit Kinderwunsch niedrigschwellig zur Verfügung gestellt werden. Von den behandelnden Ärzten sollte auf die Vorzüge des Internet (z.B. niedrigschwellige Verfügbarkeit einer Vielzahl von Informationen) und dessen Nachteile (kaum Möglichkeiten zur Validierung dieser Informationen verfügbar) hingewiesen werden.

Alle Frauen und Männer, die sich für eine Infertilitätsbehandlung entscheiden, sollen die Möglichkeit zur Information, Aufklärung und Beratung im Sinne emotionaler Unterstützung und Hilfe bei der Problembewältigung erhalten. Ein behandlungsunabhängiges Angebot sollte sich an alle Frauen und Männer richten, insbesondere bei früheren negativen Erfahrungen oder mehreren erfolglosen Behandlungsversuchen. Die Interventionen sollten primär auf die Vermittlung von

Informationen, eine Verbesserung der psychischen Befindlichkeit und eine Reduktion von Stress abzielen.

Ein neuerer Review zu den Effekten psychosozialer Interventionen bei Fertilitätsstörungen kommt zu folgendem Schluss: „Da zusammenfassend gesehen schädliche Auswirkungen wissenschaftlich fundierter psychosozialer Interventionen bei Fertilitätsstörungen eher sehr unwahrscheinlich sind und sich zumindest die Tendenz einer besseren Lebensqualität nach Beratung bzw. Psychotherapie in den hier betrachteten Reviews und Meta-Analysen zeigt, sollte Paaren diese Möglichkeit nach Bedarf niedrigschwellig zur Verfügung stehen, zu jedem Zeitpunkt einer reproduktionsmedizinischen Behandlung und auch unabhängig davon. Nach derzeitigem wissenschaftlichen Stand kann eine Erhöhung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit durch solche Interventionen den Paaren allerdings nicht in Aussicht gestellt werden (außer bei verhaltensbedingter Fertilitätsstörung)“ [57, S. 12]. Laut AWMF-Leitlinie [8] ist eine Erhöhung der SSR bei verhaltensbedingter Fertilitätsstörung nach psychosozialer Intervention nur dann wahrscheinlich, wenn die ursächlichen Faktoren psychotherapeutisch erfolgreich bearbeitet werden konnten [186]. Die in der (älteren) psychosomatischen Literatur in Fallberichten erwähnten Schwangerschaften aufgrund psychotherapeutischer Bearbeitung „unbewusster Ambivalenzen“ haben nur Einzelfallcharakter und dürfen nicht generalisiert werden. Ohne Kontrollbedingung bleibt unklar, ob der Schwangerschaftseintritt nicht auch ohne vorherige Psychotherapie zum gleichen Zeitpunkt stattgefunden hätte. Paare mit Kinderwunsch, die innerhalb von zwölf Monaten nicht schwanger wurden, haben eine durchschnittlich 50%ige Chance auf eine Spontanschwangerschaft innerhalb der nächsten 36 Monate [187].

Die AWMF-Leitlinie fordert, dass die vorhandenen evidenzbasierten Interventionsansätze für die psychologische Beratung und Therapie bei Fertilitätsstörungen sowie deren Qualitätssicherung in die Praxis implementiert werden sollen [8]. Trotz der Spezifität dieses Anwendungsfeldes ist aber auch die Untersuchung allgemeiner Psychotherapiewirkfaktoren essenziell. Zudem gilt es, spezifische Fortbildungsangebote für die Berater/Therapeuten sowie Qualitätsrichtlinien für das Beratungsangebot bei Fertilitätsstörungen weiter zu etablieren und zu evaluieren [188].

Nach internationalem Forschungsstand bedürfen max. 10-15% der Paare in einer reproduktionsmedizinischen Behandlung gezielter psychosozialer Beratung bzw. Psychotherapie. Eine Verallgemeinerung dieses Befundes auf alle Paare vor einer ART erscheint nicht zulässig.

Konsensbasierte Empfehlung 3.3.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Einsatz von Screening-Instrumenten zur Erfassung psychisch vulnerabler Paare kann erwogen werden. Eine psychosomatisch orientierte Diagnostik sollte dem Paar angeboten werden, eine psychopathologieorientierte Routinediagnostik ist nicht erforderlich.

Konsensbasierte Empfehlung 3.3.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Aktuell kann keine generelle Empfehlung zur Überweisung in eine psychosoziale Beratung bzw. Psychotherapie gegeben werden, außer es liegt eine verhaltensbedingte Fertilitätsstörung oder eine behandlungsbedürftige psychische Erkrankung (nach ICD10) vor.

3.4 Diagnostik und Therapie angeborener und erworbener genitaler Anomalien

Anomalien des weiblichen inneren Genitales können angeboren oder erworben auftreten. Angeborene Fehlbildungen werden z.B. durch eine gestörte embryonale Entwicklung verursacht. Die erworbenen Anomalien umfassen anatomische Veränderungen, die im Laufe der reproduktiven Phase entstehen (z.B. Myome, Polypen, Endometriose) oder durch Infektionen bzw. uterine Voroperationen (z.B. Kürettage) ausgelöst werden.

3.4.1 Diagnostik

Die Diagnostik genitaler Pathologien erfolgt nach sorgfältiger Anamnese mittels gynäkologischer Untersuchung (Speculum-Untersuchung und bimanueller Palpation), bildgebenden Maßnahmen oder invasiver operativer Methoden.

3.4.1.1 Sonographie

Die vaginale 2D- und 3D-Sonographie ist eine nicht-invasive Methode zur Beurteilung genitaler Fehlbildungen. Durch die vaginale 2D-Sonographie kann verlässlich die Form und Größe von Uterus und Ovarien mit den jeweiligen Pathologien dargestellt werden. Die vaginale 3D-Sonographie dient zur Visualisierung des Uteruscavum und liefert eine zuverlässige Beurteilung von Uterussepten, Myomen und Polypen.

In der Meta-Analyse der ESHRE/ESGE [189] zeigte die vaginale 2D-Sonographie in der Beurteilung genitaler Fehlbildungen gegenüber der Hysteroskopie/Laparoskopie (HSK/LSK) eine Sensitivität von 67,3% (95% CI 51,0-83,7) und eine Spezifität von 98,1% (95% CI 96,0-100). Die vaginale 3D-Sonographie war in dieser Meta-Analyse der 2D-Sonographie überlegen und zeigte im Vergleich zur Hysteroskopie/Laparoskopie eine Sensitivität von 98,3% (95% CI 95,6-100) und eine Spezifität von 99,4% (95% CI 98,4-100).

3.4.1.2 Hystero-Kontrast-Sonographie (HKSG)

Die HKSG kann zusätzlich zur Sonographie durch intrazervikale Kontrastmittelgabe nicht-invasiv die Cervix, das Uteruscavum (Septen, Polypen, Myome) und die Tuben darstellen. Ein Nachteil ist die untersucherabhängige Beurteilung und eine möglicherweise durch Artefakte (Darmüberlagerungen, Lufteinschlüsse) bedingte verminderte Aussagekraft.

Im Vergleich zur HSK/LSK zeigte die Meta-Analyse der ESHRE/ESGE für die HKSG eine Sensitivität von 95,8% (95% CI 91,1-100) und eine Spezifität von 97,4% (95% CI 94,1-100) [189].

3.4.1.3 Hysteroskopie (HSK)

Die HSK gibt Aufschluss über die zervikalen und intrakavitären Fehlbildungen sowie die Tubenostien. Vorteil der Methode ist die gleichzeitige Möglichkeit der operativen Korrektur. Nachteile sind die fehlende Information über die Myometriumdicke und die äußerliche Kontur des Uterus.

3.4.1.4 Laparoskopie (LSK)

Die LSK kann die Uteruswand und Struktur, die Anlage der Tuben und der Ovarien am sichersten beurteilen.

Vorteil der Methode ist die gleichzeitig mögliche operative Therapie, Nachteil die fehlende Beurteilung der intrakavitären Strukturen. Daher sollte sie mit der HSK kombiniert werden.

Die Kombination aus LSK und HSK gilt weiterhin als sogenannter Gold-Standard. Da diese Eingriffe allerdings invasiv sind und gleichzeitig die nicht-invasiven diagnostischen Methoden verbessert wurden, muss die Anwendung der geeigneten Verfahren individuell abgewogen werden.

3.4.2 Diagnostik angeborener genitaler Anomalien

Angeborene uterine Fehlbildungen sind zum Teil symptomlos und werden daher häufig als Zufallsbefund diagnostiziert.

Je nachdem welche Fehlbildung zugrunde liegt, kann diese z.B. mit der Menarche oder bei der Entbindung symptomatisch werden. Da diese Leitlinie die Diagnostik vor einer Kinderwunschbehandlung bewertet, soll nicht auf die Diagnostik bei primärer Amenorrhoe oder anderen Beschwerden ohne bestehenden Kinderwunsch eingegangen werden.

Für die Einordnung angeborener Uterusfehlbildungen existieren unterschiedliche Klassifikationen. Diese Leitlinie greift in den nachfolgenden Ausführungen auf die Klassifikation der amerikanischen Fachgesellschaft (ASRM) [190] sowie den von der ESHRE/ESGE publizierten Konsensus zur Diagnostik genitaler Fehlbildungen [189] zurück, auch wenn beide im Detail Unterschiede aufweisen. Beim Vergleich von ESHRE/ESGE- und ASRM-Klassifikation wird für die Erstgenannte z.B. eine Überdiagnose des Uterus septus angenommen [191]. Alternative Klassifikationen wie die Vagina Cervix Uterus Adnex-associated. Malformation-Classification (VCUAM) [192] sind für komplexere Fehlbildungen besser geeignet.

In jedem Fall sollte bei Uterusanomalien auch nach assoziierten genitalen (Vagina, Cervix) sowie Nieren- und Harnleiterfehlbildungen gesucht werden.

In der Routine zeigt sich allerdings – unabhängig von der verwendeten Klassifikation – auch bei erfahrenen Operateuren eine erhebliche Untersuchervariabilität bei der Interpretation hysteroskopischer Befunde und der Einordnung von Uterusfehlbildungen. In einer Studie wurden 78 Experten aus 24 Ländern HSK-Videos vorgelegt. Dabei zeigten sich erhebliche Unterschiede in der Befundinterpretation [193]. Dieses Ergebnis änderte sich in einer Folgestudie mit 191 Gynäkologen (im Median 10 Jahre Berufserfahrung) aus 43 Ländern bei 10 zu beurteilenden Befunden auch dann nicht wesentlich, wenn in einer Gruppe (n = 86) vorher eine Schulung über die diagnostischen Kriterien des Uterus septus durchgeführt wurde [194]. Möglicherweise sind unterschiedliche Studienergebnisse auch durch diese Untersuchervarianz bedingt.

In dieser Leitlinie wird nur auf ausgewählte häufige Fehlbildungen eingegangen: den Uterus septus/subseptus (ESHRE/ESGE Klasse 2, AFS-Klasse V), den Uterus bicornis/duplex (ESHRE/ESGE Klasse 3, AFS-Klasse IV/III) sowie den Uterus unicornis/unicollis (ESHRE/ESGE Klasse 4, AFS-Klasse II).

Für detaillierte diagnostische und therapeutische Empfehlungen zu weiteren und vor allem auch zu komplexeren Fehlbildungen wird an dieser Stelle explizit auf die AWMF-Leitlinie „Weibliche genitale Fehlbildungen“ (Nr. 015-052) verwiesen.

3.4.2.1 Uterus septus/subseptus (ESHRE/ESGE Klasse 2, AFS-Klasse V)

Charakteristisch ist, dass die äußere Begrenzung des Uterus unauffällig ist, aber eine Vertiefung vom Uterusfundus ausgehend von über 50% der Myometriumdicke in das Cavum hineinragt. Diese Vertiefung kann den Uterus als Septum komplett oder inkomplett teilen. Diese Fehlbildungen können mit Fehlbildungen der Cervix (Septum bis doppelt angelegte Cervix) oder der Vagina (komplettes oder inkomplettes vaginales Septum) einhergehen.

Um den septierten Uterus klar vom Uterus arcuatus (AFS-Klasse VI) sowie Uterus bicornis (AFS-Klasse IV) abzugrenzen, wurden verschiedene Vorschläge unterbreitet [195]. Die Diagnostik und Differenzierung von Uterus septus und Uterus bicornis ist mit der 3D-Sonographie in Kombination mit einer HSK möglich. Wegen ihrer geringeren Invasivität sollten diese Methoden, falls möglich, der HSK/LSK vorgezogen werden [195].

3.4.2.2 Uterus bicornis/duplex (ESHRE/ESGE Klasse 3, AFS-Klasse IV/III)

Bei dieser Fehlbildung handelt es sich ebenfalls um eine Entwicklungsstörung der Müller-Gänge. Charakteristisch ist, dass (im Gegensatz zu ESHRE/ESGE Klasse 2) die äußere Kontur des Uterus verändert ist. Es kommt zu einer Einstülpung/Einziehung des Uterusfundus über 50% der Fundusdicke. Diese Einstülpung kann über einen kleinen Teil oder komplett bis zur Cervix vorliegen und daher mit Fehlbildungen der Cervix (septiert bis doppelt angelegt) und der Vagina (teilweise oder komplett septiert) kombiniert sein. Bei einer kompletten Einstülpung des Fundus bis zur Cervix und einer doppelt angelegten Cervix wird im deutschen Sprachgebrauch der Terminus Uterus duplex oder Uterus didelphys verwendet.

Zu den diagnostischen Optionen wird auf Abschnitt 3.4.1 verwiesen.

3.4.2.3 Uterus unicornis/unicollis (ESHRE/ESGE Klasse 4, AFS-Klasse II)

Der Uterus unicornis/unicollis ist durch das Fehlen oder die inkomplette Ausbildung eines Uterushornes definiert. Bei diesen Fehlbildungen wird unterschieden, ob das rudimentäre Uterushorn mit dem Uteruscavum verbunden ist und ein funktionelles Endometrium vorliegt. Wenn letzteres vorhanden ist, aber keine Verbindung zum Uteruscavum besteht, kommt es zum Zeitpunkt der Menarche zur Bildung einer Hämatometra im rudimentären Horn mit nachfolgenden Unterbauchschmerzen. Falls eine Verbindung zwischen den Uterushörnern besteht, kann zwar das Menstruationsblut abfließen, aber das Risiko für eine ektopische Schwangerschaft ist erhöht, so dass diese Fehlbildung möglicherweise erst während der reproduktiven Phase erkannt wird.

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zum Ausschluss einer angeborenen Fehlbildung soll nach einer gynäkologischen Untersuchung eine Vaginal-Sonographie erfolgen. Bei Verdacht auf eine angeborene Fehlbildung sollen eine 3D-Sonographie und/oder eine Hysteroskopie, ggf. in Kombination mit einer Laparoskopie erfolgen.

3.4.3 Diagnostik erworbener genitaler Anomalien

3.4.3.1 Diagnostik von Myomen

Myome werden auf Grund ihrer Lage und ihrer Beziehung zum Uteruscavum anhand der FIGO-Klassifikation in submuköse Myome (Typ 0-2) und andere Myome (Typ 3-7) eingeteilt. Während bei bis zu 11% der schwangeren Frauen Myome sonographisch festgestellt werden, sind nur 4% der Schwangerschaften durch Myome kompliziert [196].

Die vaginale Sonographie gilt als Goldstandard für die Diagnostik der Myome [197]. In Kombination mit der intrauterinen Kochsalz-Infusion oder der 3D-Sonographie können submuköse Myome (FIGO Typ 0-2) zuverlässig differenziert werden [197]. In einer Meta-Analyse wurde für die vaginale 2D-Kontrastsonographie eine Sensitivität von 94% [95%CI 89-97%) und eine Spezifität von 81% (95%CI 76-86%) beschrieben [198]. Weder die vaginale Sonographie noch das MRT können ein benignes Myom und ein Sarkom zuverlässig differenzieren.

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Zur Diagnostik von Myomen soll eine Vaginal-Sonographie erfolgen.

3.4.3.2 Diagnostik von Polypen und intrauterinen Adhäsionen

Der Goldstandard in der Diagnostik intrauteriner Polypen und Adhäsionen ist die HSK. Die alleinige vaginale Sonographie hat in der Erkennung von Polypen eine deutlich niedrigere Sensitivität und Spezifität als in der Kombination mit der intrauterinen Kontrastmittelgabe von steriler Kochsalzlösung [199]. Für die vaginale 2D-Kontrastsonographie wurde in einer Meta-Analyse eine Sensitivität von 93% [95%CI 89-96%) und Spezifität von 81% (95%CI 76-86%) angegeben [198]. Eine Cochrane-Analyse schloss 8 Studien ein und zeigte für die Erkennung von Polypen durch die vaginale 3D-Sonographie mit steriler Kochsalzlösung eine Sensitivität von 96% (95%CI 79,4-99,4%) bzw. eine Spezifität von 99,9% (95%CI 93,8-100%) [200].

Die vaginale 2D-Vaginalsonographie kann bei schweren Adhäsionen durch die Darstellung einer Serometra, hypoechogener Strukturen oder sonographischer Unterbrechungen in der Endometriumstruktur einen Hinweis auf Adhäsionen geben [201].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E12

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf intrauterine Polypen und/oder Adhäsionen soll eine Hysteroskopie erfolgen.

3.4.3.3 Diagnostik des tubaren Faktors

Eine tubare Infertilität wird in bis zu 35% als Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch angegeben [202]. Der Goldstandard zur Beurteilung der Tubendurchgängigkeit ist die diagnostische LSK mit Chromopertubation. Da diese eine invasive Methode darstellt, wurden zunehmend nicht invasive Methoden zur Tubendurchgängigkeitsprüfung evaluiert. Aktuell gibt es die Möglichkeit der Hysterosalpingographie (HSG) oder der Hystero-Kontrast-Sonographie (HKSG), entweder mit steriler Kochsalzlösung oder mit einem dafür entwickeltem Schaum. Rajesh et al. [202] haben die HKSG mit Schaum und mit Kochsalzlösung an 40 Patientinnen verglichen und fanden eine Überlegenheit der Schaum-HKSG (60% vs. 35%, $p=0,04$), allerdings wurde keine LSK eingesetzt. Eine Meta-Analyse konnte eine hohe Sensitivität von 92% (95%CI 82-96%) und Spezifität von 95% (95%CI 90-97%) für die HKSG nachweisen. In dieser Studie war die HKSG zwar der HSG nicht signifikant überlegen (Sensitivität 94% [95CI 74-99%] und Spezifität 92% [95CI 87-95%], $p=0,4$), allerdings besteht bei der sonographischen Diagnostik keine Strahlenbelastung [203]. Eine weitere Meta-Analyse [204] untersuchte die 3D- HKSG im Vergleich zur LSK. Hier konnten 9 Studien eingeschlossen werden, die eine Sensitivität für die 3D-HKSG von 98% (95% CI 91-100%) und eine Spezifität von 90% (95%CI 83-95%) zeigten.

Die positive Chlamydienserologie stellt ein erhöhtes Risiko für eine tubare Infertilität dar (siehe Kapitel 3.5.5. „Infektiologische Faktoren“).

Findet sich sonographisch der Verdacht bzw. laparoskopisch die Bestätigung einer uni- oder bilateralen Hydrosalpinx, bedarf dies einer besonderen Berücksichtigung, da diese Pathologie das Ergebnis einer IVF signifikant nachteilig beeinflusst [205].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E13

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer Indikation für die Überprüfung der Tubendurchgängigkeit soll dies entweder mit Hilfe einer Laparoskopie mit Chromopertubation oder einer Hysterocontrastsonographie (HKSG) erfolgen.

Wenn zur Tubenabklärung eine Laparoskopie erfolgt, soll diese mit einer Hysteroskopie kombiniert werden.

3.4.4 Therapie angeborener genitaler Anomalien

Vor Indikationsstellung für eine Therapie muss evaluiert werden, ob die jeweilige Fehlbildung für die Patientin symptomatisch oder asymptomatisch ist und die Fertilität überhaupt einschränkt. Man geht davon aus, dass bei ca. 3% der Frauen mit primärer Infertilität und bei ca. 5-10% der Frauen mit WSA eine angeborene Fehlbildung nachweisbar ist [206]. Bei asymptomatischen Frauen mit primärer Infertilität steht die operative Therapie einer diagnostizierten uterinen Fehlbildung nicht im Vordergrund. Wenn die Indikation zu einer operativen Therapie gestellt wird, hat die Herstellung der Uterusfunktion und -anatomie jedoch oberste Priorität.

3.4.4.1 Uterus septus/subseptus (ESHRE/ESGE Klasse 2, AFS-Klasse V)

In einer Meta-Analyse wurden verschiedene intrauterine Fehlbildungen hinsichtlich ihres reproduktiven Outcome untersucht [207]. Für den Uterus septus/subseptus wurde eine signifikant geringere SSR nachgewiesen (RR 0,86 [95% CI 0,77-0,96], $p=0,009$). Auch das Risiko für Frühaborte war signifikant erhöht (RR 2,94 [95%CI 1,9-4,54], $p<0,001$). Andere Studien konnten die niedrigere SSR bei isoliertem Uterus septus/subseptus, bei allerdings in allen Studien geringer Fallzahl, nicht bestätigen [195]. Einige Studien untersuchten, ob die Septumdissektion bei primärer Infertilität einen Vorteil für die SSR bzw. LGR ergibt. Auch wenn diese Untersuchungen meist nur kleine Fallzahlen einschlossen, zeigten sie einen Vorteil für die Septumdissektion bzw. Metroplastik bei Frauen mit idiopathischer Infertilität [208-210]. Eine Untersuchung wertete die SSR und LGR bei Frauen nach Septumdissektion und einer ART aus. Sie zeigte, dass die SSR und LGR bei Frauen mit einem Uterusseptum signifikant niedriger waren als bei Frauen, die keine uterine Fehlbildung aufwiesen (SSR: 2,7% vs. 21,7%, $p=0,001$; LGR: 12,4% vs. 29,2%, $p=0,001$). Bei Frauen mit einer Septumdissektion waren die SSR und LGR nicht signifikant unterschiedlich [211]. Die aktuellste Cochrane-Analyse konnte keine randomisierten und kontrollierten Studien für eine Meta-Analyse einschließen, so dass aktuell nur Beobachtungsstudien und retrospektive Studien vorliegen und ein Vorteil der Septumdissektion zur Verbesserung der SSR nicht nachgewiesen werden kann [212].

Hinsichtlich der besonderen Situation von Frauen mit WSA wird auf die Leitlinie „Diagnostik und Therapie bei wiederholten Spontanaborten“ (AWMF Register-Nr.015/050) verwiesen.

3.4.4.2 Uterus bicornis/duplex (ESHRE/ESGE Klasse 3, AFS-Klasse IV/III)

Die publizierten Erfolgchancen wurden für diese Gruppe (wie für den Uterus septus/subseptus) nicht kontrolliert und randomisiert untersucht, so dass v.a. retrospektive Datenanalysen vorliegen. In einer Meta-Analyse [207] war die SSR bei Frauen mit Uterus bicornis oder Uterus duplex nicht unterschiedlich zu den Kontrollen, das Risiko für Frühaborte, Fehlgeburten im zweiten Trimester, Frühgeburten und Fehleinstellungen beim Uterus bicornis allerdings signifikant erhöht (RR 3,4 [95%CI 1,18-9,76]). Bei Frauen mit einem Uterus duplex traten weder Früh- noch Spätaborte häufiger auf, allerdings war das Risiko für Frühgeburten und Fehleinstellungen höher als in der Kontrollgruppe.

Da die Gruppengröße in den eingeschlossenen Studien klein war und keine randomisierten kontrollierten Studien eingeschlossen werden konnten, ist momentan eine verlässliche Aussage über die Fertilität beim Uterus bicornis/duplex nicht möglich.

3.4.4.3 Uterus unicornis/unicollis (ESHRE/ESGE Klasse 4, AFS-Klasse II)

Wie bei den bereits beschriebenen Fehlbildungen (ESHRE/ESGE Klasse 2 und 3, AFS-Klasse III-IV) gibt es auch zu den ESHRE/ESGE Class 4/AFS-Klasse II-Fehlbildungen keine randomisierten kontrollierten Studien. Eine Meta-Analyse [207] konnte für diese Gruppe keine erniedrigte SSR nachweisen. Das Risiko für Frühaborte, Frühgeburten oder Fehleinstellungen war zwar erhöht, aber aufgrund der niedrigen Evidenz kann hier ebenfalls keine klare Empfehlung für eine operative Therapie gegeben werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E14

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einem Uterus septus/subseptus sollte vor einer Kinderwunschbehandlung eine hysteroskopische Septumdissektion durchgeführt werden.

Ein Uterus bicornis, ein Uterus duplex und ein Uterus unicornis unicollis sollen bei primärer Infertilität nicht operativ korrigiert werden.

3.4.5 Therapie erworbener genitaler Anomalien

3.4.5.1 Therapie von Myomen

Submuköse Myome (FIGO Typ 0 und 1) können auf Grund der Lage die Implantation beeinflussen und insbesondere bei Blutungsstörungen die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit kompromittieren. Der Einfluss symptomloser intramuraler Myome (FIGO Typ 2-5) auf die Spontankonzeptionsrate ist nicht eindeutig bewiesen. Eine Studie hat die spontane SSR bei Frauen untersucht, die entweder für eine operative Myomentfernung (n=92) oder abwartendes Verhalten (n=89) randomisiert wurden. Alle Frauen hatten bereits einen unerfüllten Kinderwunsch (> 1 Jahr) und Myome < 4 cm.

Die SSR war in der operativen Gruppe nicht signifikant höher. Allerdings war das Follow-up relativ kurz (1 Jahr) und die Gruppen klein [213]. Einige Meta-Analysen zur Untersuchung einer operativen Therapie vor einer ART schlussfolgerten, dass die eingeschlossenen Studien zu heterogen sind und eine zu geringe statistische Power aufwiesen. Sie zeigen aktuell keinen Vorteil der operativen Therapie vor einer ART bezüglich der SSR oder LGR [214-216]. Auch das aktuelle Statement der ASRM konstatiert, dass es keine Evidenz für eine Verbesserung der SSR durch eine operative Myomentfernung, und momentan keinen Hinweis gibt, dass Myome das Outcome der ART negativ beeinflussen [217].

Bezüglich der Schwangerschaftsrisiken durch Myome zeigt eine große retrospektive Studie eine erhöhte Sectiorate für Frauen mit Myomen sowie ein erhöhtes Risiko für eine Beckenendlage oder eine postpartale Blutung [218]. Systematische Reviews konnten dies bisher jedoch nicht bestätigen [219].

Ulipristalacetat (5 mg) wurde in Deutschland erstmals 2012 als einmalige dreimonatige Therapie vor einer operative Myomenukleation zugelassen [220]. 2014 wurde die Zulassung auf eine Intervalltherapie (3x 3 Monate) zur präoperativen Therapie erweitert und 2015 als Langzeit-Intervall-Therapie unabhängig von einer operativen Intervention zugelassen. Seitdem wurden zahlreiche Studien zur Effektivität der Myomtherapie durchgeführt, so dass mittlerweile Meta-Analysen zur Beurteilung der Myomverkleinerung zur Verfügung stehen. Allerdings existieren kaum Daten zum reproduktionsmedizinischen Outcome nach Ulipristalacetat. Eine Fallserie berichtete von 18 Schwangerschaften nach Ulipristalacetat, von denen 12 zu Lebendgeburten führten [221]. Ulipristalacetat kann unter Berücksichtigung der Anforderungen des Rote-Hand-Briefes vom 26.07.2018 vor einer Kinderwunschtherapie eingesetzt werden.

Seit 2000 wird die MR-gesteuerte fokussierte Ultraschall-Behandlung [MRgFUS] zur Therapie der Myome eingesetzt [222]. Bei guter Auswahl der Patientinnen (Myome <10 cm, Anzahl <5 u.a.) können die Myome größenreduziert werden [223, 224]. Bisher gibt es einige Fallberichte über Schwangerschaften nach MRgFUS [222]. Eine Studie schloss 51 Frauen ein und zeigte eine LGR von 41% bei einer spontanen Abortrate von 11% [225]. Nichtsdestotrotz hat die Experten-Kommission für Radiologie 2018

keinen eindeutigen Einsatz der MRgFUS-Behandlung für Frauen mit Kinderwunsch empfohlen, da für diese noch keine Langzeitdaten vorliegen [226]. Ähnliches gilt für die Embolisation der Arteria uterina (uterine artery embolization = UAE). Diese Methode ist zwar älter, allerdings sind die Daten zur UAE bei noch nicht abgeschlossenem Kinderwunsch weiterhin kontrovers, so dass die Experten-Kommission auch diese Methode aktuell nicht vor abgeschlossenem Kinderwunsch empfohlen hat [226].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E15

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Submuköse Myome (FIGO Typ 0 und 1) sollen vor einer Kinderwunschbehandlung hysteroskopisch entfernt werden. Intramurale und subseröse Myome können laparoskopisch entfernt werden.

3.4.5.2 Therapie von Polypen und intrauterinen Adhäsionen

Intrauterine Polypen und intrauterine Adhäsionen können die Implantation und somit die Schwangerschaftschancen beeinflussen. Je nach Publikation können Polypen in 1%-41% bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch auftreten. Der genaue Wirkmechanismus und Einfluss auf die SSR bei asymptomatischen Frauen ist unklar [227]. Eine randomisierte Studie [228] hat den Einfluss der hysteroskopischen Polypresektion vor einer intrauterinen Insemination (IUI) untersucht. Darin konnte gezeigt werden, dass operierte Frauen eine höhere Schwangerschaftschance aufwiesen als Frauen ohne Polypentfernung (RR 2,1 (95% CI 1,5–2,9)). Nach insgesamt 4 Inseminationszyklen waren 51,4% der operierten Frauen schwanger, von den Kontrollen nur 25,4% ($p < 0,001$). Zum Teil wurden diese Ergebnisse von anderen Autoren bestätigt, allerdings sind diese Studien zum größten Teil retrospektive Datenerhebungen oder Beobachtungsstudien [229-232]. Die Kostenanalyse für die Polypentfernung vor einer Kinderwunschbehandlung wird hinsichtlich der SSR günstig bewertet [233].

Nach operativer Sanierung intrauteriner Synechien und anderen intrauterinen Operationen werden zur Adhäsionsprophylaxe verschiedene Optionen diskutiert. Eine aktuelle Cochrane-Analyse [234] schlussfolgert, dass aus den heterogenen und qualitativ nicht ausreichenden Daten, eine postoperative Hormontherapie oder ein intrauterines Hormonpräparat (intrauterin device=IUD) im Vergleich zur Kontrolle keinen Effekt auf die SSR hat (OR 0,35 [95%CI 0,57-3,83]). Lediglich die Kombination aus IUD oder anti-adhäsivem Gel mit einer Hormontherapie und Antibiose zeigte weniger Adhäsionen bei einer second-look-HSK im Vergleich zum alleinigen IUD – allerdings mit einem niedrigen Evidenzlevel (OR 0,55 [95%CI 0,36-0,83]).

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E16

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Intrauterine Polypen und Adhäsionen sollten hysteroskopisch entfernt werden. Eine postoperative Adhäsionsprophylaxe kann durchgeführt werden.

3.4.5.3 Therapie des tubaren Faktors

Mit den gestiegenen Schwangerschaftschancen nach ART ist die Tubenchirurgie in den Hintergrund getreten. Eine aktuelle Meta-Analyse konnte zwar eine gepoolte SSR- bzw. LGR von 27% (95%CI 25-30%) bzw. 22% (95%CI 18-26%) nachweisen. Allerdings wiesen die eingeschlossenen Studien eine geringe Fallzahl auf, und die gepoolte SSR lag unter den SSR des Deutsches IVF-Register (D.I.R.) [235].

Die operative Sanierung einer postentzündlich veränderten Tube -im Sinne einer Hydrosalpinx- führt zu einer signifikanten Steigerung der Erfolgsraten einer ART. Die Salpingektomie und der proximale operative Verschluss der erkrankten Tube sind dabei vergleichbar effektive Optionen [205]. Dieses Ergebnis bestätigte eine weitere Meta-Analyse für beide Methoden [236]. Zusätzlich wurden darin auch Daten zur hysteroskopischen Platzierung von Mikrospiralen aus Polyesterfasern, Nickel-Titan und Edelstahl in die Tubenostien zum narbigen Verschluss der Hydrosalpinx ausgewertet.

Bei diesem Vorgehen fanden sich jedoch signifikant schlechtere Ergebnisse gegenüber den beiden laparoskopischen Verfahren, so dass diese momentan keine Alternative darstellen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit einer Hydrosalpinx soll vor einer ART eine laparoskopische Salpingektomie erfolgen oder die Tube laparoskopisch proximal verschlossen werden.

3.5 Diagnostik und Therapie der Endometriose**3.5.1 Kinderwunsch und Endometriose**

Die Prävalenz von Endometriose bei Frauen im reproduktiven Alter wird in der Allgemeinbevölkerung mit 4–12% angegeben und beträgt bei Kinderwunsch zwischen 20 und 50% [237], [238]. Endometriose ist mit Infertilität assoziiert, allerdings konnte

–außer der Beeinträchtigung der funktionellen pelvinen Anatomie bei fortgeschrittenen Stadien- ein kausaler Zusammenhang zwischen Endometriose und unerfülltem Kinderwunsch noch nicht eindeutig geklärt werden. Aktuell wird postuliert, dass eine chronische Entzündung [237] oder oxidativer Stress [239] sowohl die Eizellreifung als auch die Implantation negativ beeinflussen.

Da nicht nur bei natürlicher Konzeption, sondern auch für die Ergebnisse in ART-Programmen, in einer Metaanalyse gezeigt werden konnte, dass Frauen mit Endometriose geringere Erfolgchancen haben als nicht erkrankte Frauen [240], sollte vor einer Kinderwunschtherapie eine Endometriose ausgeschlossen bzw. erkannt und ggf. therapiert werden.

3.5.2 Diagnostik

Unterbauchschmerzen sind ein Leitsymptom der Endometriose. Anamnestische Hinweise können eine (sekundäre) Dysmenorrhoe, sowie eine Dyspareunie, Dyschezie oder Dysurie sein. Es finden sich allerdings auch asymptomatische Verläufe, in denen erst der unerfüllte Kinderwunsch zur Diagnose führt.

Nach einer sorgfältigen gynäkologischen Untersuchung mit Speculum-Einstellung, bimanueller Tast- und ggf. rektaler Untersuchung ist der Goldstandard die laparoskopische Sicherung der Diagnose mittels histopathologischer Untersuchung der suspekten Läsionen [241]. Da die LSK eine operative Methode darstellt, wird die Forderung nach nicht-invasiven diagnostischen Verfahren erhoben. In einer Cochrane-Analyse von 2016 wurde untersucht, ob nicht invasive Diagnoseverfahren den Goldstandard der LSK und Histologie ersetzen oder als *Screening* bzw. *Add-on*-Instrument ergänzen können. Die diagnostische Eignung verschiedener Verfahren wurde bezüglich des Vorliegens einer peritonealer, ovarieller und tief-infiltrierender Endometriose bewertet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass weder die Vaginalsonographie noch das MRT in der Lage sind, den operativen Goldstandard zur Erkennung der peritonealen Endometriose zu ersetzen. Die Vaginalsonographie kann mit einer hohen Zuverlässigkeit eine ovarielle Endometriose erkennen (Sensitivität 93% [95%CI 87-99%], Spezifität 96% [95%CI 92-99%]), das MRT könnte sogar den Goldstandard ersetzen (Sensitivität 95% [95% CI 90-100%], Spezifität 91% [95CI 86-97%]), allerdings war dafür die Fallzahl zu gering [242, 243]. Zur Beurteilung einer tief-infiltrierenden Endometriose kann der Goldstandard weder durch die Vaginalsonographie (Sensitivität 79% [95%CI 69-89%], Spezifität 94% [95%CI 88-100%]) noch durch das MRT (Sensitivität 94% [95%CI 90-97%], Spezifität 77% [95%CI 44-100%]) ersetzt werden, die Vaginalsonographie war dem MRT in der präoperativen Beurteilung sogar leicht überlegen [243]. Die Beurteilung der Adenomyosis uteri war nicht Bestandteil der Cochrane-Analyse, da erst in den letzten Jahren sonographische Kriterien zur Beurteilung der Adenomyosis publiziert wurden, allerdings haben einige Übersichtsarbeiten die Validität der vaginalen Sonographie dargestellt [244-246]

3.5.3 Therapie

Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und einer Endometriose rASRM Stadium I-II sollten in Anlehnung an die aktuelle ESHRE-Guideline 2014 und die AWMF-Leitlinie 2015 (Nr. 015-045) im Rahmen der laparoskopischen Diagnosesicherung eine Entfernung der peritonealen Endometrioseherde erfolgen [241]. Dieses Vorgehen zeigte einen positiven Effekt auf die SSR und LGR [247], der in einer Cochrane-Analyse zweier RCTs [248] bestätigt wurde.

Für die ovarielle Endometriose ist nachgewiesen, dass die chirurgische Entfernung eines Endometrioms mit Kapselresektion der alleinigen Punktionspunktion mit Drainage und der Koagulation überlegen ist [249].

Der Effekt einer ovariellen Endometriose auf den Ausgang einer IVF-Behandlung ist unklar. In Übersichtsarbeiten war die Sanierung eines Endometrioms keine Vorbedingung für einen IVF-Erfolg [250, 251]. Individuelle Indikationen für die Operation eines Endometrioms können die bessere Zugänglichkeit des Ovars für die Follikelpunktion, ein geringeres Infektionsrisiko [252] oder die Notwendigkeit einer Histologie sein. Andererseits kann der Eingriff technisch anspruchsvoll sein und zu einer Beeinträchtigung der ovariellen Reserve führen [253-257]. Daher sollte die Indikation zur operativen Sanierung eines Endometrioms individuell und in Abhängigkeit von der vorhandenen ovariellen Reserve gestellt werden [241].

Die Sanierung einer tief-infiltrierenden Endometriose kann bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch ebenfalls durchgeführt werden, da einige Daten zeigen, dass die SSR nach Sanierung auf 57-69% bei moderater und auf 52-68% bei schwerer Endometriose im Vergleich zum abwartenden Management angehoben werden kann (33% bei moderater bzw. 0% bei schwerer Endometriose) [258].

Bei einem Rezidiv einer fortgeschrittenen Endometriose kann die ART bezüglich der SSR wiederholten Eingriffen überlegen sein [259]. Insbesondere soll bei vorangegangenen Eingriffen am Ovar die Indikation zu einer erneuten Operation zurückhaltend gestellt werden.

Medikamentöse Behandlung

In ASRM-Stadien I und II ist eine medikamentöse Vor- oder Nachbehandlung bei einer Kinderwunschpatientin ohne Schmerzsymptomatik in der Regel nicht sinnvoll [260]. Für die Endometriose ASRM III und IV konnte gezeigt werden, dass eine 3-6 monatige post-operative GnRH-Analoga Behandlung vor ART (ultra-langes Protokoll) einen positiven Einfluss auf die SSR haben kann [261, 262].

3.5.4 Indikation zur ART

Ovarielle Stimulationen und IUI können SSR bzw. LGR bei Patientinnen sowohl nach Endometrioseoperation als auch ohne operative Sanierung verbessern [263, 264]. Die Daten für die Erfolgsraten von einer IVF/ICSI-Behandlung bei Endometriose sind widersprüchlich, wahrscheinlich aufgrund der Heterogenität der untersuchten Populationen, in denen beispielsweise behandelte und nicht-behandelte Patientinnen gemeinsam analysiert wurden [265, 266]. Ein Wiederauftreten der Endometriose während der ovariellen Stimulation während einer IVF-Behandlung konnte in kontrollierten Studien nicht gezeigt werden [267, 268]. Andererseits betrug die kumulative Rate für ein Rezidiv 6% in einer Studie, wobei für die IUI eine höhere kumulative Rezidivrate der Endometriose im Vergleich zu IVF gezeigt wurde [269]. Bei einem Rezidiv einer ausgedehnten Endometriose ist die ART einer erneuten Operation in Bezug auf die SSR überlegen [259]. Die Entscheidung für eine erneute Operation vs. ART sollte aber individuelle Faktoren und die Vorstellungen der Patientin berücksichtigen. Mit zunehmendem Schweregrad der Endometriose und fortschreitendem Alter der Patientin sollte der IVF-Behandlung der Vorzug gegeben werden [270].

Konsensbasierte Empfehlung 3.5.E18

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Infertilität und Verdacht auf Endometriose sollte eine laparoskopische Diagnostik mit histologischer Sicherung sowie Chromopertubation und Hysteroskopie erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.5.E19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Peritoneale Endometrioseherde sollten operativ entfernt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.5.E20

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei ovarieller Endometriose soll das Risiko einer Verminderung der ovariellen Reserve durch den Eingriff gegen mögliche Vorteile der Operation abgewogen und präoperativ mit der Patientin besprochen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.5.E21

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine tief infiltrierende Endometriose kann operativ saniert werden.

3.5.5 Einfluss der Endometriose auf die Eizellqualität

Auf endometrialer Ebene scheint die Endometriose einen Einfluss auf die Implantationsrate zu haben. Es finden sich ebenfalls Beeinträchtigungen der Spermatozoonfunktion, wie z. B. eingeschränkte Spermatozoonmotilität. Des Weiteren scheinen Veränderungen auf ovarieller Ebene, im Sinne einer Reduktion der Eizellqualität durch eine reduzierte Steroidogenese und eine erhöhte Apoptoserate in den Granulosazellen, sowie Veränderungen der Zusammensetzung der Interleukine (IL), ebenfalls einen weiteren Infertilitätsfaktor darstellen [271].

Eine große Anzahl von IVF-Studien belegen, dass die Zahl der gewonnenen Eizellen, die Fertilisierungs-, Eizellteilungsrate und SSR bei Endometriosepatientinnen signifikant geringer ist [265, 272-274]. Die Qualität der Oozyten von Endometriosepatientinnen erscheint aufgrund einer höheren Apoptoserate, Veränderungen im Zellzyklus und einer höheren Inzidenz von oxidativem Stress, mit der Bildung von freien Radikalen und Lipidperoxidationsprodukten, schlechter zu sein [275]. In Studien konnte gezeigt werden, dass Granulosazellen von Endometriosepatientinnen eine erhöhte Sekretion von IL-1, IL-6b, IL-8 und TGF- α aufweisen [276], was die Steroidbiosynthese der Follikel des Ovars ungünstig beeinflusst. Durch die Zytokinausschüttung wird die Gonadotropin-induzierte Progesteronreduktion durch Granulosa- und die Androgensekretion durch Thekazellen, gehemmt [276]. TGF- α stört zudem die Synchronisation von Eizellmaturation, Ovulation und Uterusrezeptivität. Ein Defekt der Steroidbiosynthese in den Granulosazellen bei Vorliegen einer Endometriose konnte bereits 1996 gezeigt werden [277]. Untersuchungen des Spindelapparates und der Chromosomenverteilung von *in-vitro*-gereiften Eizellen zeigten eine verzögerte Meiose I bei Vorliegen einer Endometriose [278], sowie abnorme mitochondriale Strukturen und eine verringerte mitochondriale Masse [279].

Neben der Eizellqualität ist bei Endometriosepatientinnen auch die Embryonalentwicklung in vitro gestört. Die Embryonen weisen weniger Blastomere auf und bei einer Blastozystenkultur arretieren signifikant mehr Embryonen in ihrer Entwicklung [280]. Die Ursache der reduzierten Eizellqualität bei Endometriosepatientinnen ist bis heute jedoch nicht abschließend wissenschaftlich geklärt [271].

3.6 Infektiologische Faktoren

Inhalt der nachfolgenden Ausführungen sind nicht die in verschiedenen Gesetzen bzw. Richtlinien [281-284] festgelegten infektiologischen Screeningparameter vor einer ART (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Obligate Infektionsdiagnostik vor einer ART in Deutschland, Österreich und der Schweiz

Deutschland [281-283]	Österreich	Schweiz
<ul style="list-style-type: none"> - HIV, Hepatitis B und C bei beiden Partnern - Röteln - Varizellen 	<ul style="list-style-type: none"> - HIV, Hepatitis B und C, Chlamydien bei beiden Partnern - Röteln 	Keine gesetzlich festgelegte Infektionsdiagnostik

In den nachfolgenden Ausführungen wird nur auf die darüber hinaus gehende Evidenz der infektiologischen Diagnostik und Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch eingegangen.

3.6.1 Diagnostik infektiologischer Faktoren

3.6.1.1 Diagnostik vaginaler Infektionen

Untersuchungen zum Einfluss einer vaginalen Infektion auf die Ergebnisse einer ART zeigen kontroverse Ergebnisse. Eine Erklärung dafür könnten unterschiedliche Kollektive mit einer differierenden Definition der Infektionslokalisation sein. Für die bakterielle Vaginose z.B. zeigte sich kein Einfluss auf den Eintritt einer Schwangerschaft [285], wohl aber für den Nachweis pathogener Keime (z.B. Escherichia coli) am Transferkatheter bei einer IVF [286, 287].

Auf der einen Seite muss der Nutzen eines Screenings kritisch hinterfragt werden, auf der anderen ebenso der einer prophylaktischen antibiotischen Therapie vor einem

Embryotransfer, für deren Nutzen es Hinweise [288, 289], aber bis dato keine ausreichenden Beweise gibt.

Überlegenswert wäre ein Screening hinsichtlich z.B. der bakteriellen Vaginose momentan lediglich wegen deren potentiell negativem Einfluss auf spätere Schwangerschaftskomplikationen [290, 291]. Ein Review bestätigte den fehlenden Einfluss einer bakteriellen Vaginose auf die Konzeptionsrate bei der IVF, zeigte jedoch eine signifikant erhöhte Rate biochemischer Schwangerschaften [292].

3.6.1.2 Diagnostik sexuell übertragbarer Erkrankungen

Die meisten Frauen mit einer tubaren Infertilität zeigen anamnestisch zwar keine Pelveoperitonitis (pelvic inflammatory disease), aber wahrscheinlicher eine positive Chlamydia trachomatis-Serologie als fertile Frauen oder Frauen mit einer anderen Infertilitätsursache. In den meisten Fällen verläuft die Infektion mit Chlamydia trachomatis offensichtlich also subklinisch [293].

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E22	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein infektiologisches Screening (bakterielle Vaginose) durch Vaginalabstriche soll bei asymptomatischen Frauen nicht durchgeführt werden.	

3.6.1.3 Akute Chlamydieninfektion

Ob eine akute Chlamydieninfektion eine Bedeutung für die Ergebnisse einer ART hat, beantworten die derzeit vorliegenden Daten nicht. Ein Screening der akuten Infektion wäre z.B. durch eine PCR aus dem Vaginalabstrich (Sensitivität bei ärztlicher Entnahme: 93,3%, durch die Patientin selber: 90,7 – 98,0%) oder aus dem Erststrahlurin (Sensitivität: 84,0 – 96,1%) möglich [293].

In einem Screeningprogramm (n=30760) bei Frauen (PCR aus Zervix-/Urethraabstrich) und Männern (PCR aus dem Ejakulat) zeigte sich eine Prävalenz von ca. 3% und nach antibiotischer Therapie kein Unterschied im Ergebnis einer ART zwischen den unauffälligen und den behandelten Kollektiven. Eine positive und unbehandelte Kontrollgruppe fehlte allerdings [294].

Die akute Chlamydieninfektion stellt einen Risikofaktor für verschiedene Schwangerschaftskomplikationen dar. Das Screening ist in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegt.

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E23

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein Screening auf eine akute Chlamydieninfektion soll bei asymptomatischen Frauen nicht durchgeführt werden.

3.6.1.4 Chronische Chlamydieninfektion

Die meisten Frauen mit einem Tubenfaktor zeigen anamnestisch keine Hinweise auf eine Pelveoperitonitis. Trotzdem findet man in diesem Kollektiv häufiger eine positive Chlamydienserologie als bei fertilen Frauen bzw. anderen Infertilitätsursachen. Außerdem ist die ektopre Gravidität häufig mit einer Chlamydieninfektion vergesellschaftet. Der Tubenschaden resultiert also offensichtlich überwiegend aus einer subklinischen Chlamydieninfektion [293]. Die positive Chlamydienserologie zeigt die stattgehabte Infektion und ist als Risikofaktor des tubaren Faktors für die Basisdiagnostik beim unerfüllten Kinderwunsch relevant. Mit ansteigenden serologischen Chlamydien-Antikörpern erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer tubaren Pathologie [295]. Beim Vergleich verschiedener Testverfahren (2x Mikro-Immunfluoreszenz - MIF, 2x Enzymimmunoassay - ELISA) zeigte sich hinsichtlich der Ergebnisse der laparoskopischen Tubendiagnostik kein signifikanter Unterschied in der Sensitivität und Spezifität [296]. Broeze et al. präferierten in ihrer Meta-Analyse beim Vergleich von MIF, Immunfloreszenz (MI) und ELISA zur Untersuchung des tubaren Erkrankungsrisikos allerdings die MIF und empfahlen diese auch als Screeningmethode [295]. In Abhängigkeit von der individuellen Paarsituation muss bei einer positiven Chlamydienserologie über den Zeitpunkt und die Art einer Tubendiagnostik (siehe Kapitel 3.4) entschieden werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E24

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein Screening auf eine chronische Chlamydieninfektion (Chlamydienserologie) kann durchgeführt werden.

3.6.2 Therapie infektiologischer Faktoren

3.6.2.1 Therapie vaginaler Infektionen

Für die Therapie einer bakteriellen Vaginose werden Clindamycin oder Metronidazol empfohlen [297]. Die Mitbehandlung des männlichen Partners hat keinen Einfluss auf die Rezidivrate einer bakteriellen Vaginose [298].

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E25	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Infektionsprophylaxe soll ohne klinische Symptomatik und Erregernachweis nicht durchgeführt werden.	

3.6.2.2 Therapie sexuell übertragbarer Erkrankungen

Liegt – auch wenn das Screening vor einer ART nicht sinnvoll ist – eine akute Chlamydieninfektion vor, sollten beide Partner oral mit 1g Azithromycin einmalig oder 200 mg Doxycyclin/d über 7 Tage behandelt werden.

Die Heilungsraten mit beiden Therapieregimen sind vergleichbar und liegen bei > 95% [293].

Für den Nutzen einer antibiotischen Therapie bei einer positiven Chlamydienserologie ohne Nachweis einer akuten Infektion findet sich keine Evidenz.

3.7 Endokrine Faktoren der weiblichen Infertilität

Endokrine Störungen der Frau gehören zu den häufigsten Infertilitätsursachen. Funktionsstörungen unterschiedlicher endokriner Systeme, der gonadotropen, thyreotropen und kortikotropen Achse oder der Prolaktinbildung, führen zur Beeinträchtigung der Eizellreifung, der Ovulation oder der Implantation. Klinisch sichtbar werden die unterschiedlichen Störungen durch den Einfluss auf die Ovarfunktion mit folgenden klinischen Befunden, die als Kontinuum von leichten kaum erkennbaren Störungen bis zur Amenorrhoe reichen können:

- Veränderungen der Blutungsstärke
- Regeltypusstörungen (verlängerte Periodenblutungen, Schmierblutungen, Zwischenblutungen)
- Verkürzung der Follikel- oder Lutealphase und
- Regeltempostörungen (Oligomenorrhoe: > 35-tägige Zykluslänge, Polymenorrhoe: < 21-tägige Zykluslänge, Amenorrhoe: Zyklus länger als 90 Tage).

Eine rationale, kosteneffektive Abklärung endokriner Faktoren und die zielgerichtete Therapie mit Verbesserung der Ovulationsraten und der Implantation sollen einer ART vorausgehen.

3.7.1 Diagnostik endokriner Faktoren

3.7.1.1 Basisdiagnostik endokriner Faktoren

Die Abklärung hormoneller Störungen umfasst zunächst eine Basisdiagnostik und kann dann im Sinne einer Stufendiagnostik bei auffälligen Befunden ergänzt werden. Die endokrine Basisdiagnostik sollte LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, SHBG, freien Androgenindex, DHEAS und Anti-Müller-Hormon (AMH) in der frühfollikulären Zyklusphase (3.-5. Zyklustag (ZT)) oder bei fehlender Follikelreifung erfassen. Ergänzt wird die Hormondiagnostik mit einer Vaginalsonographie zur Beurteilung der Sonomorphologie des Ovars und Bestimmung des antralen Follikelcount (AFC) sowie der Darstellung des Uterus unter besonderer Berücksichtigung der Endometriumdicke. Eine einmalige Progesteronmessung in der Lutealphase zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Ovulation erfolgt in der zweiten Zyklushälfte, möglichst 7 Tage nach klinisch vermuteter Ovulation [299]. Ziel der Basisabklärung ist die Beurteilung der hormonellen Regulation des Menstruationszyklus mit Nachweis der Ovulation. Methoden zum Nachweis der Ovulation, die durch die Patientin selbst angewandt werden können, wie die symptothermale Methode oder die Nutzung von Hilfsmitteln zur Zyklusbeurteilung wie Temperaturmesssysteme oder urinärer Nachweis eines LH-Anstiegs ermöglichen die Beurteilung des Menstruationszyklus ohne eine Serumhormonuntersuchung. Verlässliche Studien zum Einsatz bei Infertilität fehlen jedoch [299].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E26

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Als hormonelle Basisdiagnostik bei Infertilität der Frau sollte die Bestimmung von LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, DHEAS, SHBG, Freier Androgenindex, Östradiol und AMH an Tag 3-7 des Zyklus (bzw. bei Fehlen eines Follikels > 10 mm Durchmesser) erfolgen. Ergänzt wird die Basisdiagnostik durch die Vaginalsonographie mit Funktionsbeurteilung des inneren Genitales und durch eine Schilddrüsendiagnostik. Im Sinne der Stufendiagnostik erfolgt die weitere Diagnostik angepasst an auffällige Befunde (z.B. Abklärung der Androgene mit Androstendion, 17 OH-Progesteron, HOMA-Index).

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Der Nachweis eines ovulatorischen Zyklus kann durch eine einmalige Progesteron-Bestimmung ca. 7 Tage nach vermuteter Ovulation (z.B. um den 21. Tag in einem 28-tägigen Zyklus) erfolgen.	

3.7.1.2 Spezielle endokrine Abklärungen

Die differenzierte Abklärung der zugrundeliegenden Störungen bei unerfülltem Kinderwunsch bei auffälliger Basisdiagnostik stellt die Grundlage der gezielten hormonellen Therapie dar (**Tabelle 10**).

Störung der Ovarialfunktion	Symptomatik	Labordiagnostik	Vaginaler Ultraschall
Lutealphaseninsuffizienz	Verkürzte Lutealphase (<12 Tage nach Ovulation) Prämenstruelle Schmierblutungen	LH, E2, Progesteron ca. 7 Tage nach Ovulation Progesteron mittluteal erniedrigt	Ausschluss Ovarialzysten
Störung der Eizellreifung	Verkürzte oder verlängerte Follikelphase, ggfs. Lutealinsuffizienz oder Anovulation	Verzögerter oder ausbleibender Östradiolanstieg im Zyklusverlauf, erniedrigtes luteales Progesteron	Follikelreifung nicht linear Endometrium < 7 mm
Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz	Veränderte Zykluslänge, Oligoovulation bis Amenorrhoe, begleitend mögliche Hypothyreose	Prolaktin, TSH (bei mehrfach erhöhten Spiegeln, MRT-Schädel)	-
Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz/ PCO-Syndrom	Oligoovulation bis Amenorrhoe, Hypermenorrhoe, klinische Zeichen der Hyperandrogenämie, ggf. Adipositas	Stufendiagnostik 1. FSH, LH, LH/FSH-Koeffizient, E2, Testosteron, SHBG, DHEAS, AMH 2. 17-OH-Progesteron, Androstendion, Ausschluss AGS 3. Insulinresistenz	PCO-typische Ovarien, Ausschluss Ovarialzyste, Beurteilung des Endometriums
Hypogonadotrope/hypothalamische Ovarialinsuffizienz	Zyklustempstörung, Amenorrhoe, häufig Untergewicht	FSH, LH, Östradiol, normales AMH	Endometrium schmal, Ovarien mit normalem AFC
Hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz	Zyklustempstörung, Amenorrhoe	FSH erhöht, LH, Östradiol, erniedrigt, niedriges AMH	Endometrium schmal, Ovarien mit niedrigem AFC

Tabelle 10: Störungen der Ovarialfunktion und diagnostische Kriterien

3.7.1.3 Hypothalamische Ovarialinsuffizienz

Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz ist ein komplexes Krankheitsbild, dessen pathophysiologische Grundlage die mehr oder weniger ausgeprägte Reduktion der hypothalamischen GnRH-Sekretion darstellt. Die Reduktion der GnRH-Sekretion kann durch genetische Defekte (Kallmann-Syndrom), anatomische Läsionen wie Tumore im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse, Stoffwechselstörungen wie der Hämochromatose oder funktionelle Faktoren wie Leistungssport, Essstörungen bzw.

Stress im weitesten Sinn bedingt sein. Sie geht mit einer entsprechenden Verminderung der LH- und FSH- Sekretion der Hypophyse einher. Abhängig von ihrem Ausmaß manifestiert sich die Reduktion der GnRH- Sekretion als ein pathophysiologisches Kontinuum, welches sich von der primären Amenorrhoe bis zur Corpus luteum Insuffizienz erstreckt [300-302].

3.7.1.4 Primäre/sekundäre Amenorrhoe

Die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Amenorrhoe nimmt ausschließlich einen zeitlichen Bezug, ohne die Ursache der Amenorrhoe zu erfassen. Ursachen der primären Amenorrhoe sind in erster Linie genetische Auffälligkeiten (siehe Kapitel 3.12.1.2), anatomische Fehlbildungen oder erworbene Störungen der Ovarialfunktion nach gonadotoxischer Therapie im Kindesalter.

Aufgrund der ausbleibenden oder verzögerten Pubertätsentwicklung ist zum Zeitpunkt des unerfüllten Kinderwunsches die Abklärung der Ursachen zumeist schon erfolgt. Ein sinnvoller Algorithmus zur Abklärung bei primärer Amenorrhoe umfasst vor allem die Pubertätsentwicklung, die gonadotrope Regulation und das Vorhandensein des Uterus, während die Abklärung der Amenorrhoe bei Infertilität noch weitere Differentialdiagnosen berücksichtigt (**Abbildung 3**).

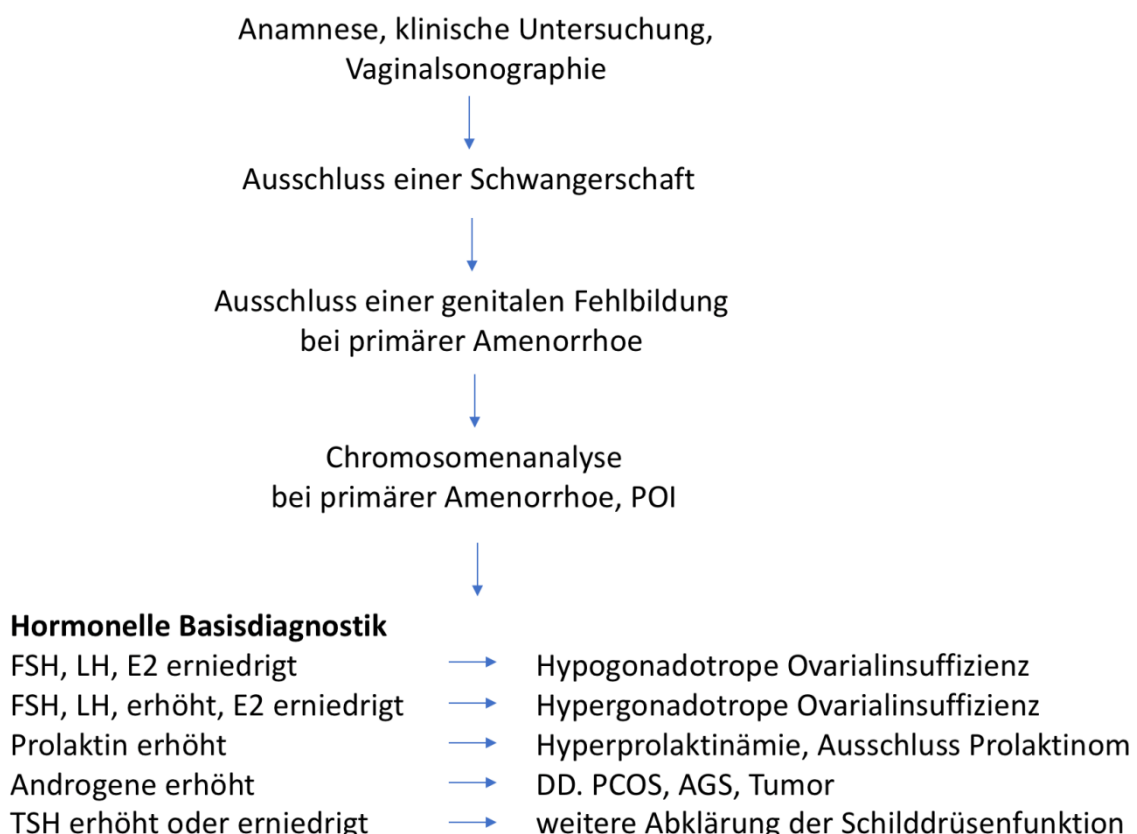


Abbildung 3: Differentialdiagnostisches Vorgehen bei Amenorrhoe

Die hormonelle Basisdiagnostik (siehe 3.7.1.1) wird auch bei Amenorrhoe durchgeführt. Bei der Anamnese und körperlichen Untersuchung sollten zur Abklärung endokriner Ursachen der Infertilität bei Amenorrhoe besonders folgende Aspekte genauer berücksichtigt werden:

- Körperliche Beschwerden (klimakterische Beschwerden, schwangerschaftstypische Beschwerden, Zeichen der Androgenisierung, Hautveränderungen, Veränderung der Behaarung)
- Eigenanamnese (Grunderkrankungen, gonadotoxische Therapien)
- Pubertätsentwicklung, Zeichen der Androgenisierung (Behaarungsmuster), Hyperkortisolismus
- Ernährungszustand, BMI
- Körperliche Betätigung, Leistungssport
- Lebenssituation (Pubertätsentwicklung, Paarsituation, Lebensstilfaktoren, Stress)
- Medikamenteneinnahme (z.B. Antipsychotika, Hormontherapie)
- Familienanamnese: Veränderungen in Bezug auf Menarche und Menopause
- Körperliche Untersuchung: Beurteilung von Pubertätsentwicklung, Zeichen der Östrogenisierung und der Androgenisierung, Hyperkortisolismus

Zusätzlich erfolgt die weiterführende Diagnostik je nach Fragestellung, dazu zählen folgende Untersuchungen:

- FMR1-Prämutation bei V.a. prämaturer Ovarialinsuffizienz (POI) (sh. Kapitel 3.12.1.2)
- ACTH-Test und molekulargenetische Untersuchung zum Ausschluss eines adrenogenitalen Syndroms
- HOMA-Index zum Ausschluss einer diabetogenen Stoffwechsellage mit Insulinresistenz
- GnRH-Test zur Differenzierung einer hypothalamischen bzw. hypophysären Störung
- Dexamethasonhemmttest bei V.a. Hyperkortisolismus bei ausgeprägter adrenaler Hyperandrogenämie
- MRT bei V.a. Hypophysenadenom bzw. bei sonstigem intrakraniellm Tumorverdacht, wie z.B. Kraniopharyngeom

Bei der sekundären Amenorrhoe handelt es sich um ein Ausbleiben der Periodenblutung über 3 Monate nachdem zuvor eine spontane Menarche eingetreten ist [303]. Als erste diagnostische Maßnahme soll bei sekundärer Amenorrhoe eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden [302, 303].

Die weitere Diagnostik umfasst die Beurteilung der Ovarfunktion mit Überprüfung einer ausreichenden Östrogenisierung. Dazu kann ein vaginaler Ultraschall mit Beurteilung des Endometriums oder ein Gestagentest eingesetzt werden. Ergänzt wird die Diagnostik durch die ovarielle Funktionsbeurteilung und der sich hieraus ergebenden Prognose. Die häufigsten hormonellen Ursachen sind das PCOS und zentrale Regelstörungen im Sinne der funktionellen hypothalamisch-hypophysären Ovarialinsuffizienz. Eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz ist bzgl. der Schwangerschaftsprognose die schwerwiegendste Diagnose.

Im nächsten Schritt sollen weitere Ursachen der sekundären Amenorrhoe ausgeschlossen werden, die zum Teil weitreichende langfristige gesundheitliche Folgen haben können [302]. Dazu zählen in erster Linie metabolische und nutritive Ursachen insbesondere Essstörungen mit ungenügender Energiebilanz. Langzeitfolgen des Östrogenmangels können eine Osteoporose oder kardiovaskuläre Erkrankungen sein.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E28

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Als erste diagnostische Maßnahme soll bei Amenorrhoe ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Die weitere differentialdiagnostische Abklärung soll nach der endokrinen Basisdiagnostik symptomorientiert erfolgen.

3.7.1.5 Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie kann in Abhängigkeit vom untersuchten Patientinnenkollektiv bei etwa 10% der Patientinnen mit einer Ovarialinsuffizienz nachgewiesen werden [299]. Nach Ausschluss einer begleitenden Hypothyreose, Hyperandrogenämie und Einnahme von Medikamenten mit Prolaktinsekretion-stimulierender Wirkung sollte der Tumorausschluss mit bildgebender Diagnostik erfolgen. Bei etwa 50% der Patientinnen mit mehrfach erhöhten Werten zeigt sich ein Adenom der Hypophyse [304].

3.7.1.6 PCOS / Hyperandrogenämie

Das PCOS ist die häufigste endokrine Ovarialfunktionsstörung der Frau im reproduktiven Alter mit einer Prävalenz von etwa 10 % [305].

Verschiedenste klinische Bilder der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz mit und ohne Adipositas und Stoffwechselstörungen lassen sich unter der Diagnose PCOS subsumieren. Das PCOS ist klinisch gekennzeichnet durch Oligo- oder Anovulation, laborchemische Hyperandrogenämie und/oder klinische Zeichen des Hyperandrogenismus sowie dem sonographischen Nachweis von mindestens 12 antralen Follikeln mit einem Durchmesser von < 10 mm pro Ovar [306]. Das Vorliegen von zwei von drei dieser Kriterien nach dem Rotterdam-Konsensus zum PCO-Syndrom führen zur Diagnosestellung.

Weitere klinische Definitionen der Hyperandrogenämie bei der Frau werden weltweit genutzt und haben sich jedoch nicht flächendeckend durchgesetzt. Die Auswirkungen der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz bleiben nicht nur auf die Ovarialfunktion beschränkt, sondern wirken sich auch auf den Stoffwechsel, das Herz-Kreislaufsystem, die Haut und ihre Anhangsgebilde und somit das äußere Erscheinungsbild der Frau aus. Abhängig vom Ausmaß, der Dauer und dem Zeitpunkt des Einsetzens der Androgenüberproduktion manifestiert sich die Hyperandrogenämie durch Androgenisierung (Akne, Alopezie, Hirsutismus, männlicher Behaarungstyp, Muskelhypertrophie) bis hin zur ausgeprägten und irreversiblen Virilisierung mit Stimmveränderungen und Klitorishypertrophie.

Die Hyperandrogenämie kann funktionell bedingt sein, durch hormonproduzierende Tumore der Ovarien, der Nebennieren und der Hypophyse, sowie durch ovarielle und adrenale Enzymdefekte in der Steroidbiosynthese oder auch durch akzidentielle Zufuhr von Substanzen mit androgener Wirkung verursacht werden. Die Erhöhung der Androgenspiegel im Plasma führt über nicht weiter bekannte Mechanismen zu einer Steigerung der LH-Sekretion durch die Hypophyse und zu einer Bremsung der FSH Freisetzung, woraus eine Verschiebung des Verhältnisses von LH zu FSH zuungunsten des FSH resultiert. Die erhöhten LH Spiegel stimulieren wiederum die Androgenproduktion durch die ovariellen Thekazellen. Die erhöhten intraovariellen Androgenspiegel führen zu einer Arretierung der Follikelreifung im Stadium des antralen Follikels, was schließlich zum sonomorphologischen Bild der polyzystischen Ovarien führt.

Die Verdachtsdiagnose einer Hyperandrogenämie wird durch die klinischen Befunde gestellt. Zu der klinischen Untersuchung gehört die Beurteilung von Größe, Gewicht, Body Mass Index, Hüfte-Taille-Quotient, Beurteilung des Haarausfalls und die Dokumentation des Hirsutismus z.B. nach dem von Ferriman und Gallwey angegebenen Schema.

Die entsprechende Labordiagnostik umfasst die endokrine Basisdiagnostik bei Infertilität mit SHBG, Testosteron, FAI, DHEAS und die weiterführende Abklärung der Hyperandrogenämie durch 17-OH-Progesteron und Androstendion. Die Grenzwerte für die einzelnen Parameter sind abhängig von den genutzten Labormethoden und müssen für jede Methode und jedes Labor festgelegt werden. Die Bestimmung von freiem Testosteron allein ist nicht verlässlich. Häufig lässt sich eine LH-Dominanz bei normalen FSH-Konzentrationen nachweisen.

Typische Laborkonstellationen bei PCOS sind:

- Testosteron (freies Testosteron und/oder Gesamttestosteron) erhöht, SHBG erniedrigt, FAI erhöht
- Östradiol mäßig erhöht
- LH/FSH-Quotient erhöht
- 17-OH-Progesteron und DHEAS erhöht – Hinweis auf eine adrenale Androgenproduktion, dann differentialdiagnostische Abklärung eines heterozygoten Adrenogenitalen Syndroms (AGS)

Bei Screening auf das Vorliegen einer Insulinresistenz weisen mehr als 50% der jungen, auch nicht adipösen PCOS-Patientinnen eine Insulinresistenz auf [307, 308]. Der Ausschluss einer Insulinresistenz gehört als fester Bestandteil zur diagnostischen Abklärung einer Hyperandrogenämie, auch wenn der pathogenetische Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Hyperandrogenämie noch nicht völlig geklärt ist. Noch gibt es jedoch keinen Konsens über eine einheitliche Diagnostik für die Insulinresistenz, empfohlen werden Nüchternblutglukose, Nüchterninsulin, oraler Glukosetoleranztest oder der HOMA-Index [309]. Aufgrund der einmaligen

Bestimmung von Nüchterninsulin und -blutzucker mit hoher Verlässlichkeit der Aussage ist der HOMA-Index zur differenzierten Diagnostik einer Insulinresistenz bei PCOS sinnvoll [310, 311].

Ein wesentlicher Bestandteil der diagnostischen Abklärung stellt die Ultrasonographie der Ovarien mit dem Nachweis von typischen sonographischen Veränderungen dar: das klassische Bild eines polyzystischen Ovars zeigt randständige, perlschnurartig aufgereihte Follikeln mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm Durchmesser, die um eine hyperechoische Innenzone des Ovars angeordnet sind, auf einer Schallebene finden sich mehr als 10 Follikel [312]. Nach den Rotterdam-Kriterien werden jedoch auch Ovarien mit einer Summe von mehr als 12 antralen Follikeln pro Seite als PCO-typisch bezeichnet und erfüllen die diagnostischen Kriterien [306]. Dieses Kriterium wird jedoch zunehmend aufgrund der besseren sonographischen Darstellbarkeit von kleinen antralen Follikeln und der Altersabhängigkeit der antralen Follikelzahl kritisch gesehen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E29

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf das polyzystische Ovarsyndrom sollen zunächst klinisch die Diagnosekriterien des PCOS beurteilt werden: Dazu gehören nach den Rotterdam-Kriterien die Zyklusstörung mit Oligo- oder Anovulation, klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenämie sowie die PCO-typische Sonomorphologie.

3.7.1.7 Adrenogenitales Syndrom / kongenitale adrenale Hyperplasie

Das AGS entsteht durch eine enzymatische Störung der Kortisolproduktion in der Nebennierenrinde. Zu den häufigsten Enzymdefekten gehören der 21-Hydroxylase-Mangel, der 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel sowie der 11-beta-Hydroxylase-Mangel [313].

Der Enzymdefekt kann sich frühzeitig oder später in der Pubertätsentwicklung oder im frühen Erwachsenenalter manifestieren. Grundsätzlich werden zwei Formen des adrenogenitalen Syndroms/ der kongenitalen adrenalen Hyperplasie unterschieden:

- Das klassische AGS entsteht durch eine homozygote Störung mit ausgeprägtem Enzymdefekt, das bei weiblichen Feten eine Virilisierung des äußeren Genitale schon in der Fetal- und Neugeborenenperiode hervorruft. Begleitend können je nach Enzymdefekt frühzeitige und lebensgefährliche Symptome der Nebenniereninsuffizienz und Elektrolytstörungen auftreten. Das klassische AGS wird heute durch das Neugeborenencreening frühzeitig erkannt und behandelt [314]. Bei Frauen mit nicht optimal

behandeltem homozygotem AGS können Hyperandrogenämie und Zyklusstörungen zur Infertilität führen.

- Das klinisch weniger auffällige late onset AGS tritt bei Heterozygotie für den Enzymdefekt auf. Dabei zeigen sich typischerweise ab Pubertätsbeginn klinische Symptome und Befunde wie die Androgenisierung, Zyklusstörungen, PCO-typische Ovarien und Infertilität. Das klinische Bild des late onset AGS ähnelt dem PCOS und ist eine wichtige Differentialdiagnose.

Zum Ausschluss eines heterozygoten AGS als Ursache einer Hyperandrogenämie und/oder Zyklusstörung mit Oligo- bis Anovulation ist ein ACTH-Test sinnvoll, der bei entsprechendem Verdacht durch molekulargenetische Untersuchungen ergänzt wird. Die Stimulation mit ACTH führt zu einem verstärkten Anfluten der Produkte der Kortisolbiosynthese, die vor dem partiellen Enzymblock akkumulieren, während hinter dem Block erniedrigte Werte gemessen werden. Beim 21-Hydroxylasedefekt akkumuliert 17-OHP, während Kortisol relativ vermindert ist.

Bei Familienanamnese mit klassischem oder late onset AGS oder Verdacht auf late onset AGS bei der Patientin soll präkonzeptionell eine genetische Beratung und ggfs. eine molekulargenetische Diagnostik erfolgen. Eine genetische Untersuchung des anderen Partners soll bei nachgewiesenem Trägerstatus eines Partners zur Abschätzung des Risikos des Kindes für eine homozygote Erkrankung erfolgen. Bezüglich der pränatalen Therapie verweisen wir auf die AWMF Leitlinie „Adrenogenitales Syndrom mit 21-Hydroxylasedefekt (AGS), pränatale Therapie (AWMF 174-013) [315].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E30

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf AGS (erweiterte endokrine Diagnostik oder ACTH-Test) soll eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen. Bei bestätigtem AGS/late onset AGS eines Partners soll eine genetische Beratung erfolgen.

3.7.1.8 AMH, Alter und Eizellqualität

Das Durchschnittsalter bei Eintritt der Menopause liegt in Europa bei 51 Jahren [316]. Bei ca. 1% der Frauen tritt die Menopause vor einem Lebensalter von 40 Jahren auf. Diese verfrühte Menopause ist als abklärungsbedürftig einzustufen. Das Lebensalter der Frau ist ein zentraler Faktor für die Fertilität. Die altersbedingte Abnahme betrifft sowohl die Eizellzahl als auch die Eizellqualität. Die Eizellzahl ist beim weiblichen Fetus in der Mitte der Schwangerschaft mit 6 bis 7 Millionen am höchsten und zum Geburtstermin bereits auf ca. 1 Million zurückgegangen. Zu Beginn der Pubertät

besteht der Follikelpool noch aus ca. 300.000 Eizellen [317]. Der Eizellabbau beschleunigt sich ab 35 Jahren [317]. Auch nach weitgehend erschöpfter Ovarreserve kommt es noch zu regelmäßigen ovulatorischen Zyklen mit allerdings weitgehender Infertilität aufgrund der abnehmenden Eizellqualität.

Zur Bewertung der ovariellen Aktivität wird heute das AMH bestimmt. AMH gehört zur TGF-beta Familie und wird von kleinen präantralen und frühen antralen Follikeln gebildet. Bei der erwachsenen Frau nimmt der AMH-Wert mit zunehmendem Alter parallel zum Abbau des Pools an primordialen Follikeln ab. AMH zeigt beträchtliche interindividuelle Unterschiede [318]. Ab 40 Jahren beschleunigt sich die AMH-Abnahme [318]. Bereits 5 Jahre vor der Menopause ist der AMH-Wert trotz noch ovulatorischer Zyklen praktisch nicht mehr nachweisbar. AMH kann zyklusunabhängig bestimmt werden mit einer minimalen Variabilität im Zyklusverlauf und beim Vergleich verschiedener Zyklen. Der prädiktive Wert der AMH-Bestimmung bzgl. der Fertilität ist nicht gesichert. Ein Schwellenwert, unter dem sicher die Fruchtbarkeit eingeschränkt ist, wurde nicht definiert.

Verschiedene AMH-Assays lassen eine Vergleichbarkeit der Werte nur bedingt zu. Deutlich erniedrigte AMH-Werte korrelieren mit der Erfolgswahrscheinlichkeit von Maßnahmen der künstlichen Befruchtung mit hormoneller Stimulation [319]. Der AMH-Wert unterliegt vielen Einflussfaktoren und ist z.B. durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva auch ohne eingeschränkte Follikelreserve vermindert [320]. Neuere Arbeiten zeigen aber, dass AMH ein geeigneter Parameter sein könnte, um das Risiko einer frühen Menopause zu messen. In der Nurses Health Studie ging jede Abnahme des AMH um 0,1 ng/ml mit einer Risikoerhöhung für eine frühe Menopause von 14% einher [321]. Mit zunehmendem Alter wird der prädiktive Wert des AMH aber unschärfer und kann das individuelle Menopausenalter nicht vorhersagen [322].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E31

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der AMH-Wert kann zur Abschätzung der aktuellen ovariellen Aktivität und Ansprechbarkeit auf eine hormonelle Stimulationsbehandlung bestimmt werden. Er soll nicht zur Beurteilung der Fertilität eingesetzt werden.

Einfluss des weiblichen Alters auf die Eizellqualität aus reproduktionsbiologischer Sicht

Mit der quantitativen Abnahme der Oozyten geht ebenfalls eine altersabhängige Qualitätseinbuße einher. Diese zeigt sich zum einen in chromosomalen Auffälligkeiten [323, 324], hauptsächlich aufgrund von sogenannten Non-Disjunctions bei Spindeldefekten bzw. altersabhängigen degenerativen Erscheinungen des

Spindelapparates [325, 326], die zu numerischen Chromosomenaberrationen, wie Mono- oder Trisomien, im Embryo führen und damit ein geringeres Entwicklungspotenzial bei Prä- und Postimplantationsembryonen verursachen [325, 326]. Die Rate der Aneuploidien bei Embryonen steigt mit dem mütterlichen Alter ab dem 38. Lebensjahr deutlich an [327].

Zum anderen tragen Veränderungen des Redoxpotentials und der Aktivität von alternden Mitochondrien in der Oozyte im Sinne einer mitochondrialen Fehlfunktion, bei Frauen im fortgeschrittenen Reproduktionsalter zur anomalen Bildung des meiotischen Apparates bei und somit zu altersabhängigen Qualitätseinbußen von Oozyten [328]. Zudem sind Veränderungen des Calciumstoffwechsels und die Einleitung von apoptotischen Prozessen, die mit der Atresie der Oozyte enden, zu beobachten. Außerdem zeigen Oozyten von Frauen mit fortgeschrittenem Alter vermehrt oxidativen Stress, hauptsächlich aufgrund eines Überschusses an Reactive oxygen species (ROS), die während des Oozytenstoffwechsels entstehen. Dieser oxidative Stress wurde als eine der Hauptursachen für das Altern von Oozyten und Embryonen postuliert, da vermehrter oxidativer Stress die Fähigkeit von Oozyten ROS entgegenzuwirken vermindert [329, 330]. Der Überschuss an ROS bewirkt die Freisetzung von Calcium aus dem Endoplasmatischen Retikulum, was zu einer größeren mitochondrialen Permeabilität führt. In Folge wird das mitochondriale Membranpotential instabil, was zu einer mitochondrialen Dysfunktion führt und die ATP-Produktion verringert. Darüber hinaus verändert die Calciumzunahme häufig verschiedene Aktivierungs- und Signalwege, begünstigt mitochondriale DNA-Schäden und eine geringere Fähigkeit, beschädigte DNA wieder zu reparieren. Unzureichende Kontrollen des Zellzyklus wurden ebenfalls beschrieben [331-334].

Während die klinische SSR bei Frauen bis zum 37. Lebensjahr bei nahezu 35%, also über einem Drittel liegt, sinkt sie ab dem 38. Lebensjahr deutlich ab. Eine 40-jährige Frau hat noch eine Wahrscheinlichkeit von 25% pro Embryotransfer, eine 44-jährige Frau jedoch nur noch eine Wahrscheinlichkeit von 5-10%. Die altersabhängige Reduktion zeigt sich insbesondere auch bei den LGR, die bei einer 35-jährigen Frau bei 27% liegen, bei einer 40-jährigen Frau bei 15% und bei einer 44-jährigen Frau lediglich bei 3,2% pro Embryotransfer. Im gleichen Maß wie die Eizellqualität abnimmt, steigt die Fehlgeburtenrate altersabhängig an. Insbesondere ab dem 40. Lebensjahr enden über 32% der Schwangerschaften in einer Fehlgeburt, ab dem 44. Lebensjahr sogar mehr als die Hälfte [327].

3.7.1.9 Anovulatorischer Zyklus und Lutealphaseninsuffizienz

Die Produktion von Progesteron durch das Corpus luteum nach der Ovulation ist essentiell für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft im ersten Trimester. Eine Lutealphaseninsuffizienz wurde als ein Zustand beschrieben, in dem das endogene Progesteron für das Aufrechterhalten eines funktionellen sekretorischen Endometriums und einer ungestörten Implantation des Embryos nicht ausreicht [335].

Eine Lutealphaseninsuffizienz wird mit Infertilität [336, 337], Fehlgeburten [338], einer verkürzten Zykluslänge [339-342], prämenstruellen Schmierblutungen (Spotting) [343], Anorexie und anderen Essstörungen [344], exzessivem Sport [345], Stress [346, 347], Adipositas und dem PCOS [348], Endometriose [349], Alter [350], Schilddrüsenfunktionsstörungen und Hyperprolaktinämie [351] in Verbindung gebracht. Ein höheres Alter ist auch bei regelmäßigen Zyklen mit niedrigeren Serumprogesteron-Spiegeln in der Lutealphase assoziiert [352, 353]. Eine Lutealphaseninsuffizienz kann jedoch auch sporadisch bei gesunden, jungen Frauen auftreten [341]. Einer vermeintlichen Lutealphaseninsuffizienz mit sehr niedrigen Progesteronspiegeln kann auch ein gänzlich fehlendes Fehlen der Ovulation zugrunde liegen.

Kriterien einer adäquaten Lutealphase

Zunächst müssen folgende physiologische Vorgänge berücksichtigt werden [354]:

- Die physiologische Länge der Lutealphase beträgt 12-14 Tage.
- Das Serumprogesteron zeigt eine maximale Erhöhung 6-8 Tage nach Ovulation
- Die sekretorische Transformation des Endometriums beruht auf dem Einfluss des Östrogens in der Follikelphase und des Östrogens und Progesterons in der Lutealphase.
- Nach der Implantation des Embryos hängt die weitere Progesteronsekretion von den steigenden Werten des humanen Choriongonadotropins (HCG) ab (über die Erhaltung des Corpus luteums).

Diagnostik einer inadäquaten Lutealphase

1. Messung der Länge der Lutealphase in Tagen

Hierbei werden die Tage nach Ovulation bis zum Eintritt der Menstruation gezählt (unauffällig: 11-13 Tage, V.a. Lutealphaseninsuffizienz: ≤ 8 Tage) [341, 355].

2. Messung des Progesterons im Serum

Die Funktion des Corpus luteums variiert von Zyklus zu Zyklus bei normal fertilen Frauen. Der Normbereich für Progesteron in der Lutealphase ist schlecht definiert. Der Nachweis eines ovulatorischen Zyklus sollte durch eine einmalige Progesteron-Bestimmung ca. 7 Tage nach vermuteter Ovulation (z.B. um den 21. Tag in einem 28-tägigen Zyklus) erfolgen (siehe endokrine Basisdiagnostik) [356].

3. Endometriumbiopsie

Ältere Studien erörterten die Bedeutung einer histologischen Untersuchung einer Endometriumbiopsie zur Bestimmung einer Lutealphaseninsuffizienz [357, 358]. Aktuelle Arbeiten weisen jedoch auf eine ausgeprägte Inter- und Intraobserver-Variabilität hinsichtlich der histologischen Datierung des Zyklus hin [359-361].

Zusammenfassend steht derzeit kein einzelner klinisch valider Labor-Test zur Diagnostik einer Lutealphaseninsuffizienz und zur Unterscheidung von fertilen und infertilen Frauen zur Verfügung [335].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei unauffälliger und konstanter Zykluslänge soll keine Endometriumsbiopsie zur Lutealphasen-Diagnostik durchgeführt werden.

3.7.1.10 Diabetes mellitus (DM)

Vor dem 50. Lebensjahr liegt die Prävalenz eines DM bei 2-3%. Die Mehrzahl sind inzwischen Typ II Diabetikerinnen, bei Typ I Diabetikerinnen liegt meist ein absoluter Insulin-Mangel nach Auto-Immun-Insulinitis vor. Knapp 1% aller Geburten in Deutschland (2014: 0,95%) betreffen Frauen, bei denen bereits vor der Schwangerschaft ein DM bekannt war [362]. Abhängig von Begleiterkrankungen, Alter und der Blutzucker-Einstellung ist die Aussicht auf das Eintreten einer Schwangerschaft bei diabetischen Frauen nicht schlechter als bei Nicht-Diabetikerinnen. Das Risiko für Fehlgeburten, Fehlbildungen und Totgeburten ist jedoch abhängig von der präkonzeptionellen Blutzucker-Einstellung deutlich erhöht. In absoluten Zahlen beträgt das Risiko zwischen 5,0 und 9,8% (im Mittel 8,8%) [363]. Die Prävalenz eines bekanntem DM beträgt zwischen 35 und 44 Jahre 1-2% (45-54 Jahre: 2-4%), hinzu kommen bei 35-44 Jährigen 0,8% unentdeckte Diabetes-Fälle (45-54 Jahre: 1,8%), [362]. Eine gute präkonzeptionelle Diabetes-Einstellung kann die Rate von angeborenen Fehlbildungen (RR 0,25), Frühgeburlichkeit (RR 0,7) und perinataler Mortalität (RR 0,35) reduzieren [364]. Die American Diabetes Association sieht als Ziel einen präkonzeptionellen Wert für HbA1c von <6,5% [365], empfohlen wird ein HbA1c-Wert „so nah wie möglich am Normbereich“ [366].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E33

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Diabetikerinnen soll präkonzeptionell eine Hb A1c –Bestimmung erfolgen. Diabetikerinnen sollten nur geplant, unter Norm-naher Blutzucker-Einstellung (Hb A1c < 6,5 %) schwanger werden.

3.7.1.11 Schilddrüsen-Dysfunktion

Frauen mit Infertilität und unregelmäßigen menstruellen Zyklen haben etwas höhere Raten an Schilddrüsen(SD)-Dysfunktionen. Umgekehrt haben Frauen mit manifester SD-Dysfunktion höhere Raten an Infertilität. Dies trifft besonders bei Frauen mit PCOS zu.

Hypothyreose

Jodmangel ist weltweit die häufigste vermeidbare Ursache für eine kindliche geistige Retardierung. Jod wird durch die Plazenta aktiv vom mütterlichen Kreislauf zum kindlichen Kreislauf transportiert. Steigt der Jod-Bedarf oder besteht eine unzureichende Jod-Zufuhr, so kommt es (um Jod zu „sparen“) zur isolierten Verminderung von T4 (Thyroxin) bei noch normalem T3 und TSH. In der frühen Schwangerschaft wird vom Feten vermehrt Thyroxin benötigt, die Anforderung an eine T4-Produktion durch die Mutter ist bis zum Doppelten gesteigert (mit dem dafür nötigen 150-250 µg/Tag Jodbedarf). Kann dies aufgrund von Jodmangel vom mütterlichen Organismus nicht geleistet werden, so kann die fetale Gehirnentwicklung beeinträchtigt werden, mit möglichen kognitiven, neurologischen und Verhaltensauffälligkeiten [367].

Die Prävalenz einer Hypothyreose beträgt 2-3%, die von subklinischer Hypothyreose liegt zwischen 3 und 10%, häufigste Ursache ist eine früher abgelaufene Hashimoto-Thyreoiditis, andere Ursachen sind SD-Operationen, Radiojodtherapie oder Einnahme von Thyreostatika (z.B. Lithium). Bei PCO-Patientinnen ist die Prävalenz von einer subklinischen Hypothyreose erhöht und liegt um 17% [368].

Allgemein betrifft die SD-Autoimmunität bis zu 17% aller Frauen. Da bei TPO-Antikörper-positiven Frauen mit einem TSH-Wert von > 2,5 ein höheres Abortrisiko beschrieben ist (OR bis zu 4,9; [369]) wird bei diesen eine SD-Einstellung mit einem TSH < 2,5 mU/l empfohlen. Für Frauen ohne TPO-Antikörper ist eine signifikante Erhöhung des Abortrisikos erst ab höheren TSH-Werten belegt (OR 3,4 bei TSH 5-10 mU/l). Für ein besseres Outcome mit TSH-Werten < 1 existiert keine belastbare Evidenz, auch nicht für die Behandlung euthyreoter Frauen mit SD-Antikörpern.

Hyperthyreose

Die Prävalenz einer SD-Überfunktion beträgt 0,1 – 0,4%, die beiden häufigsten Ursachen sind immunogene Hyperthyreose (M. Basedow, Graves' disease) und Schilddrüsenautonomie. Zwei Drittel der Morbus Basedow-Fälle manifestieren sich nach dem 35. Lebensjahr, Frauen sind 5mal häufiger betroffen als Männer.

Ähnlich (w:m = 5:1) verhält es sich mit der subakuten granulomatösen Thyreoiditis de Quervain, die vor allem bei Frauen im 3. bis 5. Lebensjahrzehnt auftritt.

Anfangs besteht oft eine Hyperthyreose, später kommt es wieder zu einer Euthyreose, evtl. mit einer passageren Hypothyreose. In 80% tritt eine Spontanheilung ein, Therapie der Wahl sind Kortikosteroide.

Häufigste Ursache der Schilddrüsen-Autonomie sind Jodmangel-Strumen, die Mehrzahl der Fälle manifestiert sich im höheren Lebensalter.

Schilddrüsen-Diagnostik

Östrogen und HCG beeinflussen die Werte von TSH, Thyroxin-bindendem Globulin (TBG) und damit Gesamt-Trijodthyronon (T3) und Thyroxin (T4). Östrogene erhöhen den Schilddrüsenhormonbedarf, zugleich steigt Östrogen-bedingt die Konzentration von TBG an, dadurch sinken T3 und T4. HCG hat eine partiell agonistische Wirkung am TSH-Rezeptor, daher sind TSH-Werte im Rahmen einer Überstimulation sowie im ersten Trimenon sehr variabel. TSH-Bestimmungen sollten nicht während oder bis zu 1 Woche nach einer ovariellen Stimulation durchgeführt werden. Im Falle eines auffälligen TSH-Wertes während oder kurz nach einer ovariellen Stimulation sollte dieser nach 4 Wochen kontrolliert werden, da er sich mit hoher Wahrscheinlichkeit wieder normalisiert.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei allen Frauen mit Kinderwunsch soll eine TSH-Bestimmung durchgeführt werden. Liegt der TSH-Wert $> 2,5 \text{ mU/L}$, sollten Schilddrüsen-Antikörper bestimmt werden.

3.7.2 Therapie endokriner Faktoren

3.7.2.1 Therapie der primären/sekundären Amenorrhoe

Grundsätzlich richtet sich die Therapie von Zyklusstörungen einschließlich primärer und sekundärer Amenorrhoe an den zugrundeliegenden Pathologien aus.

Bei der primären Amenorrhoe kann eine operative Therapie der anatomischen Fehlbildungen erforderlich werden, z.B. bei Hymenalatresie. Bei allen Formen einer primären Ovarialinsuffizienz ist die Sicherstellung der Östrogenisierung zur Vermeidung von Langzeitfolgen des Östrogenmangels, z.B. der Osteoporose, das therapeutische Hauptziel unabhängig vom Schwangerschaftseintritt. Eine Infertilitätsbehandlung mit hormoneller Stimulation ist nur bei erhaltener Restovarfunktion möglich. Einen besonderen Fall stellt die Therapie bei verschiedenen Formen der Störungen der Geschlechtsentwicklung dar.

Ziel der Therapie bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe und Kinderwunsch ist grundsätzlich die Erzielung eines ovulatorischen Zyklus bei bestehendem Kinderwunsch und nicht die Auslösung einer regelmäßigen Menstruationsblutung.

Die Infertilitätsbehandlung richtet sich an den diagnostischen Befunden, der zugrundeliegenden Hormonstörung, und bei eventuell bestehendem Kinderwunsch auch an weiteren Infertilitätsursachen des Paares aus und lässt sich dem Schema der Abbildung 4 entnehmen.

Therapeutisches Vorgehen bei Amenorrhoe

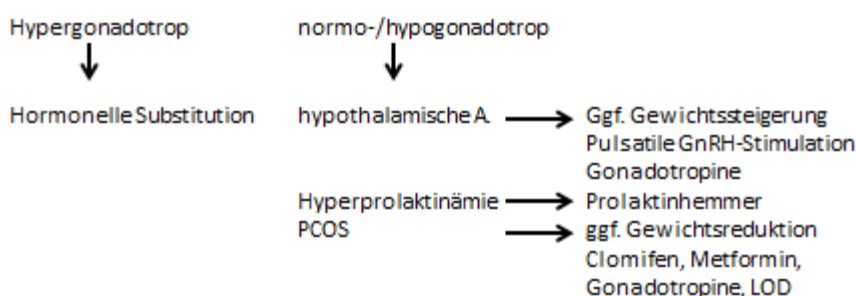


Abbildung 4: Therapeutisches Vorgehen bei Amenorrhoe

Bei Untergewicht mit einem BMI von weniger als 19 kg/m² und Ovulationsstörungen wird eine Steigerung des Körpergewichts angestrebt [356]. Die Endocrine Society empfiehlt die Einleitung einer hormonellen Stimulation bei Infertilität erst ab einem BMI >18,5 kg/m² [302].

Dazu zählt auch die Korrektur des Körpergewichts [302] bei Adipositas (siehe Kapitel 3.1.4 Adipositas und andere Essstörungen).

Eine hormonelle Stimulation mit Ovulationsinduktion erfolgt nach Ausschluss weiterer Infertilitätsursachen je nach zugrundeliegender Störung. Die Therapie der Wahl bei nachgewiesener hypothalamischer hypogonadotroper Amenorrhoe ist die pulsatile GnRH-Stimulation. Damit können Ovulationsraten von 75% erreicht werden [370], bei korrekter Diagnose bis über 99% [371].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E35	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit einem BMI >30 kg/m ² soll zu einer Gewichtsabnahme geraten werden.	

3.7.2.2 Therapie der Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie sollte im Kontext des Kinderwunsches behandelt werden. Verschiedene Prolaktinsenker können für diese Indikation eingesetzt werden, die bekanntesten und in Studien am besten untersuchten Dopaminagonisten sind Bromocriptin und Cabergolin [372]. Aktuelle Studien zeigen einen leichten Vorteil in der Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil für Cabergolin. Die Diskussion um die mögliche Schädigung der Herzklappen durch langjährige dopaminerge Therapie auch bei Hyperprolaktinämie ist noch nicht abgeschlossen [373]. Bei Makroprolaktinom sollte das Vorgehen vor dem Eintritt einer Schwangerschaft mit den Neurochirurgen abgestimmt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E36

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit nachgewiesener Hyperprolaktinämie soll eine Therapie mit Dopaminagonisten erfolgen.

3.7.2.3 Therapie des PCOS/ der Hyperandrogenämie

Die Beeinträchtigung der Fertilität bei PCOS beruht auf der Störung der Ovulation mit Oligoovulation und Anovulation. Die Therapie des PCOS erfolgt nach einem Stufenschema. Die Stoffwechseleinstellung durch Lebensstiländerung mit Ernährungsumstellung und körperlicher Bewegung und dadurch Gewichtsregulierung bei erhöhtem BMI führt bei Frauen mit PCOS zu einer Besserung der Hyperandrogenämie [374].

Abbildung 5 zeigt die verschiedenen Therapieansätze im Stufenkonzept bei PCOS die von Lebensstil-Änderungen über medikamentöse Therapie bis hin zu operativen Ansätzen reichen.

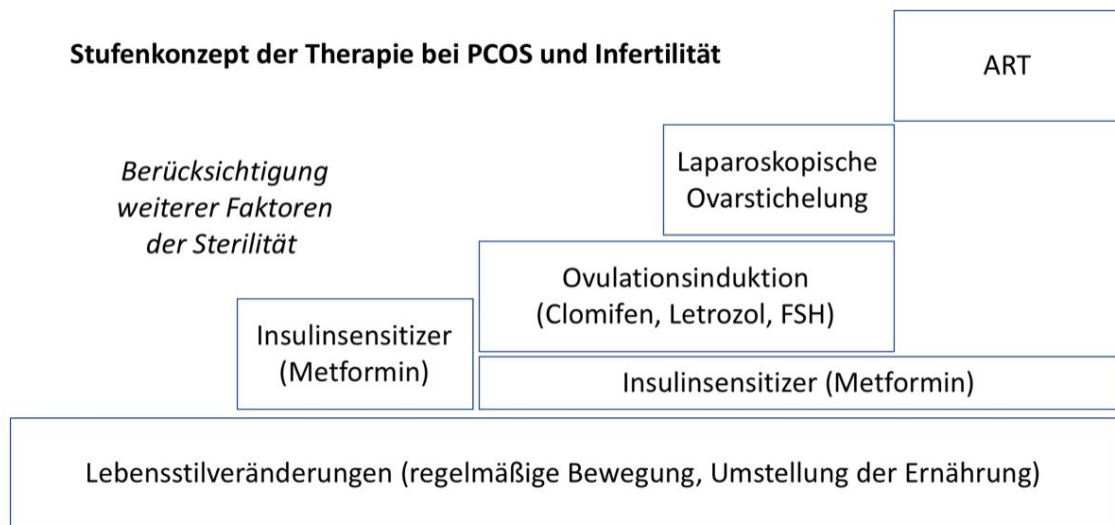


Abbildung 5: Stufenkonzept der Therapie bei PCOS und Kinderwunsch

Die hormonelle Stimulation mit Clomifen stellt weiterhin die etablierte Standardtherapie dar [375]. Nach den neuesten Guidelines der ESHRE stellt Letrozol zwar die first line Therapie des PCOS dar [309], aber dieses Medikament ist im Gültigkeitsbereich der Leitlinie nicht für diese Indikation zugelassen. Gonadotropine sind zweite Wahl zur Ovulationsinduktion [302, 375].

Die medikamentöse Therapie zur Ovulationsinduktion birgt das Risiko der multifollikulären Reaktion bis hin zum Überstimulationssyndrom und dem Eintritt von Mehrlingsschwangerschaften. Die kontrollierte Ovulationsinduktion mit Ultraschallmonitoring und ggfs. Abbruch der Stimulation wirken diesen Risiken entgegen.

Für den Einsatz von Metformin bei Frauen mit und ohne nachgewiesene Insulinresistenz liegen mittlerweile viele Studien vor (s. Tabelle 2). Metformin kann auch begleitend zur Ovulationsinduktion mit medikamentöser Stimulation eingesetzt werden. Limitierend für den Einsatz sind vor allem die Nebenwirkungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes.

Die Datenlage zum Einsatz von Inositol zum Zweck der Fertilitätssteigerung bei PCO-Syndrom reicht derzeit für eine Empfehlung nicht aus [376].

Eine Alternative zur medikamentösen Therapie ist die laparoskopische Stichelung der Ovarien (laparoscopic ovarian drilling), das mit vergleichbaren SSR, jedoch einem niedrigeren Risiko für das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften verbunden ist. Diese operative Therapie ist mit einer Zerstörung vorhandener Follikel verbunden und führt zu einer Verminderung der ovariellen Reserve, gemessen am AMH Spiegel. Darauf sollte die Patientin hingewiesen werden.

Die **Tabelle 11** zeigt die aktuelle Evidenz zu Therapieoptionen für eine Ovulationsinduktion bei PCOS.

Therapie	Literatur	Aussage
Clomifen zur Ovulationsinduktion	Brown und Farquhar 2016, Cochrane Metaanalyse von 28 RCTs mit 3377 Frauen [377]	Klinische SSR im Vergleich Clomifen und Placebo: OR 5,91, 95%-KI 1,77-19,68, n=133
Aromatase-Inhibitor (Letrozol) zur Ovulationsinduktion	Franik et al. 2018, Cochrane Metaanalyse 42 RCTs mit 7935 Frauen [378]	LGR Letrozol im Vergleich zu CC: OR 1,68, 95%-KI 1,42 - 1,99; n=2954 Kein signifikanter Unterschied im Risiko für Überstimulation, Fehlgeburt, Mehrlingsschwangerschaft
Metformin bei PCOS und Infertilität	Morley et al. 2017, Cochrane Metaanalyse von 42 RCTs mit 4024 Frauen [379]	Signifikant höhere Nebenwirkungen des Magen-Darm-Trakts in allen Studien, keine Veränderung des Fehlgeburtenrisikos. LGR: Metformin vs. Placebo oder keine Therapie: OR 1,59, 95% CI 1,00 - 2,51, n=435 Metformin mit CC vs. CC allein: OR 1,21, 95%-KI 0,92 - 1,59, n=1079 Ovulationsrate: Metformin vs. Placebo oder keine Therapie: OR 2,55, 95%-KI 1,81 - 3,59, n=701 Metformin mit CC vs. CC allein: OR 1,57, 95%-KI 1,28 - 1,92, n=1624
Metformin zur Ovulationsinduktion plus FSH bei PCOS	Bordewijk et al. 2017 Cochrane Metaanalyse 5 RCTs mit 264 Frauen [380]	LGR nach FSH mit Metformin vs. FSH allein: OR 2,31, 95%-KI 1,23 - 4,34; n=180
Myoinositol zur Ovulationsinduktion	Pundir et al. 2018 Metaanalyse von 10 RCT mit 601 Frauen [381]	Ovulationsraten und Zyklusdauer: signifikant verbessert im Vergleich zu Placebo (Ovulation RR 2,3; 95%-KI 1,1-4,7 n=, Zyklusdauer RR 6,8; 95%-KI 2,8-16,6, n=) Klinische SSR im Vergleich zu Placebo: RR 3,3; 95%-KI 0,4-27,1 Im Vergleich zu Metformin kein Unterschied (n=120)
Laparoskopische Stichelung der Ovarien Ovarian drilling	Farquhar et al. 2012 Cochrane-Metaanalyse von 9 RCTs mit insgesamt 1210 Frauen [382]	LGR LOD im Vergleich zu medikamentösen Behandlungsgruppen: LOD vs. Clomifen/Tamoxifen OR 0,81; 95%-KI 0,42 - 1,53 n=150 LOD vs. Clomifen OR 1,21; 95%-KI 0,64 to 2,32; n=176 Mehrlingsschwangerschaften signifikant reduziert in der LOD-Gruppe im Vergleich zu FSH OR 0,13; 95%-KI 0.03 to 0.52; n = 166

Tabelle 11: Evidenz zu Therapieoptionen bei PCOS

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Medikamentöse Therapien zur Ovulationsinduktion sollen, insbesondere bei Frauen mit PCOS, zur Vermeidung von multifollikulärem Wachstum, Überstimulation und Mehrlingsschwangerschaften, sonographisch kontrolliert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit PCOS soll bei Oligo- und Anovulation die Clomifenstimulation oder Letrozolstimulation (off-label) zur Ovulationsinduktion als Erstlinientherapie eingesetzt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E39

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit PCOS kann zur Steigerung der Ovulationsfrequenz Metformin verabreicht werden.

3.7.2.4 Therapie des AGS und late onset AGS

Bei Frauen mit homozygotem AGS besteht die präkonzeptionelle Risikominimierung in einer guten medikamentösen Einstellung mit Substitution von Glukokortikoiden und ggfs. Mineralokortikoiden in ausreichender Dosierung, ohne dass es zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Achse kommt [314]. Die Behandlung sollte in Kooperation mit den internistischen Endokrinologen erfolgen. Die Therapie des late onset AGS richtet sich an der Therapie bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch aus. Ein Therapieversuch mit niedrigdosiertem Glukokortikoid (z.B. Prednisolon 5 mg abends) wird diskutiert, bisher liegen aber nur wenige Studien vor [383].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit einem klassischen AGS sollen in Kooperation mit den internistischen Endokrinologen durch die Behandlung mit nicht plazentagängigen Glukokortikoiden eingestellt werden.

3.7.2.5 Therapie bei anovulatorischen Zyklen und Lutealphaseninsuffizienz

Bei Zyklusstörungen mit Anovulation oder Lutealphaseninsuffizienz richtet sich die Therapie nach den zugrunde liegenden Ursachen. Die Vorteile einer Supplementation von Progesteron (oral, vaginal, intramuskulär) sind lediglich bei einer stimulierten IVF/ICSI-Therapie mit Einsatz von GnRH-Agonisten/Antagonisten gut belegt [384-386]. Es besteht derzeit kein Nachweis, dass in natürlichen Zyklen die Gabe von Progesteron in der Lutealphase Vorteile für den Kinderwunsch aufweist [335]. Auch wenn Progesteron essentiell für die Implantation und Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft ist, so ist eine Lutealphaseninsuffizienz als unabhängiger Verursacher einer Infertilität nicht bewiesen [335].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E41

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine zyklische Gestagengabe sollte im Spontanzyklus nicht erfolgen.

3.7.2.6 Therapie bei Diabetes mellitus

In den 4-8 Wochen präkonzeptionell sollte eine optimale Diabetes-Einstellung vorhanden sein (Überprüfung z.B. mittels HbA1c). Dabei ist zu beachten, dass Gestagene eine passagere Verschlechterung der Glukose-Toleranz bewirken können, daher ist im Falle einer geplanten Lutealphasen-Unterstützung eine HbA1c-Bestimmung unter Gestagengabe voraus sinnvoll. Diabetikerinnen sollten über das andernfalls potentiell erhöhte Fehlgeburtsrisiko aufgeklärt werden. Im Falle eines DM Typ I sollte über die möglichen genetischen Hintergründe/Ursachenaufgeklärt werden.

3.7.2.7 Therapie bei Schilddrüsen-Dysfunktion

Hypothyreose

Kinderwunschpatientinnen mit moderatem bis schwerem Jodmangel (gemessen an der Jod-Ausscheidung) haben verglichen mit Patientinnen mit adäquater Jodversorgung eine reduzierte Fruchtbarkeit [387]. Deshalb wird Frauen mit Kinderwunsch die zusätzliche Zufuhr von Jodid empfohlen. Die WHO empfiehlt die tägliche Gabe von

250 µg Jodid während der Schwangerschaft und Stillperiode. Frauen im gebärfähigen Alter sollten durchschnittliche 150µg/Tag Jodid aufnehmen [388]. Die American Thyroid Association (ATA) empfiehlt täglich 150 µg Jodid für Frauen mit Kinderwunsch [302].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E42	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen sollten präkonzeptionell mindestens 100-150 µg Jodid täglich substituieren.	

Frauen mit SD-Antikörpern haben ein etwas höheres Fehlgeburtsrisiko als Frauen ohne. Es gibt bislang keine Evidenz, dass eine Thyroxin-Therapie daran etwas ändert. Für Frauen mit SD-Antikörpern und mit einem TSH-Wert von >2,5 mU/l konnte hingegen in einer Meta-Analyse gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt erhöht ist (pooled RR 2,76), wenn Thyroxin eingenommen wurde [389].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E43	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit einem TSH-Wert von $\geq 2,5$ mU/l sollten mit L-Thyroxin substituiert werden, so dass der TSH-Wert < 2,5 mU/l ist.	

Hyperthyreose

SD-Antikörper sind plazentagängig und können auch beim Feten eine Hyperthyreose auslösen. Im Falle einer therapiebedürftigen Hyperthyreose der Mutter während der Schwangerschaft sind die Therapieoptionen (Thyreostatika, Radio-Jodtherapie, Operation) alle mit einer potentiellen Gefährdung oder Beeinträchtigung des Feten verbunden [369]. Daher sollte eine möglichst endgültige Therapie der Hyperthyreose vor einer ART erfolgen. Alternativ kann eine Thyreostatika-Therapie durchgeführt werden, wobei manche Thyreostatika potentiell schädlich für den Embryo/Feten sind. Die Therapie ist abgeschlossen, wenn die Nachsorge-Szintigraphie (nach benignen Erkrankungen 4-6 Monate nach Radio-Jod-Therapie oder OP, nach malignen Erkrankungen 6-9 Monate nach Radio-Jod-Therapie oder OP) ohne pathologischen Befund war. Sicherheitshalber wird empfohlen, nach malignen Erkrankungen weitere 6 Monate zu warten.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E44

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Falle einer Hyperthyreose soll eine definitive Schilddrüsentherapie (OP, Radiojod) vor Therapiebeginn und Schwangerschaftseintritt abgeschlossen sein.

3.8 Immunologische Faktoren

Immunologische Faktoren, welche Einfluss auf den Kinderwunsch nehmen, können in verschiedene Kategorien eingeteilt werden. Neben dem unspezifischen Nachweis von Autoantikörpern kann selten auch eine Autoimmunerkrankung vorliegen. Zu den häufigen Autoimmunerkrankungen, welche im reproduktiven Alter der Frau auftreten, zählen das Antiphospholipid Syndrom (APLS), der systemische Lupus erythematoses (SLE), die Multiple Sklerose (MS), die Colitis ulcerosa und der Morbus Chron, welche ausführlich betrachtet werden. Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse werden gemeinsam mit thyroidalen Dysfunktionen im Kapitel 3.7. aufgeführt. Abschließend wird der Impfstatus der Patientin hinsichtlich einer präkonzeptionellen Beratung erörtert.

3.8.1 Diagnostische Abklärung von unspezifischen Autoimmunantikörpern vor einer ART

Etwa 10% der kinderlosen Paare leiden an einer sog. idiopathischen Infertilität. Bei einem kleinen Teil dieser Patientinnen liegt eine Autoimmunerkrankung vor (z.B. SLE oder APLS). In den letzten 20 Jahren gelang es zudem, bei Patientinnen mit einer idiopathischen Infertilität unspezifische Autoantikörper ohne klinische oder biologische Kriterien für eine spezifische Autoimmunerkrankung nachzuweisen [4]. Sowohl Antiphospholipid Antikörper wie Anti-Cardiolipin IgG (ACL IgG), IgM (ACL IgM), β 2 Glykoprotein IgG (β 2GP IgG), IgM (β 2GP IgM) und Lupus Antikoagulans (LA) als auch anti-nukleäre Antikörper (ANA) treten dabei im Vergleich zur Normalbevölkerung vermehrt auf.

In einer Metaanalyse mit 2053 Frauen unter IVF Behandlung zeigten 34% erhöhte APL AK (ACL oder β 2 GP) ohne dass diese einen Einfluss auf die klinische SSR oder LGR hatten [390]. Antiphospholipid Antikörper erkennen Oberflächenantigene auf dem Syncytiotrophoblasten, was zu einer Dysfunktion mit konsekutiver Plazentationsstörung führt [4]. Chen et al. untersuchten den Antikörperstatus (ACL, β 2GP, ANA, TG und TPO) bei Patientinnen vor einer ersten ART Behandlung (n=1720 Frauen, n=1305 IVF, n=415 ICSI). Dabei zeigte sich eine signifikante negative Assoziation zwischen ACL-IgG und IgM sowie β 2GP IgG und dem Schwangerschaftsverlauf. Eine Behandlung mit niedrig dosiertem Aspirin (ASS, 50

mg) vor der 2. ART führte im behandelten Kollektiv zu einer Verbesserung der LGR [391].

In einem Statement der ARSM wurde 2008 festgestellt, dass es derzeit keine Indikation für die Bestimmung von APL-AK bei Paaren unter IVF Behandlung gibt [392]. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass auch in aktuellen Studien vielfach methodische Fehler (89% kein 2. Nachweis von APL-AK, in 90% kein prospektives Studiendesign, cut-off Werte nicht gemäß den internationalen Leitlinien) sollen zunächst weitere randomisierte Studien abgewartet werden [4, 393].

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Abklärung von (unspezifischen) Autoantikörpern soll nicht erfolgen.	

3.8.2 Diagnostische und therapeutische Aspekte bei Vorliegen von Autoimmunerkrankungen

3.8.2.1 Antiphospholipid Syndrom und Lupus erythematodes

Das Antiphospholipid Syndrom wird anhand der Sapporo Kriterien bzw. der revidierten Sapporo Kriterien definiert und umfasst hämostaseologische, geburtshilfliche und laborchemische Kriterien (**Abbildung 6**) [394, 395]. Die Inzidenz liegt bei etwa 5 neuen Fällen pro 100000 Personen im Jahr und die Prävalenz bei 20-50 Fälle pro 100 000 Personen [396, 397]. Das APLS betrifft vorwiegend junge und mittelalte Patienten, da 85% 15-50 Jahre alt sind. Die Frau:Mann Rate beträgt 1:3,5 für das primäre und 1:7 für das sekundäre mit SLE assoziierte APLS [398, 399].

Klinische Kriterien:

<i>Geburtshilfliche Kriterien:</i>	<i>Hämostasiologische Kriterien:</i>
≥ 3 Spontanaborte < 10 SSW ≥ 1 fetaler Abort >10 SSW bzw. ≥ 1 Frühgeburt < 34 SSW aufgrund von vaskulärer-plazentarer Pathologien	Venöse und/oder arterielle Thromboembolien

Laborchemische Kriterien:

zweimaliger Nachweis der folgenden Antikörper im Abstand von 12 Wochen

Anti-Cardiolipin IgG (ACL IgG), IgM (ACL IgM),

β 2 Glykoprotein IgG (β 2GP IgG) und IgM (β 2GP IgM)

Lupus Antikoagulans (LA)

Abbildung 6: Diagnostische Kriterien für den Nachweis eines Antiphospholipid Syndroms

Antiphospholipid Antikörper werden in der Normalbevölkerung bei etwa 5-15% beobachtet und kommen bei Thrombophilie Patienten in etwa 30% vor. Man unterscheidet das primäre APLS vom sekundären, bei dem noch weitere Autoimmunerkrankungen vorliegen. Am häufigsten werden Anticardiolipin AK detektiert. Wenn alle 3 AK positiv sind (ACL IgG, ACL IgM, β 2GP IgG, β 2GP IgM und LA), liegt ein sog. „triple positives“ APLS vor. Diese Patientinnen haben ein hohes Risiko für thromboembolische oder geburtshilfliche Komplikationen [400-402].

Im Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) werden zusätzlich zu den 3 genannten AK noch arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Antikörper gegen Phosphatidylserin/Prothrombin (aPS/PT) als Risikofaktoren aufgeführt [403]. Wenige APLS Patientinnen entwickeln ein sog. „katastrophales“ APLS, welches lebensbedrohlich und durch ein plötzliches Auftreten von multiplen vaskulären Verschlüssen sowie Multiorganversagen gekennzeichnet ist [399].

Ein „non-criteria“ oder „sero-negatives“ APLS liegt vor, wenn die „klassischen“ Kriterien des APLS (Abbildung 6) nicht erfüllt sind, aber „nicht-klassische“ Antiphospholipid Antikörper (z.B. Anti-Prothrombin) oder milde geburtshilfliche Komplikationen (z.B. 1-2 Frühaborte) vorliegen. Zudem werden bei diesen Patientinnen auch spezifische kutane (Livedo reticularis), renale (Nephropathie), kardiale (Herzklappenerkrankung) und andere Manifestationen (Chorea, Thrombozytopenie, longitudinale Myelitis) beobachtet [404].

Empfohlen wird, die Familienplanung so früh wie möglich mit den APLS/SLE Patientinnen zu besprechen, da bei einigen Patientinnen (insbesondere nach Anwendung von Alkylantien) eine eingeschränkte Ovarreserve vorliegt [405, 406]. Die interdisziplinäre präkonzeptionelle Diagnostik und Beratung sollte die Krankheitsaktivität und Organbeteiligung, aber auch Nebenwirkungen erfassen, die einen Einfluss auf die Schwangerschaft nehmen. Neben einer Untersuchung der Lupus-Antikörper sollte eine erweiterte Labordiagnostik zur Abschätzung der Krankheitsaktivität erfolgen (Tabelle 12,

Tabelle 13).

Im Falle einer erhöhten Krankheitsaktivität sollte von einer Schwangerschaft abgeraten und ggf. nach erfolgreicher Stabilisierung nach ca. 6 Monaten reevaluiert werden.

Tabelle 12: Zu berücksichtigende Parameter für eine präkonzeptionelle Beratung von SLE/APLS Patientinnen [407]

	Krankheitsbedingte Faktoren	Allgemeine Risikofaktoren
Krankengeschichte /klinische Untersuchung	SLE Aktivität/Schübe (in den letzten 6-12 Monaten oder bei Konzeption) Lupusnephritis (anamnestisch oder aktiv) Organversagen im Endstadium und assoziierte Komorbiditäten (z.B.Hypertonie) Frühere negative Schwangerschaftsausgänge Frühere thromboembolische Komplikationen	Alter der Mutter Adipositas Diabetes mellitus Hypertonie Schilddrüsendysfunktionen Nikotin-und Alkoholkonsum Impfungen (bei negativer Serologie mögliche Impfungen vor einer Schwangerschaft abwägen (i.e., Röteln)
Laborparameter	Blutbild, Serum Kreatinin, Harnstatus, Serum C3/C4, anti-dsDNA Titer aPL Profil (Lupus Antikoagulanz, Anticardiolipin Antikörper, Anti-β2-GPI Antikörper) Anti-SS-A(Ro)/La(SSB) Antikörper	

Tabelle 13: Risikostratifizierung bei SLE und Kinderwunsch: [408]

Situationen in denen Schwangerschaften ein inakzeptables maternales Risiko darstellen

Gegen eine Schwangerschaft beraten	Schwere Niereninsuffizienz Schwere pulmonal-arterielle Hypertonie Schwere restriktive Lungenerkrankung Frühere schwere Präeklampsie/HELLP-Syndrom trotz LDA und Heparin
Schwangerschaft aufschieben	Schwerer SLE- Schub in den letzten 6 Monaten Bedarf von ≥ 10 mg Prednisolon Komplexe Immunsuppression (z.B. Rituximab) Unkontrollierte Hypertonie Aktive Lupus Nephritis Apoplex in den letzten 6 Monaten

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E46

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei APLS/SLE soll eine präkonzeptionelle interdisziplinäre Betreuung mit Bestimmung des Antikörperstatus, der Krankheitsaktivität, der Komorbiditäten sowie des aktuellen Behandlungsschemas erfolgen. Die Dosis von NMH und LDA soll festgelegt und additive therapeutische Maßnahmen in Hochrisikokollektiven (triple positiv) überprüft werden.

Die hier zusammengefassten Empfehlungen bezüglich der Therapie von Patientinnen mit SLE bzw. APLS beziehen sich auf die der EULAR Kriterien [407].

Grundsätzlich besteht bei Patientinnen mit einem APLS bzw. SLE ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie (Früh-) Abort, Plazentainsuffizienz, SGA-Kindern und Totgeburten. Frauen mit SLE haben zudem ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie bzw. Eklampsie und das hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count (HELLP) Syndrom. Einige Studien deuten darauf hin, dass eine sog. „triple positives“ APLS mit einem besonders hohen Risiko für Schwangerschaftskomplikationen assoziiert ist [409]. Eine Risikostratifizierung umfasst die Krankheitsaktivität, das Autoantikörper Profil (triple positiv), vorhergehende vaskuläre und geburtshilfliche Morbiditäten, Hypertonus und das aktuelle Therapieregime (Tabelle 12,

Tabelle 13). Eine Schwangerschaft sollte erst nach einer stabilen/inaktiven Krankheitsperiode von 6 Monaten angestrebt werden, da im Falle eines aktiven SLE zum Zeitpunkt der Konzeption die Wahrscheinlichkeit für Schwangerschaftskomplikationen erhöht ist [410, 411].

Anhand von wenigen Beobachtungsstudien konnte bislang die Sicherheit und Effektivität einer ART bei SLE Patientinnen nachgewiesen werden [412-415]. Insbesondere die SSR nach IVF ist mit bis zu 30 % vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung. Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, dass unter ART ein erhöhtes Risiko für Schübe bei SLE gibt (8-31%) insbesondere bei Überstimulationssyndrom oder Vorliegen prothrombotischer Risikofaktoren [415, 416]. Anhand des individuellen Risikoprofils (inaktiver/aktiver Krankheitsverlauf, Höhe der APL AK, bisherige Thromboembolien) kann während der ART Behandlung eine prophylaktische Therapie mit NMH und ASS begonnen werden. Dabei sollte die Dosis so gewählt werden, wie sie auch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft fortgesetzt wird. LDA sollte 3 Tage vor der Follikelpunktion gestoppt und ein Tag postoperativ wieder begonnen werden. NMH sollte 12h vor Punktion abgesetzt und am Abend nach dem Eingriff wieder begonnen werden (Ausnahme: Blutungen bei Punktion) [407]. Ein Überstimulationssyndrom sollte mit Hilfe von milden Stimulationen vermieden werden.

Gemäß des ACOG sollte bei Frauen mit APLS eine prophylaktische Gabe von NMH und LDA in der Schwangerschaft bedacht werden [417]. Aktuelle Empfehlungen sind umfänglicher und raten bei Patientinnen mit einem APLS bereits präkonzeptionell zur Gabe von LDA (75-100 mg täglich) und ab positivem Schwangerschaftstest zusätzlich zu NMH. Dabei sollte eine prophylaktische Dosierung 20-40 mg Enoxaparin oder ein vergleichbares NMH umfassen und Pat. mit hohem Risiko (z.B. bei Umstellung von Warfarin) 1mg/kg KG 2xtäglich (oder 1,5mg/kg KG einmal täglich) erhalten. Die Bestimmung von Anti-Xa Spiegeln kann bei der Dosisfindung hilfreich sein [408].

Bei Antikörperpersistenz kommen auch Behandlungsschemas mit Hydrochloroquin (6mg/kg KG/Tag) oder Prednisolon zum Einsatz, insbesondere wenn die konventionelle Behandlung scheitert, was bei etwa 20-30% der schwangeren Frauen der Fall ist [409].

Cyclophosphamid, MMF und MTX sind teratogen und müssen vor einer Konzeption abgesetzt werden, sichere Therapieschemas beinhalten Chloroquin, Azathioprin, Cyclosporin, Tacrolimus und i.v.Immunglobuline [408].

Bei Frauen mit Vorliegen der geburtshilflichen und laborchemischen Kriterien des APLS (ohne Thromboembolie in der Anamnese) wird unabhängig vom Kinderwunsch aufgrund einer jährlichen Thrombooserate von 3-7% eine Langzeitbehandlung mit Aspirin angeraten [418, 419].

3.8.2.2 Weitere Immunologische Erkrankungen

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) betrifft ca. 1% aller Erwachsenen und kommt häufiger bei Frauen vor [420]. Bei vielen Frauen mit RA verbessern sich die Krankheitssymptome mit Eintreten einer Schwangerschaft. Hinsichtlich des AMH wurden unterschiedliche Ergebnisse berichtet. So konnte eine Studie an 72 Patientinnen mit RA im Vergleich zu gesunden Kontrollen ähnliche AMH-Werte zeigen [421]. Eine weitere Studie mit 33 RA-Patientinnen berichtet jedoch von verringerten AMH-Werten nach Alters-Adjustierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen [422]. Studien zu einer ART und RA liegen nicht vor. Insgesamt muss für die Planung und den Verlauf der Schwangerschaft in enger Zusammenarbeit mit dem Rheumatologen auf eine Therapie mit möglichst geringer Auswirkung auf den Feten bei ausreichender antirheumatischer Wirksamkeit geachtet werden. Glucocorticoide sollten in der niedrigst möglichen Dosierung verwendet werden, NSAID und TNF-alpha-Inhibitoren können während der Konzeptionsperiode und bis zur 32. SSW angewandt werden, TNF-alpha-Inhibitoren bei strenger Indikationsstellung auch bis zum Ende der Schwangerschaft [423, 424].

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Patientinnen mit einer unter Therapie befindlichen chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) haben im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung keine eingeschränkte Fertilität [425, 426]. Eine aktive Entzündung bei Patientinnen mit M. Crohn und Colitis ulcerosa kann sich auf die Tuben auswirken und somit zu einer Infertilität führen [427, 428]. Eine dänische Kohortenstudie zeigte, dass Patientinnen mit Colitis ulcerosa, die sich einer ART unterzogen im Vergleich zu nicht an Colitis-erkrankten Patientinnen unter ART geringere SSR aufwiesen (OR 0.73 95% CI, 0.58-0.92). Dies galt auch für M. Crohn-Patientinnen, welche sich einer Operation unterzogen hatten und einer ART unterzogen (OR 0.51, 95% CI 0.29-0.91) [429]. Da Frauen mit einer aktiven CED zum Konzeptionszeitpunkt eine erhöhte Frühgeburtenrate sowie erhöhte Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft haben, sollte eine ART zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem sich die Krankheit in Remission befindet [430].

Multiple Sklerose

Die Fertilität von Männern und Frauen mit Multipler Sklerose ist grundsätzlich nicht eingeschränkt [431]. Die Schwangerschaftsverläufe von Frauen mit MS und gesunden Frauen sind ähnlich. Einschränkungen für die Geburt sollten sich durch die MS nicht ergeben. Einige Studien zeigen, dass durch reproduktionsmedizinische Behandlungen MS Schübe ausgelöst werden können [432-434]. Diesbezüglich sollte eine Aufklärung erfolgen, jedoch lässt sich hiervon kein generelles Abraten von einer ART ableiten. Die Daten zeigen ebenfalls, dass nicht ein bestimmtes Stimulationsschema für die Schübe verantwortlich gemacht werden kann und auch das Zeitintervall zwischen den

Stimulationen keinen Einfluss nimmt. Das bedeutet, dass die Indikation für eine ART primär von reproduktionsmedizinischen Erwägungen abhängig gemacht werden sollte.

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E47	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Betreuung von Patientinnen mit rheumatoider Arthritis, chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, Multipler Sklerose und weiteren (auto-) immunologischen Erkrankungen soll bereits präkonzeptionell in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit erfolgen.	

3.8.3 Präkonzeptionelle Abklärung des Impfstatus

Ein umfassender Impfschutz in der Schwangerschaft beugt potentiell gefährliche Krankheiten, vertikale Übertragung auf den Fetus und intrauterine Infektionen vor und bietet dem Neugeborenen eine passive Immunität gegen neonatale Infektionen [435-437]. Lebendimpfstoffe wie Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, bergen aber nur ein theoretisches Risiko in sich und wären bei versehentlicher Anwendung in der Schwangerschaft oder bei Schwangerschaftseintritt kurz nach einer Impfung kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch [438]. Totimpfstoffe wie z.B. gegen Diphtherie, Tetanus, Influenza, Hepatitis A und B sowie Pertussis können vor und während einer Schwangerschaft angewendet werden.

Bereits präkonzeptionell sollte ein ausreichender Impfschutz gewährleistet sein und im ersten Trimenon nur dringend notwendige Impfungen durchgeführt werden, da in dieser Schwangerschaftsphase häufiger Spontanaborte auftreten können, welche dann von der Patientin ggf. mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden [439]. Anhand des WHO Dokuments „Internationale Bescheinigungen über Impfungen und Impfbuch“ kann der aktuelle Impfstatus der Patientin überprüft werden. Für Patientinnen, welche über kein Impfbuch verfügen, sollte ein neues ausgestellt und die bereits durchgeführten Grundimmunisierungen eingetragen bzw. ergänzt werden. Der Lebenspartner sollte bei Kinderwunsch ebenso über einen ausreichenden Impfschutz verfügen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E48

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Der Impfstatus der Patientin sollte anhand des Impfbuches überprüft werden, gegebenenfalls sollte ein Impfbuch angelegt werden.

Tabelle 14: Gemäß der Ständigen Impfkommission (STIKO) und der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) werden folgende Impfungen vor bzw. ggf. in der Schwangerschaft empfohlen.

	in SS kontraindiziert (nach erfolgter Impfung sollte für 4 Wochen keine Schwangerschaft eintreten)	in Schwangerschaft möglich	bei Risikopersonen
Masern-Mumps- Röteln (MMR)	+ (zweimalige Impfung)		
Varizellen	+		
Influenza		+ Ab 2. Trimenon (bei erhöhtem Risiko ab 1. Trimenon)	
Tetanus- Diphtherie- Pertussis, Poliomyelitis		+	
Pneumokokken			+
Hepatitis A		+	+
Hepatitis B		+	+
Meningokokken	+		+

Im Idealfall sollten alle Impfungen vor einer Schwangerschaft erfolgen.

Masern-Mumps-Röteln (MMR)

Frauen im reproduktiven Alter sollten über zwei Rötelnimpfungen verfügen. Bei nur einer dokumentierten Impfung sollte noch einmal eine MMR-Impfung (Lebendimpfstoff) verabreicht werden. Ist keine Impfung dokumentiert, sollten zwei MMR-Impfungen im Abstand von 4 Wochen gegeben werden.

Varizellen

Frauen im reproduktiven Alter sollten gemäß ESA-Richtlinie auf Varizellen-Antikörper untersucht werden [440]. Frauen mit Kinderwunsch ohne Immunstatus (seronegativ) sollten zwei Varizellen-Impfungen (Lebendimpfstoff) im Mindestabstand von 4 Wochen erhalten [441]. Frauen mit nur einer Impfung sollten unabhängig vom Varizellen-IgG noch eine Dosis des Varizellen-Impfstoffs erhalten (siehe S2k Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ AWMF Registernummer 093 – 001) [442].

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E49

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Röteln- und Varizellen-Immunität soll abgeklärt und ggf. eine Impfung empfohlen werden.

Influenza

Influenza ist eine hoch infektiöse Erkrankung der Atemwege, die vor allem bei Schwangeren sowie Neugeborenen ein Gesundheitsrisiko darstellt [443, 444]. Daher sollte bereits präkonzeptionell eine Impfung erfolgen bzw. sollten alle ungeimpften Schwangere ab dem 2. Trimenon eine Impfung mit dem aktuell empfohlenen Impfstoff erhalten [441].

Tetanus-Diphtherie-Pertussis-Poliomyelitis

Bei ungeimpften Erwachsenen bzw. Erwachsenen mit unklarem Impfstatus sollten Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis durchgeführt werden [441] [11].

Darüber hinaus gehende Impfungen mit Totimpfstoff wie z.B. gegen Pneumokokken, Hepatitis A/B und Meningokokken sollten in Abhängigkeit des Vorliegens einer Grunderkrankung bzw. Risikokonstellation oder geplanten Auslandsaufenthalten erfolgen [445] [12] [8].

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E50

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über einen Tetanus-Diphtherie-Pertussis Impfschutz verfügen, d.h. alle 10 Jahre eine Tdap-Impfung erhalten.

3.9 Besondere Aspekte bei anamnestisch onkologischer Erkrankung im Kindes- Jugend- und Erwachsenenalter

Nach aktuellen Schätzungen gibt es weltweit mehrere Millionen ehemals an Krebs Erkrankte unter 40 Jahren, so wird allein für die USA die Zahl auf über 640.000 Personen geschätzt [446]. Es wird davon ausgegangen, dass 20-30% aller Malignome bei Frauen vor dem 45. Lebensjahr eintreten [447]. Während die Überlebensrate ganz im Allgemeinen von Malignomart und Tumorstadium abhängt, ist davon auszugehen, dass durch sich verbessernde lokale und systemische Therapieoptionen die Überlebensraten weiter ansteigen werden.

Dies gilt insbesondere für im Kinder-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter an Krebs erkrankte [446, 448], eine Kohorte also, deren Familienplanung potentiell noch nicht abgeschlossen ist.

Es sind jedoch eben diese potentiell lebensrettenden Therapien – Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie – die die Fertilität dauerhaft beeinträchtigen können. Das Ausmaß der möglichen Organ-Beeinträchtigung und damit auch das Risiko für eine mögliche Infertilität hängt sowohl vom Primarius als auch der Art, Kumulativdosis und Kombination cytotoxischer Behandlungen ab [449].

Es ist daher internationaler Konsens, dass Krebspatienten auch über das Risiko einer Infertilität durch therapiebedingte Nebenwirkungen sowie Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion vor Beginn der onkologischen Therapie aufgeklärt werden sollen [450, 451]. Hierdurch soll den Krebspatienten die Möglichkeit eröffnet werden, nach überstandener maligner Erkrankung einen Kinderwunsch zu realisieren. Die verschiedenen Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion sind dabei nicht Thema dieser Leitlinie. Hier wird auf die AWMF-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ (Registernummer 015-082) verwiesen.

Da im Z.n. einer onkologischen Erkrankung insbesondere auch ungeklärte Fragen in Hinblick auf die zukünftige Fertilität bei anamnestisch an Krebs Erkrankten die Lebensqualität signifikant beeinträchtigen können [452], ist eine fachkundige und ggf. interdisziplinäre Beratung zu fordern. Hierzu sollten bei Bedarf auch Experten benachbarter Fachdisziplinen (z.B. Onkologen, Strahlentherapeuten, Humangenetiker, etc.) – idealerweise vor Eintritt einer Schwangerschaft - herangezogen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E51

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Patienten mit anamnestischer onkologischer Erkrankung und Kinderwunsch soll eine interdisziplinäre Beratung erfolgen.

Sofern nach behandelter maligner Erkrankung ein Kinderwunsch besteht, sind dabei prinzipiell vier Fragen zu beachten:

- Wie ist die generelle Prognose der malignen Erkrankung?
- Wie beeinflusst eine ovarielle Stimulation und eine hierdurch angestrebte Schwangerschaft den Verlauf der malignen Erkrankung? Diese Frage stellt sich insbesondere für östrogenabhängige Malignome, wie z.B. Mamma- und Endometriumkarzinome.
- Welche Folgen (Risiken) hat die durchgemachte maligne Erkrankung für die angestrebte Schwangerschaft, z.B. aufgrund von therapiebedingten Nebenwirkungen?
- Ist eine Spontankonzeption möglich, oder sind reproduktionsmedizinische Maßnahmen notwendig?

3.9.1 Bedeutung einer Schwangerschaft für die maligne Grunderkrankung

Auch wenn Fallberichte über nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen eingetretene und ausgetragene Schwangerschaften bei Frauen mit metastasierter Grunderkrankung und laufender Therapie vorliegen [453], so ist gerade bei distant metastasierten Malignomen eine Berücksichtigung der individuellen Konstellation besonders bedeutsam. Insbesondere, wenn eine Schwangerschaft durch reproduktionsmedizinische Maßnahmen herbeigeführt werden soll, sind Fragen nach dem Allgemeinzustand der Patientin, ihrer Lebenserwartung und der ggf. vorhandenen Notwendigkeit des Abbruchs einer laufenden antineoplastischen Erhaltungstherapie (z.B. wegen Teratogenität) im Vorfeld zu beantworten. In der Regel dürfte daher bei einer distant metastasierten Erkrankung die Indikation für reproduktionsmedizinische Maßnahmen, wenn überhaupt, nur sehr zurückhaltend gestellt werden. Insbesondere in einem palliativen Setting müssen auch die Risiken des Auftretens plazentarer sowie kindlicher Metastasen (Übersicht bei [447, 454]) berücksichtigt werden.

Der Allgemeinzustand der Patientin, die Lebenserwartung, die ggf. vorhandene Notwendigkeit der Umstellung einer Erhaltungstherapie sowie die mögliche Beeinflussung der Prognose der Grunderkrankung sollen durch eine ovarielle Stimulation und ggf. Schwangerschaft in die Überlegungen ebenso einbezogen werden

wie Stellungnahmen benachbarter Falldisziplinen zu spezifischen onkologischen Erkrankungsformen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E52	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit distant metastasierter onkologischer Erkrankung und Kinderwunsch soll eine reproduktionsmedizinische Behandlung nur auf Basis einer interdisziplinären Einzelfallentscheidung erfolgen.	

Bei nicht metastasierten Malignomen stellt sich die Frage, inwieweit durch eine Schwangerschaft das Rezidivrisiko erhöht wird. Es liegen Hinweise vor, dass sich eine Schwangerschaft prognostisch ungünstig auf den Krankheitsverlauf von Gliomen auswirkt [455]. Ebenso wurden beispielsweise auf Weichgewebssarkomen FSH- [456] und auf Melanomen Östrogen- sowie Progesteron-Rezeptoren [457] detektiert, deren Bedeutung in Bezug auf eine Kinderwunschbehandlung aktuell noch ungeklärt ist. Es liegen Metaanalysen vor, die ein erhöhtes Risiko für eine de novo Entstehung von Karzinomen von Colon, Cervix und Schilddrüse nach einer ovariellen Stimulationsbehandlung verneinen, während die Datenlage für das Auftreten von Melanomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) eine erhöhte Inzidenz nach Kinderwunschbehandlung zumindest partiell nicht auszuschließen vermag (ASRM 2016 [458]).

Die Datenlage ist in Hinblick auf das Rezidivrisiko unter einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme nach anamnestisch spezifischem Malignom (wie NHL und Melanom) nicht als ausreichend zu betrachten.

Auch für anamnestische Ovarialtumoren (Malignom, Borderline) liegen keine als ausreichend zu betrachtenden Daten vor: So ist das allgemeine Rezidivrisiko nach organerhaltend therapierten (z.B. einseitig adnexektomierten), frühen Stadien von Ovarialmalignomen - unabhängig von einer Schwangerschaft – in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp als erhöht anzusehen [459]. Es liegen zwar retrospektive Fallsammlungen über Stimulationsbehandlungen nach ovariellen Borderline-Tumoren vor [460], dennoch kann ein solches Vorgehen aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht als sicher eingestuft werden [461, 462].

Nach rein medikamentös (Gestagenen) behandelten, frühen Endometriumkarzinomen, [463] mit histologisch nachgewiesener Remission könnte ein rascher Schwangerschaftseintritt zur Erfüllung des Kinderwunsches hingegen ratsam sein [464], da er das Rezidivrisiko zu senken scheint [465]. Auch hier ist allerdings die Datenlage eher gering.

Nach Hormonrezeptor-positivem (HR+), frühem Mammakarzinom wird in der Regel eine anti-endokrine Therapie über mehrere Jahre durchgeführt, welche der Erfüllung eines Kinderwunsches entgegenstehen kann. Vor Beginn einer Kinderwunschbehandlung bei Frauen mit anamnestischem (HR+) Mammakarzinom sollte daher eine enge Absprache zwischen behandelndem Gynäko-Onkologen und den Reproduktionsmedizinern –über die Mindestdauer der adjuvanten endokrinen Therapie und auch über die Art der Stimulationsbehandlung (u.U. Gabe von Aromatase-Inhibitoren)– erfolgen.

Als weiterer Aspekt sollte das Risiko der ovariellen Metastasierung beachtet werden, sofern prätherapeutisch kryokonserviertes Ovargewebe nach Abschluss der onkologischen Behandlung transplantiert werden soll. Je nach zugrunde liegendem Tumortyp variiert dieses Risiko erheblich (**Tabelle 15**), so dass für einige Tumorentitäten wie Leukämien eine Transplantation zum jetzigen Zeitpunkt nicht als sicher gelten kann [466]. Für Einzelheiten sei auf die AWMF-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ Registernummer 015-082 [467] verwiesen.

Hohes Risiko	Moderates Risiko	Geringes Risiko
Leukämie Neuroblastom Burkitt Lymphom Ovarialtumore	Mammakarzinom Stadium IV Infiltration lobulärer Subtypen Colonkarzinom Endometriumkarzinom Magenkarzinom Adenokarzinom der Zervix Non-Hodgkin Lymphom Ewing Sarkom	Mammakarzinom Stadium I-III Infiltration duktaler Subtypen Plattenepithelkarzinom der Zervix Hodgkin-Lymphom Osteosarkom Extragenitales Rhabdomyosarkom Wilms Tumor

Tabelle 15: Risiko einer ovariellen Metastasierung abhängig von der primären Tumorentität (modifiziert [467])

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E53	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Bei Patienten mit anamnestischer onkologischer Erkrankung und nun vorgesehener Transplantation von kryokonserviertem Ovargewebe soll eine histologische Untersuchung eines Teil des Gewebes zum Ausschluss ovarieller Metastasen erfolgt sein. Zudem sollen die Patientinnen vor einer Transplantation über das Risiko einer möglichen Metastasen-Übertragung und damit Rezidivinduktion sowie die diesbezüglich begrenzte Datenlage ausführlich aufgeklärt werden.</p>	

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E54

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine autologe Ovar-Transplantation sollte nur bei bestehendem Kinderwunsch erfolgen. Vor der Transplantation soll auch die andrologische Abklärung des Partners erfolgen. Im Rahmen der Transplantation soll die Eileiterdurchgängigkeit überprüft werden. Die Transplantation soll nach Möglichkeit auf der Seite eines durchgängigen Eileiters erfolgen.

Da die Aktivitätsspanne des transplantierten Gewebes begrenzt ist, sollte eine Transplantation derzeit nur bei bestehendem Kinderwunsch erfolgen. Die Patientin sollte an ein reproduktionsmedizinisches Zentrum angebunden werden. Bereits bei Entschluss zur Transplantation sollte die andrologische Abklärung der Fertilität erfolgen.

Im Rahmen der Transplantation des ovariellen Kortex sollte eine Überprüfung der Eileiterdurchgängigkeit erfolgen, diese sollte mittels einer Kochsalzlösung durchgeführt werden. Über 80% der in FertiPROTEKT Netzwerk e.V. registrierten Schwangerschaften nach Transplantation entstehen ohne Einsatz einer künstlichen Befruchtung. Die Transplantation sollte daher auf Seite eines durchgängigen Eileiters erfolgen.

Nach Transplantation des kryokonservierten Ovargewebes kommt es meist innerhalb der ersten 2-4 Monate zu hormonellen Aktivitätszeichen. Um unnötige Belastungen der Patientin zu vermeiden, sollte das folgende Vorgehen angewendet werden: Die Patientin soll sich in den ersten 4 Monaten melden, wenn die Periodenblutung eintritt. Dann sollte eine Hormonbestimmung (E2, LH, FSH, ggf. Progesteron, ggf. AMH) erfolgen. Ist nach 4 Monaten keine Blutung eingetreten, sollte sich die Patientin in einem reproduktionsmedizinischen Zentrum zu Untersuchung (s.o.) vorstellen. Ist bei dieser Untersuchung eine Hormonaktivität erkennbar, kann weitere zwei Monate abgewartet werden, ob es zum Eintritt einer Periodenblutung kommt. Wenn nach 8 Monaten keine Aktivität erkennbar ist, sollte die Transplantation von noch vorhandenem Ovarialgewebe erwogen werden [468].

3.9.2 Bedeutung einer malignen Grunderkrankung für eine mögliche Schwangerschaft

In Hinblick auf das innere weibliche Genitale können durch eine vorherige Krebsbehandlung sowohl die Funktionalität der Ovarien als auch des Uterus eingeschränkt sein [469]. Dabei wird einer pelvinen Bestrahlung –da sie sowohl den Uterus als auch die Ovarien zu schädigen vermag– ein höheres Schadenspotential zugeschrieben als einer „nur“ die Gonaden potentiell schädigenden Chemotherapie [469]. Eine reine Fokussierung auf genitale Nebenwirkungen einer onkologischen

Behandlung verbietet sich dabei jedoch, da therapiespezifische Funktionseinbußen anderer Organe -z.B. Cardiotoxizität bei Anthracyclinen, Bleomycin-bedingte pulmonale Einschränkungen, renale Kompromittierung sowie das Auftreten von Zweitmalignomen- nach erfolgter onkologischer Behandlung zu beachten sind. Auch können endokrine Nebenwirkungen der Krebstherapie – wie Mangel an Wachstumshormon, primärer oder zentraler Hypothyreodismus, Nebenniereninsuffizienz, Hyperprolaktinämie, Insulinresistenz mit Induktion eines metabolischen Syndroms u. ä. [297, 470] eine beabsichtigte Schwangerschaft negativ beeinflussen. Während retrospektive Studien bei Frauen mit anamnestischem Mammakarzinom im Vergleich zu Gleichaltrigen keine erhöhte Raten an Schwangerschaftskomplikationen feststellen konnten [471], scheint insbesondere eine anamnestische Bestrahlung des kleinen Beckens das Risiko für Fehlgeburten, vorzeitige Wehen und eine fetale Wachstumsrestriktion zu erhöhen [449].

Die Rate an genetischen Erkrankungen des Nachwuchses sowie an Fehlbildungen scheint nach anamnestischen Malignom niedrig zu sein –mit möglichen Ausnahmen in Bezug auf das Auftreten von Inguinalhernien bei Kindern von ehemals an ZNS-Tumoren erkrankten Frauen [472] sowie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten [473], für die im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Inzidenzen diskutiert werden. Das Risiko einer Krebserkrankung bei den Nachkommen erscheint niedrig zu sein [449], mit Ausnahme bei Nachkommen von denjenigen Frauen, die an einer hereditären Krebserkrankung leiden. Da Frauen mit anamnestischen Malignomen sich häufig (>70%) über das Risiko von Krebserkrankungen bei zukünftigen Kindern sorgen [473], sollten spezifische Beratungsangebote in Erwägung gezogen werden. Hierzu muss gemäß nationaler gesetzlicher Regelungen auf qualifizierte Ärzte oder Humangenetiker zurückgegriffen werden. Bei Patientinnen mit anamnestischer onkologischer Erkrankung und eingetretener Schwangerschaft sollen weiterführende, interdisziplinäre Beratungs- und Behandlungsoptionen sowie eine intensivierete Überwachung der Schwangerschaft niedrigschwellig angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E55

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Patienten mit Hinweis auf eine erbliche Krebsdisposition soll eine genetische Beratung angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E56

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Patientinnen mit anamnestischer onkologischer Erkrankung sollen krankheitsspezifische Schwangerschaftsrisiken im Vorfeld besprochen werden.

3.9.3 Notwendigkeit reproduktionsmedizinischer Maßnahmen zum Eintritt einer Schwangerschaft bei anamnestischer Krebserkrankung

Frauen mit onkologischen Erkrankungen in der Eigenanamnese weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung erniedrigte SSR und Geburtenraten auf [474].

Die Notwendigkeit für das Zurückgreifen unterstützender reproduktionsmedizinischer Maßnahmen zum Eintritt einer Schwangerschaft ist dabei vom Alter beim Auftreten des Krebses abhängig: Sie ist im Vergleich zu Kindern bei erstmalig als Jugendlichen oder jungen Erwachsenen diagnostizierten Patientinnen höher [475].

So weisen zwar bis zu 70% aller mit einer neoadjuvanten anthracyclin- oder taxanbasierten Chemotherapie behandelten Mamma-Carcinom Patientinnen im Frühstadium unter 45 Jahren innerhalb von 2 Jahren wieder prämenopausale Werte für Estradiol und FSH auf, der posttherapeutische Verlauf des AMH-Wertes weist jedoch nur in weniger als einem Drittel der Patientinnen eine konstante Fertilitätsreserve auf [476].

Daher sollte für ratsuchende Paare mit Kinderwunsch ein individualisiertes Therapiekonzept auf Grundlage der Stabilität der onkologischen Grunderkrankung, in Abhängigkeit von der Dauer der ungewollten Kinderlosigkeit, den Markern der ovariellen Reserve sowie den sonstigen endokrinen, tubaren und andrologischen Befunden erstellt werden.

3.10 Hämostaseologische Faktoren

Nicht nur die Schwangerschaft [477], sondern bereits auch eine ovarielle Stimulation [478] im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung geht mit einer Aktivierung des weiblichen Gerinnungssystems einher. Die dabei eintretenden Veränderungen von gesteigerter Gerinnung und reduzierter Fibrinolyse sind prinzipiell mit einer Schwangerschaft vergleichbar [479-481] und gehen mit einem erhöhten Thromboserisiko einher. Die Rate an thrombembolischen Ereignissen (VTE) während einer Kinderwunschbehandlung wird mit 0,1-0,3 % pro IVF/ICSI-Zyklus angegeben [482, 483], wobei als Besonderheit eine erhöhte Rate an eigentlich sehr selten eintretenden VTE der oberen Extremität in 0,08–0,11 % der IVF/ICSI Zyklen festzustellen ist [484]. Bemerkenswerterweise treten fast alle VTE (98%) nach der Ovulationsinduktion auf [484].

Auch weisen nach einer Kinderwunschbehandlung (IVF/ICSI) eingetretene Schwangerschaften eine höhere Prävalenz an Thrombosen auf im Vergleich zu spontan konzipierte Graviditäten [485, 486]. Ein OHSS geht dabei mit einer zusätzlich verstärkten Gerinnungsaktivierung einher [487], wodurch das VTE-Risiko nochmals erhöht wird [485]: So treten mehr als 80% aller berichteten VTE nach ART im Zusammenhang mit einem OHSS auf [416], das Risiko für das Auftreten einer Thrombose steigt bei schwerem OHSS auf über 4% an [488]. Ein erhöhtes VTE-Risiko scheint beim Transfer kryokonservierter Embryonen nicht vorzuliegen [489]. Dieser Konstellation gilt es in Aufklärungsgesprächen vor einer Kinderwunschbehandlung Rechnung zu tragen.

Da die Datenlage in Bezug auf das Management von Hämophilien, Thrombocytopathien und -penien im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung sehr gering ist, wird in diesem Kapitel ausschließlich das Thema „Thrombophilie“ – also das Vorhandensein einer angeborenen oder erworbenen Hyperkoagulation – beleuchtet. Für das Management von Frauen mit vorbekannten Hämophilien, Thrombocytopathien und Thrombocytopenien erscheint eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Hämostaseologen von besonders hoher Bedeutung.

Prinzipiell ergeben sich in Bezug auf die Abklärung hämostaseologischer Faktoren zwei mögliche Indikationen: Vermeidung von Komplikationen sowie Erhöhung der LGR. Zudem erscheint in Bezug auf die Vermeidung von Komplikationen bei der Patientin von Bedeutung, ob bei ihr eine positive Eigen- oder Familienanamnese für VTE vorliegt oder nicht.

3.10.1 Diagnostik

Der Einfluss von prokoagulatorischen spezifischen SNPs (single nucleotide Polymorphismen) wurde bei 1717 Frauen auf das Outcome eines ersten IVF-Zyklus untersucht: Hierbei ergaben sich beim Vorliegen von SNPs in den Genen für Faktor V (Leiden und H1299R), Prothrombin (G20210A), Faktor XIII (V34L), β -Fibrinogen (-455G \rightarrow A), Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (4G/5G), humanes Thrombocytan-Antigen-1 (a/b9L33P) und der Methylentetrahydrofolate-Reduktase (C677T und A1298C) keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Parameter „positiver Schwangerschaftstest“, „klinische SSR“, „Implantationsrate“, sowie „LGR“- bzw. „Abortrate“ [490]. Zu ähnlichen Erkenntnissen kommt eine israelische Arbeitsgruppe, die 594 IVF-Patientinnen einem Thrombophilie-Screening unterzog [491].

In der Literatur wird unisono keine Indikation für ein Screening auf hereditäre Thrombophilien bei Frauen vor einer ART gesehen [488, 490-495] [496]. Auch im Hinblick auf das Auftreten eines OHSS wird ein prognostisches Thrombophilie-Screening wegen fehlender Relevanz als nicht sinnvoll angesehen [497].

Die nationale S3-Leitlinie (Registernummer 003-001) [498] zur Prophylaxe der VTE geht auf das Thema Kinderwunsch-Behandlung im Gegensatz zur amerikanischen Leitlinie [499] nicht ein.

Daten für eine Thrombophilie-Abklärung bei Frauen mit positiver Eigen- oder Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse liegen nur auf niedrigem Evidenzniveau vor. Experten [488] empfehlen ein differenziertes therapeutisches Vorgehen: bei anamnestisch unklarer oder Östrogen-assoziiertes (während einer Schwangerschaft oder unter Einnahme hormoneller Kontrazeptiva) Thrombose, einer mit einem hochgradigem VTE-Risiko einhergehenden Thrombophilie (z.B. homozygote Faktor V Leiden oder Prothrombin G20210A Mutation, Antithrombin-Mangel) sowie einer hochauffälligen Familienanamnese – in Abgrenzung beispielsweise zu einer anamnestischen VTE bei transientem Risikofaktor (z.B. Immobilisation nach Fraktur) sollte einer Antikoagulation erwogen werden.

Da zur Einschätzung des Thromboserisikos somit idealerweise Informationen über die Art einer möglichen Thrombophilie vorliegen sollten, kann in diesen Fällen eine Abklärung der sich einer Kinderwunschbehandlung unterziehenden Patientin gerechtfertigt sein. Klassischerweise beinhaltet eine Abklärung auf hereditäre Thrombophilien dabei zusätzlich zu den molekulargenetischen Untersuchungen des Faktor V (Ausschluss der „Leiden“ Mutation) sowie des Prothrombin-Gens (Ausschluss G20210A Mutation) die Bestimmungen der Aktivitäten von Protein C und S sowie von Antithrombin [500]. Auf die Bedeutung erworbener Thrombophilien wird in Kapitel 3.10 eingegangen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E57

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei asymptomatischen Patientinnen soll kein Screening auf Thrombophilien erfolgen. Bei Patientinnen mit positiver Eigen- oder Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse sollte eine Thrombophilie-Abklärung zur Einschätzung des individuellen Thrombose-Risikos erfolgen.

3.10.2 Therapie

Antikoagulation zur Thrombose-Prophylaxe

Die Leitlinie des American College of Chest Physicians (ACCP) spricht sich gegen die routinemäßige Anwendung einer Thrombose-Prophylaxe bei (asymptomatischen) Frauen während einer Kinderwunschbehandlung aus [499].

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E58

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei asymptomatischen Frauen soll keine routinemäßige Antikoagulation im Rahmen einer ART-Behandlung zur Prävention einer Thrombose erfolgen. Bei positiver Eigen- oder Familienanamnese für Thrombophilien bzw. thrombembolischen Erkrankungen soll ein risikoadaptiertes Management erfolgen.

Ein mögliches Vorgehen im Rahmen einer ovariellen Stimulationsbehandlung bei Thrombophilie-Nachweis gibt die aus der Anwendung in der Schwangerschaft entlehnte **Tabelle 16** wieder. Insbesondere bei einer stattgehabten Thrombose sollte eine interdisziplinäre Betreuung erfolgen.

Klinische Konstellation	Mögliches Vorgehen
Nachweis einer mit niedrigem Risiko assoziierten Thrombophilie (heterozygote Faktor V Leiden oder Prothrombin Mutation, Protein C oder S Mangel) ohne anamnestisches thromboembolisches Ereignis (VTE)	Klinische Überwachung oder Heparin-Gabe in prophylaktischer Dosierung (bei zusätzlichen Risikofaktoren)
Nachweis einer mit niedrigem Risiko assoziierten Thrombophilie (heterozygote Faktor V Leiden oder Prothrombin (G20210A) Mutation, Protein C oder S Mangel) bei positiver Familienanamnese ohne eigenes anamnestisches thromboembolisches Ereignis	Klinische Überwachung oder Heparin-Gabe in prophylaktischer Dosierung bei zusätzlichen Risikofaktoren
Nachweis einer mit niedrigem Risiko assoziierten Thrombophilie (heterozygote Faktor V Leiden oder Prothrombin (G20210A) Mutation), Protein C oder S Mangel) mit einem anamnestischen thromboembolischen Ereignis ohne laufende dauerhafte Antikoagulation	Klinische Überwachung oder Heparin-Gabe in prophylaktischer Dosierung
Nachweis einer mit hohem Risiko assoziierten Thrombophilie (Antithrombin-Mangel; kombiniert heterozygoter Status für eine Prothrombin (G20210A) und Faktor V Leiden Mutation; homozygote Prothrombin und Faktor V Leiden-Mutation) ohne anamnestisches thromboembolisches Ereignis	Heparin-Gabe in prophylaktischer Dosierung
Nachweis einer mit hohem Risiko assoziierten Thrombophilie (Antithrombin-Mangel; kombinierter heterozygoter Status für eine Prothrombin (G20210A) und Faktor V Leiden Mutation; homozygote Prothrombin und Faktor V Leiden-Mutation) mit einem anamnestischen thromboembolischen Ereignis ohne laufende dauerhafte Antikoagulation	Heparin-Gabe in prophylaktischer, intermediärer oder adjustierter Dosierung
Anamnestisch zwei oder mehr thromboembolische Ereignisse ohne dauerhafte Antikoagulation; unabhängig vom Thrombophilie-Status	Heparin-Gabe in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung
Anamnestisch zwei oder mehr thromboembolische Ereignisse mit dauerhafter Antikoagulation; unabhängig vom Thrombophilie-Status	Heparin-Gabe in therapeutischer Dosierung

Tabelle 16: Mögliches Vorgehen bei maternalem Thrombophilie-Nachweis (entnommen aus AWMF 2018, adaptiert nach ACOG-Bulletin sowie der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), AWMF Leitlinien-Register Nr. 003/001)

Antikoagulation zur Verbesserung der Schwangerschafts- und Lebendgeburt rate

Gemäß einer Cochrane Analyse liegen drei randomisierte Studien vor, die – auf niedrigem Evidenzlevel – die Beeinflussung der LGR durch eine Heparin-gabe im Zeitfenster der Implantation bei ART untersuchten. In Abhängigkeit von der verwendeten statistischen Methode ergab sich dabei eine oder keine höhere LGR [501]. Eine zwischenzeitlich publizierte weitere Studie mit Parnaparin [502] erbrachte keine höheren SSR oder LGR unter Heparin. Die Effekte einer Heparinanwendung in der Kinderwunschbehandlung sind insgesamt nur unzureichend geklärt [479].

Gleiches gilt für die Gabe von ASS: Eine kürzlich publizierte Cochrane-Übersichtsarbeit konnte keinen Vorteil einer routinemäßigen ASS-Einnahme zur Verbesserung der SSR und LGR bei Kinderwunsch nachweisen [503]. Die Datenlage favorisiert damit zum jetzigen Zeitpunkt keine Antikoagulation.

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E59

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zum alleinigen Zweck der Verbesserung der Schwangerschafts- und Lebendgeburt rate soll keine Antikoagulation erfolgen.

3.11 Andrologische Diagnostik und Therapie vor Methoden der assistierten Reproduktion**3.11.1 Andrologische Diagnostik****3.11.1.1 Indikation für eine andrologische Diagnostik**

Eine andrologische Untersuchung hat die Identifizierung möglicher Ursachen einer Fertilitätsstörung sowie Aussagen über deren Schweregrad und Therapierbarkeit zum Ziel.

Eine andrologische Diagnostik nach wenigen Monaten unerfüllten Kinderwunsches ist gerechtfertigt, wenn sich aus Anamnese oder Befund Hinweise für eine mögliche Einschränkung der Fertilität ergeben oder aufgrund gynäkologischer Befunde oder des Lebensalters der Partnerin eine frühzeitige Diagnostik indiziert ist.

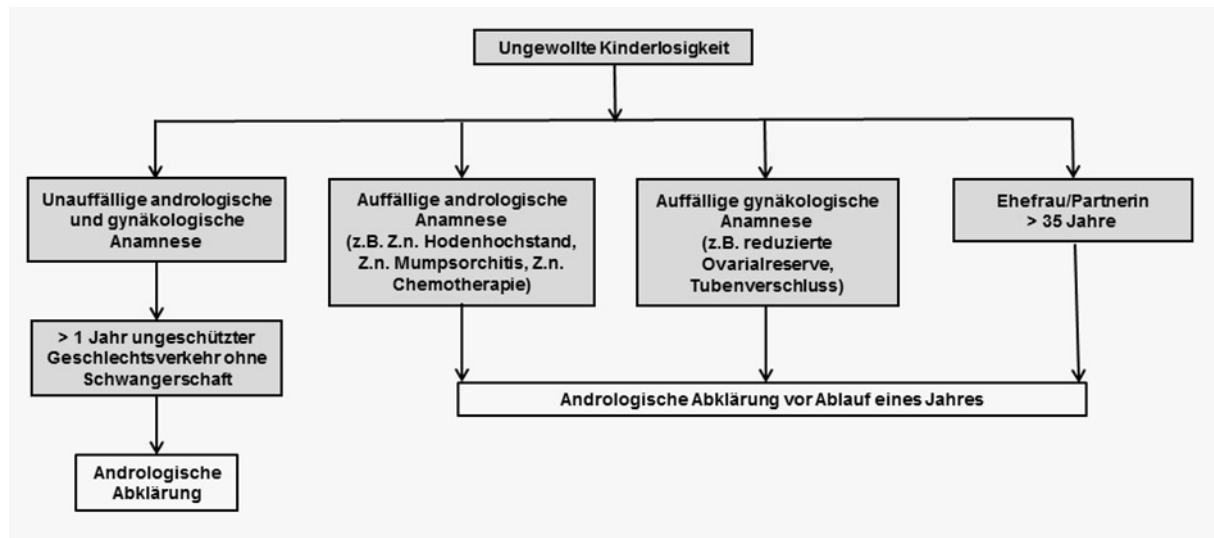


Abbildung 7: Indikationen für eine andrologische Diagnostik

3.11.1.2 Leitlinien und nationale Regelungen

Die Inhalte der notwendigen klinisch-andrologischen Untersuchungen wurden weltweit in den WHO-Manualen „WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male“ [504] und „WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple“ präzisiert [505]. Darüber hinaus gibt es die internationale europäische Leitlinie „Male infertility“ der European Association of Urology (EAU) [506].

Grundlage für Umfang und Methodik der Ejakulatdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Qualitätssicherung ist das WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates von 2010 [deutsche Übersetzung von 2012: [507]]. Die Qualitätssicherung der Ejakulatdiagnostik unterliegt zusätzlich nationalen Regelungen. In der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ sind die Details für Untersuchungen in Deutschland einschließlich interner und externer Qualitätssicherung festgelegt [508]. Die Qualitätskontrolle der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (QuaDeGA) unterstützt die teilnehmenden Labore bei der Umsetzung der o.g. Anforderungen [509]. Darüber hinaus regeln nationale Bestimmungen die Notwendigkeit einer andrologischen Abklärung vor ART und die Voraussetzungen für die entsprechenden fachlichen Qualifikationen der untersuchenden Ärztinnen und Ärzte. In Deutschland sind das die Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“) von 2017 [510] und die „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ der Bundesärztekammer von 2018 [511].

Im Absatz 2.6.2 der o.g. Richtlinie wird die „Untersuchung des Mannes“ präzisiert:

„Der die Spermien spendende Mann ist vor einem geplanten Verfahren der assistierten Reproduktion fachkundig von einem entsprechend qualifizierten Arzt zu untersuchen. Grundsätzlich sollten Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ in Diagnostik und Therapie im Rahmen der ART einbezogen sein. Der die Spermien spendende Mann ist im Hinblick auf seinen Gesundheitszustand und Fertilitätsstatus zu beurteilen und es sind ggf. Kontraindikationen gegen eine Spermenspende zu erfassen. Dazu gehören eine Eigen-, Familien- und Paaranamnese einschließlich einer Sexualanamnese, eine körperliche Untersuchung, Ejakulatanalyse sowie bei sich ergebender Indikation ergänzend eine Sonographie der Skrotalorgane sowie ggf. hormonelle und zyto- bzw. molekulargenetische Untersuchungen. Dies schließt auch eine interne und externe Qualitätskontrolle der Ejakulatuntersuchungen ein. Die Bestimmung der Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie unterliegt den Regelungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – RiLiBÄK Labor (2014), die eine regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen und den Erwerb eines gültigen Zertifikats beinhalten (RiLiBÄK Labor Ejakulatuntersuchung 2011). Behandelbare Störungen müssen therapiert werden, ehe die Indikation für eine Insemination, IVF, ICSI oder TESE/ICSI gestellt werden kann. Dies gilt insbesondere für sexuell übertragbare Krankheiten und andere urogenitale Infektionen, die die Frau und das Kind gefährden könnten.“

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E60

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Vor Anwendung von Methoden der assistierten Reproduktion soll der Mann von einem Andrologen untersucht werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E61

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die andrologischen Untersuchungen sollen Eigen-, Familien- und Paaranamnese einschließlich einer Sexualanamnese, eine körperliche Untersuchung, Ejakulatanalyse sowie bei Bedarf eine Sonographie der Skrotalorgane, hormonelle und zyto- bzw. molekulargenetische Untersuchungen umfassen.

3.11.1.3 Die andrologische Anamnese

Allgemeine Krankenvorgeschichte [504]

- Kinderkrankheiten, v.a. Mumps peri-/postpuberal (siehe unten)
- Operationen, Traumata, v.a. im Genital-, Becken- und Schädelbereich
- Stoffwechselerkrankungen, v.a. Diabetes mellitus (Erektions-, Ejakulations-, Spermatogenesestörungen) [512, 513]
- Gastrointestinale Erkrankungen (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Behandlung mit Sulfasalazin, siehe unten)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Neurologische Erkrankungen (Multiple Sklerose)
- Infektionserkrankungen (fiebrhafte Erkrankungen in den zurückliegenden 3 Monaten können zu einer vorübergehenden Spermatogenesestörung führen!)
- Malignome (Chemotherapie, Radiatio)
- Neigung zu Atemwegserkrankungen (zystische Fibrose, „immotile cilia syndrome“)
- Autoimmunerkrankungen, rheumatische Erkrankungen
- Hauterkrankungen
- Psychiatrische oder psychosomatische Erkrankungen

Gezielte andrologische Krankenvorgeschichte

- Pubertätsentwicklung (Pubertas tarda)
- Hodenhochstand im Kindes- oder Jugendalter und Zeitpunkt der Therapie (betroffen sind 1-3 % aller Kinder; die Wahrscheinlichkeit für eine Azoospermie ist auch bei einseitigem Hodenhochstand um den Faktor 25 erhöht; die Störung der Spermatogenese ist unabhängig davon, ob eine Orchidopexie während oder nach dem ersten Lebensjahr erfolgte [514, 515].
- Hodentorsionen
- Operationen, z.B. Orchidopexie, Leistenbruchoperationen, Vasektomien, Varikozelen (Ligatur, Sklerosierung), Operationen im Retroperitoneum (retrograde Ejakulation!) oder im kleinen Becken
- Hypogonadismus
- Mumpsinfektion oder andere Infektionen mit Begleitorchitis
- Sexuell übertragbare Erkrankungen
- Harnwegsinfektionen, Entzündungen der Adnexe, z.B. Prostatitis, Epididymitis
- Traumen im Genital-/Beckenbereich
- Sehstörungen (bei Makroprolaktinom)
- Riechstörungen (bei Kallmann-Syndrom)

Sexualanamnese

- Partnerschaft (seit wann?)
 - Alter der Partnerin
 - Vorerkrankungen der Partnerin
 - Partnerschaftliche Störungen, Ambivalenz bezüglich des Kinderwunsches
- Libido, Frequenz des Geschlechtsverkehrs, Fragen nach Geschlechtsverkehr zum Ovulationszeitpunkt
- Kinderwunsch (seit wann?)
- Eigene Kinder oder Schwangerschaften (Fehlgeburten, Abtreibungen)
 - mit der derzeitigen Partnerin
 - mit anderen Partnerinnen

- Erektionsstörungen (aktbezogen, partnerbezogen, situationsbezogen, akut, chronisch), morgendliche Erektionen, Pollutionen
- Orgasmus-/Ejakulationsstörungen (vorzeitige oder verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation, ausbleibender Orgasmus)

Familienanamnese

- Ungewollte Kinderlosigkeit in der Familie
- Erbkrankheiten
- Karzinomanamnese (Keimzelltumor, Prostata- oder Brustkrebs)

Sozial- und Arbeitsplatzanamnese

- Stressfaktoren (familiär, privat, beruflich)
- Umwelteinflüsse
 - chemisch (z.B. Schwermetalle, Pestizide)
 - physikalisch (z.B. Wärme, ionisierende Strahlung, Lärm)
- Schichtdienst, gestörter Tag-Nacht-Rhythmus

Medikamenten- und Genussmittelanamnese

- Medikamente (siehe unten)
- Lifestyle-Medikamente (z.B. Finasterid)
- Alkohol
- Nikotin
- Drogen
- Anabolika

1.1.1.4 Lebensführung und männliche Fertilität

Übergewicht

Verschiedene Studien haben eine Assoziation zwischen erhöhtem BMI und reduzierter Spermaqualität des Mannes gezeigt [516, 517]. Obwohl der Einfluss von Übergewicht auf die Fertilität eines Mannes noch nicht endgültig geklärt ist, sollten im Rahmen der andrologischen Abklärung auf die möglichen Zusammenhänge hingewiesen und eine Gewichtsreduktion empfohlen werden [518].

Adipositas kann nicht nur mit einer Reduktion der Standardsamenparameter (Spermienzahl, Beweglichkeit, Morphologie) assoziiert sein, sondern auch mit einer erhöhten DNA-Fragmentation [519]. Obwohl der Einfluss von Adipositas auf die Fertilität eines Mannes noch nicht endgültig geklärt ist, sollte im Rahmen der andrologischen Abklärung auf die möglichen Zusammenhänge hingewiesen und eine Gewichtsreduktion empfohlen werden [518].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E62

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Männern mit Adipositas sollte zu einer Gewichtsabnahme geraten werden.

Nikotin

Der schädigende Einfluss von Nikotinkonsum auf die Spermaqualität ist belegt [518]. Negative Effekte betreffen nicht nur Spermienkonzentration, Motilität und morphologische Qualität, sondern auch erhöhten oxidativen Stress, Störungen der DNA-Integrität, vermehrte Apoptose sowie Störungen anderer Spermienfunktionen sowie ihre Fertilisierungsfähigkeit [520]. Eine reduzierte SSR allein durch den väterlichen Nikotinkonsum wurde bei ART beobachtet [521]. Nach Nikotinabstinenz dauert es ca. 2 Jahre, bis sich die Befruchtungsraten von Eizellen und die Wahrscheinlichkeiten für den Eintritt einer Schwangerschaft wieder erholen. Auch wenn die Studien bezüglich des Effektes von Nikotinkonsum auf die männliche Fertilität noch inhomogen sind, sollte im Rahmen der andrologischen Beratung schon unter Berücksichtigung sonstiger gesundheitsschädigender Effekte eine Beendigung des Nikotinkonsums empfohlen werden [518].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E63

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Männern soll zum Nikotinverzicht geraten werden.

Alkohol

Alkohol kann über Einflüsse auf die Hypophysen/Gonaden-Achse und direkte Schädigungen des Keimepithels und der Leydigzellen einen negativen Einfluss auf die Spermaqualität haben [518]. Klare Angaben zu einer Dosis-Wirkungsabhängigkeit können nicht gemacht werden.

Drogen

Die Auswirkungen von Drogen wie Marihuana, Kokain oder Opiaten auf die Spermatogenese sind unzureichend untersucht. Konsum von Cannabis in einem Zeitraum von 3 Monaten vor einem Spermogramm scheint mit schlechterer Spermienmorphologie assoziiert zu sein [522]. Neuere epidemiologische Studien aus Dänemark zeigen, dass 45 % der jungen Männer, die im Rahmen einer Musterung

untersucht wurden, in den letzten drei Monaten Marihuana konsumiert hatten. Regelmäßiger Marihuana-Konsum war verbunden mit reduzierten Spermienzahlen [523].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E64	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Männern soll ein Drogenkonsum erfragt und zum Verzicht geraten werden.	

Androgen-anabole Steroide und Leistungssport

Für Männer im reproduktionsfähigen Alter ist die Suppression der Hypothalamus-Hypophysenfunktion und damit der Gonadotropine durch Anabolika relevant, die zu einer Hemmung der Spermienproduktion und Abnahme des Hodenvolumens führt. Die Infertilität infolge einer hochgradigen Oligo- oder Azoospermie gilt nach Absetzen der Anabolika zwar grundsätzlich als reversibel; die Erholung der Spermatogenese kann jedoch über 6 Monate und länger dauern. Bei Kinderwunsch können eine Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen sowie eine ART erforderlich werden. Neben der Infertilität sind im Rahmen des Anabolika-bedingten Hypogonadismus ggf. Libidoverlust und Erektionsstörungen zu berücksichtigen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E65	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ergeben sich bei der andrologischen Diagnostik in der Anamnese, bei der körperlichen Untersuchung oder den Laboruntersuchungen Hinweise auf einen Anabolikakonsum, soll eine weitere Abklärung erfolgen.	

Medikamente

Pharmaka können Störungen der Erektionsfähigkeit und Ejakulation bewirken; es müssen aber auch direkte Einflüsse auf die Spermatogenese, Nebenhodenfunktionen, die Spermatozoen selber und die endokrinen Regulationsmechanismen berücksichtigt werden. Aufgrund der Vielzahl der auf dem Markt erhältlicher Medikamente müssen potentielle Nebenwirkungen jeweils aktuell recherchiert werden [524, 525].

Wärmeexposition

Die zur Verfügung stehenden Untersuchungen zum Einfluss von Wärme auf die Spermaqualität bzw. männliche Fertilität sind nicht ausreichend, um eine klare Empfehlung auszusprechen [518].

Dennoch gibt es Hinweise auf mögliche ursächliche Zusammenhänge. So konnte in einigen Studien eine reduzierte Spermaqualität nach Hitzeexposition gezeigt werden [526]. Zudem wurde eine Zunahme der "time to pregnancy" bei beruflicher Hitze-Exposition oder überwiegend sitzender Position in Kraftfahrzeugen beobachtet [527]. Eine Reduktion der Spermaqualität durch Lebensgewohnheiten wie heiße Bäder, Saunabesuche oder das Tragen enger Unterwäsche mit einer entsprechenden Erhöhung der Skrotaltemperatur wurde beschrieben [528]. Zweimal wöchentliche Saunabesuche mit Hitzeexposition gegenüber 80-90°C für 15 Minuten führt bei vorher normozoospermen Männern zur Abnahme der Spermienzahlen und Motilität sowie Störungen der Chromatinkondensation [529].

Elektromagnetische Strahlung

Durch die zunehmende Verbreitung von Mobiltelefonen ist das Interesse an möglichen Auswirkungen elektromagnetischer Felder auf die männliche Fertilität gestiegen. Nach derzeitigem Wissensstand kann das Gefährdungspotential elektromagnetischer Felder (z.B. Mobiltelefone) auf das Keimepithel nicht abschließend beurteilt werden [530-533].

Ernährung und Spermaqualität

Die zur Verfügung stehenden Studien weisen auf die Notwendigkeit einer ausgewogenen und gesunden Ernährung hin [534].

Nahrungsmittel, die reich sind an Omega-3-Fettsäuren, Antioxidantien wie Vitamin E, Vitamin C, beta-Carotin, Selen, Zink, Cryptoxanthin oder Leukopin, anderen Vitaminen wie Vitamin D oder Folsäure sowie ärmer sind an gesättigten Fettsäuren, scheinen mit besserer Spermaqualität assoziiert zu sein. Ernährung, die auf Fisch, Seefrüchten, Hühnchen, Getreide, Gemüse und Früchten, Milchprodukten mit niedrigem Fettanteil und fettarmer Milch basiert, scheint mit besserer Spermaqualität assoziiert zu sein als überwiegende Ernährung mit Fertigprodukten, Soja, Kartoffeln, Vollmilchprodukten, Käse, Kaffee, Alkohol, gezuckerten Getränken und Süßigkeiten [535].

Eine evidenzbasierte, spezielle, diätetische Empfehlung für Männer mit unerfülltem Kinderwunsch ermöglichen die verfügbaren Studien nicht.

3.11.1.4 Klinische Untersuchung, apparative Diagnostik und Labordiagnostik in der Andrologie

Relevanz der Diagnostik

Die WHO hat ihre Empfehlungen bezüglich der andrologischen Diagnostik durch eine „Evidence Synthesis Group on Male Infertility: Diagnosis“ überprüft [518].

Hierin werden bei Erfüllung der Kriterien für Infertilität (keine Schwangerschaft nach einem Jahr mit ungeschütztem Geschlechtsverkehr) eine gezielte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und mindestens ein Spermiogramm hoher Qualität empfohlen. Der Untersucher sollte angemessen qualifiziert sein und über entsprechende Erfahrungen verfügen.

Eine umfassende Abklärung wird gefordert bei Auffälligkeiten in der Anamnese, der initialen körperlichen Untersuchung oder bei auffälligem Spermiogramm sowie bei idiopathischer Infertilität des Paares oder bei persistierender Kinderlosigkeit trotz behandeltem gynäkologischen Faktor. Der Evidenzlevel dieses Vorgehens wird mit „moderate“ angegeben.

Klinische Untersuchung

Allgemeine körperliche Untersuchung

Bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung werden Körperbau, das Behaarungsmuster sowie die Brustregion beurteilt. Hinsichtlich der Körperproportionen wird auf einen eunuchoiden Hochwuchs geachtet; ein weibliches Behaarungsmuster oder ein verringerter Bartwuchs können ein Hinweis auf einen Hypogonadismus (z.B. Klinefelter-Syndrom) sein. Eine echte Gynäkomastie wird abgegrenzt von der Lipomastie (Pseudogynäkomastie).

Untersuchung des Penis

Bei der Untersuchung des Penis werden nach Zurückstreifen der Vorhaut die Glans penis sowie das innere Präputialblatt auf das Vorliegen einer Phimose oder Balanitis beurteilt, die Harnröhrenöffnung inspiziert (Epi- oder Hypospadie?) und evtl. Schwellkörperveränderungen palpiert.

Untersuchung des Skrotalinhaltes

Bei der palpatorischen Untersuchung des Skrotalinhalts werden die Hodenlage, -größe und -konsistenz ermittelt. Die Bestimmung der Hodenvolumina erfolgt üblicherweise mittels Orchidometer nach Prader. Die durchschnittliche Hodengröße beim kaukasischen Erwachsenen beträgt etwa 15 ml (12 – 25 ml), die Oberfläche der Hoden ist normalerweise glatt, die normale Konsistenz wird als prall-elastisch angegeben. Die Volumenbestimmung durch Ultraschall ist präziser als mit Hilfe des Orchidometers, das eine Tendenz zur Bestimmung höherer Volumina ergibt. [536]. Deutlich reduzierte Hodenvolumina weisen auf einen testikulären Schaden hin und erfordern eine weitere endokrine und humangenetische Abklärung. Bei der Palpation des Nebenhodens werden Verdickungen, Verhärtungen und Druckschmerzhaftigkeit

überprüft. Schließlich muss noch das Vorhandensein der Vasa deferentia palpatorisch überprüft werden. Ihr Fehlen deutet auf eine kongenitale bilaterale Agenesie der Vasa deferentia (CBAVD) hin und macht bei gleichzeitiger Azoospermie eine weitere humangenetische Abklärung notwendig.

Die beidseitige Palpation des Plexus pampiniformis erlaubt die Diagnose von Krampfadern im Skrotum (Varikozele). Diese wird nach WHO in 3 Grade eingeteilt.

- Varikozele I°: nur tastbar nach Valsalva-Manöver
- Varikozele II°: tastbar, aber nicht sichtbar
- Varikozele III°: durch die Skrotalhaut sichtbar

Eine sogenannte subklinische Varikozele wird nur sonographisch diagnostiziert und hat eine fragliche klinische Relevanz [537].

Bei der Inspektion der Leiste soll auf Hernien oder Operationsnarben (Z.n. Orchidopexie? Z.n. Leistenhernienoperationen?) geachtet werden, die Hinweise auf mögliche iatrogene Verletzungen der Samenleiter geben könnten.

Apparative Diagnostik

Ultraschalluntersuchungen (Sonographie des Skrotalinhaltes, farbkodierte Dopplersonographie des Plexus pampiniformis, transrektale Sonographie zur Beurteilung von Prostata und Bläschendrüsen) werden notwendig bei entsprechenden Hinweisen auf mögliche Erkrankungen in der Vorgeschichte, der körperlichen Untersuchung oder bei bestimmten Ergebnissen der Ejakulatdiagnostik [504, 506, 536, 538-541].

Sonographie des Skotalinhaltes

- Beurteilung des intratestikulären Parenchyms (Raumforderungen, Mikrolithiasis testis)
- Beurteilung der Hoden bei hochskrotaler Lage oder Lage im Leistenkanal
- Beurteilung von Varikozelen
- Volumenbestimmung der Hoden, v.a. bei Hydrozelen
- Beurteilung von Nebenhoden und ggf. Ductus deferens bei Samenwegobstruktionen, entzündlichen Veränderungen oder Fehlanlagen des Nebenhodens (bei CBAVD)

Farbkodierte Dopplersonographie des Plexus pampiniformis sowie skrotaler Gefäße

- Beurteilung einer Varikozele
- V.a. Epididymo-Orchitis
- V.a. intratestikuläre Malignome

Transrektale Sonographie der Prostata und Bläschendrüsen

- Indiziert bei niedrigem Ejakulatvolumen, niedrigen pH-, Fruktose- oder alpha-Glukosidase-Werten im Ejakulat und Oligozoospermie/Azoospermie
- Hinweis auf Prostatapathologien

Sonstige bildgebende Untersuchungen

- MRT zur Beurteilung von Hypothalamus / Hypophyse (z.B. bei Hyperprolaktinämie oder hypothalamisch-hypophysärem Hypogonadismus)
- Sonographie der Nieren (z.B. Nierenagenesie bei Fehlanlagen der Samenleiter)
- Knochendichtebestimmung (bei Hypogonadismus)

3.11.1.5 Labordiagnostik

Spermiogramm nach WHO 2010

Grundlage für Umfang und Methodik der Ejakulatdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Qualitätssicherung ist das WHO Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates in der 5. Auflage [507].

Die Angaben von Referenzbereichen und Referenzgrenzen beziehen sich auf eine definierte Population von Männern, deren Partnerinnen mit ihnen innerhalb der letzten 12 Monate auf natürlichem Wege eine Schwangerschaft erreicht haben.

Gewinnung des Ejakulates

Das Ejakulat wird in dafür geeigneten Behältern nach Möglichkeit in der Klinik / Praxis gewonnen. Hat ein Patient Schwierigkeiten mit der Gewinnung des Ejakulates in der andrologischen Sprechstunde, sollte ihm nach WHO im Ausnahmefall die Möglichkeit der Gewinnung zu Hause ermöglicht werden. In diesem Fall muss das Ejakulat nach Möglichkeit körperwarm innerhalb von einer Stunde nach Gewinnung im andrologischen Labor vorliegen. Es sollte eine genaue Instruktion des Patienten erfolgen, dass keine handelsüblichen Kondome zum Auffangen des Ejakulates oder Gleitmittel verwendet werden und keine Gewinnung durch Coitus interruptus erfolgen darf. Ist die Ejakulatgewinnung durch Masturbation nicht möglich, stehen nicht-spermizide Spezialkondome zur Verfügung.

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse sollte der Patient eine Karenzzeit von mindestens 2 bis maximal 7 Tagen einhalten. Die erheblichen intraindividuellen Schwankungen der Ejakulatqualität machen eine Untersuchung von mindestens zwei Ejakulaten notwendig.

Zeitlicher Ablauf der Spermogrammuntersuchungen

Im WHO-Laborhandbuch [507] ist der zeitliche Ablauf der für die Ejakulatanalyse notwendigen Schritte festgelegt. Bei der Untersuchung und Aufarbeitung des Ejakulates muss das Material wegen potentieller Infektiosität entsprechend behandelt werden.

Initial: Ejakulatgefäß auf Labortisch oder in Inkubator (37°C) zur Verflüssigung des Spermas

Zwischen 30 und spätestens 60 Minuten nach Ejakulation

- Beurteilung von Verflüssigung, Aussehen, Konsistenz (Viskosität)
- Ejakulatvolumen
- pH-Wert
- Motilität, Vitalität
- Bestimmung der Konzentration und Gesamtzahl
- Ausstriche für Spermienmorphologie
- Mixed Antiglobulin Reaction (MAR) - Test
- Bestimmung peroxidasepositiver Zellen
- Zentrifugation des Ejakulates (Separation von Seminalplasma für evtl. Messung biochemischer Marker)

Innerhalb 3 Stunden

- Versendung von Proben an das mikrobiologische Labor (falls indiziert)

Nach Lufttrocknung der Ejakulat-Ausstriche oder später

- Fixierung und Färbung für Beurteilung der Morphologie

Makroskopische Untersuchung des Ejakulats

Die Ejakulatanalyse beginnt mit einer ersten makroskopischen Untersuchung. Hierzu sollte es vollständig verflüssigt sein. Die Verflüssigungszeit (Liquifizierung) beträgt normalerweise 15 bis maximal 60 Minuten. Danach können dessen Farbe und Aussehen beurteilt werden. Es ist in der Regel grau-opal. Rötliche oder bräunliche Verfärbungen deuten auf Blutbeimengungen hin. Der untere Referenzwert des Ejakulatvolumens beträgt 1,5 ml. Bei erniedrigtem Volumen sollen zunächst Fehler bei der Gewinnung und der Karenzzeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus sind Samentransportstörungen, z.B. eine partiell retrograde Ejakulation, zentrale Verschlüsse der Samenwege sowie anlagebedingte oder erworbene Störungen der Adnexe zu berücksichtigen. Der pH-Wert des Ejakulates wird durch die alkalischen Sekrete der Bläschendrüsen und das saure Sekret der Prostata bedingt. Seine Bestimmung erfolgt innerhalb der ersten 60 Minuten nach Gewinnung der Spermprobe. Der untere Konsensuswert für den pH-Wert des Ejakulates beträgt 7.2. Niedriges Ejakulatvolumen, saurer pH-Wert und niedrige Werte für Fruktose oder alpha-Glukosidase im Seminalplasma können auf eine Fehlanlage der Samenleiter oder zentrale Samenwegsverschlüsse hinweisen und sollten Anlass für weitere Untersuchungen (Ultraschalluntersuchungen, Untersuchungen des postejakulatorischen Urinsedimentes, humangenetische Abklärung, ggf. Hodenbiopsie mit Versuch der testikulären Spermienextraktion) sein.

Mikroskopische Untersuchung des Ejakulats

Eine sorgfältige und korrekte mikroskopische Beurteilung des Ejakulates setzt bestimmte apparative Voraussetzungen im andrologischen Labor voraus. Bei der Entnahme von Aliquots für einzelne Bestimmungen soll das Ejakulat jeweils gut durchmischt werden; aufgrund der viskösen Beschaffenheit der Proben müssen Pipetten mit positiver Verdrängungstechnik ("positive displacement") verwendet werden. Eine erste orientierende mikroskopische Untersuchung des Ejakulates erfolgt unter dem Phasenkontrastmikroskop und erlaubt so neben der Beurteilung der Spermienmotilität eine Abschätzung der Spermienkonzentration und kann bereits Hinweise auf morphologische Störungen der Spermien, das Vorhandensein anderer zellulärer Elemente sowie von Agglutinationen (Aneinanderhaften motiler Spermien) geben.

Letztere weisen auf die Anwesenheit membrangebundener Autoantikörper gegen Spermien hin; zur Bestätigung eignet sich z.B. der mixed antiglobulin reaction (MAR)-Test zur Diagnose eines immunologischen Sterilitätsfaktors [507].

Beurteilung der Spermienmotilität

In der aktuellen Fassung des WHO-Laborhandbuches erfolgt eine Einteilung in progressive Motilität (PR), nicht-progressive Motilität (NP) und Immotilität (IM).

Die progressive Motilität beschreibt das Bewegungsmuster aller Spermien, die sich linear oder im „großen Bogen“ ohne Berücksichtigung ihrer Geschwindigkeit vorwärts bewegen (entspricht den früheren WHO-Kategorien „a“ und „b“). Die nicht-progressive Motilität umfasst alle anderen Bewegungsmuster ohne Progression (z.B. Kreisläufer oder lokal bewegliche Spermien; entspricht der alten Kategorie „c“). Die untere Referenzgrenze für die Gesamtmotilität (progressiv und nicht-progressiv motile Spermien) beträgt 40%, die untere Referenzgrenze für die progressive Motilität 32%. Bei reduzierter Beweglichkeit sollen die Bedingungen der Ejakulatgewinnung, die Konsistenz des Ejakulats, eventuell vorliegende Spermienautoantikörper, die Spermienvitalität und die Morphologie der Spermienchwänze geprüft werden.

Vitalität der Spermien

Grundlage der Vitalitätsprüfung ist die Beurteilung der Intaktheit der Spermienmembranen. So können Farbstoffe wie das Eosin nur die nicht intakte Membran der Spermienköpfe passieren und den Spermienkopf rot färben. Der untere Referenzwert für die Vitalität beträgt 58%.

Der Anteil toter Spermien soll den Wert immotiler Spermien nicht übersteigen und dient somit gleichzeitig einer internen Plausibilitätsprüfung der ermittelten Werte.

Spermienkonzentration und Spermiengesamtzahl

Der Bestimmung der Spermiengesamtzahl wird eine größere klinische Relevanz zugemessen als der Spermienkonzentration, da der letztere Wert z.B. durch ein vermindertes Ejakulatvolumen normal sein kann, obwohl die Gesamtzahl der Spermien im Ejakulat außerhalb des Referenzbereiches liegt. Zur Bestimmung der

Spermienkonzentration werden die Spermien immobilisiert und in einer Zählkammer ausgewertet (Hämocytometer, Neubauer improved). Der untere Referenzwert für die Spermienkonzentration beträgt $15 \times 10^6/\text{ml}$ und für die Spermiengesamtzahl pro Ejakulat 39×10^6 .

Azoospermie

Wenn in beiden Nativproben (Doppelbestimmungen! s.u.) keine Spermien nachweisbar waren, sollte das Ejakulat zentrifugiert ($3000 \times g$, 15 Minuten) werden, um im Zell-Pellet nach Spermien zu suchen. Auch wenn sich im Pellet keine Spermien nachweisen lassen, ist damit das Vorhandensein vereinzelter motiler Spermien im Ejakulat nicht ausgeschlossen. Bei der Mitteilung der Befunde sollten daher das verwendete Verfahren sowie die Empfindlichkeit der Zählkammer angegeben werden.

Spermienmorphologie

Die luftgetrockneten Ejakulat-Ausstriche werden gemäß WHO-Laborhandbuch [507] mit Papanicolaou-, Shorr- oder Diff-Quik-Färbung gefärbt und nach den WHO-Kriterien beurteilt.

Tabelle 17: Nomenklatur der Ejakulatbefunde[507]

Normozoospermie	Gesamtzahl* (oder Konzentration), Prozentsatz progressiv motiler und morphologisch normaler Spermien \geq unterer Referenzwert
Oligozoospermie	Gesamtzahl* (oder Konzentration) Spermien unterhalb des unteren Referenzwertes
Asthenozoospermie	Prozentsatz progressiv motiler Spermien (PR) unterhalb des unteren Referenzwertes
Teratozoospermie	Prozentsatz morphologisch normaler Spermien unterhalb des unteren Referenzwertes
	Kombinationen der zuvor genannten Störungen, z.B. Oligoasthenoteratozoospermie ("OAT")
Kryptozoospermie	Keine Spermien im Nativpräparat nachweisbar, jedoch im zentrifugierten Pellet
Azoospermie	Keine Spermien im Ejakulat nachweisbar (definiert durch die Grenze der Quantifizierung der jeweiligen Bestimmungsmethode)
Hämospermie/ Hämatospermie	Nachweis von Erythrozyten im Ejakulat
Leukospermie/ Leukozytospermie/ Pyospermie	Nachweis von Leukozyten im Ejakulat oberhalb des Grenzwertes
Nekrozoospermie	Geringer Prozentsatz von lebenden und gleichzeitig hoher Prozentsatz von immotilen Spermien im Ejakulat

*Der Gesamtzahl der Spermatozoen sollte Vorrang gegenüber der Konzentration eingeräumt werden.

Nachweis von Spermienautoantikörpern

Der Verdacht auf das Vorliegen von Spermienautoantikörpern besteht dann, wenn bei der Beurteilung des Nativejakulates spezifische Agglutinationen nachweisbar sind. Spermienautoantikörper können aber auch dann vorhanden sein, wenn sich keine Agglutinationen zeigen; umgekehrt können Agglutinationen auch ohne spezifische Spermienantikörper auftreten [507, 542]. Der Mixed Antiglobulin Reaction (MAR) - Test dient zum Nachweis von IgA- und/oder IgG-Spermienantikörpern auf der Spermienoberfläche. Bisher gibt es nur Konsensusempfehlungen für die Beurteilung des MAR-Tests. Demnach sollten $< 50\%$ der motilen Spermien entsprechende Antikörper aufweisen. Eine Limitierung des Tests besteht darin, dass nur motile Spermien auswertbar sind und somit die Anwendung des Tests bei schlechter Beweglichkeit nicht möglich ist. Eine Bestimmung von Spermienautoantikörpern im Serum hat keine klinische Relevanz.

Biochemische Marker

Biochemische Marker im Seminalplasma erlauben eine Beurteilung der sekretorischen Funktion der akzessorischen Drüsen. Im Hinblick auf Samentransportstörungen bzw. Verschlüsse der Samenwege dienen die Fruktose ($\geq 13 \mu\text{mol/Ejakulat}$) als Funktionsparameter der Bläschendrüsen, die α -Glukosidase ($\geq 20 \text{ mU/Ejakulat}$) als Nebenhodenmarker und Zink ($\geq 2.4 \mu\text{mol/Ejakulat}$) als Marker für die Prostatasekretion. Die Granulozytenelastase ($< 250 \text{ ng/ml}$) ist ein Marker für entzündliche Prozesse im Bereich der männlichen Samenwege. Weitere Entzündungsindikatoren sind pro-inflammatorische Zytokine wie Interleukin 6 und 8 sowie die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies.

Tabelle 18: Referenzwerte und Normwerte des SpermioGRAMMS [507]

Ejakulatparameter	Konsensusbasierte Normwerte	Untere Grenzwerte fertiler Männer
		5. Perzentile (95% Konfidenzintervall)
Verflüssigungszeit (Minuten)	<60	
Volumen (ml)		1,5 (1,4–1,7)
pH-Wert	≥7,2	
Spermienkonzentration (×10 ⁶ /ml)		15 (12–16)
Spermiengesamtzahl (×10 ⁶)		39 (33–46)
Gesamtmotilität (PR+NP; %)		40 (38–42)
Progressive Motilität (PR; %)		32 (31–34)
Spermienmorphologie (Normalformen; %)		4 (3-4)
Leukozyten (×10 ⁶ /ml)	<1,0	
Vitalität (lebende Spermien; %)		58 (55–63)
Membrangebundene Spermienantikörper (MAR-Test: motile Spermien mit anhaftenden Partikeln; %)	<50	
α-Glukosidase (mU/Ejakulat) [§]	≥20	
Fruktose (μmol/Ejakulat) [§]	≥13	
Zink (μmol/Ejakulat) [§]	≥2,4	
[§] Fakultative Tests		

Aussagekraft des SpermioGRAMMS

Spermienzahl, Motilität und Morphologie der Spermien erlauben eine Beurteilung, aber keine dichotome definitive Festlegung der Fertilität eines Mannes. Stets muss eine ätiopathogenetische Zuordnung von Ejakulatbefunden unter Berücksichtigung der übrigen Ergebnisse der andrologischen Diagnostik erfolgen.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass männlichen Fertilitätsstörungen häufig eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt.

Die WHO weist in ihrem Laborhandbuch [507] darauf hin, dass die Ejakulatwerte variabel und nicht die einzigen Determinanten der männlichen Fertilität sind und Ejakulatparameter, die im 95%-Referenzbereich liegen, keine Fertilität garantieren.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E66

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Ejakulatuntersuchung soll nach den Vorgaben der WHO von 2010 erfolgen. Die Qualität der Bestimmungen von Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie soll durch die regelmäßige Teilnahme an Programmen zur externen und internen Qualitätssicherung überprüft und dokumentiert werden.

Mikrobiologische Untersuchungen

Im WHO-Laborhandbuch [507] wird auf mikrobiologische Untersuchungen nur indirekt Bezug genommen; im Absatz zu den die Ejakulatanalyse umfassenden Schritten wird darauf hingewiesen, dass die Weiterleitung „von Proben an das Mikrobiologie-Labor (falls erforderlich)“ innerhalb von drei Stunden zu erfolgen hat.

Auf mögliche Samenwegsinfektionen wird im Zusammenhang mit der Bestimmung Peroxidase-positiver Zellen eingegangen. Bei fehlender Evidenz wird der konsensuale Grenzwert von $1.0 \times 10^6/\text{ml}$ beibehalten. In einem Kommentar wird darauf hingewiesen, dass „exzessiv erhöhte Leukozytenwerte im Ejakulat“ mit Infektionen und schlechter Spermaqualität assoziiert sein können.

Es besteht Konsensus in internationalen Leitlinien und nationalen Empfehlungen, dass eine mikrobiologische Untersuchung des Ejakulates dann erfolgen sollte, wenn der o.g. Grenzwert Peroxidase-positiver Zellen im Ejakulat überschritten wird [506, 539].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E67

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine mikrobiologische Untersuchung des Ejakulates soll erfolgen, wenn $> 1 \times 10^6/\text{ml}$ Peroxidase-positive Zellen im Ejakulat nachweisbar sind.

Untersuchung des postorgastischen oder postejakulatorischen Urinsedimentes

Bei fehlender Ejakulation trotz Orgasmus (Anejakulation) oder deutlich reduziertem Ejakulatvolumen ($< 1 \text{ ml}$) und Verdacht auf eine retrograde oder partielle retrograde Ejakulation bei entsprechenden Hinweisen in der Krankenvorgeschichte (z.B. Zustand nach retroperitonealer Lymphadenektomie, neurologische Erkrankungen wie z.B. Multiple Sklerose, Diabetes mellitus, Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Psychopharmaka) muss eine Untersuchung des postorgastischen oder

postejakulatorischen Urnsedimentes erfolgen, nachdem zuvor ein Problem bei der Probengewinnung ausgeschlossen wurde [504, 539, 543]. Hierzu gibt der Patient direkt nach dem Orgasmus Urin in ein entsprechendes Gefäß. Trübungen des Urins können bereits klinisch (auch in der Anamnese des Patienten) Hinweise auf Beimengungen von Ejakulat geben. Der Nachweis von Spermien im postorgastischen Urin bestätigt eine retrograde Ejakulation. Die Zahl der Spermien im Urin muss ermittelt werden; es gibt aber keinen Konsensus bezüglich der Zahl nachgewiesener Spermien im Ejakulat, ab derer eine retrograde Ejakulation als gesichert gilt [539].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E68

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei fehlender Ejakulation trotz Orgasmus oder deutlich vermindertem Ejakulatvolumen und anamnestischen Hinweisen auf eine partielle oder komplette retrograde Ejakulation soll eine Untersuchung des postejakulatorischen Urnsedimentes erfolgen. Probleme bei der Gewinnung des Ejakulates sollen zuvor ausgeschlossen werden.

Endokrine Untersuchungen

Die Hoden erfüllen eine exokrine (Produktion von Spermien) und endokrine (Produktion von Testosteron) Funktion. Die exokrine Funktion wird durch das Spermogramm untersucht, die endokrine Funktion durch endokrine Untersuchungen.

Die Bedeutung der basalen Hormondiagnostik zur Fertilitätsbeurteilung liegt in ihrer Aussagekraft bezüglich möglicher Ursachen für eine reduzierte Spermaqualität und ihrer Behandlungsfähigkeit.

Hohes FSH im Serum deutet auf einen testikulären Schaden hin und schließt eine kausale medikamentöse Behandlung aus; erniedrigtes FSH (und/oder LH) findet sich bei einem hypogonadotropen Hypogonadismus, der die kausale Behandlung einer Spermatogenesestörung ermöglicht.

Trotz erhöhtem FSH kann noch eine fokale erhaltene Spermatogenese vorhanden sein, so dass eine erhöhte FSH eine erfolgreiche testikuläre Spermienextraktion nicht ausschließt [544]. Ein normales FSH findet sich zwar bei obstruktiver Azoospermie, schließt aber eine Spermato- oder Spermio-genesestörung ebenfalls nicht aus [504].

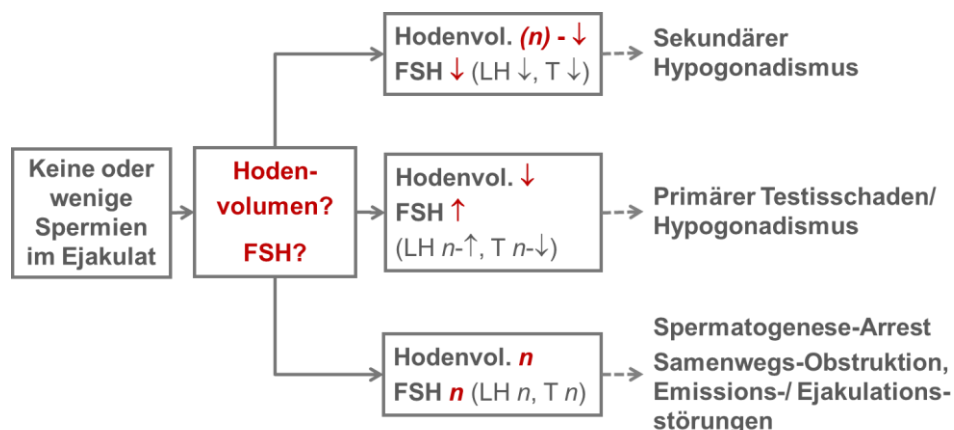


Abbildung 8: Diagnostische Aussagekraft der endokrinen Basisuntersuchungen im Zusammenhang mit weiteren diagnostischen Untersuchungen

Es gibt keinen internationalen Konsens über den Umfang endokriner Untersuchungen von Männern mit ungewollter Kinderlosigkeit. Im „WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male“ [504] wird darauf verwiesen, dass die Bestimmung von Testosteron und FSH bei Spermienkonzentrationen unter $10 \times 10^6/\text{ml}$ den Großteil klinisch relevanter endokriner Störungen erfasst. Eine endokrine Basaldiagnostik soll bei allen Männern mit ungewollter Kinderlosigkeit durchgeführt werden. Als minimale Diagnostik wird die Bestimmung von FSH und Testosteron empfohlen [525]. Bei erniedrigtem Testosteron sollten LH, Prolaktin, SHBG und freies Testosteron bestimmten werden [545, 546]. Inhibin B ist ein zusätzlicher endokriner Marker für die Spermatogenese und kann ergänzend bestimmt werden, ist aber kein Teil der Routinediagnostik [504, 539]. Die EAU [506] führt Hormonuntersuchungen zwar auch unter den Routineuntersuchungen auf, präzisiert deren Umfang aber nicht genauer. Alle genannten Leitlinien und Empfehlungen stimmen darin überein, dass Krankenvorgeschichte, körperliche Untersuchung und Labordiagnostik die Grundlage für eine endokrine Diagnostik sind. Besonderheiten zu Abgabebedingungen vor der Bestimmung von Hormonen (z.B. Blutentnahme für Bestimmung von Testosteron nüchtern am Morgen; Beachtung von Einflussfaktoren auf die Prolaktinwerte wie vorherige körperliche Aktivität) sind zu beachten.

Zudem müssen die Bestimmungen mit validierten Messverfahren erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E69

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die endokrine Diagnostik von Männern mit ungewollter Kinderlosigkeit soll im Zusammenhang mit Krankenvorgeschichte, körperlicher Untersuchung und der Ejakulatuntersuchung erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E70

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die endokrine Basisdiagnostik von Männern soll FSH und Testosteron umfassen; bei Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik werden weitere endokrinologische Untersuchungen notwendig.

Ergeben sich aus der Anamnese oder körperlichen Untersuchung des ungewollt kinderlosen Mannes Hinweise auf einen Hypogonadismus oder eine Hyperprolaktinämie (z.B. Gynäkomastie), ist trotz normaler Spermaqualität eine weitere endokrine Abklärung indiziert.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E71

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Finden sich in der Krankenvorgeschichte oder bei der körperlichen Untersuchung Hinweise auf einen Hypogonadismus, soll eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.

Unter therapeutischen Gesichtspunkten ist der sekundäre Hypogonadismus von besonderer Bedeutung. Durch eine hypothalamische Schädigung mit verminderter Sekretion von GnRH und damit ausbleibender Stimulation der Hypophyse oder durch eine Funktionsstörung der Hypophyse selbst unterbleibt als Folge niedriger Gonadotropine die Stimulation der Hoden. Eine hypophysäre Schädigung liegt z.B. bei Hypophysentumoren wie Prolaktinomen vor. Das Kallmann-Syndrom und der kongenitale hypogonadotrope Hypogonadismus sind dagegen typische Beispiele für einen hypothalamischen Schaden. In diesen Fällen mit erniedrigten Werten für LH und FSH kann es notwendig werden, eine gezielte Nachanamnese zu erheben (Anwendung von Testosteronpräparaten oder Anabolika?). Zudem sollte das Prolaktin bestimmt

werden und bei erhöhten Werten eine weitere Diagnostik erfolgen (z.B. bildgebende Diagnostik, Abklärung anderer Hypophysenhormone).

Der GnRH-Test (LHRH-Test) bzw. GnRH-Pumpen-Test dient der Unterscheidung zwischen hypothalamisch oder hypophysär bedingten, verminderten Gonadotropin-Konzentrationen im Serum. Steigen die Gonadotropine nach externer GnRH-Stimulation an, liegt ein hypothalamischer Schaden vor; bleibt der Anstieg der Gonadotropin-Konzentrationen im Serum nach externer GnRH-Stimulation aus, ist die Störung in der Hypophyse lokalisiert.

Humangenetische Diagnostik (siehe Kapitel Genetische Faktoren)

Diagnostische Hodenbiopsie

Aufgrund der nichtinvasiven andrologischen Diagnostikoptionen sind rein diagnostische Hodenbiopsien heutzutage nicht mehr indiziert, um eine Infertilität abzuklären. Bei Azoospermie (oder schwerer Kryptozoospermie) hat die Hodenhistologie der optimalerweise in Bouin- oder Stieve-Lösung fixierten Gewebeproben ihren Stellenwert im Rahmen der (mikrochirurgischen) testikulären Spermienextraktion ((m) TESE) zur Beurteilung der Spermatogenese und zum Ausschluss einer germ cell neoplasia in situ, Keimzellneoplasie in situ (GCNIS) als obligate Präkanzerose eines Keimzelltumors.

Besteht bei einem oligozoospermen Patienten aufgrund der Hodensonographie die Diagnose einer Mikrolithiasis und/oder der V.a. auf eine Hodenpathologie, so kann eine diagnostische Hodenbiopsie indiziert sein, insbesondere wenn weitere Risikofaktoren (Hodenhochstand, Hodentumor) vorliegen [547]. Vor allem infertile Männer haben eine signifikant höhere Inzidenz für das Auftreten von Keimzelltumoren im Vergleich zur männlichen Bevölkerung [548, 549]. Auch diagnostische Hodenbiopsien sollten immer multilokulär erfolgen, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen [550, 551]. Für die Beurteilung der Spermatogenese stehen verschiedene Scoresysteme zur Verfügung [552].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E72

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Rein diagnostische Hodenbiopsien sollen ohne eine vermutete Hodenpathologie nicht durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E73

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Entnahme von Hodengewebe für eine testikuläre Spermienextraktion soll gleichzeitig eine histologische Biopsie erfolgen, um Rückschlüsse auf die Ursache der Azoospermie / Spermatogenesestörung gewinnen und ggf. eine testikuläre Keimzellneoplasie in situ (GCNIS) erkennen zu können.

3.11.2 Ursachen und mögliche Therapieansätze männlicher Fertilitätsstörungen

Die Diagnostik und damit Ursachensuche für männliche Infertilität vor ART dient der Identifikation der Störungen, die kausal behandelbar sind oder mit potentiellen Risiken für Nachkommen verbunden sein können (siehe 4.4.5).

Nach ihrer Lokalisation lassen sich Störungen der Hoden, der ableitenden Samenwege und der akzessorischen Drüsen, der Samendeposition, Störungen des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems sowie Androgenrezeptor- und Enzymdefekte unterscheiden.

Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

Hypothalamisch-hypophysäre Störungen

- Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (isoliert [IHH]; Kallmann-Syndrom)
- Hypopituitarismus
- Hyperprolaktinämie

Testeschäden

- Genetisch bedingte Störungen (z.B. Klinefelter-Syndrom, Deletionen des Y-Chromosoms)
- Maldescensus testis
- Neoplasien
- Infektionen/ Entzündungsreaktionen
- Spermatogenese-schädigende Faktoren (Hitze, ionisierende Strahlung; Genussgifte, Pharmaka, Umweltchemikalien; Allgemeinerkrankungen)
- Vaskulär bedingte Störungen (Torsion; Varikozele)

- Spermienfunktionsstörungen (z.B. Störungen der DNA-Fragmentation, Chromatinkondensation oder akrosomalen Reaktion)
- Idiopathische Störungen

Posttestikuläre Störungen

- Obstruktionen (anlagebedingt, inkl. CBAVD; erworben)
- Infektionen/ Entzündungsreaktionen (Samenwege/akzessorische Drüsen)
- Nebenhodenfunktionsstörungen
- Immunologische Faktoren (Spermatozoen-Autoantikörper)

Störungen der Samendeposition

- Emissions- und Ejakulationsstörungen
- Erektile Dysfunktion
- Hypospadie, Phimose, Penisdeformationen

In ca. einem Drittel der Fälle ist die Ursache für die Infertilität trotz eingehender Diagnostik nicht erkennbar („idiopathische Infertilität“). [531]

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E74

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Behandelbare Störungen sollen therapiert werden, bevor die Indikation für eine ART gestellt wird. Bei der Indikationsstellung zur Behandlung andrologischer Faktoren sollen gynäkologische Befunde berücksichtigt werden.

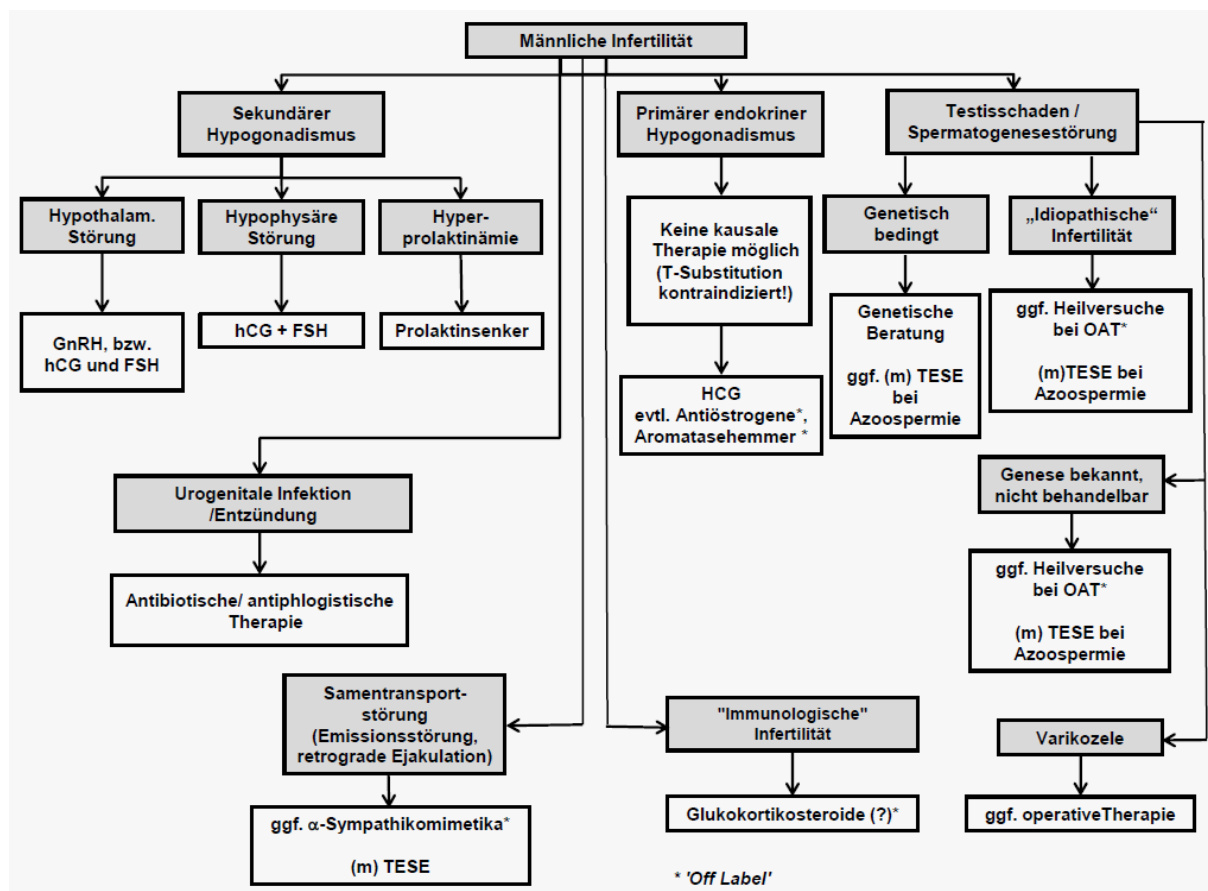


Abbildung 9: Therapeutischer Algorithmus in der Andrologie

3.11.2.1 Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse

Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse führen zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus (siehe 3.11.1.5). Hierbei sind anlagebedingte Formen sowie erworbene Schädigungen und Funktionsstörungen zu berücksichtigen:

- Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus
 - "isoliert" (IHH)
 - Kallmann-Syndrom (Kombination mit einer Beeinträchtigung des Riechvermögens, Anosmie)
- Hypophyseninsuffizienz (Hypopituitarismus)
- Hyperprolaktinämie

Bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus ist in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation der Schädigung eine Stimulation der Hypophyse (durch eine GnRH-Pumpe) oder der Hoden direkt (durch rekombinantes FSH und HCG) möglich [553]. Ziel dieser Therapie ist es, die Spermatogenese so zu initiieren bzw. zu stimulieren, dass eine natürliche Konzeption eintreten kann oder bei vorheriger Azoospermie und hinterher eingeschränkter Spermaqualität Methoden der assistierten

Reproduktion möglich sind [554]. Seltene Ursachen für einen hypogonadotropen Hypogonadismus sind inaktivierende Rezeptor-Mutationen (GnRH-, LH-, FSH-Rezeptor).

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E75

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Vorliegen eines sekundären Hypogonadismus mit Azoospermie soll vor Durchführung einer Hodenbiopsie mit TESE/ICSI oder der ICSI bei einer Kryptozoospermie oder schweren Oligozoospermie der Versuch einer kausalen Therapie erfolgen, falls nicht gynäkologische Befunde ein anderes zeitliches Vorgehen erfordern.

3.11.2.2 Testeschäden

Genetisch determinierte und kongenitale Störungen der Hoden

Primär den Hoden betreffende Schäden können auf verschiedenste Ursachen zurückzuführen sein und zu Beeinträchtigungen der Spermatogenese und damit der Fertilität führen:

- Klinefelter-Syndrom
- Deletionen des Y-Chromosoms
- TEX11-Mutation
- Anorchie
- Maldescensus testis

Eine evidenzbasierte medikamentöse Therapie ist nicht möglich. Bei stark reduzierter Spermaqualität ist eine ART indiziert. Liegt eine Azoospermie vor, besteht die Möglichkeit einer Hodenbiopsie mit Versuch der testikulären Spermienextraktion, falls die Ergebnisse der humangenetischen Untersuchung das Auffinden testikulärer Spermien nicht sehr unwahrscheinlich erscheinen lassen. Hierzu wird auf die entsprechenden Abschnitte dieser Leitlinie verwiesen. Auch wenn der Kinderwunsch bei Abklärung vor ART für die betroffenen Männer im Vordergrund steht, sollten sie im Falle eines Hodenhochstandes im Kindesalter auf das erhöhte Risiko für Hodentumoren aufmerksam gemacht werden [514].

Testeschäden und Spermatogenese-Störungen unterschiedlicher Ätiologie

Das Sertoli-cell-only (SCO)-Syndrom ist histopathologisch durch den Verlust der Keimzellen in allen oder einem Teil der Tubuli seminiferi charakterisiert [552]. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das sowohl kongenitale als auch erworbene Formen umfasst. Das kongenitale komplette SCO-Syndrom wird auch als Germinalzell-Aplasie bezeichnet. Der Spermatogenese-Arrest ist durch einen Stillstand der Spermatogenese auf der Stufe der Spermatogonien, der primären Spermatozyten oder der frühen runden Spermatiden definiert, der alle Tubuli seminiferi oder nur einen Teil betreffen kann [552]. Die Ursachen sind entweder genetisch determiniert (z.B. Mikrodeletionen des Y-Chromosoms, TEX11-Mutation) oder erworben (z.B. gonadotoxische Faktoren).

In seltenen Fällen zeigen sich morphologische Defektsyndrome der Spermien, d.h. die Mehrzahl der untersuchten Spermien weist gleichförmige strukturelle Fehler im Bereich der Kopfsegmente und/oder Flagella auf, die eine Fertilisierung der Eizelle unter natürlichen Bedingungen unmöglich machen [555]. Beispiele für anlagebedingte, in der Spermiogenese im Hoden entstehende Störungen sind die Globozoospermie, (fehlende Ausbildung des Akrosoms), das 9+0-Syndrom (Fehlen des zentralen Mikrotubuli-Paares im Flagellum, d.h. vollständig immotile Spermien) und das seltene Syndrom der immotilen Zilien (Fehlen der Dyneinarme der Mikrotubuli sowie weitere ultrastrukturelle Defekte des Flagellums; betrifft sowohl Spermien als auch die Zilien der Atemwegsepithelien). Alle genannten Störungen sind kausal nicht therapierbar und daher Indikationen für eine ART.

Einschränkungen der Spermienqualität und -funktion

Ein wesentlicher Aspekt der Spermiogenese, der Transformation runder Spermatiden zu ausdifferenzierten, elongierten Spermatiden/Spermien, ist die Chromatinkondensation [556]. Diese geht mit einem weitgehenden Austausch der somatischen Histone durch Protamine in den Kopfsegmenten einher und ist Voraussetzung für die spätere Dekondensation des Kernmaterials im Spermienkopf und damit der Bildung des paternalen Pronukleus. Eine Persistenz der Histone bzw. ein gestörtes Histon/Protamin-Verhältnis ist durch Anfärbung der Lysin-reichen Histone mit Anilinblau nachweisbar und deutet auf Spermienreifungsstörungen hin.

Eine gestörte Chromatinkondensation ist mit reduzierter Fertilität von Männern, geringeren Erfolgsaussichten für Methoden der ART, Übergewicht, Nikotinkonsum und Varikozelen assoziiert [557-560].

Ein zweiter Spermienfunktionstest ist die Untersuchung der DNA-Fragmentation [561]. Siehe hierzu auch den entsprechenden Abschnitt dieser Leitlinie.

Operative Therapie der männlichen Infertilität

Die therapeutischen Optionen orientieren sich sowohl an den Befunden des Mannes als auch an denen der Frau, und die Indikationsstellung zur Therapie wird

optimalerweise interdisziplinär gestellt. Bei Nachweis andrologisch therapierbarer Ursachen der Infertilität soll diesen der Vorzug vor der ART gegeben werden unter Berücksichtigung der gynäkologischen Befunde.

Im Rahmen der operativen Infertilitätstherapie des Mannes können folgende Verfahren zur Anwendung kommen:

- mikrochirurgische Refertilisierungsoperationen (Vasovasostomie, Vasotubulostomie) bei erworbener obstruktiver Azoospermie,
- transurethrale Resektionen des Ductus ejaculatorius bei zentraler Verschlusssymptomatik,
- (mikrochirurgische) testikuläre Spermengewinnung bei Azoospermie (obstruktiv oder nicht-obstruktiv),
- (mikrochirurgische) epididymale Spermengewinnung bei obstruktiver Azoospermie
- (mikrochirurgische) Varikozelenoperation oder die Varikozelenembolisation/-sklerosierung bei idiopathischer Oligozoospermie (siehe Kapitel 3.11.2)

Obstruktive Azoospermie (OA)

Um zwischen einer Obstruktion (obstruktive Azoospermie, OA) und einer testikulären Ursache der Azoospermie (nicht-obstruktive Azoospermie, NOA) zu unterscheiden, ist die zusätzliche Analyse der Seminalplasmamarker in Ergänzung der klinischen Parameter (FSH, Hodenvolumen) sinnvoll [562] (s. Kap. 3.11.1). Verschlüsse der ableitenden Samenwege können im Grenzbereich zwischen Hoden und Nebenhoden (Ductuli efferentes) (15% der Fälle), in Nebenhoden und Samenleiter (30-67% der Fälle), oder Ductus ejaculatorii (selten in 1-3% der Patienten) lokalisiert und entweder kongenital oder erworben (iatrogen-postoperativ, postentzündlich) sein [506]. Eine kongenitale bilaterale Agenesie des Vas deferens (CBAVD) findet sich bei 0,5-3% aller infertilen Männer [506]. Sie ist häufig mit einer Bläschendrüsagenesie assoziiert und Teilmanifestation der zystischen Fibrose. Bei unilateraler Fehlanlage eines Samenleiters ist eine Untersuchung der Nieren notwendig, da eine einseitige Agenesie der Nieren vorliegen kann.

Klinisch weisen die Patienten mit OA normale Hodenvolumina und Normwerte für FSH auf. Die alpha-Glukosidase im Seminalplasma ist in der Regel erniedrigt. Ausnahme sind intratestikuläre oder sehr proximale epididymale Verschlüsse.

Patienten mit einer CBAVD zeigen zusätzlich einen erniedrigtem pH-Wert des Seminalplasmas, ein vermindertes Ejakulatvolumen und niedrige Fruktosewerte im Sperma. Die Diagnose wird intraoperativ gesichert und spätestens dann muss die genetische Diagnostik auf CFTR-Mutationen erfolgen (siehe Kapitel: Genetische Faktoren)

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E76

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die operative Therapie der Azoospermie soll sich an der Ursache orientieren und unterscheidet obstruktive von nicht-obstruktiven Formen.

Operative Therapie bei obstruktiver Azoospermie (OA)

I. Mikrochirurgische Refertilisierungsoperationen (Vasovaso-, Vasotubulostomie)

Bei einer OA soll den rekonstruktiven Verfahren der Vorrang vor einer testikulären Spermienextraktion gegeben werden [506]. Im Fall einer vorausgegangenen Vasektomie geht die mikrochirurgische Refertilisierungsoperation (Vasovasostomie, VV) mit einer Erfolgsaussicht von bis zu 90% für eine Wiederherstellung der Durchgängigkeit der Samenleiter einher. Die in der Literatur dokumentierten SSR liegen zwischen 30 und 50%, auch in Abhängigkeit von den weiblichen reproduktiven Funktionen. Wenn eine VV nicht möglich ist, besteht die Möglichkeit der mikrochirurgischen Vasotubulostomie (VT); allerdings geht diese mit schlechteren Erfolgsaussichten zwischen 30 bis max. 60% Spermienachweis im Ejakulat einher. Eine Normalisierung der Ejakulatparameter ist in rund der Hälfte der Fälle 6-9 Monate nach Operation zu erwarten. Es besteht das Risiko für einen Re-Verschluss, so dass eine Kryokonservierung der Spermien postoperativ angesprochen werden sollte, wenn der Kinderwunsch nicht zeitnah bereits in Erfüllung gegangen ist. Zusätzlich kann bei bestehendem Patientenwunsch der Eingriff mit einer Hodengewebsentnahme zur testikulären Spermengewinnung (TESE) kombiniert werden. Die VT ist eine rekonstruktive Therapieoption bei postentzündlichen Samenwegverschlüssen, die meist einen epididymalen Verschluss nach sich ziehen. Da die Erfolgsraten variabel sind, sollte mit dem Patienten die zusätzliche Option der TESE oder der MESA besprochen werden.

II. Transurethrale Resektionen des Ductus ejaculatorius (TURED)

Dieses Verfahren kommt bei Patienten mit einer zentralen Verschluss symptomatik im Bereich des Ductus ejaculatorius in Betracht und kann zu einer passageren und selten auch dauerhaften ungestörten Ejakulation mit Spermien führen. Die Erfahrungen sind limitiert, da die Befundkonstellation sehr selten ist. Bei einer erfolgreichen TURED sollte in jedem Fall die Kryokonservierung der ejakulierten Spermien angestrebt werden, da ein Re-Verschluss häufig ist. Alternativ können eine TESE oder ggfs. auch eine MESA angeboten werden [506].

III. TESE bei obstruktiver Azoospermie

Im Fall einer gesicherten Obstruktion ist eine multifokale Hodengewebsentnahme zur TESE in nahezu 100% der Fälle erfolgreich [563]. Ob diese ein- oder beidseitig erfolgt, hängt von den klinischen Vorbefunden ab. Insbesondere bei der kongenitalen OA ist die TESE die primäre Therapie der Wahl. Allerdings ist die Spermienausbeute geringer und der Eingriff muss aus diesem Grund häufiger wiederholt werden. Das Trauma für den Hoden ist nicht abschließend geklärt [506].

IV. Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA) bei obstruktiver Azoospermie

Bei einer nicht korrigierbaren oder einer kongenitalen Obstruktion (wie z.B. der CBAVD, siehe Kapitel 3.11.1) kann zusätzlich die **mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration** durchgeführt werden, bei der möglichst motile Spermien aus dem Ductus epididymis der Cauda oder des Corpus des Nebenhodens zur Kryokonservierung aspiriert werden. Bei Patienten mit CBAVD bietet sich dieses Verfahren (zusätzlich zur TESE) an, allerdings ist hier oftmals der Nebenhoden nur rudimentär oder nur im Caputbereich angelegt und/oder das Sekret sehr pastös, so dass nicht immer motile Spermien nachweisbar sind. Insbesondere bei den erworbenen Formen der Obstruktion ist zu bedenken, dass jede Manipulation am Nebenhoden eine prinzipiell irreversible Obstruktion zur Folge hat.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E77

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Rekonstruktive mikrochirurgische Verfahren und operative Techniken der Spermengewinnung sollen in Abhängigkeit von der Ursache einer Verschlussazoospermie dem Patienten angeboten werden. Der rekonstruktiven Chirurgie sollte hier Vorrang vor den reinen Entnahmetechniken eingeräumt werden.

Nicht-Obstruktive Azoospermie (NOA)

Vor einer operativen Spermengewinnung sollte abhängig von der vermuteten, zugrundeliegenden Pathologie bei der klinisch vermuteten NOA eine genetische Diagnostik erfolgen, da sich hieraus Konsequenzen für die Therapieindikation ergeben (siehe Kapitel: Genetische Faktoren). Als operative Verfahren stehen die mindestens multifokal durchzuführende Standardbiopsie oder die mikrochirurgische (m-TESE) zur Verfügung [547].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E78

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Die nicht-obstruktive Azoospermie soll vor Anwendung operativer Spermengewinnungstechniken nach Differentialdiagnostik genetisch abgeklärt werden, da sich hieraus Konsequenzen für die Erfolgchancen der operativen Therapie ergeben können (siehe Kap. 3.12.1.1).	

Die (m)-TESE ist in Kombination mit der Kryokonservierung des gewonnenen Hodengewebes das Standardverfahren für die Therapie der testikulär bedingten NOA [506]. Nicht nur die zugrundeliegenden Pathologien, sondern auch das klinische Erscheinungsbild sind sehr heterogen bzw. variabel, wobei erhöhte FSH-Serumwerte und reduzierte Hodenvolumina in den meisten Fällen führende klinische Symptome sind. Sowohl genetisch determinierte (wie z.B. das Klinefelter-Syndrom), kongenitale Störungen (z.B. Maldescensus testis) als auch im Verlauf des Lebens entwickelte (z.B. durch eine Keimzellneoplasie) oder erworbene testikuläre Schädigungen (z.B. durch eine gonadotoxische Therapie) oder die idiopathische NOA gehören zu diesem Patientenspektrum und können erfolgversprechend mit einer Hodenbiopsie in Kombination mit einer Kryokonservierung der testikulären Proben und nachfolgender TESE-ICSI-Behandlung therapiert werden [467, 564-568].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E79	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Operative Spermengewinnungsverfahren sollen mit der Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien kombiniert werden.	

Zu bedenken ist, dass rund 20-30% dieser Patienten zeitgleich ein Testosterondefizit aufweisen, dessen Behandlung durch eine Testosteronersatztherapie bei bestehendem Kinderwunsch kontraindiziert ist. Eine exogene Testosterongabe muss entsprechend vor einer geplanten operativen Spermengewinnung pausiert und ggfs. durch eine endokrine Stimulationsbehandlung ersetzt werden.

Auch ein nicht immer sicher präoperativ zu diagnostizierender Spermatogenesearestart zählt zur NOA und kann durch normale Hodenvolumina und FSH Serumwerte charakterisiert sein (siehe Kap. 3.11.1). Ob eine operative Spermengewinnung erfolgversprechend ist, kann u.U. durch die weiterführende genetische Diagnostik eingegrenzt werden [siehe Kap. 3.12].

Ein hypothalamisch oder hypophysär bedingter Hypogonadismus, der trotz einer vorausgegangenen, suffizienten Gonadotropinersatztherapie mit einer persistierenden Azoospermie einhergeht, gehört in diese Patientengruppe der NOA [554].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E80

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Endokrine Störungen, die mit einer Azoospermie einhergehen, sollen – sofern das Krankheitsbild dies zulässt – zunächst behandelt werden, bevor operative Spermengewinnungsverfahren durchgeführt werden.

Die Erfolgsraten der testikulären Spermengewinnung variieren je nach Patientenkollektiv, Operationsverfahren und Analyseverfahren zwischen 30 und 70%. Die Datenlage im Hinblick auf SSR nach einer TESE-ICSI-Behandlung zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen frischen und kryokonservierten testikulären Spermien. Weder ein sehr hoher FSH-Wert, noch ein niedriges Hodenvolumen oder ein verminderter Inhibin-B-Serumwert stellen Kontraindikationen für eine mikro-TESE oder multifokale TESE dar. Gesicherte Prädiktoren für eine erfolgreiche (m)TESE gibt es derzeit nicht [506, 569-572].

Konsens besteht dahin gehend, dass die TESE **mindestens multifokal und bilateral** erfolgen sollte. Bei den schweren Formen der NOA mit deutlich reduzierten Hodenvolumina werden derzeit Vorteile der **mikrochirurgischen Technik diskutiert**, weil sie zusätzlich zur zufallsverteilten multilokulären Biopsie die gezielte Probenentnahme aus den optisch besten Arealen des Hodens erlaubt. Die (m) TESE ermöglicht durch die mikroskopische Unterstützung die Identifikation der bei NOA nur fokal und nur vereinzelt im Hoden erhaltenen Arealen mit fokaler Spermatogenese. Gleichzeitig kann dadurch die Menge des entnommenen Hodengewebes reduziert und eine optimale Blutungskontrolle erreicht werden, so dass das Trauma für den Hoden bei etwas erhöhtem operativen Aufwand deutlich reduziert werden kann [506].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E81

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der nicht-obstruktiven Azoospermie soll die Hodengewebsentnahme zur TESE multifokal oder mikrochirurgisch-assistiert durchgeführt werden.

Varikozele

Die Indikation für eine Varikozelentherapie sollte nur nach eindeutiger Sicherung der Diagnose in Betracht gezogen werden [573]. Der Stellenwert der Varikozelentherapie vor ART ist nicht abschließend geklärt. Die derzeit aktuellste Analyse der Cochrane Collaboration [574] suggeriert einen positiven Effekt der Varikozelenbehandlung bei idiopathisch infertilen Männern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf die spontane SSR. Die Therapie von 7 Männern mit klinischen Varikozelen und Ejakulateinschränkungen als alleiniger erkennbarer Infertilitätsursache bei einem Paar mit Kinderwunsch kann zu einer zusätzlichen Schwangerschaft führen [574]. Aktuelle Vergleiche der Therapieverfahren (mikrochirurgische Ligatur, laparoskopische und offene Verfahren, Embolisation) zeigen einen Vorteil im Hinblick auf Komplikationen und Rezidive für die mikrochirurgische Varikozelenligatur und die laparoskopischen Verfahren, sofern sie unter Schonung der Lymphbahnen und Arterien erfolgen [575]. Bei Patienten mit einer nicht-obstruktiven Azoospermie (NOA) und einer Varikozele ist derzeit unklar, ob eine vorgeschaltete Varikozelenbehandlung die Erfolgchancen der testikulären Spermengewinnung bei NOA verbessern kann [576].

Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes

Bei der Diagnostik urogenitaler Infektionen von ungewollt kinderlosen Männern vor einer ART sind zwei Aspekte zu berücksichtigen:

- Einfluss von Infektionen auf die Spermaqualität und Fertilität des Mannes
- Übertragung der Infektion auf die Partnerin
- Kontamination von Nährmedien und Eizellen während der Durchführung einer ART

Infektionen und Entzündungen des männlichen Genitaltraktes können über verschiedene Mechanismen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Beeinträchtigung der Spermaqualität bzw. Fertilität führen [577-579]. Hierzu gehören direkte Effekte auf Spermatozoeffunktionen, z.B. durch Bildung reaktiver Sauerstoffspezies in polymorphkernigen Granulozyten, Bildung von Spermatozootoantikörpern, eine Dysfunktion der akzessorischen Drüsen, Obstruktionen des Ductus epididymidis oder anderer Samenwegsabschnitte sowie die

Schädigung der Hoden, vor allem der Spermatogenese [504]. Nosologisch sind Urethritis, Prostatitis/Prostatovesikulitis, Epididymitis/Epididymo-Orchitis und Orchitis zu unterscheiden. Die akuten Krankheitsbilder kommen allerdings in der Kinderwunschprechstunde praktisch nicht vor. Mit einer Prävalenz von ca. 5-30% werden chronische Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes zu den häufigsten Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen gerechnet [580]; die Erfassung wird jedoch durch eine hohe Rate subklinischer bzw. primär chronischer, asymptomatischer Verläufe erschwert. Angesichts fehlender klinischer Symptome stützt sich die Diagnostik neben der Beurteilung der Spermaqualität vor allem auf den Nachweis von Erregern, erhöhte Leukozytenzahlen und/oder Entzündungsmediatoren in Ejakulat, Prostatasekret und Urinproben [504, 577]. In der Praxis ist eine kompartiment-spezifische Differenzialdiagnostik schwierig; positive Befunde werden zumeist als „Samenwegsinfektion“ zusammengefasst („male accessory gland infection“, MAGI).

Gemäß WHO [504, 505] kann eine MAGI durch folgenden Algorithmus diagnostiziert werden:

Einschränkungen der Spermaqualität (Zahl oder Beweglichkeit oder Morphologie - In Verbindung mit:

- Ein Faktor A + ein Faktor B
- Ein Faktor A + ein Faktor C
- Ein Faktor B + ein Faktor C
- Zwei Faktoren C

Faktoren	Beschreibung
A	<u>Krankenvorgeschichte:</u> Hinweise auf Harnwegsinfektionen und/oder Epididymitis und/oder STD <u>Körperliche Untersuchung:</u> Verdickter oder derber Nebenhoden und/oder verdickter Samenleiter und/oder Auffälligkeiten bei der rektalen Untersuchung der Prostata
B	<u>Prostatasekret:</u> Abnormales Prostataexprimat und/oder abnormaler Urin nach Prostatamassage
C	<u>Ejakulatveränderungen:</u> > 1 x 10 ⁶ /ml Leukozyten und/oder Nachweis von relevanten Bakterien in signifikanter Zahl bei der mikrobiologischen Kultur und/oder abnormales Aussehen des Spermas und/oder erhöhte Viskosität und/oder erhöhter pH und/oder abnormale Biochemie des Seminalplasmas

Über erregerbedingte Prozesse hinaus sind auch post-infektiöse oder nicht erregerbedingte Entzündungsreaktionen zu beachten [581]. Die Diagnose der MAGI stützt sich auf Anamnese, in der nicht nur über eine Schmerzsymptomatik, sondern auch Erektionsstörungen, vorzeitigen Orgasmus und reduzierte Libido berichtet wird, mikrobiologische Untersuchungen mit Bakterienkulturen (klinische Relevanz bei > 10³ c.f.u./ml), ggf. PCR-Untersuchungen und bei Bedarf auch Ultraschalluntersuchungen

von Prostata, Bläschendrüsen und Nebenhoden [506, 581]. Insbesondere infolge einer (chronischen) Epididymitis bzw. Epididymo-Orchitis oder Orchitis muss mit einer irreversiblen Schädigung der Spermatogenese oder/und Obstruktion des Nebenhodens und damit einer Beeinträchtigung der Ejakulatqualität gerechnet werden. Gerade für die genannten Entitäten stehen allerdings bisher keine spezifischen Marker für eine nicht-invasive Diagnostik zur Verfügung. Asymptomatische testikuläre Entzündungsreaktionen lassen sich nur durch eine Hodenbiopsie sicher diagnostizieren und bleiben dementsprechend als Ursache oder Co-Faktoren von Fertilitätsstörungen häufig unerkant [582]. Eine klinisch relevante Samenwegsinfektion (siehe oben) muss behandelt werden. Obwohl es einige Hinweise auf Besserung der Spermaqualität durch eine antibiotische und antiinflammatorische Therapie gibt, ist ein Effekt einer solchen Therapie auf die Fertilität von Männern nicht ausreichend belegt [578, 581]. Neben bakteriellen Infektionen können auch Virusinfektionen mit einer reduzierten männlichen Fertilität assoziiert sein.

Eine postpubertär aquirierte Mumpsinfektion geht in 15-40% mit einer Begleitorchitis einher, die bis zu 6 Wochen nach der Parotitis auftreten und in 15-30% beide Hoden betreffen kann. In ca. 13 % kommt es zu einer Einschränkung der Fertilität mit reduzierter Spermaqualität; hierbei zeigt sich nicht immer eine gleichzeitige Hodenatrophie [583].

Noch nicht ausreichend geklärt ist die klinische Relevanz von humanen Papillomaviren (HPV) im Sperma vor. Diese Infektion ist asymptomatisch, solange keine typischen Genitalwarzen nachweisbar sind. Nachweis von HPV im Sperma ist positiv assoziiert mit männlicher Infertilität [580].

Eine besondere andrologische Beratung wird notwendig, wenn sich Männer mit Kinderwunsch vorher in Zika-Virus-Risikogebieten aufgehalten haben. Aufgrund der möglichen, langen Persistenz des Virus im Sperma wird empfohlen, dass diese Männer bis zum Ablauf von 6 Monaten nach ihrer Rückkehr kein Kind zeugen sollten [584].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E82

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Relevante bakterielle Infektionen der Samenwege sollen antibiotisch (ggf. auch als Paartherapie) behandelt werden.

3.11.2.3 Immunologische Infertilität

Zur Bildung von Autoantikörpern gegen Spermien kommt es typischerweise nach operativen Eingriffen wie Vasektomie, mikrochirurgischer Reanastomosierung oder

anderen Traumata; eine Assoziation mit Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes wird dagegen kontrovers diskutiert [570]. Fertilitätsstörungen aufgrund funktionell relevanter Spermatozoen-Antikörper (nach WHO bei > 50% Spermien mit membrangebundenen IgG-/IgA-Antikörpern) werden als „immunologische Infertilität“ zusammengefasst; die Prävalenz beträgt 3-10% [542]. In der Ejakulatdiagnostik finden sich Agglutinationen sowie eine Beeinträchtigung der Spermatozoenmotilität und –funktion einschließlich der Zervixmukuspenetration. Zudem wurden reduzierte Spermienkonzentration und eine verlängerte Verflüssigungszeit beschrieben [585]. Der Nachweis einer immunologischen Fertilitätsstörung des Mannes ist eine Indikation für Methoden der ART [281]. Die Ergebnisse einer Behandlung betroffener Männer mit Kortikosteroiden sind inhomogen [542, 586], so dass eine entsprechende Therapie nicht evidenzbasiert ist und nur in Einzelfällen auf ausdrücklichen Wunsch der Paare durchgeführt werden sollte.

Relevante bakterielle Infektionen der Samenwege sollen antibiotisch (ggf. auch als Paartherapie) behandelt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E83	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Nachweis von Spermienautoantikörpern im Ejakulat und damit eines immunologischen Sterilitätsfaktors kann die Indikation für die Durchführung von Methoden der ART bestehen.	

3.11.2.4 Störungen der Samendeposition

Störungen der Samendeposition können durch anatomische Fehlbildungen im Bereich des männlichen Genitales und funktionell durch Beeinträchtigungen von Erektion oder Orgasmus und Ejakulation verursacht werden [587].

Anatomische Ursachen für eine gestörte Samendeposition sind:

- Hypospadie (Mündung der Harnröhre an der Unterseite des Penis, zumeist glandulär, aber auch penil, skrotal, perineal)
- Epispadie (Mündung der Harnröhre auf dem Dorsum penis, in der Regel mit einer Penisdeformation verbunden, oft Teil ausgedehnter genitaler Fehlbildungen)
- Phimose
- Penisdeviationen (angeboren oder erworben)

Samentransportstörungen umfassen die bereits erwähnten Ursachen für eine obstruktive Azoospermie, aber auch Störungen von Emission oder Ejakulation:

- Emissionsstörung: Ausbleiben des Spermientransports aus dem Nebenhoden zusammen mit den Sekreten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen in die hintere Harnröhre
- Retrograde Ejakulation: Reflux des Ejakulats in die Blase bei inkomplettem Verschluss des Blasenhalses (kongenital, nach lokalen oder retroperitonealen Operationen, durch primär oder sekundäre, z.B. als Folge eines Diabetes mellitus, neurologische Erkrankungen, Medikamente)
- Ejaculatio praecox: Vorzeitiger Orgasmus mit damit zu früh einsetzender Ejakulation, z.T. vor der Immissio penis

Bei Ausbleiben einer Ejakulation muss unterschieden werden zwischen einer Anejakulation trotz erhaltenem Orgasmus und einer Anorgasmie, bei der primär der Orgasmus gestört ist und daher keine Ejakulation erfolgt [506, 587]. Die Anorgasmie ist überwiegend psychogen verursacht und sollte vor einer ART sexualmedizinisch abgeklärt und behandelt werden. Der Anejakulation liegen überwiegend neurogene oder medikamentöse Auslöser zugrunde. Bei stark verzögertem Orgasmus müssen ebenfalls psychogene, neurologische und medikamentöse Ursachen (z.B. Einnahme von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern) berücksichtigt werden [506]. Für das Management von Anejakulationen stehen medikamentöse (z.B. „off-label use“ von Midodrin, Brompheniramin, Imipramin), apparative (Vibrationsstimulation, Elektrostimulation) und operative Verfahren (Hodenbiopsie mit testikulärer Spermienextraktion) sowie spezielle Methoden der Spermienaufbereitung (Entleerung von postorgastischem Urin in Aufbereitungsmedien, Instillation von Aufbereitungsmedien in die Blase vor der retrograden Ejakulation) zur Verfügung [506]. Voraussetzung dafür ist aber, dass zuvor bekannte und kausal behandelbare Ursachen für eine Anejakulation (z.B. Medikamente) beseitigt werden.

In der EAU-Leitlinie zur männlichen Infertilität wird die Vibrationsstimulation zur Behandlung der Anejakulation empfohlen, wenn die medikamentöse Intervention bei Männern mit Neuropathie oder nach retroperitonealer Lymphadenektomie sowie die sexualmedizinische Therapie bei Männern mit Anorgasmie erfolglos geblieben sind [506]. Bleibt auch die Vibrostimulation erfolglos, kommt die Elektrostimulation zum Einsatz. Wenn sich hiermit auch keine Spermien gewinnen lassen oder der Patient die Elektrostimulation ablehnt, werden die Spermien operativ gewonnen. Dieses Vorgehen wird auch für Männer mit Rückenmarksverletzungen empfohlen. Dabei ist vor IVF oder ICSI bei ausreichender Spermaqualität eine IUI anzustreben [588].

Eine besondere Konstellation liegt bei situativ auftretenden Störungen von Erektion und Ejakulation während der Durchführung einer ART vor. Hierbei sind Kombinationen von Phosphodiesterase 5 Inhibitoren und Psychopharmaka (Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) erfolgreich eingesetzt worden [589]. Die Gabe dieser Medikamente erfolgt aber „off-label“.

3.11.3 Diagnostische und therapeutische Aspekte vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung aus reproduktionsbiologischer Sicht

3.11.3.1 Aussagekraft des DNA Fragmentationsassays

Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass trotz normaler klassischer Spermienparameter weitere Faktoren, wie z.B. Schädigungen auf DNA-Ebene, eine wichtige Rolle bei männlicher Infertilität spielen [590]. Die Schädigung der Spermatozoen durch bestehende Chromosomenanomalien oder Spermien-DNA-Fragmentierungen (SDF) wird als irreversibler Prozess angesehen, da die Spermatozoen nicht über notwendige DNA-Reparaturmechanismen verfügen [591]. SDF wird dabei als genauso nachteilig für die normale Befruchtung, Embryonalentwicklung, erfolgreiche Implantation und Schwangerschaft nach ART vermutet, wie Chromosomenanomalien oder eine abnormale Spermatogenese [592-594]. Anders als bei Chromosomenanomalien wird jedoch die Fragmentierung der Spermien-DNA als gemeinsame Eigenschaft aller Spermatozoen angesehen. Der Grad der DNA-Schädigung variiert dabei von Spermatozoon zu Spermatozoon [591], d.h. Spermatozoen mit fragmentierter DNA (SDF) sind auch bei Männern mit einem normalen Spermogramm zu finden [595]. Diese DNA-Schädigungen sind zum einen auf intrinsische Faktoren, wie z.B. eine schlechte Organisation des Spermatozoenchromatins, zurückzuführen oder auf extrinsische Faktoren, wie z. B. Medikamente, Hitze, Bestrahlung etc. [596]. Eine standardisierte und validierte Detektion von SDF in Spermien ist zum jetzigen Zeitpunkt routinemäßig noch schwierig, obwohl etablierte Methoden, mit denen die Spermien-DNA-Fragmentierungen direkt oder indirekt gemessen werden können [597-603], zur Verfügung stehen (Nr. 1-2 = direkt, Nr. 3-5 = indirekt):

1. Endständiger Desoxynukleotidyltransferase dUTP nick end labeling (TUNEL) Test [603, 604], welcher die enzymatische Einarbeitung von dUTP in DNA-Brüche sowohl mittels optischer Mikroskopie als auch Fluoreszenz-Mikroskopie quantifiziert, wobei jedoch die Quantifizierung zumeist mittels Fluoreszenzmikroskopie und Durchflusszytometrie, nach einem fluoreszierend aktivierten Zellsortier-Histogramm, erfolgt, durch Anzeige des prozentualen Anteils von Spermatozoen mit DNA-Fragmentation (SDF-Faktor).
2. Single cell gel electrophoresis assay SCGE- oder Comet-Assay [603, 605], bei dem eine elektrophoretische Bewertung durch Fluoreszenzmikroskopie von DNA-Fragmenten in lysierter DNA stattfindet.
3. Spermien-Chromatin-Dispersion (SCD)-Test, dem sog. Halo-Test [603, 606-610], in welchem Spermien verschiedene Muster einer DNA-Dispersion aufweisen - großformatiger Halo; mittelgroßer Halo oder sehr kleiner Halo.
4. Chromomycin A3-Test [603, 611]: Protamin-defiziente Spermien erscheinen leuchtend gelb; Spermien mit normalem Protamin erscheinen gelblich-grün.
5. Acridin Orange (AO)-Färbung, welche die normale DNA grün färbt, während SDF orange-rot fluoresziert = Metachromatische Verschiebung der Fluoreszenz

durch Bindung an Einzelstrang(ss)DNA [603, 612, 613] sowie das Spermien-Chromatin-Struktur-Assay (SCSA), eine patentierte Durchflusszytometrische Version der AO-Färbung, bei der die Anfälligkeit der Spermien-DNA bis zur Denaturierung gemessen wird [603, 614].

Die meisten Studien zur Verwendung eines der aufgeführten Testverfahren zeigen zwar durchaus einen Benefit in der Verwendung von Spermien-DNA-Fragmentations-Tests bei der Beurteilung der männlichen Infertilität [615], der prognostische Wert zur Vorhersage des Outcomes nach einer ART-Behandlung wird dennoch weiterhin kontrovers diskutiert [590, 616-621]. Obwohl die Messung von verschiedenen Aspekten der SDFs durch unterschiedliche Prinzipien und Methodiken dieser Assays erfolgt, weisen dennoch alle einen gewissen Grad an Korrelation auf [613, 620-623].

Konsensbasiertes Statement 3.11.S1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
<p>Obwohl die Bestimmung von SDFs in Spermatozoen das Potenzial eines nützlichen klinischen Biomarkers aufweist, bleibt der abschließend prädiktive Wert dieser Tests im Rahmen der IVF- und/oder ICSI-Behandlung noch ungewiss. Dennoch kann in Ergänzung zum Standardspermiogramm die Hinzunahme von Untersuchungen hinsichtlich der DNA-Integrität zu einer umfassenderen Diagnose der reproduktiven Gesundheit des Mannes beitragen.</p>	

3.11.3.2 Aussagekraft eines Probeanreicherungsverfahrens

Bei der Ejakulation werden die Keimzellen aus dem Nebenhoden über den *Ductus deferens* durch Zugabe von Flüssigkeiten aus den akzessorischen Drüsen, wie z.B. den Samenblasen und der Prostata, nach außen befördert. Das Ejakulat besteht also hauptsächlich aus zwei unterschiedlichen Fraktionen: einer kleineren Fraktion mit den Keimzellen des Hodens und einer größeren Fraktion aus Seminalplasmaflüssigkeit [624]. Obwohl das Seminalplasma den Spermien bei der Penetration des zervikalen Mukus hilft [625, 626], können einige der Komponenten, wie z.B. Prostaglandine oder Zink, den Eintritt einer Schwangerschaft negativ beeinflussen. Dies gilt vor allem bei der IUI, bei der die natürliche Selektionsbarriere, die Cervix, umgangen wird. Daher ist für die direkte klinische Anwendung die Abtrennung des Seminalplasmas notwendig. So können die Spermien von Debris, anderen enthaltenen Zellen oder auch toten Spermien abgetrennt werden. Durch die Aufbereitung des Ejakulates erhält man eine große Anzahl von morphologisch normalen und motilen Spermien [627].

Vor jeder klinischen Anwendung ist es sinnvoll, ein „Probeanreicherungsverfahren“ durchzuführen. Eine Probeanreicherung lässt Rückschlüsse auf den zu erwartenden Anteil motiler Spermien aus einer nativen Spermienprobe zu. So vermutet man, dass

bei der natürlichen Befruchtung ca. 10^6 motile Spermien in die Cervix gelangen und noch etwa 10^5 in den Uterus. Den Isthmus zum Tubenabgang passieren wahrscheinlich noch ca. 10^4 motile Spermien und vermutlich 100-1000 Spermien erreichen die Eizelle im Eileiter [626]. Für eine Insemination, bei der die Spermien direkt in den Uterus gelangen, sind also mindestens 10^5 , aber eher $\geq 10^6$ bewegliche Spermien notwendig. Zwar können Schwangerschaften auch mit $<10^6$ aufbereiteten motilen Spermien erzielt werden, es zeigt sich aber, dass zum Teil erst ab einer Menge von $\geq 10^7$ motilen Spermien die SSR signifikant höher ist (~9% bei $<10^7$, $\geq 12\%$ bei $>10^7$; 5).

Evidenzbasierte Schwellenwerte, bis zu welcher Anzahl motiler Spermien noch eine IVF oder doch schon eine ICSI indiziert sind, gibt es nicht [628]. Die Verwendung von Schwellenwerten basiert eher auf individuellen, eigenen Erfahrungen [629].

Ein Probeanreicherungsverfahren kann aber Hinweise liefern, welche ART-Methode sinnvoll ist. Für ein diagnostisches Probeanreicherungsverfahren eignen sich dieselben Verfahren wie für die Therapie: das einfache Waschen, der *Swim-up* oder der Dichtegradient. Das einfache Waschen wird häufig bei normozoospermen Proben angewendet oder zur Aufbereitung für eine IUI. Für Proben mit einem oder mehreren abnormen Ejakulatparametern ist es sinnvoller, Aufbereitungsmethoden wie den Dichtegradienten oder den *Swim-up* zu verwenden. Der *Swim-up* wird eher bei normwertigen Ejakulatproben verwendet, während bei Fällen von schwerer Oligo-, Terato- oder Asthenozoospermie eher ein Dichtegradient verwendet wird, da dieser spezifisch den Anteil motiler Spermien erhöhen kann [627].

Konsensbasiertes Statement 3.11.S2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein Probeanreicherungsverfahren kann Rückschlüsse auf das Verhalten einer Ejakulatprobe im weiblichen Genitaltrakt liefern.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E84

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Vor jeder ART soll ein Probeanreicherungsverfahren zur besseren Einschätzung der notwendigen Therapie durchgeführt werden.

3.11.3.3 Vorgehen bei immotilen Spermien

Die Vitalität eines Spermiums ist die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche ICSI. Motile Spermien zeigen durch ihre Bewegungen unverkennbar ihre Vitalität, selbst wenn sie sich nur sehr schwach bewegen [627]. Die Kategorie der immotilen Spermien (IM, [627]), beinhaltet sowohl tote als auch vitale, aber unbewegliche Spermien.

Die Ursachen der Immotilität von Spermien können vielfältig sein. So kann der Grund für die Unbeweglichkeit z. B. eine genetische Störung sein: strukturelle Veränderungen des Axonems, der molekularen Motoreinheit von Flagellen und motilen Zilien, führen dazu, dass die motilen Zilien somatischer Zellen, aber eben auch die Flagellen der Spermien, keine oder nur sehr eingeschränkte, unkoordinierte Bewegungen ausführen können, wie z.B. beim Kathagener Syndrom [630]. Deutlich häufiger scheint die Immotilität jedoch aus dem Zusammenwirken von z.B. oxidativem Stress, bakterieller Infektion und weiteren zum Teil noch nicht bekannten heterogenen Faktoren (zusammengefasst in [631]) zu entstehen.

Vitale, aber unbewegliche Spermien aus dem Ejakulat oder auch einer TESE haben, wenn sie rein zufällig ausgewählt werden, ebenso wie motile Spermien die Möglichkeit, eine Eizelle zu befruchten [632-637]. Die fehlende Selektion der vitalen, immotilen Spermien führt bei diesen ICSI-Behandlungen jedoch eher zufällig zu Befruchtungen [638] und Schwangerschaften; zudem auch zu Embryonen mit geringerer Qualität und verminderter SSR [639].

Das WHO Handbuch enthält keine Empfehlungen für die Identifizierung von immotilen, aber vitalen Spermien zur therapeutischen Anwendung. Der Eosin-Test ist Spermienverbrauchend und kann nicht am Tag der ICSI angewandt werden. Es ist daher sinnvoll, weitere oder modifizierte Tests sowohl für die diagnostische als auch für die therapeutische Selektion von immotilen Spermien zu verwenden.

Mögliche anwendbare Techniken sind a) der modifizierte HOS-Test, b) die pharmakologische Aktivierung des Flagellenschlags, c) der Flexibilitätstest für Spermienflagellen und d) die Laser-assistierte immotile Spermien Selektion (LAISS) (zusammengefasst in [640]). Der HOS-Test (z.B. nach [641] modifiziert) konnte sowohl bei ejakulierten [642-644] als auch bei testikulären Spermien [644] und auch bei Karthagener-Syndrom Patienten erfolgreich angewendet werden [645-650]. Zur pharmakologischen Aktivierung (Motilitätsinduktion) werden Xanthinderivate, wie z.B.

Pentoxifyllin oder Theophyllin, verwendet. Eine kurze Inkubation ist ausreichend zur Identifizierung von zuvor immotilen oder wahrscheinlich eher gering beweglichen Spermien [651]. Die Verwendung von Pentoxifyllin zur Spermiselektion für die TESE-ICSI verbesserte, retrospektiv, die Befruchtungsrate und die Anzahl transferierbarer Embryonen [652]. Auch Patienten mit Karthagener Syndrom können von der Spermien-Aktivierung mit Xanthinderivaten profitieren [650, 653]. Der Spermienflexibilitätstest (STFT) basiert auf der Beobachtung, dass immotile, vitale Spermien ein eher flexibles Flagellum aufweisen, während das Flagellum toter Spermien eher steif und gerade ist. Dieser Test führte, bei immotilen, testikulären Spermien angewendet, zu einer Befruchtungsrate von 30,3% [654] und war somit dem HOS Test (Befruchtungsrate von 30,1%) gleichwertig [644].

Andere konnten mit dieser Technik sogar Fertilisationsraten von fast 65% erzielen [655]. Die Laser-assistierte Spermiselektion (*laser-assisted immotile sperm selection*, LAISS) von vitalen, immotilen Spermien führte im Vergleich zu Kontrollen ohne Laseranwendung zu signifikant höheren Befruchtungsraten [638, 656] und zu deutlich höheren *Baby-take-Home* Raten [656]. LAISS kann sowohl bei ejakulierten als auch bei testikulären Spermien angewendet werden [656]. Auch bei einem Fall von Karthagener Syndrom wurde die LAISS erfolgreich eingesetzt [657].

Konsensbasiertes Statement 3.11.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Es ist sinnvoll, den Anteil an vitalen, aber immotilen Spermien vorab zu bestimmen. Dies kann als diagnostische Analyse für weitere Therapieoptionen dienen, z.B. einer TESE vor Therapie oder dem Einsatz von nicht-verbrauchenden Vitalitätstests am Tag der ICSI.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E85

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Immotilität von Spermien sollte vor einer ART ein diagnostischer Vitalitätstest zur Ermittlung der Anzahl vitaler, aber immotiler Spermien durchgeführt werden.

3.12 Genetische Faktoren

3.12.1 Diagnostik genetischer Faktoren

Genetische Ursachen (Chromosomenveränderungen und monogene Störungen) sind für etwa 10-20% der männlichen und 5-10% der weiblichen In- oder Subfertilität verantwortlich. Im Vorfeld einer ART sollte z.B. im Rahmen einer genetischen Beratung eine genaue Eigen- und Familienanamnese mit Blick auf mögliche erbliche Belastungen erhoben werden. Insbesondere soll eine mögliche familiäre Häufung von fraglich genetischen Entwicklungsstörungen, Infertilität oder hormonellen Störungen berücksichtigt werden. Bei Hinweisen auf eine genetische Grunderkrankung in der Familie ist es in der Regel notwendig, bei einer betroffenen Person eine molekulargenetische Diagnose zu stellen, bevor Risikopersonen getestet werden können.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E86

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei dem Kinderwunschpaar soll eine genaue Eigen- und Familienanamnese mit Blick auf mögliche genetische Belastungen erhoben werden. Vor einer genetischen Diagnostik soll eine genetische Beratung durch hierfür qualifizierte Ärzte gemäß nationaler Regelungen erfolgen.

3.12.1.1 Genetische Faktoren beim Mann:

Die andrologische Untersuchung ist Voraussetzung (siehe Abschnitt 3.10), um eine mögliche genetische Grunderkrankung für eine Spermatogenesestörung feststellen und über die zu veranlassenden genetischen Analysen entscheiden zu können.

3.12.1.1.1. Spermatogenesestörungen

Bei bekannter nicht-genetischer Ursache für die Spermatogenesestörung (Z. n. Chemotherapie, Einnahme von anabolen Steroiden) ist nach WHO-Leitlinie keine genetische Testung erforderlich [518, 658].

Für die weitere genetische Diagnostik ist es bedeutsam, eine nicht-obstruktive Azoospermie bzw. Oligozoospermie von einer obstruktiven Azoospermie zu unterscheiden (siehe Abschnitt 3.10):

Nicht-obstruktive Spermatogenesestörung

3.12.1.1.1 Mikrodeletionen des Y-Chromosoms

Mikrodeletionen des Y-Chromosoms stellen die zweihäufigste genetische Ursache einer Spermatogenesestörung dar und haben eine Bedeutung für die Erfolgchancen einer Hodenbiopsie. Y-Mikrodeletionen sind in der Normalbevölkerung wahrscheinlich selten (1 zu 4000) [659], werden aber mit einer Häufigkeit von 1,6 bis 12,8% bei infertilen Männern nachgewiesen [659]. Deutschland bzw. Österreich zählen zu den Ländern mit der geringsten Inzidenz von AZF-Deletionen bei infertilen Männern (< 2%). Von den Männern mit AFZ-Deletionen machen AZFc-Deletionen mit etwa 80% die große Mehrzahl und einen variablen Phänotyp aus. Bei Männern mit Deletionen von AZFa (0,5-4%), AZFb (1-5%) sowie AZFbc (1-3%) kommt es meist zum Sertoli-Cell-Only-Syndrom. Die Wahrscheinlichkeit, dass in diesen Fällen bei Hodenbiopsien Spermien gewonnen werden können, wird als außerordentlich gering eingeschätzt [659]. In den letzten Jahren wurde jedoch von erfolgreichen Fertilisierungen von AZFb-Deletionsträgern berichtet [660], so dass zum jetzigen Zeitpunkt noch keine abschließende Beurteilung zu den Erfolgchancen einer ART-Behandlung bei den unterschiedlichen Deletionen möglich ist. Bei AZFc-Deletionen reichen die Hodenbefunde von einem Meiosearrest bis zu einer Oligozoospermie aufgrund einer gemischten Atrophie der Spermatogenese [661]. Häufig findet eine residuale Spermatogenese statt, verbunden mit einer etwa durchschnittlichen Erfolgsrate von 50% für eine Spermengewinnung mittels TESE [659]. Im AZFc-Bereich finden sich unterschiedliche kleinere Deletionen (u. a. sog. gr/gr-Deletionen), deren diagnostische Relevanz nach jetzigem Wissensstand aber eher von untergeordneter Bedeutung sind, da sie für das weitere Vorgehen für die ART keine Konsequenzen nach sich ziehen.

Eine AZF-Analyse ist nach aktuellen Leitlinien demnach bei Männern mit einer nicht-obstruktiven Azoospermie bzw. einer Oligozoospermie von <5 Mio/ml indiziert [518, 658, 659]. Die Analyse sollte unter standardisierten Laborbedingungen und Qualitätskriterien erfolgen, wie sie z. B. durch die EMQN-Leitlinien definiert wurden [659].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E87

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei nicht-obstruktiver Azoospermie soll und bei schwerer Oligozoospermie (<5 Mio/ml) sollte nach Ausschluss anderer Ursachen eine Analyse im Hinblick auf AZF-Mikrodeletionen (AZFa, b, c) erfolgen.

3.12.1.1.2 Chromosomenveränderungen

Es ist sehr lange bekannt, dass außer Geschlechtschromosomenfehlverteilungen auch balancierte Chromosomenumbauten zu einer Spermatogenesestörung führen können. Dementsprechend ist der Anteil der Männer, die - abgesehen von einer Fertilitätsstörung - gesund sind und eine Chromosomenveränderung tragen, erhöht.

Die Wahrscheinlichkeit von Chromosomenaberrationen bei Männern in Kinderwunschbehandlung steigt bei abnehmender Spermienzahl an (**Tabelle 19**), ist aber bereits bei unauffälligem Spermogramm gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Dies wird als Subfertilitätsfaktor gedeutet.

Tabelle 19: Anteil von auffälligen Chromosomenanalysen bei Männern mit unterschiedlichen Spermogrammbefunden [662]

Spermogrammbefund	Anteil von Patienten mit Chromosomenveränderungen in Prozent (Konfidenzintervall)
Azoospermie (n=1599)	15,4 (13,6-17,2%)
Oligozoospermie <1 Mio/ml (n=539)	3,0 (1,5-4,4%)
Oligozoospermie >1-5 Mio/ml (n=475)	2,1 (0,8-3,4%)
Oligozoospermie >5-10 Mio/ml (n=879)	3,5 (2,3-4,7%)
Oligozoospermie >10-20 Mio/ml (n= 808)	1,1 (0,4-1,8%)
Normozoospermie >20 Mio/ml (n=729)	2,9 (1,7-4,1%)
Normalbevölkerung	0,3-0,5%

In der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (Samenspender) wird der Anteil von Chromosomenveränderungen mit 0,3-0,5% angegeben. Für die Frage der genetischen Risiken bei Nachkommen sind insbesondere balancierte Strukturveränderungen von Bedeutung, die bei der Keimzellbildung unbalanciert vererbt werden und in der Folge Entwicklungsstörungen bei Kindern verursachen können. Die Inzidenz von balancierten Translokationen bzw. Inversionen bei Männern, die eine ICSI-Behandlung erhielten, war in einer großen französischen Studie [663] um den Faktor 4,5 bzw. 3,3 (gegenüber Neugeborenen) erhöht. In der niederländischen Studie wird eine Rate von 0,9% von chromosomalen Strukturanomalien bei Männern mit Fertilitätsstörungen angegeben, die zu einem erhöhten Risiko an Chromosomenstörungen bei Kindern führen würde [664].

In einer aktuellen niederländisch-belgischen Multicenter-Studie wurden bei 14,4% der untersuchten Männer mit Azoospermie (n=1663) chromosomale Aberrationen nachgewiesen [665]. Es zeigte für sich für die Frage der Therapierelevanz kein

signifikanter Unterschied zwischen hypergonadotropen und normogonadotropen Männern.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E88	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei nicht-obstruktiver Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie (<5 Mio/ml) soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine Chromosomenanalyse erfolgen.	

3.12.1.1.1.3 Monogene Spermatogenesestörungen

Da die Ursache nicht-obstruktiver Spermatogenesestörungen bei über 80% der betroffenen Männer bisher nicht bekannt ist, wird intensiv nach neuen Kandidatengenen gesucht. Hier ist insbesondere das X-chromosomale TEX11-Gen zu nennen, welches in einer deutsch-amerikanischen Studie bei 2,4% (7 von 289) Männern mit Azoospermie nach Ausschluss anderer Ursachen pathogene Mutationen aufwies und bei 5 von 7 Männern zu einem Meiosearrest führte [666]. Da bei 2 Männern eine gemischte Hodenatrophie bestand, ist die Frage, ob bei TEX11-Mutationen erfolgreiche TESE-Behandlungen durchgeführt werden können, derzeit nicht abschließend zu beantworten. Die Bedeutung weitere Kandidatengene (DMRT, NR5A1) ist derzeit Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Bemühungen [667]. In einer niederländischen Studie wurden 6 Kandidatengene für monogene Infertilität (AURKC, CFTR, DPY19L2, DDX3Y, SYCP3, TEX11) bei 1112 Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie bzw. Oligozoospermie mittels einer Panel-Analyse sequenziert. Außer CFTR-Mutationen wurde nur bei einem Patienten eine pathogene Mutation im SYCP3-Gen gefunden [668].

Weitere seltene monogene Spermatogenesestörungen, die z. B. eine bestimmte Spermien-Morphologie zur Folge haben, wurden in den letzten Jahren identifiziert beziehungsweise können grundsätzlich z. B. über Multigen-Panels identifiziert werden [667, 669]. Größere Studien stehen noch aus, um den diagnostischen Anteil bei in- oder subfertilen Männern festzustellen.

Bei dem Angebot von genetischen Analysen zu monogenen Spermatogenesestörungen ist zu berücksichtigen, dass nachgewiesene Störungen bislang keinen Einfluss auf das Verfahren oder den Ausgang der ART haben. Die Beurteilung kann sich in der Zukunft ändern, wenn sich in Abhängigkeit von der genetischen Ursache gezielte Behandlungen ergeben. Weitere wissenschaftliche Studien sind erforderlich, um die Bedeutung einzelner genetischer Mutationen für die Spermigenese besser einordnen zu können.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E89

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf eine seltene monogene Spermatogenesestörung kann eine genetische Analyse angeboten werden.

3.12.1.1.4 Obstruktive Azoospermie

Grundlage für diese Diagnose ist eine intakte Spermatogenese im Hodengewebe, die gute Erfolgchancen für eine ART im Rahmen einer TESE/ICSI beinhaltet. Etwa 2% der Männer mit einer Azoospermie haben eine Fehlanlage der Derivate des Wolffschen Gangs, meist in Form einer CBAVD, seltener durch eine CUAVD oder eine bilaterale Nebenhodenobstruktion. Bei etwa 80% der Patienten mit CBAVD wird mindestens eine *CFTR*-Mutation gefunden und als Ursache eine sog. CF assoziierte Erkrankung angenommen. *CFTR*-Mutationen sind nur in homozygoter oder compound-heterozygoter Form pathogenetisch wirksam; es gibt bisher keine sichere Evidenz dafür, dass auch heterozygote Anlageträger (Häufigkeit 1 zu ca. 30 in Deutschland) eine erhöhte Rate an urogenitalen Fehlanlagen oder Fertilitätsstörungen aufweisen. Die den meisten Studien und Empfehlungen zugrunde liegenden Untersuchungsverfahren beschränkten sich auf das Screening ausgewählter Mutationen („*CFTR*-Test-Kits“) mit einer maximalen Erfassungsrate von 80-95% für CF-spezifische Mutationen bzw. nur ~60% für Mutationen die CF-assoziierte Erkrankungen wie die CBAVD verursachen. Erst mit der Implementierung der massiv-parallelen Sequenzierung wurde eine kostengünstige Analyse aller kodierenden Abschnitte des *CFTR*-Gens möglich. Für die CBAVD-Patienten, bei denen nur eine Mutation festgestellt wurde, ist es im Nachhinein meist nicht zu beurteilen, ob bei diesen eine zweite, nicht erkannte Mutation vorliegen hat, die das klinische Bild begründete.

Wenngleich bisher nur wenige Studien mit größeren Patientenserien und neueren Sequenzierverfahren veröffentlicht sind, so lassen erste Daten den Schluss zu, dass bei obstruktiver Azoospermie eine komplette Sequenzierung des *CFTR*-Gens sinnvoll ist, um pathogene Mutationen, die zu einer klassischen oder atypischen CF führen können (einschließlich der T-Allele) vollständig zu erfassen. Dies entspricht auch der aktuellen AWMF-Leitlinie bei klinischem Verdacht auf eine CF [670]. In Anbetracht des CF-Risikos bei künftigen Kindern schafft nur eine vollständige *CFTR*-Analyse bei Männern mit obstruktiver Azoospermie ausreichende Beratungssicherheit. Es gibt bisher keine Evidenz, dass eine heterozygote Anlageträgerschaft für *CFTR*-Mutationen zu einer herabgesetzten Fertilität führt. Da biallelische *CFTR*-Mutationen nicht immer eine klinisch eindeutige obstruktive Azoospermie verursachen, wird die Indikation zur *CFTR*-Analyse im Zweifel eher großzügig gestellt werden müssen.

Bei weniger als 5% der Männer mit obstruktiver Azoospermie bestehen zusätzlich einseitige Fehlanlagen der Niere (Nierendysplasie oder Nierenagenesie) im Sinne einer kombinierten Entwicklungsstörung der Derivate des Wolffschen Gangs. Aus diesem Grund ist bei Männern mit einer obstruktiven Azoospermie eine Ultraschalluntersuchung des Harntrakts indiziert [518, 658]. Inzwischen ist hinreichend belegt, dass eine obstruktive Azoospermie in Verbindung mit Fehlanlagen der Niere nicht durch *CFTR*-Mutationen bedingt ist und auf andere genetische oder nicht-genetische Faktoren zurückzuführen ist [671].

Mit dem *ADGRG2*-Gen wurde 2016 eine X-chromosomale Ursache einer CBAVD identifiziert [672]. Ersten Untersuchungen zufolge weisen etwa 20% (4 von 26) der Männer mit CBAVD ohne Nierenfehlbildungen und ohne Nachweis einer *CFTR*-Mutation loss-of-function Mutationen im *ADGRG2*-Gen auf, während bei Männern mit Nierenfehlbildungen (n=28) keine Mutationen festgestellt wurden [672].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E90

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf eine obstruktive Azoospermie soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine Analyse des *CFTR*-Gens erfolgen. Diese soll alle relevanten pathogenen Mutationen incl. des TG-T-Repeats in Intron 8 erfassen; falls damit nur eine heterozygote Mutation gefunden wird, soll eine vollständige Sequenzierung erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E91

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Sofern bei einer obstruktiven Azoospermie die *CFTR*-Analyse einen unauffälligen Befund erbracht hat, sollte eine Analyse des *ADGRG2*-Gens erfolgen.

3.12.1.1.2. Endokrine Störungen:

Bei endokrinen Auffälligkeiten kommt der Differenzierung zwischen einem hypo- oder hypergonadotropen Hypogonadismus für die Genetik eine wichtige Rolle zu.

3.12.1.1.2.1 Hypergonadotroper Hypogonadismus:

Eine primäre testikuläre Funktionsstörung findet sich vor allem beim Klinefelter-Syndrom, welches mit fast 14% bei Männern mit Azoospermie die häufigste genetische Ursache der männlichen Infertilität darstellt. Bei 80% liegt ein Karyotyp 47,XXY vor, bei ca. 20% bestehen höhergradige Aneuploidien, Mosaik mit 46,XX/47XXY oder strukturell veränderte X-Chromosomen [673]. Hierbei handelt es sich in der Regel um Aberrationen, die einer mikroskopischen Chromosomenanalyse zugänglich sind. Die Weiterbetreuung und Therapie richten sich nach dem genetischen Befund. Ein auffälliger Chromosomenbefund und seine Konsequenzen für den Betroffenen und die Familienplanung sollen im Rahmen einer genetischen Beratung diskutiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E92

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Männern mit hypergonadotropem Hypogonadismus soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden.

3.12.1.1.2.2 Hypogonadotroper Hypogonadismus

Ein kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (CHH) ist mit etwa 1 zu 4.000-10.000 Männern etwa 3 bis 5-fach häufiger als bei Frauen [674]. Zahlreiche Gene kommen als Ursache in Betracht, die in der Summe etwa 40-50% der Fälle erklären [675] und von denen das X-chromosomale KAL1-Gen mit etwa 10% die wichtigste Rolle spielt. Wie im weiblichen Geschlecht erfolgt die Hormonsubstitution bisher symptomatisch und nicht gezielt nach monogener Ursache [675]. Die Beurteilung von genetischen Befunden wird durch additive Effekte mehrerer Mutationen erschwert. Bei etwa 20% der Patienten werden Mutationen in mehreren Genen (oligogene Vererbung) nachgewiesen, d.h. die Frage des verantwortlichen Erbgangs ist dann keineswegs klar zu beantworten. Zudem gibt es keine genetische Diagnose, die für die ART eine bestimmte Prognose oder ein unterschiedliches Therapieregime ausweist. Bei 50-60% der Patienten mit normosmischem hypogonadotropem Hypogonadismus werden erfolgreiche Fertilisationen mittels ICSI erzielt, darüber hinaus kommt es bei 10-20% der Patienten zu einer spontanen Normalisierung der hormonellen Situation [675].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E93

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Männern mit einem kongenitalen hypogonadotropen Hypogonadismus (CHH) kann nach Ausschluss exogener Ursachen eine genetische Analyse der CHH-Gene durchgeführt werden.

3.12.1.2 Genetische Faktoren bei der Frau

Ovulatorische Dysfunktion:

Bei etwa 40% der Frauen mit Fertilitätsstörung besteht eine Oligo- bzw. Amenorrhoe (ovulatorische Dysfunktion) [676]. Der entscheidende Faktor – auch für den Erfolg einer ART mit eigenen Oozyten - stellt das mütterliche Alter dar, während primär genetische Ursachen vergleichsweise selten sind. Ab einem Alter 40-45 Jahren ist die große Mehrzahl der Oozyten aneuploid, so dass nur noch ein kleiner Prozentsatz erfolgreich fertilisiert wird [677, 678]. Dies spiegelt sich auch in der Frage der Kostenübernahme einer ART im deutschen Sprachraum bei Frauen ab 40 Jahren wider.

Zur weiteren Abklärung einer ovulatorischen Dysfunktion ist eine Untersuchung der hormonellen Achsen indiziert. Dabei wird insbesondere geprüft, ob ein hypo- oder hypergonadotroper Hypogonadismus oder eine Hyperandrogenämie vorliegt (siehe Abschnitt 3.7.).

3.12.1.2.1. Hypergonadotroper Hypogonadismus

Bei 10-13% der betroffenen Frauen liegt eine Gonosomenaberration mit einer 45,X-, oder 47,XXX-Zelllinie oder einem strukturell veränderten X-Chromosom vor, so dass eine Chromosomenanalyse indiziert ist, sofern keine anderen Ursachen in Betracht kommen [679]. Die Weiterbetreuung und Therapie richten sich nach dem genetischen Befund. Es besteht bei 45X/46XX-Mosaiken eine inverse Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil einer 45,X-Zelllinie und der Wahrscheinlichkeit für eine normale Pubertät, spontane Zyklen und Fertilität [680]. Ein geringgradiges Mosaik im Blut mit einer 45,X-Zelllinie unter 30% scheint die Ovarialfunktion nicht einzuschränken [681].

Die Fruchtbarkeit wird bei Frauen mit Trisomie X (47,XXX) als normal eingestuft, aber es besteht ein erhöhtes Risiko für eine primäre Ovarialinsuffizienz [682]. Ein auffälliger Chromosomenbefund und seine Konsequenzen für die Betroffene und ihre Familienplanung sollte im Rahmen einer genetischen Beratung diskutiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E94

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit hypergonadotropem Hypogonadismus soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden.

Prämutationen im *FMR1*-Gen (CGG-Repeatzahlen von 55-200) führen gehäuft zu einer primären oder sekundären Ovarialinsuffizienz und haben bei der Weitergabe an Kinder eine hohe Wahrscheinlichkeit, zu einer Vollmutation zu expandieren. *FMR1*-Vollmutationen (CGG-Repeatzahl über 200) verursachen vor allem im männlichen Geschlecht eine geistige Behinderung (Fragiles X-Syndrom, Fra(X)-Syndrom); sie sind nicht mit einer Ovarialinsuffizienz assoziiert. Kaukasische Frauen mit primärer Ovarialinsuffizienz weisen zu etwa 2% bei Fällen ohne familiäre Häufung und bei 10-15% der Fälle mit familiärer Häufung eine Prämutation im *FMR1*-Gen auf [683], die aufgrund des damit verbundenen Risikos für ein Kind mit einem Fragilen X-Syndrom bedeutsam für die weitere Familienplanung ist. Eine entsprechende Analyse wird von europäischen Fachvertretern empfohlen [669, 684, 685]. Sonstige monogene Störungen sind außerordentlich selten und derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Fragestellungen [679].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E95

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei primärer oder prämaturer Ovarialinsuffizienz soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine genetische Analyse der CGG-Wiederholungen im *FMR1*-Gen durchgeführt werden.

3.12.1.2.2. Hypogonadotroper Hypogonadismus

Genetische Entwicklungsstörungen des Hypothalamus unter Einbezug der GnRH-sezernierenden Neurone führen zum hypogonadotropen Hypogonadismus. Bei etwa der Hälfte der Fälle sind die olfaktorischen Neurone mitbeteiligt und führen zu einer zusätzlichen Hyp- bzw. Anosmie (Kallmann-Syndrom) [686].

Ein kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (CHH) ist mit einer Häufigkeit von etwa 1 zu 30.000-40.000 Frauen sehr selten. Es wird formal der normosmische hypogonadotrope Hypogonadismus (nHH) vom Kallmann-Syndrom (KS) unterschieden, bei dem der Geruchssinn herabgesetzt ist, die Übergänge sind jedoch fließend. Inzwischen sind 35-40% der molekularen Ursachen des kongenitalen

hypogonadotropen Hypogonadismus bekannt und auf Mutationen in mindestens 20 Genen zurückzuführen [687]. Diese können mit Hilfe der massiv-parallelen Sequenzierung inzwischen in einem vertretbaren Umfang analysiert werden. Der Beitrag jedes einzelnen Gens ist jedoch gering (1-2%), digenische Effekte sind nicht selten (3-10%). Eine Analyse kann dennoch zur Ursachenklärung beitragen und hat Bedeutung für die genetische Beratung der Betroffenen und ihrer Angehörigen. Für die therapeutische Begleitung betroffener Personen ergibt sich bislang keine Konsequenz aus der Kenntnis der genetischen Ursache. Die exogene Zufuhr von Geschlechtshormonen, Gonadotropinen bzw. GnRH-Analoga stellt für alle bekannten Störungen die einzige Therapieoption dar [675].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E96	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit kongenitalem hypogonadotropem Hypogonadismus (CHH) kann nach Ausschluss exogener Ursachen eine genetische Analyse der CHH-Gene durchgeführt werden.	

3.12.1.2.3. Hyperandrogenämie

Die wichtigste genetische Grunderkrankung, die zu einer Hyperandrogenämie führt, ist das AGS. Die häufigste Form ist der 21-Hydroxylase-Mangel bedingt durch autosomal rezessive Mutationen im *CYP21A2*-Gen. Die endokrine Betreuung richtet sich nach dem zugrundeliegenden Enzymdefekt und der Pathogenität der nachgewiesenen Mutationen. Die pränatale Therapie zur Vermeidung einer Virilisierung bei weiblichen Feten mit einem AGS-Risiko auf der Grundlage eines 21-Hydroxylase-Mangels wird zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung als experimentell eingestuft und sollte deshalb im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden [315]

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E97	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Verdacht auf ein adrenogenitales Syndrom soll eine genetische Diagnostik durchgeführt werden.	

Balancierte Chromosomenveränderungen

Strukturelle Chromosomenaberrationen sind auch bei Frauen eine relevante Ursache von unerfülltem Kinderwunsch, ohne dass sich bei gynäkologischen Untersuchungen Auffälligkeiten ergeben. In einer französischen Studie zeigten die Partnerinnen von

infertilen Männern einen vergleichbar erhöhten Anteil an balancierten Translokationen (Faktor 4,5) bzw. Inversionen (Faktor 16) wie die untersuchten Männer (n=3208 Patienten) [663]. Der Prozentsatz an Frauen mit Chromosomenveränderungen war hierbei invers mit der Spermio-graphopathologie des Partners korreliert. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommen andere Studien, z. B. aus Italien [688] und weitere kleiner Kohorten, zusammengefasst in Morel et al.[689]. Im Vergleich zur französischen Studie war die Rate an Chromosomenveränderungen in der italienischen Studie insgesamt geringer mit 2,2% für Männer und 1,2% für Frauen vor ICSI (n=1426 Männer und n=1375 Frauen). Balancierte strukturelle Chromosomenveränderungen wurden bei 0,9% der Männer und 0,5% der Frauen gefunden und waren damit um den Faktor 2-3 gegenüber Neugeborenen erhöht [688]. In einer Übersicht aus den Niederlanden werden Raten chromosomaler Auffälligkeiten für die weiblichen Partner von ICSI-Paaren von 3,4-4,9% angegeben [662].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E98

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Nach Ausschluss anderer Ursachen für die Infertilität sollte eine Chromosomenanalyse beider Partner durchgeführt werden.

3.12.1.3 Empfehlungen anderer Fachgesellschaften

Zur Frage der Chancen einer ART und möglicher genetischer Risiken für Nachkommen werden nach Auffassung der meisten Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen eine Chromosomenanalyse beider Partner und in Abhängigkeit vom andrologischen und gynäkologischen Befund weitere genetische Analysen empfohlen.

Bei Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie oder hochgradiger Oligozoospermie wird (bei normalem Chromosomenbefund) mehrheitlich eine Y-Mikrodeletionsanalyse für sinnvoll gehalten. Im Falle einer obstruktiven Azoospermie (CBAVD/bilaterale Nebenhodenobstruktion) wird zusätzlich eine *CFTR*-Analyse empfohlen (**Tabelle 20**). Bei *CFTR*-Mutationsnachweis sollte eine genetische Untersuchung der Partnerin erfolgen, um das Risiko für eine klassische CF bei künftigen Kindern einordnen zu können. Eine primäre *CFTR*-Analyse der Frau vor ART, wie ursprünglich von den italienischen Arbeitsgruppen empfohlen [684], ist aufgrund der Seltenheit der obstruktiven Azoospermie aufgrund biallelischer *CFTR*-Mutationen nicht erforderlich.

Im Falle endokriner Auffälligkeiten richtet sich die genetische Diagnostik nach der Verdachtsdiagnose und wurde nur für den hypogonadotropen Hypogonadismus von den italienischen Arbeitsgruppen konkret in die Empfehlungen aufgenommen [684]. Einschränkend ist zu sagen, dass in Anbetracht der genetischen Heterogenie von

nHH/KS eine Analyse des X-chromosomalen *KAL1*-Gens allein keine ausreichende Aussage ermöglicht und im weiblichen Geschlecht ohnehin keine Rolle spielt.

Bisher gibt es keine einheitlichen Empfehlungen, bei welchen Hinweisen auf eine weibliche Fertilitätsstörung eine genetische Analyse der CCG-Wiederholungen im *FMR1*-Gen sinnvoll ist. Eine POI durchläuft verschiedene Stadien mit normalen Geschlechtshormonwerten und regelmäßigen Zyklen, bevor sich das klinische Vollbild eines hypergonadotropen Hypogonadismus entwickelt [683].

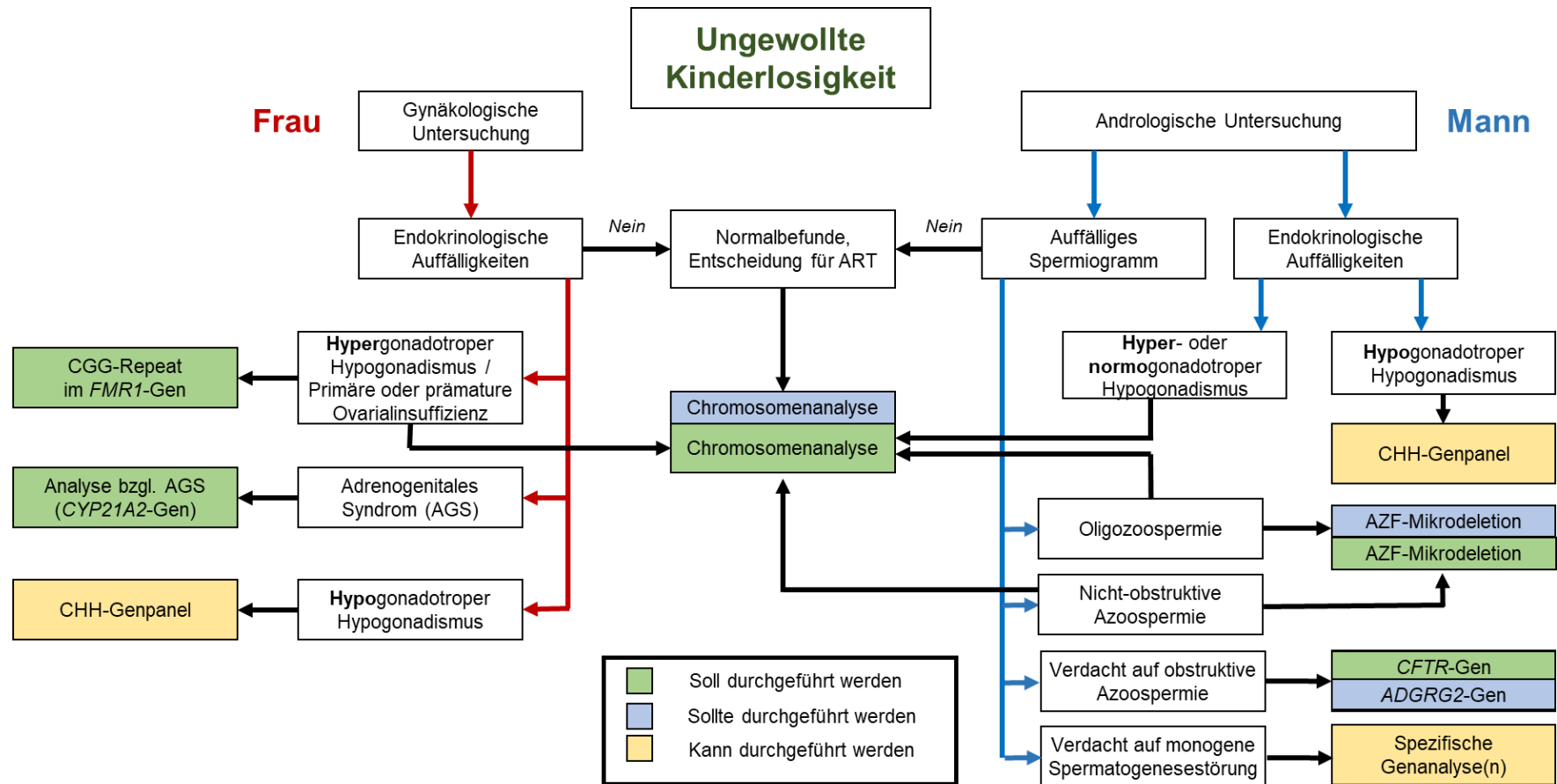
Tabelle 20: Vergleich der Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften für die genetische Diagnostik bei Paaren vor ART (nach steigendem Jahr der Veröffentlichung sortiert)

	Foresta et al. 2002 (Italien) [Eur J Hum Genet 2002; 10:303-312]	ACOG 2005/2015 (USA) [Obstetr Gynecol 2005; 106:1143-6]	BÄK 2006 (Deutschland) [Dt Ärztebl 2006; 103:A1392-A1403]	RCOG 2013 (England) [ROCG 2013]	SOGC 2014 (Kanada) [J Obstet Gynaecol Can 2014; 36:64-83]	ASRM 2015 (USA) [Fertil Steril 2015; 103:e18-e25]
Untersuchungen bei der Frau						
Karyotypisierung	Empfohlen	k.A.	Empfohlen	Empfohlen	k. A.	k. A.
<i>FMR1</i> -Prämutation	Empfohlen bei V.a. POI und poor responder	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>KAL1</i> -Analyse	Empfohlen bei nHH/KS	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>CFTR</i> -Analyse	Empfohlen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

	Foresta et al. 2002 (Italien) [Eur J Hum Genet 2002; 10:303-312]	ACOG 2005/2015 (USA) [Obstetr Gynecol 2005; 106:1143-6]	BÄK 2006 (Deutschland) [Dt Ärztebl 2006; 103:A1392-A1403]	RCOG 2013 (England) [ROCG 2013]	SOGC 2014 (Kanada) [J Obstet Gynaecol Can 2014; 36:64-83]	ASRM 2015 (USA) [Fertil Steril 2015; 103:e18-e25]
Untersuchungen beim Mann						
Karyotypisierung	Empfohlen	k.A.	Empfohlen bei nicht-obstruktive Azoospermie, Oligozoospermie < 5 Mio/ml	Empfohlen	Empfohlen bei Azoo-spermie, Oligozoo-spermie <5 Mio/ml	Empfohlen bei nicht-obstruktive Azoospermie, Oligozoospermie < 5 Mio/ml
Y-Mikrodeletionsanalyse	Empfohlen bei Azoospermie, Oligozoospermie <10 Mio/ml	Empfohlen bei Oligozoospermie <5 Mio/ml	Empfohlen bei nicht-obstruktiver Azoospermie, hochgradiger Oligozoospermie	Nicht empfohlen	Empfohlen bei Azoospermie, Oligozoospermie <5 Mio/ml	Empfohlen bei nicht-obstruktiver Azoospermie, Oligozoospermie <5 Mio/ml
CFTR-Analyse	Empfohlen bei CBAVD/CUAVD und Azoospermie, Oligozoospermie < 10 Mio/ml	Empfohlen bei obstruktiver Azoospermie/CBAVD	Empfohlen bei CBAVD	Empfohlen bei CBAVD	Empfohlen bei obstruktiver Azoospermie	Empfohlen bei CBAVD/CUAVD/bilateraler Nebenhodenobstruktion#
KAL1-Analyse	Empfohlen bei Azoospermie mit nHH/KS	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

POI: primäre oder prämatüre Ovarialinsuffizienz, nHH: normosmischer hypogonadotroper Hypogonadismus, KS: Kallmann-Syndrom, CBAVD: congenitale bilaterale Agenesie des Vas deferens, CUAVD: congenitale unilaterale Agenesie des Vas deferens, k. A.: Keine Angaben, # nicht bei CBAVD/CUAVD mit Nierendysplasie

Abbildung 10: Algorithmus für die genetische Diagnostik von Paaren vor assistierter Reproduktion



ART: Assistierte Reproduktion; AZF: Azoospermiefaktor; AGS: Adrenogenitales Syndrom; CHH: kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus

3.12.2 Therapie genetischer Faktoren

Grundsätzlich richtet sich die medizinische Begleitung und Therapie von Patienten mit auffälligen genetischen Befunden nach der Diagnose und dem klinischen Bild. Hierüber ist im Rahmen einer genetischen Beratung durch einen hierfür qualifizierten Arzt zu informieren. Eine ursächliche Therapie der chromosomalen oder monogenen Fertilitätsstörungen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Bei Hormonmangel erfolgt eine entsprechende Substitution je nach der Diagnose und dem endokrinen Befund.

In Abhängigkeit von der Grunderkrankung sind unterschiedliche Erfolgschancen für eine ART gegeben. Ferner sind bei der Begleitung künftiger Schwangerschaften je nach Diagnose erhöhte genetische Risiken bzw. erhöhte Fehlbildungsrisiken für Kinder zu berücksichtigen. Das höchste perinatale Risiko ergibt sich durch die 30-fach erhöhte Mehrlingsrate bei ART gegenüber Spontanschwangerschaften [690]. Nicht nur dizygote, sondern auch monochorial-diamniote Zwillingsschwangerschaften treten im Rahmen der ART gehäuft auf [691].

Bei infertilen Paaren ist der Einsatz von Fremdsperma in Deutschland, Österreich und der Schweiz unter gesetzlichen festgelegten Voraussetzungen erlaubt, wohingegen die Eizellspende in Deutschland und der Schweiz im Gegensatz zu Österreich rechtlich nicht zulässig ist.

Geschlechtschromosomenfehlverteilungen

Bei erwachsenen Frauen mit einem Turner-Syndrom und Kinderwunsch ist im Falle einer primären Amenorrhoe auf der Grundlage eines durchgehenden 45,X-Karyotyps nicht mit einer Gewinnung von fertilisierbaren Oozyten zu rechnen [692]. Da zu Beginn der Pubertät eine ovarielle Reserve vorhanden sein kann, schließen aktuelle Empfehlungen eine Eizellenentnahme und Kryopräservierung bei Mädchen mit Turner-Syndrom ab einem Alter von 12-13 Jahren ein [692, 693]. Bei 45,X/46,XX-Mosaik-Konstellationen und strukturell veränderten X-Chromosomen richtet sich die ART-Behandlung nach dem klinischen und endokrinen Befund. Frauen mit Turner-Syndrom, die eine Eizellspende in Anspruch nehmen, haben eine verminderte LGR, eine hohe Abortrate und ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, die bei der Beratung vor ART angesprochen werden müssen [694].

Bei über 90% der Männer mit Klinefelter-Syndrom besteht eine Azoospermie, nur bei weniger als 10% der Betroffenen werden einzelne Spermien mit verminderter Motilität und Morphologie gefunden [695]. Mehrheitlich kommt es im Verlauf zu einem hypergonadotropen Hypogonadismus. Die Behandlung der Infertilität beim Klinefelter-Syndrom hat sich seit den 2000er Jahren drastisch geändert, nachdem erfolgreiche TESE- und ICSI-Behandlungen trotz Azoospermie durchgeführt wurden. Nach einer aktuellen Meta-Analyse [696] ist die kumulative Spermengewinnungsrate pro TESE-Zyklus bei Männern mit 47,XXY-Karyotyp bei etwa 44% einzuordnen. Die kumulative LGR pro ICSI-Zyklus wurde in der genannten Meta-Analyse mit 43% angegeben. Es

zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Alter, Hodenvolumen, Testosteron- oder LH-Werten der Patienten und der Erfolgsrate der ART-Behandlung [696].

Balancierte Chromosomenumbauten

Eine ursächliche Therapie von Chromosomenaberrationen ist nicht möglich. Wird bei einem der Partner eine balancierte Chromosomenveränderung nachgewiesen, erhöht sich in Abhängigkeit von den beteiligten Chromosomen das Risiko für Aborte oder für die Geburt eines Kindes mit einer unbalancierten Chromosomenstörung. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für das Angebot einer pränatalen Diagnostik in weiteren Schwangerschaften. Das Risiko einer kindlichen Entwicklungsstörung aufgrund einer unbalancierten Chromosomenaberration wird insgesamt als sehr gering eingestuft, kann aber je nach Chromosomenbefund zu schwerwiegenden Behinderungen führen und für das betroffene Paar mit erheblichen Belastungen einhergehen [665]. Es gibt hierzu keine einheitlichen Empfehlungen der Fachgesellschaften (Tab. 2), die damit auch unterschiedliche Strukturen und Kostenübernahmeregelungen der nationalen Gesundheitssysteme reflektieren.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E99

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Nachweis einer strukturellen Chromosomenveränderung bei einem Partner soll das Paar über die Möglichkeiten einer Polkörper- und Präimplantationsdiagnostik sowie der vorgeburtlichen Diagnostik (invasive und nicht-invasive Pränataldiagnostik) informiert werden.

Bei Nachweis einer elterlichen Translokation oder Inversion wird meist eine pränatale Chromosomenanalyse nach Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese in künftigen Schwangerschaften angeboten. Damit verbunden ist ein Fehlgeburtenrisiko von 0,3% bis 1%. Je nach Größe und Lokalisation des chromosomalen Umbaus kommen verschiedene Methoden zum Einsatz (mikroskopische Chromosomenanalyse, FiSH, Array-CGH). Bei Robertson-Translokationen sind mikroskopische Chromosomenanalysen zur Pränataldiagnostik ausreichend, alternativ kann zum Ausschluss einer Trisomie 13 oder 21 eine Analyse zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Blut erfolgen. Durch diesen nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) kann das Fehlgeburtsrisiko einer invasiven Pränataldiagnostik im Falle eines Normalbefundes vermieden werden.

Die Vermeidung von Aborten kann außerdem über eine Auswahl von zytogenetisch unauffälligen Gameten oder Embryonen nach Präimplantationsdiagnostik (PID) erfolgen. Im Falle maternaler Chromosomenaberrationen kann eine Polkörperdiagnostik (PKD) an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Der

männliche Chromosomensatz bleibt hierbei unberücksichtigt. PKD und PID sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz unter gewissen gesetzlich geregelten Voraussetzungen zulässig.

Y-Mikrodeletionen

Wie in Abschnitt 3.11.1.2 ausgeführt, kommt es bei Männern mit kompletten AZFabc-Deletionen, AZFbc- sowie bei AZFa- und AZFb-Deletionen in der Regel zum Sertoli-Cell-Only-Syndrom, bei dem eine ART nicht in Aussicht gestellt werden kann. Bei AZFc-Deletionen sind die Hodenbefunde variabel und erlauben bei etwa 50% der Patienten eine Spermengewinnung mittels TESE. Wenngleich die Zahl der nach ICSI geborenen Kinder von Vätern mit Y-Mikrodeletion bisher nur klein ist, haben sich keine Anhaltspunkte für kindliche Entwicklungsstörungen ergeben [659]. Bei der genetischen Beratung muss das Paar darüber aufgeklärt werden, dass die väterliche Mikrodeletion an alle künftigen Söhne vererbt wird, so dass auch in der nächsten Generation mit Fertilitätsstörungen zu rechnen ist. Das hat aber für die meisten Paare hinsichtlich des Fortsetzens der ART keine Relevanz.

Obstruktive Azoospermie mit biallelischen CFTR-Mutationen

Bei Männern mit einer obstruktiven Azoospermie auf der Grundlage von biallelischen Mutationen im CFTR-Gen besteht eine intakte Spermatogenese im Hodengewebe und damit eine gute Erfolgschance für eine ART. Für künftige Kinder erhöht sich dadurch die Wahrscheinlichkeit einer klassischen CF in Abhängigkeit von der Pathogenität der beim Mann nachgewiesenen Mutationen und vom CFTR-Befund der Partnerin. Im Rahmen einer genetischen Beratung soll der Partnerin eine entsprechende genetische Untersuchung angeboten werden. Die Kontrolle und Therapie von möglichen Krankheitszeichen aus dem Spektrum der CF sollte bei Männern mit bilallelischen CFTR-Mutationen nach aktuellen Leitlinien, z. B. der European Cystic Fibrosis Society [697] erfolgen, die nicht Gegenstand dieser Leitlinie sind.

IV. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: GRAFISCHE DARSTELLUNG DER LEITLINIENKOMMISSION	15
ABBILDUNG 2: DIAGNOSTISCHER UND ZEITLICHER ABLAUF EINER ABKLÄRUNG BEI KINDERWUNSCH	43
ABBILDUNG 3: DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHES VORGEHEN BEI AMENORRHOE	78
ABBILDUNG 4: THERAPEUTISCHES VORGEHEN BEI AMENORRHOE.....	91
ABBILDUNG 5: STUFENKONZEPT DER THERAPIE BEI PCOS UND KINDERWUNSCH	93
ABBILDUNG 6: DIAGNOSTISCHE KRITERIEN FÜR DEN NACHWEIS EINES ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROMS.....	100
ABBILDUNG 7: INDIKATIONEN FÜR EINE ANDROLOGISCHE DIAGNOSTIK.....	120
ABBILDUNG 8: DIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT DER ENDOKRINEN BASISUNTERSUCHUNGEN IM ZUSAMMENHANG MIT WEITEREN DIAGNOSTISCHEN UNTERSUCHUNGEN	137
ABBILDUNG 9: THERAPEUTISCHER ALGORITHMUS IN DER ANDROLOGIE	142
ABBILDUNG 10: ALGORITHMUS FÜR DIE GENETISCHE DIAGNOSTIK VON PAAREN VOR ASSISTIERTER REPRODUKTION.....	174

V. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: FEDERFÜHRENDE UND KOORDINIERENDE LEITLINIENAUTOREN:	11
TABELLE 2: REPRÄSENTATIVITÄT DER LEITLINIENGRUPPE: BETEILIGUNG DER ANWENDERZIELGRUPPE	12
TABELLE 3: BETEILIGTE LEITLINIENAUTOREN/INNEN:	13
TABELLE 4: VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	19
TABELLE 5: GRADUIERUNG VON EMPFEHLUNGEN (DEUTSCHSPRACHIG)	26
TABELLE 6: GRADUIERUNG VON EMPFEHLUNGEN (ENGLISCHSPRACHIG).....	26
TABELLE 7: EINTEILUNG ZUR ZUSTIMMUNG DER KONSENSUSBILDUNG	27
TABELLE 8: ZUSAMMENFASSUNG ALLER INTERESSENKONFLIKTE.....	32
TABELLE 9: OBLIGATE INFektionsDIAGNOSTIK VOR EINER ART IN DEUTSCHLAND, ÖSTERREICH UND DERSCHWEIZ	72
TABELLE 10: STÖRUNGEN DER OVARIALFUNKTION UND DIAGNOSTISCHE KRITERIEN.....	77
TABELLE 11: EVIDENZ ZU THERAPIEOPTIONEN BEI PCOS.....	94
TABELLE 12: ZU BERÜCKSICHTIGENDE PARAMETER FÜR EINE PRÄKONZEPTIONELLE BERATUNG VON SLE/APLS PATIENTINNEN	101
TABELLE 13: RISIKOSTRATIFIZIERUNG BEI SLE UND KINDERWUNSCH.....	102
TABELLE 14: GEMÄß DER STÄNDIGEN IMPFKOMMISSION (STIKO) UND DER AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM) WERDEN FOLGENDE IMPFUNGEN VOR BZW. GGF. IN DER SCHWANGERSCHAFT EMPFOHLEN.	106
TABELLE 15: RISIKO EINER OVARIELLEN METASTASIERUNG ABHÄNGIG VON DER PRIMÄREN TUMORENTITÄT	111
TABELLE 16: MÖGLICHES VORGEHEN BEI MATERNALEM THROMBOPHILIE-NACHWEIS (ENTNOMMEN AUS AWMF 2018, ADAPTIERT NACH ACOG-BULLETIN SOWIE DER S3-LEITLINIE PROPHYLAXE DER VENÖSEN THROMBOEMBOLIE (VTE)).....	118
TABELLE 17: NOMENKLATUR DER EJAKULATBEFUNDE	132
TABELLE 18: REFERENZWERTE UND NORMWERTE DES SPERMIOGRAMM.....	134
TABELLE 19: ANTEIL VON AUFFÄLLIGEN CHROMOSOMENANALYSEN BEI MÄNNERN MIT UNTERSCHIEDLICHEN SPERMIOGRAMMBEFUNDEN	162
TABELLE 20: VERGLEICH DER EMPFEHLUNGEN VERSCHIEDENER FACHGESELLSCHAFTEN FÜR DIE GENETISCHE DIAGNOSTIK BEI PAAREN VOR ART	172

VI. Literaturverzeichnis

1. Lomotan, E.A., et al., *How "should" we write guideline recommendations? Interpretation of deontic terminology in clinical practice guidelines: survey of the health services community*. Qual Saf Health Care, 2010. 19(6): p. 509-13.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. 99(1): p. 63.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion*. Fertil Steril, 2015. 103(6): p. e44-50.
4. Deroux, A., et al., *Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review*. Clin Rev Allergy Immunol, 2017. 53(1): p. 78-86.
5. Leridon, H., *Studies of fertility and fecundity: comparative approaches from demography and epidemiology*. C R Biol, 2007. 330(4): p. 339-46.
6. Forti, G. and C. Krausz, *Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(12): p. 4177-88.
7. Sara Deatsman, T.V., Alice Rhoton-Vlasak, *Age and Fertility: A Study on Patient Awareness*. 2016.
8. Kentenich, H., et al., eds. *Leitlinie psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen*. 2014, Psychosozial-Verlag: Gießen.
9. Gameiro, S., et al. *ESHRE Guideline: Routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction - A guide for fertility staff*. 2015; Available from: <http://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Psychosocial-care-guideline.aspx>.
10. Boivin, J., et al., *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care*. Hum. Reprod., 2007. 22(6): p. 1506-1512
11. Datta, J., et al., *Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men*. Human Reproduction, 2016. 31(9): p. 2108-2118.
12. Boivin, J., et al., *Tackling burden in ART: an integrated approach for medical staff*. Human Reproduction, 2012. 27(4): p. 941-950.
13. Hassan, M.A.M. and S.R. Killick, *Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity*. Fertility and Sterility, 2004. 81(2): p. 384-392.
14. Anderson, K., R.J. Norman, and P. Middleton, *Preconception lifestyle advice for people with subfertility*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010.
15. Huang, H., et al., *Predictors of pregnancy and live birth after insemination in couples with unexplained or male-factor infertility*. Fertility and Sterility, 2012. 97(4): p. 959-967.e5.
16. Homan, G., J. Litt, and R.J. Norman, *The FAST study: Fertility ASsessment and advice Targeting lifestyle choices and behaviours: a pilot study*. Human Reproduction, 2012. 27(8): p. 2396-2404.
17. Cramer, D.W., *The Relationship of Tubal Infertility to Barrier Method and Oral Contraceptive Use*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 1987. 257(18): p. 2446.

18. Phipps, W.R., et al., *The association between smoking and female infertility as influenced by cause of the infertility**Supported in part by contract N01-HD-02822 with the National Institute of Child Health and Human Development.* Fertility and Sterility, 1987. 48(3): p. 377-382.
19. Louis, G.M.B., et al., *Periconception window: advising the pregnancy-planning couple.* Fertility and Sterility, 2008. 89(2): p. e119-e121.
20. *Optimizing natural fertility: a committee opinion.* Fertility and Sterility, 2013. 100(3): p. 631-637.
21. Showell, M.G., et al., *Antioxidants for female subfertility,* in *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, John Wiley & Sons, Ltd.
22. Freeman, H.-J., *Reproductive changes associated with celiac disease.* World journal of gastroenterology, 2010. 16(46): p. 5810-5814.
23. Chavarro, J.E., et al., *Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility.* Obstetrics & Gynecology, 2007. 110(5): p. 1050-1058.
24. Chavarro, J.E., et al., *Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility.* The American Journal of Clinical Nutrition, 2007. 85(1): p. 231-237.
25. Chavarro, J.E., et al., *Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility.* Obstetrics & Gynecology, 2006. 108(5): p. 1145-1152.
26. Chavarro, J.E., et al., *A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility.* Human Reproduction, 2007. 22(5): p. 1340-1347.
27. Chavarro, J.E., et al., *Protein intake and ovulatory infertility.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2008. 198(2): p. 210.e1-210.e7.
28. Chavarro, J.E., et al., *Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility.* Fertility and Sterility, 2008. 89(3): p. 668-676.
29. Toledo, E., et al., *Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study.* Fertility and Sterility, 2011. 96(5): p. 1149-1153.
30. Vujkovic, M., et al., *The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy.* Fertility and Sterility, 2010. 94(6): p. 2096-2101.
31. Wise, L.A., et al., *Dietary Fat Intake and Fecundability in 2 Preconception Cohort Studies.* Am J Epidemiol, 2018. 187(1): p. 60-74.
32. Gaskins, A.J., et al., *Maternal whole grain intake and outcomes of in vitro fertilization.* Fertility and Sterility, 2016. 105(6): p. 1503-1510.e4.
33. Kawasaki, M., et al., *Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis.* PLOS ONE, 2018. 13(1): p. e0190676.
34. Emmett, P.M., L.R. Jones, and J. Golding, *Pregnancy diet and associated outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children.* Nutrition Reviews, 2015. 73(suppl 3): p. 154-174.
35. Gonzalez-Nahm, S., et al., *Low maternal adherence to a Mediterranean diet is associated with increase in methylation at the.* Environ Epigenet, 2017. 3(2): p. dvx007.
36. Machtinger, R., et al., *Association between preconception maternal beverage intake and in vitro fertilization outcomes.* Fertil Steril, 2017. 108(6): p. 1026-1033.
37. Greenlee, A.R., T.E. Arbuckle, and P.H. Chyou, *Risk factors for female infertility in an agricultural region.* Epidemiology, 2003. 14(4): p. 429-36.

38. Cramer, D.W., H. Xu, and T. Sahi, *Adult hypolactasia, milk consumption, and age-specific fertility*. Am J Epidemiol, 1994. 139(3): p. 282-9.
39. Campagne, D.M., *Should fertilization treatment start with reducing stress?* Human Reproduction, 2006. 21(7): p. 1651-1658.
40. Brandes, M., et al., *When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population*. Human Reproduction, 2009. 24(12): p. 3127-3135.
41. Land, J.A., D.A. Courtar, and J.L.H. Evers, *Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates*. Fertility and Sterility, 1997. 68(2): p. 278-281.
42. Olivius, K., et al., *Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles*. Fertility and Sterility, 2002. 77(3): p. 505-510.
43. Hammarberg, K., *Women's experience of IVF: a follow-up study*. Human Reproduction, 2001. 16(2): p. 374-383.
44. Olivius, C., et al., *Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? a cohort study*. Fertility and Sterility, 2004. 81(2): p. 258-261.
45. Rajkhowa, M., A. McConnell, and G.E. Thomas, *Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study*. Hum Reprod, 2006. 21(2): p. 358-63.
46. Schröder, A.K., et al., *Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients*. Reproductive BioMedicine Online, 2004. 8(5): p. 600-606.
47. Gameiro, S., et al., *Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment*. Human Reproduction Update, 2012. 18(6): p. 652-669.
48. Smeenk, J.M.J., et al., *Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program*. Fertility and Sterility, 2004. 81(2): p. 262-268.
49. Nicoloro-SantaBarbara, J., et al., *Just relax and you`ll get pregnant? Meta-analysis examining women`s emotional distress and the outcome of assisted reproductive technology*. Social Science and Medicine, 2018. 213: p. 54-62.
50. Frederiksen, Y., et al., *Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2015. 5(1): p. e006592-e006592.
51. Lynch, C.D., et al., *Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study—the LIFE study*. Human Reproduction, 2014. 29(5): p. 1067-1075.
52. Biringer, E., et al., *Anxiety, depression and probability of live birth in a cohort of women with self-reported infertility in the HUNT 2 Study and Medical Birth Registry of Norway*. Journal of Psychosomatic Research, 2018. 113: p. 1-7.
53. Pasch, L.A., et al., *Addressing the needs of fertility treatment patients and their partners: are they informed of and do they receive mental health services?* Fertility and Sterility, 2016. 106(1): p. 209-215.e2.
54. Dhaliwal, L.K., et al., *Psychological aspects of infertility due to various causes--prospective study*. Int J Fertil Womens Med, 2004. 49(1): p. 44-8.
55. Chen, T.-H., et al., *Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic*. Human Reproduction, 2004. 19(10): p. 2313-2318.

56. Lapane, K.L., et al., *Is a History of Depressive Symptoms Associated With an Increased Risk of Infertility in Women?* Psychosomatic Medicine, 1995. 57(6): p. 509-513.
57. Wischmann, T., *Effekte psychosozialer Interventionen auf Lebensqualität und Schwangerschaftsraten bei infertilen Frauen und Männern – eine aktuelle Übersicht.* J Reproduktionsmed Endokrinol, 2017. 14(1): p. 8-13.
58. Boivin, J., E. Griffiths, and C.A. Venetis, *Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies.* BMJ, 2011. 342(feb23 1): p. d223-d223.
59. Louis, G.M., et al., *Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation.* Fertil Steril, 2011. 95(7): p. 2184-9.
60. de Liz, T.M. and B. Strauss, *Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients.* Human Reproduction, 2005. 20(5): p. 1324-1332.
61. Domar, A.D., M.M. Seibel, and H. Benson, *The Mind/Body Program for Infertility: a new behavioral treatment approach for women with infertility.* Fertility and Sterility, 1990. 53(2): p. 246-249.
62. Abadia, L., et al., *The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort.* Human Reproduction, 2017. 32(9): p. 1846-1854.
63. *Smoking and infertility: a committee opinion.* Fertility and Sterility, 2012. 98(6): p. 1400-1406.
64. Howe, G., et al., *Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study.* BMJ, 1985. 290(6483): p. 1697-1700.
65. Hughes, E.G., et al., *Randomized trial of a "stage-of-change" oriented smoking cessation intervention in infertile and pregnant women.* Fertility and Sterility, 2000. 74(3): p. 498-503.
66. Curtis, K.M., D.A. Savitz, and T.E. Ar buckle, *Effects of Cigarette Smoking, Caffeine Consumption, and Alcohol Intake on Fecundability.* American Journal of Epidemiology, 1997. 146(1): p. 32-41.
67. Hughes, E.G. and B.G. Brennan, *Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity?* Fertil Steril, 1996. 66(5): p. 679-89.
68. Augood, C., K. Duckitt, and A.A. Templeton, *Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis.* Human Reproduction, 1998. 13(6): p. 1532-1539.
69. Bolumar, F., J. Olsen, and J. Boldsen, *Smoking Reduces Fecundity: A European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity.* American Journal of Epidemiology, 1996. 143(6): p. 578-587.
70. Bouyer, J., et al., *[Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favor of a causal relation].* Rev Epidemiol Sante Publique, 1998. 46(2): p. 93-9.
71. Cramer, D.W., et al., *Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. 79(4): p. 1105-1109.
72. Adena, M.A. and H.G. Gallagher, *Cigarette smoking and the age at menopause.* Annals of Human Biology, 1982. 9(2): p. 121-130.
73. Paszkowski, T., *Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle.* Human Reproduction, 2002. 17(4): p. 921-925.
74. Sinkó, I., et al., *Effect of cigarette smoking on DNA damage of human cumulus cells analyzed by comet assay.* Reproductive Toxicology, 2005. 20(1): p. 65-71.

75. Jensen, T.K., *Association of In Utero Exposure to Maternal Smoking with Reduced Semen Quality and Testis Size in Adulthood: A Cross-Sectional Study of 1,770 Young Men from the General Population in Five European Countries*. American Journal of Epidemiology, 2004. 159(1): p. 49-58.
76. Jensen, M.S., et al., *Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure*. Human Reproduction, 2005. 20(9): p. 2559-2566.
77. Storgaard, L., et al., *Does Smoking During Pregnancy Affect Sons' Sperm Counts?* Epidemiology, 2003. 14(3): p. 278-286.
78. Jensen, T.K., et al., *Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy*. BMJ, 1998. 317(7157): p. 505-510.
79. Eggert, J., H. Theobald, and P. Engfeldt, *Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period*. Fertility and Sterility, 2004. 81(2): p. 379-383.
80. Hakim, R.B., R.H. Gray, and H. Zacur, *Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility*. Fertility and Sterility, 1998. 70(4): p. 632-637.
81. Olsen, J., et al., *Does Moderate Alcohol Intake Reduce Fecundability? A European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1997. 21(2): p. 206-212.
82. Juhl, M., et al., *Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy*. Human Reproduction, 2001. 16(12): p. 2705-2709.
83. Rostad, B., B. Schei, and J. Sundby, *Fertility in Norwegian women: Results from a population-based health survey*. Scandinavian Journal of Public Health, 2006. 34(1): p. 5-10.
84. Rossi, B.V., et al., *Effect of Alcohol Consumption on In Vitro Fertilization*. Obstetrics & Gynecology, 2011. 117(1): p. 136-142.
85. Mueller, B.A., et al., *Recreational Drug Use and the Risk of Primary Infertility*. Epidemiology, 1990. 1(3): p. 195-200.
86. Lake, J.K., C. Power, and T.J. Cole, *Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life*. International Journal of Obesity, 1997. 21(6): p. 432-438.
87. Polotsky, A.J., et al., *Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity—The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)*. Fertility and Sterility, 2010. 93(6): p. 2004-2011.
88. Grodstein, F., M.B. Goldman, and D.W. Cramer, *Body Mass Index and Ovulatory Infertility*. Epidemiology, 1994. 5(2): p. 247-250.
89. Rich-Edwards, J.W., et al., *Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1994. 171(1): p. 171-177.
90. McKinnon, C.J., et al., *Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study*. Fertility and Sterility, 2016. 106(2): p. 451-459.
91. William Bates, G., S.R. Bates, and N.S. Whitworth, *Reproductive failure in women who practice weight control**Presented in part at the Thirty-Seventh Annual Meeting of The American Fertility Society, March 14 to 18, 1981, Atlanta, Georgia*. Fertility and Sterility, 1982. 37(3): p. 373-378.
92. van Elburg, A.A., et al., *Predictors of recovery of ovarian function during weight gain in anorexia nervosa*. Fertil Steril, 2007. 87(4): p. 902-8.
93. van der Steeg, J.W., et al., *Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women*. Hum Reprod, 2008. 23(2): p. 324-8.

94. Gesink Law, D.C., R.F. Macle hose, and M.P. Longnecker, *Obesity and time to pregnancy*. Hum Reprod, 2007. 22(2): p. 414-20.
95. Ramlau-Hansen, C.H., et al., *Subfecundity in overweight and obese couples*. Human Reproduction, 2007. 22(6): p. 1634-1637.
96. Gaskins, A.J., et al., *Association of Fecundity With Changes in Adult Female Weight*. Obstetrics & Gynecology, 2015. 126(4): p. 850-858.
97. Clark, A.M., et al., *Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women*. Human Reproduction, 1995. 10(10): p. 2705-2712.
98. Norman, R.J., *Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management*. Human Reproduction Update, 2004. 10(3): p. 267-280.
99. Clark, A.M., et al., *Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment*. Human Reproduction, 1998. 13(6): p. 1502-1505.
100. Dixon, J.B., M.E. Dixon, and P.E. O'Brien, *Pregnancy after Lap-Band Surgery: Management of the Band to Achieve Healthy Weight Outcomes*. Obesity Surgery, 2001. 11(1): p. 59-65.
101. Nelson, S.M. and R. Fleming, *Obesity and reproduction: impact and interventions*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2007. 19(4): p. 384-389.
102. Marceau, P., et al., *Outcome of Pregnancies after Biliopancreatic Diversion*. Obesity Surgery, 2004. 14(3): p. 318-324.
103. Martin, L.F., K.M. Finigan, and T.E. Nolan, *Pregnancy After Adjustable Gastric Banding*. Obstetrics & Gynecology, 2000. 95(6, Part 1): p. 927-930.
104. Weiner, R., et al., *Outcome after Laparoscopic Adjustable Gastric Banding – 8 Years Experience*. Obesity Surgery, 2003. 13(3): p. 427-434.
105. Eid, G.M., et al., *Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass*. Surgery for Obesity and Related Diseases, 2005. 1(2): p. 77-80.
106. Teitelman, M., et al., *The Impact of Bariatric Surgery on Menstrual Patterns*. Obesity Surgery, 2006. 16(11): p. 1457-1463.
107. Wyatt, H.R., *Update on Treatment Strategies for Obesity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. 98(4): p. 1299-1306.
108. American Diabetes, A., *Standards of Medical Care in Diabetes—2013*. Diabetes Care, 2013. 36(Suppl 1): p. S11-S66.
109. Wadden, T.A. and G.D. Foster, *BEHAVIORAL TREATMENT OF OBESITY*. Medical Clinics of North America, 2000. 84(2): p. 441-461.
110. Wang, J.X., M. Davies, and R.J. Norman, *Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study*. BMJ, 2000. 321(7272): p. 1320-1321.
111. Crosignani, P.G., et al., *Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction*. Human Reproduction, 1994. 9(3): p. 420-423.
112. Petersen, G.L., et al., *The influence of female and male body mass index on live births after assisted reproductive technology treatment: a nationwide register-based cohort study*. Fertility and Sterility, 2013. 99(6): p. 1654-1662.
113. Rittenberg, V., et al., *Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis*. Reproductive BioMedicine Online, 2011. 23(4): p. 421-439.

114. Depalo, R., et al., *Oocyte morphological abnormalities in overweight women undergoing in vitro fertilization cycles*. Gynecological Endocrinology, 2011. 27(11): p. 880-884.
115. Zhang, D., et al., *Overweight and obesity negatively affect the outcomes of ovarian stimulation and in vitro fertilisation: a cohort study of 2628 Chinese women*. Gynecological Endocrinology, 2010. 26(5): p. 325-332.
116. Orvieto, R., et al., *The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. 104(1): p. 53-5.
117. Fedorcsák, P., et al., *Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment*. Human Reproduction, 2004. 19(11): p. 2523-2528.
118. Metwally, M., et al., *Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients*. Reproductive BioMedicine Online, 2007. 15(5): p. 532-538.
119. DeUgarte, D.A., C.M. DeUgarte, and V. Sahakian, *Surrogate obesity negatively impacts pregnancy rates in third-party reproduction*. Fertility and Sterility, 2010. 93(3): p. 1008-1010.
120. Maheshwari, A., L. Stofberg, and S. Bhattacharya, *Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review*. Human Reproduction Update, 2007. 13(5): p. 433-444.
121. Balen, A.H., et al., *The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2006. 113(10): p. 1195-1202.
122. Al-Azemi, M., F.E. Omu, and A.E. Omu, *The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome*. Arch Gynecol Obstet, 2004. 270(4): p. 205-10.
123. Souter, I., et al., *Women, weight, and fertility: The effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles*. Fertility and Sterility, 2011. 95(3): p. 1042-1047.
124. Jungheim, E.S., et al., *IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis*. Human Reproduction, 2013. 28(10): p. 2720-2727.
125. Bellver, J., *Obesity and poor reproductive outcome: female and male body weight matter*. Fertility and Sterility, 2013. 99(6): p. 1558-1559.
126. Mulders, A.G.M.G.J., *Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis*. Human Reproduction Update, 2003. 9(5): p. 429-449.
127. Moragianni, V.A., S.-M.L. Jones, and D.A. Ryley, *The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles*. Fertility and Sterility, 2012. 98(1): p. 102-108.
128. Zaadstra, B.M., et al., *Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates*. BMJ, 1993. 306(6876): p. 484-487.
129. Rittenberg, V., et al., *Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer*. Human Reproduction, 2011. 26(10): p. 2642-2650.
130. Wang, J.X., M.J. Davies, and R.J. Norman, *Obesity Increases the Risk of Spontaneous Abortion during Infertility Treatment*. Obesity Research, 2002. 10(6): p. 551-554.
131. Wise, L.A., et al., *A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy*. Fertility and Sterility, 2012. 97(5): p. 1136-1142.e4.

132. Green, B.B., et al., *Exercise as a risk factor for infertility with ovulatory dysfunction*. American Journal of Public Health, 1986. 76(12): p. 1432-1436.
133. Gudmundsdottir, S.L., W.D. Flanders, and L.B. Augestad, *Physical activity and fertility in women: the North-Trondelag Health Study*. Human Reproduction, 2009. 24(12): p. 3196-3204.
134. Bullen, B.A., et al., *Induction of Menstrual Disorders by Strenuous Exercise in Untrained Women*. New England Journal of Medicine, 1985. 312(21): p. 1349-1353.
135. Ellison, P.T., *Salivary Steroids and Natural Variation in Human Ovarian Function*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1994. 709(1): p. 287-298.
136. Puder, J.J., et al., *Estrogen and exercise may be related to body fat distribution and leptin in young women*. Fertility and Sterility, 2006. 86(3): p. 694-699.
137. Morris, S.N., et al., *Effects of Lifetime Exercise on the Outcome of In Vitro Fertilization*. Obstetrics & Gynecology, 2006. 108(4): p. 938-945.
138. WHO, *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003. 916: p. i-viii, 1-149, backcover.
139. Bailey, L.B. and R.J. Berry, *Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2005. 81(5): p. 1213S-1217S.
140. Buhling, K.J. and D. Grajecki, *The effect of micronutrient supplements on female fertility*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2013. 25(3): p. 173-180.
141. *Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study*. The Lancet, 1991. 338(8760): p. 131-137.
142. Shaw, G.M., et al., *Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally*. The Lancet, 1995. 346(8972): p. 393-396.
143. DGE, <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/folat/>.
144. Biskind, G.R. and D. Glick, *VITAMIN C IN AN ESTRIN PRODUCING OVARIAN TUMOR*. Science, 1936. 84(2173): p. 186.
145. Hofmann, K.D., et al., *[Ascorbic acid contents of human ovary during vital and cyclic phases in women]*. Zentralbl Gynakol, 1970. 92(45): p. 1481-4.
146. Vural, P., et al., *Antioxidant defence in recurrent abortion*. Clinica Chimica Acta, 2000. 295(1-2): p. 169-177.
147. Henmi, H., et al., *Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect*. Fertility and Sterility, 2003. 80(2): p. 459-461.
148. **May-Panloup, P., et al., Mitochondrial DNA in the Oocyte and the Developing Embryo**, in *The Mitochondrion in the Germline and Early Development*. 2007, Elsevier. p. 51-83.
149. Mulder, D.W., *Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis*. Adv Neurol, 1982. 36: p. 15-22.
150. Reynier, P., et al., *Mitochondrial DNA content affects the fertilizability of human oocytes*. Mol Hum Reprod, 2001. 7(5): p. 425-9.
151. May-Panloup, P., et al., *Low oocyte mitochondrial DNA content in ovarian insufficiency*. Human Reproduction, 2005. 20(3): p. 593-597.
152. Xu, Y., et al., *Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial*. Reprod Biol Endocrinol, 2018. 16(1): p. 29.

153. Alviggi, C., et al., *A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept*. Fertil Steril, 2016. 105(6): p. 1452-3.
154. Humaidan, P., et al., *The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome*. F1000Research, 2016. 5: p. 2911.
155. http://www.bfr.bund.de/de/ausgewaehlte_fragen_und_antworten_zu_vitamin_d-131898.html.
156. <http://nationalacademies.org/hmd/>.
157. Christakos, S., et al., *Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects*. Physiological Reviews, 2016. 96(1): p. 365-408.
158. Luk, J., et al., *Relevance of vitamin D in reproduction*. Human Reproduction, 2012. 27(10): p. 3015-3027.
159. Blomberg Jensen, M., et al., *Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality*. International Journal of Andrology, 2012. 35(4): p. 499-510.
160. Corbett, S.T., O. Hill, and A.K. Nangia, *Vitamin D receptor found in human sperm*. Urology, 2006. 68(6): p. 1345-1349.
161. Friedrich, M., et al., *Analysis of the Vitamin D System in Cervical Carcinomas, Breast Cancer and Ovarian Cancer*, in *Recent Results in Cancer Research*. 2003, Springer Berlin Heidelberg. p. 239-246.
162. Vienonen, A., et al., *Expression of Nuclear Receptors and Cofactors in Human Endometrium and Myometrium*. Journal of the Society for Gynecologic Investigation, 2004. 11(2): p. 104-112.
163. Pal, L., et al., *Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome*. Gynecol Endocrinol, 2012. 28(12): p. 965-8.
164. Ozkan, S., et al., *Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization*. Fertility and Sterility, 2010. 94(4): p. 1314-1319.
165. Rudick, B., et al., *Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes*. Human Reproduction, 2012. 27(11): p. 3321-3327.
166. Pilz, S., et al., *Effect of Two Different Multimicronutrient Supplements on Vitamin D Status in Women of Childbearing Age: A Randomized Trial*. Nutrients, 2017. 9(1): p. 30.
167. Hammiche, F., et al., *Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology*. Fertility and Sterility, 2011. 95(5): p. 1820-1823.
168. Chiu, Y.H., et al., *Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction*. Hum Reprod, 2018. 33(1): p. 156-165.
169. Parisi, F., et al., *Early first trimester maternal 'high fish and olive oil and low meat' dietary pattern is associated with accelerated human embryonic development*. European Journal of Clinical Nutrition, 2018.
170. National Institute for Health and Care Excellence. *Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline 156*. 2013; Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg156/>.
171. Wischmann, T., *Sexualstörungen bei Paaren mit Kinderwunsch*. Sexuologie, 2009. 16(3-4): p. 111-121.
172. Wischmann, T., *Sexualstörungen bei Paaren mit Kinderwunsch – ein Update*. Sexuologie, 2015. 22: p. 233-236.

173. Leeners, B., T. Wischmann, and S. Tschudin, *Unerfüllter Kinderwunsch und Sexualität*. Gynäkologische Endokrinologie, 2017. 15(3): p. 193-199.
174. Millheiser, L.S., et al., *Is infertility a risk factor for female sexual dysfunction? A case-control study*. Fertility and Sterility, 2010. 94(6): p. 2022-2025.
175. Wischmann, T., et al., *Sexuality, Self-Esteem and Partnership Quality in Infertile Women and Men*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014. 74(8): p. 759-763.
176. Volmer, L., et al., *Infertile Partners' Coping Strategies Are Interrelated – Implications for Targeted Psychological Counseling*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2017. 77(01): p. 52-58.
177. Peterson, B.D., et al., *The impact of partner coping in couples experiencing infertility*. Hum. Reprod., 2008. 23(5): p. 1128-1137.
178. Verhaak, C.M., et al., *Who is at risk of emotional problems and how do you know? Screening of women going for IVF treatment*. Hum. Reprod., 2010. 25: p. 1234-1240.
179. Lopes, V., et al., *Are patients at risk for psychological maladjustment during fertility treatment less willing to comply with treatment? Results from the Portuguese validation of the SCREENIVF*. Human Reproduction, 2014. 29(2): p. 293-302.
180. Van Dongen, A., et al., *Psychosocial and demographic correlates of the discontinuation of in vitro fertilization*. Hum Fert (Camb), 2015. 18(2): p. 100-6.
181. Ockhuijsen, H.D.L., et al., *Validation study of the SCREENIVF: an instrument to screen women or men on risk for emotional maladjustment before the start of a fertility treatment*. Fertility and Sterility, 2017. 107(6): p. 1370-1379.e5.
182. Newton, C.R., W. Sherrard, and I. Glavac, *The fertility problem inventory: measuring perceived infertility-related stress*. Fertility and Sterility, 1999. 72: p. 54-62.
183. Boivin, J., J. Takefman, and A. Braverman, *The Fertility Quality of Life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties*. Fertility and Sterility, 2011. 96(2): p. 409-415.
184. Herrmann, D., et al., *Resilience in infertile couples acts as a protective factor against infertility-specific distress and impaired quality of life*. J Assist Reprod Genet, 2011. 28(11): p. 1111-7.
185. Sexty, R., et al., *Cross-cultural comparison of fertility specific quality of life in German, Hungarian and Jordanian couples attending a fertility center*. Health and Quality of Life Outcomes, 2016. 14(1): p. 27.
186. Wischmann, T., *Einführung Reproduktionsmedizin: Medizinische Grundlagen – Psychosomatik – Psychosoziale Aspekte*. UTB; 3757: Psychologie, Medizin. Vol. 3757: Psychologie, Medizin. 2012, München: Reinhardt. 248 S.
187. Gnoth, C., et al., *Definition and prevalence of subfertility and infertility*. Hum. Reprod., 2005. 20(5): p. 1144-1147.
188. Wischmann, T. and P. Thorn, *Psychosoziale Kinderwunschberatung in Deutschland – Status Quo und Erfordernisse für eine bessere Konzeptualisierung, Implementierung und Evaluation*. Bericht für das Bundesfamilienministerium. 2012, BMFSFJ: Berlin.
189. Grimbizis, G.F., et al., *The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies*. Hum Reprod, 2016. 31(1): p. 2-7.
190. *The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions*. Fertil Steril, 1988. 49(6): p. 944-55.
191. Ludwin, A. and I. Ludwin, *Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice*. Hum Reprod, 2015. 30(3): p. 569-80.

192. Oppelt, P., et al., *The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations*. Fertil Steril, 2005. 84(5): p. 1493-7.
193. Smit, J.G., et al., *The international agreement study on the diagnosis of the septate uterus at office hysteroscopy in infertile patients*. Fertility and Sterility, 2013. 99(7): p. 2108-2113.e2.
194. Smit, J.G., et al., *The impact of diagnostic criteria on the reproducibility of the hysteroscopic diagnosis of the septate uterus: a randomized controlled trial*. Human Reproduction, 2015. 30(6): p. 1323-1330.
195. ASRM@asrm.org, P.C.o.t.A.S.f.R.M.E.a. and P.C.o.t.A.S.f.R. Medicine, *Uterine septum: a guideline*. Fertil Steril, 2016. 106(3): p. 530-40.
196. Rabe T, S.N., Albring C, Bohlmann M, Ebert AD, et al., *Myomsprechstunde: Kinderwunsch Neue diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen // Leiomyoma and Infertility – New Diagnostic and Therapeutical Options*. J. Reproduktionsmed. Endokrinol, 2017. 14(4): p. 158-170.
197. Donnez, J. and M.-M. Dolmans, *Uterine fibroid management: from the present to the future*. Human Reproduction Update, 2016. 22(6): p. 665-686.
198. Bittencourt, C.A., et al., *Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2017. 50(1): p. 32-39.
199. Dijkhuizen, F.P.H.L.J., et al., *Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2000. 15(5): p. 372-376.
200. Nieuwenhuis, L.L., et al., *Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017.
201. Soares, S.R., M.M.B.B. dos Reis, and A.F. Camargos, *Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases*. Fertility and Sterility, 2000. 73(2): p. 406-411.
202. Rajesh, H., S.L. Lim, and S.L. Yu, *Hysterosalpingo-foam sonography: patient selection and perspectives*. International Journal of Women's Health, 2016. Volume 9: p. 23-32.
203. Maheux-Lacroix, S., et al., *Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis*. Human Reproduction, 2014. 29(5): p. 953-963.
204. Alcázar, J.L., et al., *Three-Dimensional Hysterosalpingo-Contrast-Sonography for the Assessment of Tubal Patency in Women with Infertility: A Systematic Review with Meta-Analysis*. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2016. 81(4): p. 289-295.
205. Johnson, N., et al., *Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010.
206. Acién, P., M. Acién, and M. Sánchez-Ferrer, *Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification*. Human Reproduction, 2004. 19(10): p. 2377-2384.
207. Chan, Y.Y., et al., *Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2011. 38(4): p. 371-382.

208. Tonguc, E.A., T. Var, and S. Batioglu, *Hysteroscopic metroplasty in patients with a uterine septum and otherwise unexplained infertility*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2011. 113(2): p. 128-130.
209. Mollo, A., et al., *Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial*. Fertility and Sterility, 2009. 91(6): p. 2628-2631.
210. Shokeir, T., et al., *Determinants of fertility and reproductive success after hysteroscopic septoplasty for women with unexplained primary infertility: a prospective analysis of 88 cases*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2011. 155(1): p. 54-57.
211. **Tomažević, T., et al.,** *Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI*. Reproductive BioMedicine Online, 2010. 21(5): p. 700-705.
212. Rikken, J.F.W., et al., *Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017.
213. Casini, M.L., et al., *Effects of the position of fibroids on fertility*. Gynecological Endocrinology, 2006. 22(2): p. 106-109.
214. Galliano, D., et al., *ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation?* Hum Reprod Update, 2015. 21(1): p. 13-38.
215. Pritts, E.A., W.H. Parker, and D.L. Olive, *Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence*. Fertility and Sterility, 2009. 91(4): p. 1215-1223.
216. Metwally, M., Y.C. Cheong, and A.W. Horne, *Surgical treatment of fibroids for subfertility*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012.
217. Penzias, A., et al., *Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline*. Fertility and Sterility, 2017. 108(3): p. 416-425.
218. Zhao, R., et al., *Adverse obstetric outcomes in pregnant women with uterine fibroids in China: A multicenter survey involving 112,403 deliveries*. PLOS ONE, 2017. 12(11): p. e0187821.
219. Klatsky, P.C., et al., *Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2008. 198(4): p. 357-366.
220. Donnez, J., et al., *Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids*. New England Journal of Medicine, 2012. 366(5): p. 421-432.
221. Luyckx, M., et al., *First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids*. Fertility and Sterility, 2014. 102(5): p. 1404-1409.
222. Bohlmann, M., et al., *Neue diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen- Hochintensiver fokussierter Ultraschall*. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology, 2013. 10(5-6).
223. Pron, G., *Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: An Evidence-Based Analysis*. Ont Health Technol Assess Ser, 2015. 15(4): p. 1-86.
224. Mashiach, R., et al., *Outcome of magnetic resonance-Guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for FIGO class 1 fibroids*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. 221: p. 119-122.
225. Rabinovici, J., et al., *Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids*. Fertil Steril, 2010. 93(1): p. 199-209.

226. Knuttinen, M.G., et al., *ACR Appropriateness Criteria*. J Am Coll Radiol, 2018. 15(5S): p. S160-S170.
227. Bosteels, J., et al., *Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015.
228. Pérez-Medina, T., et al., *Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study*. Human Reproduction, 2005. 20(6): p. 1632-1635.
229. Stamatellos, I., et al., *Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps*. Arch Gynecol Obstet, 2008. 277(5): p. 395-9.
230. Lieng, M., O. Istre, and E. Qvigstad, *Treatment of Endometrial Polyps – A Systematic Review*. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2010. 17(6): p. S4-S5.
231. **Karakuş, S.S., et al.,** *Reproductive outcomes following hysteroscopic resection of endometrial polyps of different location, number and size in patients with infertility*. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2015. 36(3): p. 395-398.
232. Yanaihara, A., et al., *Location of the endometrial polyp and its pregnancy rate of infertility patients*. Fertility and Sterility, 2007. 88: p. S191-S192.
233. Mouhayar, Y., et al., *Hysteroscopic polypectomy prior to infertility treatment: A cost analysis and systematic review*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2017. 213: p. 107-115.
234. Bosteels, J., et al., *Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017.
235. De Silva, P.M., et al., *Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis*. Human Reproduction, 2017: p. 1-17.
236. Xu, B., et al., *Pregnancy outcome of in vitro fertilization after Essure and laparoscopic management of hydrosalpinx: a systematic review and meta-analysis*. Fertility and Sterility, 2017. 108(1): p. 84-95.e5.
237. Cranney, R., G. Condous, and S. Reid, *An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2017. 96(6): p. 633-643.
238. Wheeler, J.M., *Epidemiology of endometriosis-associated infertility*. J Reprod Med, 1989. 34(1): p. 41-6.
239. **Sönmezer, M. and S. Taşkin,** *Fertility Preservation in Women with Ovarian Endometriosis*. Women's Health, 2015. 11(5): p. 625-631.
240. Harb, H.M., et al., *The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2013. 120(11): p. 1308-1320.
241. Dunselman, G.A., et al., *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. Hum Reprod, 2014. 29(3): p. 400-12.
242. Nisenblatt, V., et al., *Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016.
243. Nisenblatt, V., et al., *Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016.
244. Sakhel, K. and A. Abuhamad, *Sonography of adenomyosis*. J Ultrasound Med, 2012. 31(5): p. 805-8.

245. Krentel, H., et al., *From Clinical Symptoms to MR Imaging: Diagnostic Steps in Adenomyosis*. Biomed Res Int, 2017. 2017: p. 1514029.
246. Graziano, A., et al., *Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. 19(7): p. 1146-54.
247. Johnson, N.P., L. Hummelshoj, and W.E.S.M. Consortium, *Consensus on current management of endometriosis*. Hum Reprod, 2013. 28(6): p. 1552-68.
248. Brown, J. and C. Farquhar, *Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014.
249. Hart, R.J., et al., *Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008.
250. Benschop, L., et al., *Interventions for women with endometrioma prior to ART*, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, John Wiley & Sons, Ltd.
251. Tsoumpou, I., et al., *The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Fertility and Sterility, 2009. 92(1): p. 75-87.
252. Moini, A., et al., *Endometriosis may contribute to oocyte retrieval-induced pelvic inflammatory disease: report of eight cases{1}*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2005. 22(7-8): p. 307-309.
253. Kalampokas, T., M.S. Kamath, and E. Kalampokas, *AMH after laparoscopic surgery of the ovaries: a review*. Gynecological Endocrinology, 2013. 29(5): p. 408-411.
254. Hwu, Y.-M., et al., *The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2011. 9(1): p. 80.
255. Hirokawa, W., et al., *The post-operative decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis*. Human Reproduction, 2011. 26(4): p. 904-910.
256. Chang, H.J., et al., *Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels*. Fertility and Sterility, 2010. 94(1): p. 343-349.
257. Li, C.-Z., et al., *The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients*. Fertility and Sterility, 2009. 92(4): p. 1428-1435.
258. Bianchi, P.H.M., et al., *Extensive Excision of Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization Significantly Improves Pregnancy Rates*. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2009. 16(2): p. 174-180.
259. Pagidas, K., et al., *Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer*. Fertility and Sterility, 1996. 65(4): p. 791-795.
260. Furness, S., et al., *Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004.
261. Rickes, D., et al., *Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis*. Fertility and Sterility, 2002. 78(4): p. 757-762.
262. Sallam, H.N., et al., *Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006.
263. Deaton, J.L., et al., *A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected*

- endometriosis**Supported in part by a research grant from The American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, D.C., and from Mead Johnson Laboratories, Evansville, Indiana.††Associate Member's Prize Paper. Presented in part at the 45th Annual Meeting of The American Fertility Society, San Francisco, California, November 13 to 16, 1989. Fertility and Sterility, 1990. 54(6): p. 1083-1088.*
264. Tummon, I.S., et al., *Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis.* Fertility and Sterility, 1997. 68(1): p. 8-12.
265. Barnhart, K., R. Dunsmoor-Su, and C. Coutifaris, *Effect of endometriosis on in vitro fertilization.* Fertil Steril, 2002. 77(6): p. 1148-55.
266. Opøien, H.K., et al., *In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility.* Fertility and Sterility, 2012. 97(4): p. 912-918.
267. Benaglia, L., et al., *The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2010. 148(1): p. 49-52.
268. Benaglia, L., et al., *IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study.* Human Reproduction, 2011. 26(9): p. 2368-2372.
269. D'Hooghe, T.M., et al., *Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation?* Fertility and Sterility, 2006. 86(2): p. 283-290.
270. Kodama, H., et al., *Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis-associated infertility.* Fertility and Sterility, 1996. 66(6): p. 974-979.
271. Sanchez, A.M., et al., *Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature.* J Ovarian Res, 2017. 10(1): p. 43.
272. Senapati, S., et al., *Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database.* Fertil Steril, 2016. 106(1): p. 164-171 e1.
273. Wahd, S.A., et al., *Ovarian reserve markers and assisted reproductive technique (ART) outcomes in women with advanced endometriosis.* Reprod Biol Endocrinol, 2014. 12: p. 120.
274. Surrey, E.S., *Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies.* Biomed Res Int, 2015. 2015: p. 482959.
275. Diaz, I., et al., *Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study.* Fertil Steril, 2000. 74(1): p. 31-4.
276. Sanchez, A.M., et al., *Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2016. 155(Pt A): p. 35-46.
277. Harlow, C.R., et al., *Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis.* J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(1): p. 426-9.
278. Barcelos, I.D., et al., *Comparative analysis of the spindle and chromosome configurations of in vitro-matured oocytes from patients with endometriosis and from control subjects: a pilot study.* Fertil Steril, 2009. 92(5): p. 1749-52.
279. Xu, B., et al., *Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis.* Sci Rep, 2015. 5: p. 10779.
280. Pellicer, A., et al., *Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction.* Hum Reprod, 1995. 10 Suppl 2: p. 91-7.

281. *Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“), zuletzt geändert am 16. März 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 01.06.2017 B4, in Kraft getreten am 2. Juni 2017.* Bundesanzeiger BAnz AT 2017.
282. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch, zuletzt geändert am 21. April 2016, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 28.06.2016 B1, in Kraft getreten am 29. Juni 2016.* Bundesanzeiger AT, 2016.
283. *Beschluss der Bundesärztekammer über die Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion.* Dtsch Arztebl, 2018. 115: A-1096/ B-922 / C-918.
284. *Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebe-gesetz), ausgegeben am 27.07.2007.* Bundesgesetzblatt Teil I, 2007. Nr. 35.
285. Spandorfer, S.D., et al., *Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF.* J Reprod Med, 2001. 46(9): p. 806-10.
286. Fanchin, R., et al., *Microbial flora of the cervix assessed at the time of embryo transfer adversely affects in vitro fertilization outcome.* Fertility and Sterility, 1998. 70(5): p. 866-870.
287. Selman, H., et al., *Examination of bacterial contamination at the time of embryo transfer, and its impact on the IVF/pregnancy outcome.* Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2007. 24(9): p. 395-399.
288. Egbase, P.E., et al., *Prophylactic antibiotics and endocervical microbial inoculation of the endometrium at embryo transfer.* The Lancet, 1999. 354(9179): p. 651-652.
289. Selim, S.A., et al., *Effective of metronidazole to bacterial flora in vagina and the impact of microbes on live birth rate during intracytoplasmic sperm injection (ICSI).* Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011. 284(6): p. 1449-1453.
290. Liversedge, N.H., et al., *The influence of bacterial vaginosis on in-vitro fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment.* Human Reproduction, 1999. 14(9): p. 2411-2415.
291. Donders, G.G., et al., *Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy.* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2009. 116(10): p. 1315-1324.
292. van Oostrum, N., et al., *Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis.* Human Reproduction, 2013. 28(7): p. 1809-1815.
293. Wiesenfeld, H.C., *Screening for Chlamydia trachomatis Infections in Women.* N Engl J Med, 2017. 376(22): p. 2198.
294. Zhu, Y., et al., *Comparative study in infertile couples with and without Chlamydia trachomatis genital infection.* Reproductive Health, 2017. 14(1).
295. Broeze, K.A., et al., *Chlamydia antibody testing and diagnosing tubal pathology in subfertile women: an individual patient data meta-analysis.* Hum Reprod Update, 2011. 17(3): p. 301-10.
296. Muvunyi, C.M., et al., *Comparison of four serological assays for the diagnosis of Chlamydia trachomatis in subfertile women.* J Infect Dev Ctries, 2012. 6(5): p. 396-402.
297. Oduyebo, O.O., R.I. Anorlu, and F.T. Oguniola, *The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009.

298. Amaya-Guio, J., et al., *Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016.
299. health, N.c.c.f.w.s.a.c.s., *NICE clinical guidelines: Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. 2013, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
300. Leyendecker, G., L. Wildt, and E. Plotz, *Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz*. Gynäkologe, 1981. 14: p. 84-103.
301. Hadžimerović, D. and L. Wildt, *Hypothalamische Ovarialinsuffizienz*. Gynäkologische Endokrinologie, 2006. 4(1): p. 27-32.
302. Gordon, C.M., et al., *Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017. 102(5): p. 1413-1439.
303. *Current evaluation of amenorrhea*. Fertility and Sterility, 2008. 90(5): p. S219-S225.
304. Capozzi, A., et al., *Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach*. Gynecol Endocrinol, 2015. 31(7): p. 506-10.
305. Bozdag, G., et al., *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod, 2016. 31(12): p. 2841-2855.
306. Group, R.E.A.-S.P.C.W., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2004. 81(1): p. 19-25.
307. DeUgarte, C.M., A.A. Bartolucci, and R. Azziz, *Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment*. Fertil Steril, 2005. 83(5): p. 1454-60.
308. Moran, L.J., et al., *Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2010. 16(4): p. 347-63.
309. Teede, H.J., et al., *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2018.
310. Lunger, F., L. Wildt, and B. Seeber, *Accurate screening for insulin resistance in PCOS women using fasting insulin concentrations*. Gynecol Endocrinol, 2013. 29(6): p. 541-4.
311. Behboudi-Gandevani, S., et al., *Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies*. Gynecol Endocrinol, 2016. 32(5): p. 343-53.
312. Franks, S., et al., *Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome*. Clin Obstet Gynaecol, 1985. 12(3): p. 605-32.
313. Falhammar, H., A. Wedell, and A. Nordenström, *Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency*. Endocrine, 2015. 50(2): p. 306-14.
314. Speiser, P.W., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(9): p. 4133-60.
315. AWMF, *S1-LL pränatale Therapie bei AGS mit 21-Hydroxylase 174/013*. 2015.
316. McKinlay, S.M., *The normal menopause transition: an overview*. Maturitas, 1996. 23(2): p. 137-145.
317. Practice, A.C.o.O.a.G.C.o.G. and P.C.o.t.A.S.f.R. Medicine, *Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589*. Obstet Gynecol, 2014. 123(3): p. 719-21.

318. de Kat, A.C., et al., *Back to the basics of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-Müllerian hormone decline*. BMC Medicine, 2016. 14(1).
319. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Human Reproduction Update, 2006. 12(6): p. 685-718.
320. Birch Petersen, K., et al., *Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan*. Human Reproduction, 2015. 30(10): p. 2364-2375.
321. Bertone-Johnson, E.R., et al., *Anti-Müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study*. Human Reproduction, 2018.
322. Depmann, M., et al., *Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study*. Human Reproduction, 2016. 31(7): p. 1579-1587.
323. Eichenlaub-Ritter, U., *Oocyte ageing and its cellular basis*. The International Journal of Developmental Biology, 2012. 56(10-11-12): p. 841-852.
324. Kurahashi, H., et al., *Molecular basis of maternal age-related increase in oocyte aneuploidy*. Congenital Anomalies, 2012. 52(1): p. 8-15.
325. McCoy, R.C., et al., *Evidence of Selection against Complex Mitotic-Origin Aneuploidy during Preimplantation Development*. PLOS Genetics, 2015. 11(10): p. e1005601.
326. te Velde, E.R. and P.L. Pearson, *The variability of female reproductive ageing*. Hum Reprod Update, 2002. 8(2): p. 141-54.
327. Blumenauer, V., et al., *German IVF Registry annual report 2016*. 2017.
328. Wilding, M., et al., *Chaotic mosaicism in human preimplantation embryos is correlated with a low mitochondrial membrane potential*. Fertility and Sterility, 2003. 79(2): p. 340-346.
329. Leridon, H., *Demographic effects of the introduction of steroid contraception in developed countries*. Human Reproduction Update, 2006. 12(5): p. 603-616.
330. Leridon, H., *Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment*. Human Reproduction, 2004. 19(7): p. 1548-1553.
331. Tarín, J.J., *Potential effects of age-associated oxidative stress on mammalian oocytes/embryos*. Mol Hum Reprod, 1996. 2(10): p. 717-24.
332. Tatone, C., et al., *Effects of reproductive aging and postovulatory aging on the maintenance of biological competence after oocyte vitrification: insights from the mouse model*. Theriogenology, 2011. 76(5): p. 864-873.
333. Steuerwald, N.M., et al., *Maternal age-related differential global expression profiles observed in human oocytes*. Reproductive BioMedicine Online, 2007. 14(6): p. 700-708.
334. Al-Edani, T., et al., *Female Aging Alters Expression of Human Cumulus Cells Genes that Are Essential for Oocyte Quality*. BioMed Research International, 2014. 2014: p. 1-10.
335. *Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion*. Fertility and Sterility, 2015. 103(4): p. e27-e32.
336. Blacker, C.M., et al., *Unexplained infertility: Evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan*. Fertility and Sterility, 1997. 67(3): p. 437-442.
337. Moszkowski, E., J. Donald Woodruff, and G.E. Seegar Jones, *The inadequate luteal phase*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1962. 83(3): p. 363-372.

338. Swyer, G.I.M. and D. Daley, *Progesterone Implantation in Habitual Abortion*. BMJ, 1953. 1(4819): p. 1073-1077.
339. Jones, G.S. and V. Madrigal-Castro, *Hormonal findings in association with abnormal Corpus Luteum Function in the human: the Luteal Phase Defect**Supported in part by The Ford Foundation Grant 65-6 and The Clinical Research Center Grant FR-35*. Fertility and Sterility, 1970. 21(1): p. 1-13.
340. Nakajima, S.T. and M. Gibson, *Pathophysiology of Luteal-Phase Deficiency in Human Reproduction*. Clinical Obstetrics and Gynecology, 1991. 34(1): p. 167-179.
341. Strott, C.A., et al., *The Short Luteal Phase*¹². The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1970. 30(2): p. 246-251.
342. Suh, B.Y. and G. Betz, *Altered luteinizing hormone pulse frequency in early follicular phase of the menstrual cycle with luteal phase defect patients in women**Supported in part by National Institutes of Health General Clinical Research Center grant RR-00051, Bethesda, Maryland*. Fertility and Sterility, 1993. 60(5): p. 800-805.
343. Muechler, E.K., K.E. Huang, and J. Zongrone, *Superovulation of habitual aborters with subtle luteal phase deficiency*. Int J Fertil, 1987. 32(5): p. 359-65.
344. Pirke, K.M., et al., *The Influence of Dieting on the Menstrual Cycle of Healthy Young Women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1985. 60(6): p. 1174-1179.
345. De Cree, C., *Sex Steroid Metabolism and Menstrual Irregularities in the Exercising Female*. Sports Medicine, 1998. 25(6): p. 369-406.
346. Kajantie, E. and D. Phillips, *The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress*. Psychoneuroendocrinology, 2006. 31(2): p. 151-178.
347. Xiao, E., L. Xia-Zhang, and M. Ferin, *Inadequate Luteal Function Is the Initial Clinical Cyclic Defect in a 12-Day Stress Model that Includes a Psychogenic Component in the Rhesus Monkey*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. 87(5): p. 2232-2237.
348. Filicori, M., et al., *Endocrine Response Determines the Clinical Outcome of Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Ovulation Induction in Different Ovulatory Disorders**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1991. 72(5): p. 965-972.
349. Cunha-Filho, J.S., et al., *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2003. 20(3): p. 117-121.
350. Prior, J.C., *Ovarian Aging and the Perimenopausal Transition: The Paradox of Endogenous Ovarian Hyperstimulation*. Endocrine, 2005. 26(3): p. 297-300.
351. Daly, D.C., et al., *Endometrial biopsy during treatment of luteal phase defects is predictive of therapeutic outcome*. Fertility and Sterility, 1983. 40(3): p. 305-310.
352. Mersereau, J.E., et al., *Luteal phase estrogen is decreased in regularly menstruating older women compared with a reference population of younger women*. Menopause, 2008. 15(3): p. 482-486.
353. Santoro, N., et al., *Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. 81(4): p. 1495-1501.
354. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion*. Fertil Steril, 2015. 103(4): p. e27-32.

355. Smith, S.K., et al., *The short luteal phase and infertility*. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1984. 91(11): p. 1120-1122.
356. O'Flynn, N., *Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline*. Br J Gen Pract, 2014. 64(618): p. 50-1.
357. Lessey, B.A., et al., *Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility**Supported by the National Institutes of Health grants HD-29449 and HD-30476-1 (B.A.L.), Bethesda, Maryland.††Presented at the 40th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Investigation, Toronto, Ontario, Canada, 1993*. Fertility and Sterility, 1995. 63(3): p. 535-542.
358. Noyes, R.W., A.T. Hertig, and J. Rock, *Dating the endometrial biopsy*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1975. 122(2): p. 262-263.
359. Coutifaris, C., et al., *Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status*. Fertility and Sterility, 2004. 82(5): p. 1264-1272.
360. Murray, M.J., et al., *A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women*. Fertility and Sterility, 2004. 81(5): p. 1333-1343.
361. Myers, E.R., et al., *Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women*. Fertility and Sterility, 2004. 82(5): p. 1278-1282.
362. *Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2016*, d.D.D.-H. und and D.D.G. (DDG), Editors. 2016.
363. Kleinwechter, H., et al., *S3-Leitlinie Diabetes und Schwangerschaft der DDG, AWMF-Register-Nr. 057/023*. 2014.
364. Wahabi, H.A., et al., *Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis*. BMC Pregnancy Childbirth, 2010. 10: p. 63.
365. Blumer, I., et al., *Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(11): p. 4227-49.
366. Association, A.D., *Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. . Diabetes Care. 2018, 2018. 41.
367. Velasco, I., S.C. Bath, and M.P. Rayman, *Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life*. Nutrients, 2018. 10(3).
368. Novais, J.e.S., et al., *Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis*. Gynecol Endocrinol, 2015. 31(1): p. 48-51.
369. Alexander, E.K., et al., *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum*. Thyroid, 2017. 27(3): p. 315-389.
370. Tranoulis, A., et al., *Efficacy and safety of pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy among patients with idiopathic and functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature and a meta-analysis*. Fertil Steril, 2018. 109(4): p. 708-719.e8.
371. Leyendecker, G. and L. Wildt, *From physiology to clinics--20 years of experience with pulsatile GnRH*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996. 65 Suppl: p. S3-12.

372. Wang, A.T., et al., *Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis*. Syst Rev, 2012. 1: p. 33.
373. Caputo, C., D. Prior, and W.J. Inder, *The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015. 3(11): p. 906-13.
374. Moran, L.J., et al., *Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(7): p. CD007506.
375. Balen, A.H., et al., *The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance*. Human Reproduction Update, 2016. 22(6): p. 687-708.
376. Legro, R.S., et al., *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. 98(12): p. 4565-4592.
377. Brown, J. and C. Farquhar, *Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 12: p. CD002249.
378. Franik, S., et al., *Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 5: p. CD010287.
379. Morley, L.C., et al., *Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 11: p. CD003053.
380. Bordewijk, E.M., et al., *Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 1: p. CD009090.
381. Pundir, J., et al., *Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials*. BJOG, 2018. 125(3): p. 299-308.
382. Farquhar, C., J. Brown, and J. Marjoribanks, *Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(6): p. CD001122.
383. Carmina, E., et al., *Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women*. Hum Reprod Update, 2017. 23(5): p. 580-599.
384. Daya, S. and J. Gunby, *Luteal phase support in assisted reproduction cycles*, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, John Wiley & Sons, Ltd.
385. Pritts, E.A., *Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials*. Human Reproduction, 2002. 17(9): p. 2287-2299.
386. *Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin*. Fertility and Sterility, 2008. 89(4): p. 789-792.
387. Mills, J.L., et al., *Delayed conception in women with low-urinary iodine concentrations: a population-based prospective cohort study*. Hum Reprod, 2018.
388. De Groot, L., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(8): p. 2543-65.
389. Velkeniers, B., et al., *Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs*. Human Reproduction Update, 2013. 19(3): p. 251-258.

390. Hornstein, M.D., et al., *Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis*. Fertility and Sterility, 2000. 73(2): p. 330-333.
391. Chen, X., et al., *Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: A prospective cohort study*. J Reprod Immunol, 2017. 122: p. 14-20.
392. *Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success*. Fertility and Sterility, 2008. 90(5): p. S172-S173.
393. Chighizola, C.B., G.R. de Jesus, and D.W. Branch, *The hidden world of anti-phospholipid antibodies and female infertility: A literature appraisal*. Autoimmun Rev, 2016. 15(6): p. 493-500.
394. Wilson, W.A., *Estimates of the US prevalence of systemic lupus erythematosus: Comment on the article by Lawrence et al*. Arthritis & Rheumatism, 1999. 42(2): p. 396-396.
395. Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006. 4(2): p. 295-306.
396. al., M.T.e., *Handbook of systemic autoimmune diseases*. Vol. 10. 2009: Elsevier.
397. Biggioggero, M. and P.L. Meroni, *The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome*. Autoimmun Rev, 2010. 9(5): p. A299-304.
398. Cervera, R., et al., *Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients*. Arthritis Rheum, 2002. 46(4): p. 1019-27.
399. Negrini, S., et al., *The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment*. Clin Exp Med, 2017. 17(3): p. 257-267.
400. Pengo, V. and A. Biasiolo, *Purification of anticardiolipin and lupus anticoagulant activities by using cardiolipin immobilized on agarose beads*. Thromb Res, 1993. 72(5): p. 423-30.
401. Ruffatti, A., et al., *Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study*. Rheumatology (Oxford), 2011. 50(9): p. 1684-9.
402. Alijotas-Reig, J., T. Melnychuk, and J.M. Gris, *Regulatory T cells, maternal-foetal immune tolerance and recurrent miscarriage: New therapeutic challenging opportunities*. Medicina Clínica (English Edition), 2015. 144(6): p. 265-268.
403. Sciascia, S., et al., *Clinical utility of the global anti-phospholipid syndrome score for risk stratification: a pooled analysis*. Rheumatology (Oxford), 2018. 57(4): p. 661-665.
404. Arachchillage, D.R.J. and M. Laffan, *Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome*. Br J Haematol, 2017. 178(2): p. 181-195.
405. Boumpas, D.T., *Risk for Sustained Amenorrhea in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Intermittent Pulse Cyclophosphamide Therapy*. Annals of Internal Medicine, 1993. 119(5): p. 366.
406. Ioannidis, J.P., et al., *Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2002. 29(10): p. 2129-35.
407. Andreoli, L., et al., *EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome*. Ann Rheum Dis, 2017. 76(3): p. 476-485.

408. Fischer-Betz, R. and C. Specker, *Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2017. 31(3): p. 397-414.
409. Latino, J.O., et al., *Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile*. Lupus, 2017. 26(9): p. 983-988.
410. Clowse, M.E.B., et al., *The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes*. Arthritis & Rheumatism, 2005. 52(2): p. 514-521.
411. Yang, H., et al., *Pregnancy-Related Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features, Outcome and Risk Factors of Disease Flares — A Case Control Study*. PLoS ONE, 2014. 9(8): p. e104375.
412. Guballa, N., et al., *Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome*. Arthritis & Rheumatism, 2000. 43(3): p. 550.
413. Huong, D.L., et al., *Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles*. Semin Arthritis Rheum, 2002. 32(3): p. 174-88.
414. Ragab, A., et al., *Subfertility treatment in women with systemic lupus erythematosus*. J Obstet Gynaecol, 2012. 32(6): p. 569-71.
415. Orquevaux, P., J.L. Pennaforte, and A. Brabant-Viau, *Bilan d'activité de l'année 2012 des consultations spécifiques de médecine interne et grossesse au CHU de Reims: 92 patientes et 302 consultations*. La Revue de Médecine Interne, 2015. 36: p. A22-A23.
416. Bellver, J. and A. Pellicer, *Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome*. Fertility and Sterility, 2009. 92(6): p. 1803-1810.
417. *Practice Bulletin No. 132*. Obstetrics & Gynecology, 2012. 120(6): p. 1514-1521.
418. Erkan, D., et al., *High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin*. Arthritis Rheum, 2001. 44(6): p. 1466-7.
419. Finazzi, G., et al., *Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry*. Am J Med, 1996. 100(5): p. 530-6.
420. Dugowson, C.E., et al., *Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989*. Arthritis Rheum, 1991. 34(12): p. 1502-7.
421. Brouwer, J., et al., *Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. 65(9): p. 1534-8.
422. Henes, M., et al., *Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels: Fig. 1*. Rheumatology, 2015. 54(9): p. 1709-1712.
423. Williams, M. and E.F. Chakravarty, *Rheumatoid arthritis and pregnancy: impediments to optimal management of both biologic use before, during and after pregnancy*. Curr Opin Rheumatol, 2014. 26(3): p. 341-6.
424. Förger, F. and P.M. Villiger, *Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future*. Expert Rev Clin Immunol, 2016. 12(9): p. 937-44.

425. Hudson, M., et al., *Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease*. Int J Gynaecol Obstet, 1997. 58(2): p. 229-37.
426. Tavernier, N., et al., *Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. 38(8): p. 847-53.
427. Van Assche, G., et al., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations*. J Crohns Colitis, 2010. 4(1): p. 63-101.
428. Waljee, A., et al., *Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis*. Gut, 2006. 55(11): p. 1575-80.
429. Nørgård, B.M., et al., *Live birth and adverse birth outcomes in women with ulcerative colitis and Crohn's disease receiving assisted reproduction: a 20-year nationwide cohort study*. Gut, 2016. 65(5): p. 767-76.
430. Abhyankar, A., M. Ham, and A.C. Moss, *Commentary: impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease--authors' reply*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. 38(7): p. 843.
431. Ferrero, S., S. Pretta, and N. Ragni, *Multiple sclerosis: management issues during pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. 115(1): p. 3-9.
432. Laplaud, D.A., et al., *Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization*. Neurology, 2006. 66(8): p. 1280-1.
433. Hellwig, K., et al., *Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis*. Eur Neurol, 2009. 61(2): p. 65-8.
434. Hellwig, K., et al., *Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique*. J Neurol, 2008. 255(4): p. 592-3.
435. R Monif, G. and D. Baker, *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 5 ed. 2004, United Kingdom: Taylor and Francis.
436. Munoz, F.M. and J.A. Englund, *Vaccines in pregnancy*. Infect Dis Clin North Am, 2001. 15(1): p. 253-71.
437. Gonik, B., N. Fasano, and S. Foster, *The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization*. Am J Obstet Gynecol, 2002. 187(4): p. 984-8.
438. Keller-Stanislawski, B., et al., *Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines*. Vaccine, 2014. 32(52): p. 7057-64.
439. Prevention, C.f.D.C.a., *Recommended adult immunization schedule--United States, 2012*. J Midwifery Womens Health, 2012. 57(2): p. 188-95.
440. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch*. 2016.
441. (RKI), R.K.I., *Epidemiologisches Bulletin*
Empfehlungen der ständigen Impfkommission am Robert Koch Institut 2017/18.
442. AWMF, *Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen*. 2014.
443. Neuzil, K.M., et al., *Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women*. Am J Epidemiol, 1998. 148(11): p. 1094-102.
444. Yuen, C.Y. and M. Tarrant, *A comprehensive review of influenza and influenza vaccination during pregnancy*. J Perinat Neonatal Nurs, 2014. 28(4): p. 261-70.
445. Medicine, P.C.o.A.S.f.R., *Vaccination guidelines for female infertility patients: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. 99(2): p. 337-9.

446. Lipshultz, E.R., et al., *Fertility, Cardiac, and Orthopedic Challenges in Survivors of Adult and Childhood Sarcoma*. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2017. 37: p. 799-806.
447. Hoellen, F., et al., *Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011. 285(1): p. 195-205.
448. van der Kooi, A.L., et al., *Longitudinal follow-up in female Childhood Cancer Survivors: no signs of accelerated ovarian function loss*. Hum Reprod, 2017. 32(1): p. 193-200.
449. Hudson, M.M., *Reproductive Outcomes for Survivors of Childhood Cancer*. Obstetrics & Gynecology, 2010. 116(5): p. 1171-1183.
450. Lambertini, M., et al., *Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting*. BMC Medicine, 2016. 14(1).
451. Sanger, N., et al., *Fertilitatserhalt bei prapubertaren und pubertaren Kindern und Jugendlichen*. Klinische Padiatrie, 2018.
452. Benedict, C., et al., *Fertility information needs and concerns post-treatment contribute to lowered quality of life among young adult female cancer survivors*. Supportive Care in Cancer, 2018.
453. Su, H.I., M.W. Connell, and L.A. Bazhenova, *Ovarian stimulation in young adult cancer survivors on targeted cancer therapies*. Fertil Steril, 2016. 106(6): p. 1475-1478.
454. Hoellen, F., et al., *Cancer in pregnancy. Part II: treatment options of breast and other non-gynecological malignancies*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011. 284(6): p. 1481-1494.
455. Tosoni, A., D. Balestrini, and A.A. Brandes, *Fertility preservation in women with CNS tumors*. Expert Review of Anticancer Therapy, 2017. 17(5): p. 439-445.
456. Renner, M., et al., *Follicle-stimulating hormone receptor expression in soft tissue sarcomas*. Histopathology, 2013. 63(1): p. 29-35.
457. Todd, S.P. and M.S. Driscoll, *Prognosis for women diagnosed with melanoma during, before, or after pregnancy: Weighing the evidence*. International Journal of Women's Dermatology, 2017. 3(1): p. 26-29.
458. ASRM@asrm.org, P.C.o.t.A.S.f.R.M.E.a. and P.C.o.t.A.S.f.R. Medicine, *Fertility drugs and cancer: a guideline*. Fertil Steril, 2016. 106(7): p. 1617-1626.
459. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren*. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf, in http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf. 2017, AWMF.
460. Fortin, A., et al., *Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study*. Fertil Steril, 2007. 87(3): p. 591-6.
461. Denschlag, D., et al., *Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery*. Gynecol Obstet Invest, 2010. 70(3): p. 160-5.
462. Rousset-Jablonski, C., et al., *[Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumors: Guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancer]*. Bull Cancer, 2018. 105(3): p. 299-314.
463. Ichinose, M., et al., *The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia*. Int J Gynecol Cancer, 2013. 23(2): p. 288-93.

464. Rodolakis, A., et al., *European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients*. Int J Gynecol Cancer, 2015. 25(7): p. 1258-65.
465. Park, J.Y., et al., *Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer*. Obstet Gynecol, 2013. 121(1): p. 136-42.
466. Meirrow, D., et al., *Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria*. Fertility and Sterility, 2016. 106(2): p. 467-474.
467. Leitlinien-Programm, A., *Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, AWMF-Registernummer: 015/082, Leitlinienklasse S2k*. 2017.
468. Beckmann, M.W., et al., *Concept Paper on the Technique of Cryopreservation, Removal and Transplantation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation*. Geburtshilfe Frauenheilkd, (EFirst).
469. Oktem, O., et al., *Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers*. Oncologist, 2018. 23(2): p. 214-224.
470. Casco, S. and E. Soto-Vega, *Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review*. Hormones and Cancer, 2016. 7(5-6): p. 289-295.
471. Jacob, L., et al., *Impact of prior breast cancer on mode of delivery and pregnancy-associated disorders: a retrospective analysis of subsequent pregnancy outcomes*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2017. 143(6): p. 1069-1074.
472. Ji, J., J. Sundquist, and K. Sundquist, *Increased incidence of inguinal hernia in offspring of female survivors of childhood central nervous system tumors*. International Journal of Cancer, 2018.
473. Balcersek, M., et al., *Nationwide Survey on the Health of Offspring from Former Childhood Cancer Patients in Germany*. Klinische Pädiatrie, 2015. 227(06/07): p. 350-354.
474. Tarín, J.J., M.A. García-Pérez, and A. Cano, *Obstetric and offspring risks of women's morbid conditions linked to prior anticancer treatments*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2016. 14(1).
475. Melin, J., et al., *Fertility treatments among female cancer survivors giving birth - a Finnish register-based study*. Acta Oncol, 2017. 56(8): p. 1089-1093.
476. Furlanetto J, T.C., Huober J,, et al., *Changes in hormone levels (E2, FSH, AMH) and fertility of young women treated with neoadjuvant chemotherapy (CT) for early breast cancer (EBC)*. 2017, SABCS.
477. Stirling, Y., et al., *Haemostasis in normal pregnancy*. Thromb Haemost, 1984. 52(2): p. 176-82.
478. Cohen, Y., et al., *Prolonged activation of the coagulation system during in vitro fertilization cycles*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2017. 216: p. 111-115.
479. Bohlmann, M.K., *Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction*. Journal of Reproductive Immunology, 2011. 90(1): p. 82-90.
480. Clark, P., et al., *Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy*. Thromb Haemost, 1998. 79(6): p. 1166-70.
481. Nelson, S.M. and I.A. Greer, *The potential role of heparin in assisted conception*. Human Reproduction Update, 2008. 14(6): p. 623-645.

482. Mára, M., et al., *[Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study]*. Ceska Gynekol, 2004. 69(4): p. 312-6.
483. Aurousseau, M.H., et al., *Risk of thromboembolism in relation to an in-vitro fertilization programme: three case reports*. Human Reproduction, 1995. 10(1): p. 94-97.
484. Chan, W.S. and J.S. Ginsberg, *A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006. 4(8): p. 1673-1677.
485. Sennström, M., et al., *Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2017. 96(9): p. 1045-1052.
486. Hansen, A.T., et al., *Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization*. Human Reproduction, 2014. 29(3): p. 611-617.
487. Rogolino, A., et al., *Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome*. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2003. 14(3): p. 277-282.
488. Bates, S.M., *Anticoagulation and in vitro fertilization and ovarian stimulation*. Hematology, 2014. 2014(1): p. 379-386.
489. Rova, K., H. Passmark, and P.G. Lindqvist, *Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles*. Fertility and Sterility, 2012. 97(1): p. 95-100.
490. Patounakis G., B.E., Forman EJ., Tao X, Lonczak A, Franasiak JM, Treff N, Scott RT Jr., *Multiple thrombophilic single nucleotide polymorphisms lack a significant effect on outcomes in fresh IVF cycles: an analysis of 1717 patients*. J Assist Reprod Genet, 2016. 33.
491. Steinvil, A., et al., *Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation*. Thrombosis and Haemostasis, 2012. 108(6): p. 1192-1197.
492. Baglin, T., et al., *Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia*. British Journal of Haematology, 2010. 149(2): p. 209-220.
493. Ricci, G., et al., *Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and in vitro fertilization: prospective cohort study*. Human Reproduction, 2011. 26(11): p. 3068-3077.
494. Rudick, B., et al., *Is factor V Leiden mutation a cause of in vitro fertilization failure?* Fertility and Sterility, 2009. 92(4): p. 1256-1259.
495. Simur, A., et al., *Repeated in vitro Fertilization Failure and Its Relation with Thrombophilia*. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2009. 67(2): p. 109-112.
496. Marci, R., et al., *Impact of 677C>T Mutation of the 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase on IVF Outcome: Is Screening Necessary for All Infertile Women?* Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 2012. 16(9): p. 1011-1014.
497. Fábregues, F., et al., *Prevalence of thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening*. Fertility and Sterility, 2004. 81(4): p. 989-995.
498. *S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)*. 2015(003/001).
499. Bates, S.M., et al., *VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy*. Chest, 2012. 141(2): p. e691S-e736S.
500. *S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten*. AWMF, 2018. 015/050.

501. Akhtar, M.A., et al., *Heparin for assisted reproduction*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013.
502. Lodigiani, C., et al., *The effect of parnaparin sodium on in vitro fertilization outcome: A prospective randomized controlled trial*. Thrombosis Research, 2017. 159: p. 116-121.
503. Siristatidis, C.S., et al., *Aspirin for in vitro fertilisation*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 11: p. CD004832.
504. Rowe, P., et al., *WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. 2000, Cambridge: Cambridge University Press.
505. Rowe, P., et al., *WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. . 1993, Cambridge: Cambridge University Press.
506. Jungwirth, A., et al., *Male infertility. EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1 ed. 2018.
507. Organisation, W.H., *WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates*. 5. Auflage. Deutsche Übersetzung des englischen Originals der World Health Organization von 2010 durch Nieschlag E, Schlatt S, Behre HM, Kliesch S. ed. 2012: Springer-Verlag, Heidelberg, 2012.
508. *Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen* Deutsches Ärzteblatt, 2014. 111: p. A 1583-1618.
509. Nieschlag, E., T. Pock, and B. Hellenkemper, *External quality control of semen analysis reveals low compliance with WHO guidelines*. J Reproduktionsmed Endokrinol_Online, 2017. 14(6): p. 306-310.
510. *Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“)*. Deutsches Ärzteblatt 2017. 114(26): p. A 1339.
511. Bundesärztekammer, *Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion*.
512. Huang, H.-F., et al., *The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis*. Asian Journal of Andrology, 2015. 17(6): p. 948.
513. Eisenberg, M.L., et al., *Diabetes, medical comorbidities and couple fecundity*. Human Reproduction, 2016. 31(10): p. 2369-2376.
514. Hadziselimovic, F., *On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility*. Basic and Clinical Andrology, 2017. 27(1).
515. Rohayem, J., et al., *Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence*. Clin Endocrinol (Oxf), 2017. 86(1): p. 75-87.
516. Sermondade, N., et al., *BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2013. 19(3): p. 221-31.
517. McPherson, N.O. and M. Lane, *Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity?* Asian J Androl, 2015. 17(3): p. 450-8.
518. Barratt, C.L.R., et al., *The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities*. Hum Reprod Update, 2017. 23(6): p. 660-680.
519. Fariello, R.M., et al., *Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity*. BJU International, 2012. 110(6): p. 863-867.

520. Qiao, Z.-D., J.-B. Dai, and Z.-X. Wang, *The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility*. Asian Journal of Andrology, 2015. 17(6): p. 954.
521. Zitzmann, M. and E. Nieschlag, *Rauchende Männer – ein Fertilitätsrisiko*. J Reproduktionsmed Endokrinol, 2004. 1: p. 9-12.
522. Pacey, A.A., et al., *Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology*. Human Reproduction, 2014. 29(8): p. 1629-1636.
523. Gundersen, T.D., et al., *Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men*. American Journal of Epidemiology, 2015. 182(6): p. 473-481.
524. Krause, W., *Drugs compromising male sexual health*. 1 ed. 2008, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo,: Springer Verlag.
525. Semet, M., et al., *The impact of drugs on male fertility: a review*. Andrology, 2017. 5(4): p. 640-663.
526. Jung, A. and H.C. Schuppe, *Influence of genital heat stress on semen quality in humans*. Andrologia, 2007. 39(6): p. 203-215.
527. Thonneau, P., et al., *Heat exposure as a hazard to male fertility*. The Lancet, 1996. 347(8995): p. 204-205.
528. Mieusset, R. and L. Bujan, *Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review*. International Journal of Andrology, 1995. 18(4): p. 169-184.
529. Garolla, A., et al., *Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis*. Human Reproduction, 2013. 28(4): p. 877-885.
530. Lerchl, A., *Electromagnetic pollution: another risk factor for infertility, or a red herring?* Asian J Androl, 2013. 15(2): p. 201-3.
531. Liu, K., et al., *Association between mobile phone use and semen quality: a systemic review and meta-analysis*. Andrology, 2014. 2(4): p. 491-501.
532. Darbandi, M., et al., *The Effects of Exposure to Low Frequency Electromagnetic Fields on Male Fertility*. Altern Ther Health Med, 2017.
533. Adams, J.A., et al., *Effect of mobile telephones on sperm quality: A systematic review and meta-analysis*. Environment International, 2014. 70: p. 106-112.
534. Köhn, F.M. and H.C. Schuppe, *[Life style and male fertility]*. MMW Fortschr Med, 2017. 159(20): p. 50-54.
535. Salas-Huetos, A., M. Bulló, and J. Salas-Salvadó, *Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies*. Human Reproduction Update, 2017. 23(4): p. 371-389.
536. Lotti, F. and M. Maggi, *Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health*. Hum Reprod Update, 2015. 21(1): p. 56-83.
537. Colpi, G.M., et al., *European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia*. Andrology, 2018. 6(4): p. 513-524.
538. Jurewicz, M. and B.R. Gilbert, *Imaging and angiography in male factor infertility*. Fertility and Sterility, 2016. 105(6): p. 1432-1442.
539. *Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion*. Fertility and Sterility, 2015. 103(3): p. e18-e25.

540. Pilatz, A., et al., *Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele?* World Journal of Urology, 2011. 29(5): p. 645-650.
541. Pilatz, A., et al., *Reference values for testicular volume, epididymal head size and peak systolic velocity of the testicular artery in adult males measured by ultrasonography.* Ultraschall Med, 2013. 34(4): p. 349-54.
542. Krause, W., *S 1 Leitlinie Immunologische Infertilität. AWMF 013/40.* 2012.
543. Mehta, A. and M. Sigman, *Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation.* Fertility and Sterility, 2015. 104(5): p. 1074-1081.
544. Wang, T., et al., *Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis.* Asian Journal of Andrology, 2018. 20(1): p. 30.
545. Guidelines, E., *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018.* 2009.
546. Simoni, M. and E. Nieschlag, *Endokrine Labordiagnostik*, in *Andrologie*, E. Nieschlag, H.M. Behre, and S. Nieschlag, Editors. 2009, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 115-124.
547. van Casteren, N.J., L.H.J. Looijenga, and G.R. Dohle, *Testicular microlithiasis and carcinoma in situ: overview and proposed clinical guideline.* International Journal of Andrology, 2009. 32(4): p. 279-287.
548. Raman, J.D., C.F. Nobert, and M. Goldstein, *INCREASED INCIDENCE OF TESTICULAR CANCER IN MEN PRESENTING WITH INFERTILITY AND ABNORMAL SEMEN ANALYSIS.* The Journal of Urology, 2005. 174(5): p. 1819-1822.
549. Behre, H., et al., *Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients.* Int J Androl, 1995. 18: p. 27-31.
550. Kliesch, S., et al., *Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN).* APMIS, 2003. 111(1): p. 70-75.
551. Dieckmann, K.P., *Contralateral biopsies in patients with testicular germ-cell tumour--nuisance or new sense?* Annals of Oncology, 2015. 26(4): p. 620-621.
552. Bergmann, M. and S. Kliesch, *Testicular biopsy and histology.* In: *Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds).* . 3 ed. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction.* 2010, Berlin, New York: Springer.
553. Behre, H.M., et al., *Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse*, in *Andrologie.* 2009, Springer Berlin Heidelberg. p. 175-198.
554. Zitzmann, M., H. Behre, and S. Kliesch, *Gonadotropin treatment in male infertility.* Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology, 2013. 10(1): p. 23-28.
555. Haidl, G. and H.C. Schuppe, *Cytomorphological Semen Analysis*, in *Andrology for the Clinician.* Springer Berlin Heidelberg. p. 395-400.
556. Steger, K., M.C. Cavalcanti, and H.C. Schuppe, *Prognostic markers for competent human spermatozoa: fertilizing capacity and contribution to the embryo.* Int J Androl, 2011. 34(6 Pt 1): p. 513-27.
557. Manochantr, S., C. Chiamchanya, and P. Sobhon, *Relationship between chromatin condensation, DNA integrity and quality of ejaculated spermatozoa from infertile men.* Andrologia, 2012. 44(3): p. 187-99.

558. La Vignera, S., et al., *Effects of varicocelectomy on sperm DNA fragmentation, mitochondrial function, chromatin condensation, and apoptosis*. J Androl, 2012. 33(3): p. 389-96.
559. Irez, T., et al., *Investigation of the association between the outcomes of sperm chromatin condensation and decondensation tests, and assisted reproduction techniques*. Andrologia, 2015. 47(4): p. 438-47.
560. Mostafa, R.M., et al., *The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation*. Andrologia, 2018. 50(3).
561. Zini, A. and M. Sigman, *Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons*. J Androl, 2009. 30(3): p. 219-29.
562. Kliesch, S., *Rationelle Diagnostik und Therapie des kinderlosen Mannes*. Der Urologe, 2017. 56(9): p. 1116-1128.
563. Diemer, T., A. Hauptmann, and W. Weidner, *Therapie der Azoospermie*. Der Urologe, 2011. 50(1): p. 38-46.
564. Hsiao, W., et al., *Successful Treatment of Postchemotherapy Azoospermia With Microsurgical Testicular Sperm Extraction: The Weill Cornell Experience*. Journal of Clinical Oncology, 2011. 29(12): p. 1607-1611.
565. Kliesch, S., et al., *Cryopreservation of Human Spermatozoa*, in *Andrology*. 2010, Springer Berlin Heidelberg. p. 505-520.
566. Rives, N., et al., *The Semen Quality of 1158 Men With Testicular Cancer at the Time of Cryopreservation: Results of the French National CECOS Network*. Journal of Andrology, 2012. 33(6): p. 1394-1401.
567. Rohayem, J., et al., *Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid*. Andrology, 2016. 4(6): p. 1178-1186.
568. Rohayem, J., et al., *Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility*. Endocrine, 2017. 55(3): p. 914-924.
569. Colpi, G.M., et al., *Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study*. Reproductive BioMedicine Online, 2009. 18(3): p. 315-319.
570. Marconi, M., et al., *Are Antisperm Antibodies Really Associated with Proven Chronic Inflammatory and Infectious Diseases of the Male Reproductive Tract?* European Urology, 2009. 56(4): p. 708-715.
571. Tüttelmann, F., et al., *Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy*. International Journal of Andrology, 2010. 34(4pt1): p. 291-298.
572. Zitzmann, M., et al., *Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue*. Fertility and Sterility, 2006. 86(2): p. 339-347.
573. Behre, H.M., et al., *Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients*. Int J Androl, 1995. 18 Suppl 2: p. 27-31.
574. Kroese, A.C.J., et al., *Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012.
575. Cayan, S., S. Shavakhabov, and A. Kadioğlu, *Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique*. J Androl, 2009. 30(1): p. 33-40.

576. Esteves, S., et al., *Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis*. Asian Journal of Andrology, 2016. 18(2): p. 246.
577. Schuppe, H.-C., et al., *Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility*. Deutsches Arzteblatt Online, 2017.
578. Rusz, A., et al., *Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility*. World J Urol, 2012. 30(1): p. 23-30.
579. Huang, C., et al., *Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis*. Andrology, 2015. 3(5): p. 809-816.
580. Chen, Q., et al., *The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality: a meta-analysis*. Asian Journal of Andrology, 2018. 0(0): p. 0.
581. Calogero, A.E., et al., *Male accessory gland inflammation, infertility, and sexual dysfunctions: a practical approach to diagnosis and therapy*. Andrology, 2017. 5(6): p. 1064-1072.
582. Schuppe, H.C., et al., *Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility?* Andrologia, 2008. 40(2): p. 84-91.
583. Davis, N.F., et al., *The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review*. BJU International, 2010. 105(8): p. 1060-1065.
584. Weberschock, T., et al., *Das Zikavirus in der andrologischen Beratung*. J Reproduktionsmed Endokrinol_Online, 2018. 15(1): p. 1-5.
585. Cui, D., et al., *Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: A systematic review and meta-analysis*. Clinica Chimica Acta, 2015. 444: p. 29-36.
586. Taiyeb, A.M., et al., *Improvement in pregnancy outcomes in couples with immunologically male infertility undergoing prednisolone treatment and conventional in vitro fertilization preceded by sperm penetration assay: a randomized controlled trial*. Endocrine, 2017. 58(3): p. 448-457.
587. van Ahlen, H. and S. Kliesch, *Störungen der Erektion, Kohabitation und Ejakulation*, in *Andrologie*. 2009, Springer Berlin Heidelberg. p. 283-324.
588. Ibrahim, E., C.M. Lynne, and N.L. Brackett, *Male fertility following spinal cord injury: an update*. Andrology, 2016. 4(1): p. 13-26.
589. Lu, S., et al., *Combined use of phosphodiesterase-5 inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors for temporary ejaculation failure in couple undergoing assisted reproductive technologies*. Fertility and Sterility, 2009. 91(5): p. 1806-1808.
590. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline*. Fertil Steril, 2013. 99(3): p. 673-7.
591. A, Z.-C., et al., *Chromosomal Abnormality and Y Chromosome Microdeletion in Chinese Patients with Azoospermia or Severe Oligozoospermia*. Acta Genetica Sinica, 2006. 33(2): p. 111-116.
592. Giwercman, A., et al., *Sperm chromatin structure assay as an independent predictor of fertility in vivo: a case-control study*. Int J Androl, 2010. 33(1): p. e221-7.
593. Simon, L., et al., *Sperm DNA damage measured by the alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and in vitro fertilization success*. Fertility and Sterility, 2011. 95(2): p. 652-657.

594. De Sutter, P., et al., *Prevalence of chromosomal abnormalities and timing of karyotype analysis in patients with recurrent implantation failure (RIF) following assisted reproduction*. Facts Views Vis Obgyn, 2012. 4(1): p. 59-65.
595. Simon, L., et al., *Sperm DNA damage output parameters measured by the alkaline Comet assay and their importance*. Andrologia, 2017. 49(2).
596. Oleszczuk, K., et al., *Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples*. Andrology, 2013. 1(3): p. 357-60.
597. Egozcue, S., *Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion*. Human Reproduction Update, 2000. 6(1): p. 93-105.
598. Zini, A., et al., *Prevalence of abnormal sperm DNA denaturation in fertile and infertile men*. Urology, 2002. 60(6): p. 1069-1072.
599. Saleh, R.A., et al., *Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele*. Fertility and Sterility, 2003. 80(6): p. 1431-1436.
600. Vicdan, A., et al., *Genetic aspects of human male infertility: the frequency of chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in severe male factor infertility*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2004. 117(1): p. 49-54.
601. Machev, N., P. Gosset, and S. Viville, *Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: teratozoospermia*. Cytogenetic and Genome Research, 2005. 111(3-4): p. 352-357.
602. Simon, L., et al., *Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes*. Reproductive BioMedicine Online, 2011. 23(6): p. 724-734.
603. Agarwal, A., et al., *Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios*. Translational Andrology and Urology, 2016. 5(6): p. 935-950.
604. Gorczyca, W., J. Gong, and Z. Darzynkiewicz, *Detection of DNA strand breaks in individual apoptotic cells by the in situ terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assays*. Cancer Res, 1993. 53(8): p. 1945-51.
605. Singh, N.P., et al., *A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells*. Experimental Cell Research, 1988. 175(1): p. 184-191.
606. Oleszczuk, K., A. Giwercman, and M. Bungum, *Intra-individual variation of the sperm chromatin structure assay DNA fragmentation index in men from infertile couples*. Human Reproduction, 2011. 26(12): p. 3244-3248.
607. Agarwal, A., et al., *Abstinence Time and Its Impact on Basic and Advanced Semen Parameters*. Urology, 2016. 94: p. 102-110.
608. Agarwal, A., C.-L. Cho, and S.C. Esteves, *Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation?* Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2016. 28(3): p. 164-171.
609. Erenpreiss, J., et al., *Intra-individual variation in sperm chromatin structure assay parameters in men from infertile couples: clinical implications*. Human Reproduction, 2006. 21(8): p. 2061-2064.
610. Fernández, J.L., et al., *The sperm chromatin dispersion test: a simple method for the determination of sperm DNA fragmentation*. J Androl, 2003. 24(1): p. 59-66.
611. Manicardi, G.C., et al., *Presence of Endogenous Nicks in DNA of Ejaculated Human Spermatozoa and its Relationship to Chromomycin A3 Accessibility*. Biology of Reproduction, 1995. 52(4): p. 864-867.

612. Shamsi, M.B., S.N. Imam, and R. Dada, *Sperm DNA integrity assays: diagnostic and prognostic challenges and implications in management of infertility*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2011. 28(11): p. 1073-1085.
613. Chohan, K.R., *Comparison of Chromatin Assays for DNA Fragmentation Evaluation in Human Sperm*. Journal of Andrology, 2006. 27(1): p. 53-59.
614. Lewis, S.E.M., et al., *The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment*. Reproductive BioMedicine Online, 2013. 27(4): p. 325-337.
615. Simon, L., et al., *A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on*. Asian J Androl, 2017. 19(1): p. 80-90.
616. Simon, L., B.R. Emery, and D.T. Carrell, *Review: Diagnosis and impact of sperm DNA alterations in assisted reproduction*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2017. 44: p. 38-56.
617. Li, Z., et al., *Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2006. 23(9-10): p. 367-376.
618. Collins, J.A., K.T. Barnhart, and P.N. Schlegel, *Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization?* Fertility and Sterility, 2008. 89(4): p. 823-831.
619. Zini, A., et al., *Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis*. Human Reproduction, 2008. 23(12): p. 2663-2668.
620. Zhao, J., et al., *Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis*. Fertility and Sterility, 2014. 102(4): p. 998-1005.e8.
621. Osman, A., et al., *The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis*. Reproductive BioMedicine Online, 2015. 30(2): p. 120-127.
622. Henkel, R., et al., *TUNEL assay and SCSA determine different aspects of sperm DNA damage*. Andrologia, 2010. 42(5): p. 305-313.
623. Schulte, R.T., et al., *Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes*. J Assist Reprod Genet, 2010. 27(1): p. 3-12.
624. Björndahl, L. and U. Kvist, *Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message*. Reproductive BioMedicine Online, 2003. 7(4): p. 440-448.
625. Overstreet, J.W., et al., *The Importance of Seminal Plasma for Sperm Penetration of Human Cervical Mucus**Supported in part by National Institutes of Health Grant HD12971*. Fertility and Sterility, 1980. 34(6): p. 569-572.
626. Henkel, R., *Sperm preparation: state-of-the-art -physiological aspects and application of advanced sperm preparation methods*. Asian J Androl, 2012. 14(2): p. 260-9.
627. WHO, *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. UK: Cambridge University Press, 2010.
628. van der Westerlaken, L., et al., *Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in patients with borderline semen: a randomized study using sibling oocytes*. Fertility and Sterility, 2006. 85(2): p. 395-400.
629. Wiser, A., et al., *Re-evaluation of post-wash sperm is a helpful tool in the decision to perform in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection*. Andrologia, 2012. 44(2): p. 73-7.

630. Inaba, K. and K. Mizuno, *Sperm dysfunction and ciliopathy*. Reproductive Medicine and Biology, 2015. 15(2): p. 77-94.
631. Ortega, C., et al., *Absolute asthenozoospermia and ICSI: what are the options?* Human Reproduction Update, 2011. 17(5): p. 684-692.
632. Nijs, M., et al., *Fertilizing ability of immotile spermatozoa after intracytoplasmic sperm injection*. Hum Reprod, 1996. 11(10): p. 2180-5.
633. Kahraman, S., et al., *Pregnancies achieved with testicular and ejaculated spermatozoa in combination with intracytoplasmic sperm injection in men with totally or initially immotile spermatozoa in the ejaculate*. Human Reproduction, 1996. 11(6): p. 1343-1346.
634. Barros, A., et al., *Birth After Electroejaculation Coupled to Intracytoplasmic Sperm Injection in a Gun-Shot Spinal Cord-Injured Man*. Archives of Andrology, 1998. 41(1): p. 5-9.
635. Vandervorst, M., et al., *Patients with absolutely immotile spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection*. Human Reproduction, 1997. 12(11): p. 2429-2433.
636. Wang, C.W., et al., *Pregnancy after intracytoplasmic injection of immotile sperm. A case report*. J Reprod Med, 1997. 42(7): p. 448-50.
637. Shulman, A., *In-vitro fertilization treatment for severe male factor: the fertilization potential of immotile spermatozoa obtained by testicular extraction*. Human Reproduction, 1999. 14(3): p. 749-752.
638. Nordhoff, V., et al., *Optimizing TESE-ICSI by laser-assisted selection of immotile spermatozoa and polarization microscopy for selection of oocytes*. Andrology, 2013. 1(1): p. 67-74.
639. Stalf, T., et al., *Influence of motility and vitality in intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm*. Andrologia, 2005. 37(4): p. 125-130.
640. Nordhoff, V., *How to select immotile but viable spermatozoa on the day of intracytoplasmic sperm injection? An embryologist's view*. Andrology, 2015. 3(2): p. 156-62.
641. Esteves, S. and A. Varghese, *Laboratory handling of epididymal and testicular spermatozoa: What can be done to improve sperm injections outcome*. Journal of Human Reproductive Sciences, 2012. 5(3): p. 233.
642. Ved, S., et al., *Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection of immotile spermatozoa selected by the hypo-osmotic swelling-test: a case report*. Andrologia, 1997. 29(5): p. 241-2.
643. Liu, J., et al., *High fertilization rate obtained after intracytoplasmic sperm injection with 100% nonmotile spermatozoa selected by using a simple modified hypo-osmotic swelling test*. Fertility and Sterility, 1997. 68(2): p. 373-375.
644. Sallam, H.N., et al., *The use of the modified hypo-osmotic swelling test for the selection of immotile testicular spermatozoa in patients treated with ICSI: a randomized controlled study*. Human Reproduction, 2005. 20(12): p. 3435-3440.
645. Westlander, G., *Different fertilization rates between immotile testicular spermatozoa and immotile ejaculated spermatozoa for ICSI in men with Kartagener's syndrome: case reports*. Human Reproduction, 2003. 18(6): p. 1286-1288.
646. Kordus, R.J., et al., *Successful twin birth following blastocyst culture of embryos derived from the immotile ejaculated spermatozoa from a patient with primary ciliary dyskinesia: A case report*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2008. 25(9-10): p. 437-443.

647. Geber, S., et al., *Birth of healthy twins after intracytoplasmic sperm injection using ejaculated immotile spermatozoa from a patient with Kartagener's syndrome.* Andrologia, 2012. 44 Suppl 1: p. 842-4.
648. Kawasaki, A., et al., *A case of primary ciliary dyskinesia treated with ICSI using testicular spermatozoa: case report and a review of the literature.* Reproductive Medicine and Biology, 2015. 14(4): p. 195-200.
649. Montjean, D., et al., *Normal live birth after vitrified/warmed oocytes intracytoplasmic sperm injection with immotile spermatozoa in a patient with Kartagener's syndrome.* Andrologia, 2015. 47(7): p. 839-45.
650. Ebner, T., et al., *Healthy twin live-birth after ionophore treatment in a case of theophylline-resistant Kartagener syndrome.* Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2015. 32(6): p. 873-877.
651. Nassar, A., *Modulation of sperm tail protein tyrosine phosphorylation by pentoxifylline and its correlation with hyperactivated motility.* Fertility and Sterility, 1999. 71(5): p. 919-923.
652. Kovacic, B., *Clinical Use of Pentoxifylline for Activation of Immotile Testicular Sperm Before ICSI in Patients With Azoospermia.* Journal of Andrology, 2006. 27(1): p. 45-52.
653. Yildirim, G., et al., *Can pentoxifylline improve the sperm motion and ICSI success in the primary ciliary dyskinesia?* Arch Gynecol Obstet, 2009. 279(2): p. 213-5.
654. Soares, J.B., et al., *Sperm tail flexibility test: a simple test for selecting viable spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection from semen samples without motile spermatozoa.* Revista do Hospital das Clínicas, 2003. 58(5): p. 250-253.
655. de Oliveira, N.M., *Pregnancy with frozen-thawed and fresh testicular biopsy after motile and immotile sperm microinjection, using the mechanical touch technique to assess viability.* Human Reproduction, 2004. 19(2): p. 262-265.
656. Aktan, T.M., et al., *Use of a laser to detect viable but immotile spermatozoa.* Andrologia, 2004. 36(6): p. 366-369.
657. Gerber, P.A., et al., *Pregnancy after laser-assisted selection of viable spermatozoa before intracytoplasmic sperm injection in a couple with male primary cilia dyskinesia.* Fertility and Sterility, 2008. 89(6): p. 1826.e9-1826.e12.
658. WHO, *Guideline: Diagnosis of male infertility.*
659. Krausz, C., et al., *EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013.* Andrology, 2014. 2(1): p. 5-19.
660. Stouffs, K., et al., *Are AZFb deletions always incompatible with sperm production?* Andrology, 2017. 5(4): p. 691-694.
661. Tüttelmann, F., J. Gromoll, and S. Kliesch, *Genetik der männlichen Infertilität.* Der Urologe, 2008. 47(12): p. 1561-1567.
662. Dul, E.C., et al., *Who should be screened for chromosomal abnormalities before ICSI treatment?* Human Reproduction, 2010. 25(11): p. 2673-2677.
663. Gekas, J., et al., *Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men*.* Human Reproduction, 2001. 16(1): p. 82-90.
664. Dul, E.C., et al., *Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic infertile men: numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcomes.* Human Reproduction, 2012. 27(9): p. 2850-2856.

665. Donker, R.B., et al., *Chromosomal abnormalities in 1663 infertile men with azoospermia: the clinical consequences*. Human Reproduction, 2017. 32(12): p. 2574-2580.
666. Yatsenko, A.N., et al., *X-Linked TEX11 Mutations, Meiotic Arrest, and Azoospermia in Infertile Men*. New England Journal of Medicine, 2015. 372(22): p. 2097-2107.
667. Tüttelmann, F., C. Ruckert, and A. Röpke, *Disorders of spermatogenesis*. medizinische genetik, 2018. 30(1): p. 12-20.
668. Oud, M.S., et al., *Validation and application of a novel integrated genetic screening method to a cohort of 1,112 men with idiopathic azoospermia or severe oligozoospermia*. Human Mutation, 2017. 38(11): p. 1592-1605.
669. Harper, J.C., et al., *Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications*. Eur J Hum Genet, 2018. 26(1): p. 12-33.
670. al., N.e., *Diagnose der Mukoviszidose*. 026/023 -S2kLeitlinie, 2013.
671. Schwarzer, J.U. and M. Schwarz, *Significance of CFTR gene mutations in patients with congenital aplasia of vas deferens with special regard to renal aplasia*. Andrologia, 2012. 44(5): p. 305-307.
672. Patat, O., et al., *Truncating Mutations in the Adhesion G Protein-Coupled Receptor G2 Gene ADGRG2 Cause an X-Linked Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens*. Am J Hum Genet, 2016. 99(2): p. 437-42.
673. Tüttelmann, F. and J. Gromoll, *Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome*. Molecular Human Reproduction, 2010. 16(6): p. 386-395.
674. Bonomi, M., et al., *Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH)*. Eur J Endocrinol, 2018. 178(1): p. 23-32.
675. Boehm, U., et al., *European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment*. Nature Reviews Endocrinology, 2015. 11(9): p. 547-564.
676. Mosher, W.D. and W.F. Pratt, *Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends**The views expressed in this editorial are solely those of the authors and not necessarily those of the U.S. Department of Health and Human Services*. Fertility and Sterility, 1991. 56(2): p. 192-193.
677. Franasiak, J.M., et al., *The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening*. Fertil Steril, 2014. 101(3): p. 656-663.e1.
678. *Jahrbuch 2016 Deutsches IVF Register*. Vol. 6. 2017: J Reprod ENdocrin.
679. Qin, Y., et al., *Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities*. Human Reproduction Update, 2015. 21(6): p. 787-808.
680. Pasquino, A.M., *Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. 82(6): p. 1810-1813.
681. Homer, L., et al., *45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit*. Eur J Endocrinol, 2010. 162(3): p. 617-23.
682. Tartaglia, N.R., et al., *A review of trisomy X (47,XXX)*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010. 5(1): p. 8.

683. Nelson, L.M., *Primary Ovarian Insufficiency*. New England Journal of Medicine, 2009. 360(6): p. 606-614.
684. Foresta, C., et al., *Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples*. European Journal of Human Genetics, 2002. 10(5): p. 303-312.
685. Webber, L., et al., *ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency*. Hum Reprod, 2016. 31(5): p. 926-37.
686. Beate, K., et al., *Genetics of Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Role of GnRH Receptor and Other Genes*. International Journal of Endocrinology, 2012. 2012: p. 147893.
687. Layman, L.C., *The genetic basis of female reproductive disorders: Etiology and clinical testing*. Molecular and Cellular Endocrinology, 2013. 370(1-2): p. 138-148.
688. Riccaboni, A., et al., *Genetic screening in 2,710 infertile candidate couples for assisted reproductive techniques: results of application of Italian guidelines for the appropriate use of genetic tests*. Fertility and Sterility, 2008. 89(4): p. 800-808.
689. Morel, F., et al., *Meiotic segregation of translocations during male gametogenesis*. Int J Androl, 2004. 27(4): p. 200-12.
690. *ACOG Committee Opinion #324: Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology*. Obstetrics & Gynecology, 2005. 106(5, Part 1): p. 1143-1146.
691. Song, B., et al., *Prevalence and risk factors of monozygotic diamniotic twinning after assisted reproduction: A six-year experience base on a large cohort of pregnancies*. PLOS ONE, 2017. 12(11): p. e0186813.
692. Grynberg, M., et al., *Fertility preservation in Turner syndrome*. Fertility and Sterility, 2016. 105(1): p. 13-19.
693. Shankar, R.K. and P.F. Backeljauw, *Current best practice in the management of Turner syndrome*. Ther Adv Endocrinol Metab, 2018. 9(1): p. 33-40.
694. Alvaro Mercadal, B., et al., *Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome and partial X monosomy*. Hum Reprod, 2011. 26(8): p. 2061-8.
695. Nieschlag, E., *Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated*. Dtsch Arztebl Int, 2013. 110(20): p. 347-53.
696. Corona, G., et al., *Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2017. 23(3): p. 265-275.
697. Smyth, A.R., et al., *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines*. Journal of Cystic Fibrosis, 2014. 13: p. S23-S42.

VII. Anlage 1

Anlage 1 beinhaltet die Kommentare im Rahmen der Zirkulation und Freigabe der Fachgesellschaften. Diese befinden in einem separaten Dokument, welche sich auf der AWMF Website befindet:

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-085.html>