

Abklärung und Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch

Was ist in der gynäkologischen Praxis möglich?

Ein unerfüllter Kinderwunsch betrifft heutzutage immer mehr Paare. Die Basisabklärung sowie eine konservative Therapie können bereits in der gynäkologischen Praxis erfolgen. Hier präsentieren wir eine Übersicht über die häufigsten Ursachen bei unerfülltem Kinderwunsch und erläutern, was zur Basisabklärung dazu gehört.

ANJA FINK, JARMILA ZDANOWICZ, MICHAEL VON WOLFF

Definitionsgemäss liegt eine *Sterilität* vor, wenn nach mindestens einem Jahr regelmässigen Geschlechtsverkehrs keine Schwangerschaft eingetreten ist. Bei einer *Infertilität* ist eine Schwangerschaft ohne reproduktionsmedizinische Hilfe eingetreten, jedoch liegt hier ein Unvermögen zum Austragen einer Schwangerschaft mit konsekutiver Geburt vor. Ist es bereits vormals problemlos zu einer Schwangerschaft gekommen, so spricht man von einer *sekundären Paarssterilität*. Je nach Situation und Alter sollte bereits vor Ablauf eines Jahres eine Abklärung erfolgen (Tabelle 1). Bei Frauen > 35 Jahren kann bereits nach 6 Monaten eine weiterführende Diagnostik erwogen werden (1).

Aktuelle Situation in der Schweiz

In der Schweiz sind 10 bis 15% der Paare von einer Sterilität betroffen. Nach Angaben des Bundesamtes für Statistik nahmen im Jahre 2015 6055 Frauen eine medizinisch unterstützte Fortpflanzungstherapie in Anspruch.

Die Krankenkassen übernehmen meist bis zum 40. Lebensjahr der Frau die Kosten für eine konservative Kinderwunschtherapie mit Stimulation während 12 Monaten sowie drei Inseminationen. Allerdings prüfen die Krankenkassen teilweise bereits vor dem 40. Lebensjahr, ob die Behandlung noch zweckmässig ist. In Ausnahmefällen werden die Kosten aber auch bei Frauen mit über 40 Jahren übernommen, wenn dies überzeugend begründet werden kann. Es muss vor Beginn einer Therapie eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse eingeholt werden.

Abklärungen bei Kinderwunsch

Spätestens bei Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches, jedoch sicher vor Beginn einer Therapie, sollte der Impfstatus der Patientin überprüft werden.

Hier ist vor allem ein ausreichender Schutz vor Röteln und Varizellen sicherzustellen. Eine fehlende Impfung sollte unter sicherer Konzeption während eines Monats nachgeholt werden. Weitere Impfeempfehlungen sind den Richtlinien des Bundesamtes für Gesundheit zu entnehmen.

Auf eine ausreichende Folsäureprophylaxe mit mindestens 400 µg/Tag, in Risikosituation hoch dosiert mit 5 mg/Tag (z.B. bei St.n. Fehlbildungen in einer vorausgegangenen Schwangerschaft, MTHFR-Mutationen, Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Antiepileptika, Folsäureantagonisten etc.), ist zu achten. Die deutliche Reduktion von Rauchen und das Sistieren von Drogen und übermässigem Alkoholkonsum ist selbstverständlich.

Die wichtigsten Parameter bei der Basisabklärung sind in Tabelle 2 aufgeführt. Zunächst sollte bei der Frau wie auch beim Mann eine gute Anamnese erfolgen. Grundlegend ist vor allem eine gute Zyklusanamnese bei der Frau. Zudem gehört auch die Sexualanamnese mit Erfassen der Kohabitationsfrequenz, möglicher Erektions- und Ejakulationsstörungen oder Libidomangel dazu. Bei der Frau sollten aktuelle Zervixabstriche (in der Regel nicht älter als 2 Jahre) vorliegen. Eine Ultraschalluntersuchung kann mögliche Uterus- und Ovarpathologien erfassen sowie zur Bestimmung der antralen Follikelzahl (AFC) dienen. Eine frühzyklische Blutentnahme zwischen dem 2. und 5. Zyklustag mit Bestimmung des Östradiols (E2), FSH, LH, TSH, Prolaktins, AMH und Gesamttestosterons ergänzt die Basisabklärung. Mittels AMH und AFC kann eine Einschätzung der ovariellen Reserve der Frau erfolgen. Beim Mann sollte man vor allem bei einem auffälligen Spermogramm an mögliche frühere Operationen, frühere und aktuelle Erkrankungen (z.B. Mumps, Varikozelen) im Urogenitalbereich denken. Auch übermässiger Nikotin-, Dro-

Tabelle 1:

Empfohlener Zeitpunkt einer Abklärung bei unerfülltem Kinderwunsch (modifiziert nach [1])

	Indikation
Unerfüllter Kinderwunsch ≤ 6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> ■ Frauen mit Oligo-/Amenorrhö Uterus-/Ovarpathologien schwerer Endometriose St. n. Chemotherapie, Radiatio ■ Frauen, deren Partner eine Erkrankung im Urogenitalbereich, Erektions-/Ejakulationsstörungen oder eine auffällige Vorgeschichte hat ■ Frauen > 40 Jahre mit regelmässigem Geschlechtsverkehr ohne o.g. Risikofaktoren
Unerfüllter Kinderwunsch 6-12 Monate	<ul style="list-style-type: none"> ■ Frauen zwischen 35 und 40 Jahren mit regelmässigem Geschlechtsverkehr ohne o.g. Risikofaktoren
Unerfüllter Kinderwunsch > 12 Monate	<ul style="list-style-type: none"> ■ Frauen < 35 Jahre mit regelmässigem Geschlechtsverkehr ohne o.g. Risikofaktoren

Tabelle 2:

Basisabklärung bei unerfülltem Kinderwunsch

	Bei der Frau	Beim Mann
Anamnese	Dauer des unerfüllten Kinderwunschs? Zyklusanamnese? GV-Frequenz? Medikamente? Nikotin? BMI? Relevante Vorerkrankungen/Voroperationen?	Erektions-/Ejakulationsstörungen? Erkrankungen/Operationen im Urogenitalbereich? St. n. Mumps? Klinische Zeichen von Testosteronmangel? Anabolika?
Abstriche	PAP, Chlamydien	-
Ultraschall	Pathologien - Uterus, Ovarien? PCO-Syndrom?	Bei stark reduziertem Spermogramm: Sonografie der Hoden
Hormonanalyse	Frühzyklisch (2.-5. ZT): E2, FSH, LH, TSH, Prolaktin, AMH, Gesamttestosteron Nüchtern: HOMA-Index ¹ (Glukose, Insulin)	Bei stark reduziertem Spermogramm: Gesamttestosteron, FSH
Serologien	Röteln-/Varizellentiter ² Ggf. Blutgruppe	-
Spermogramm	-	Konzentration, Motilität, Morphologie, MAR-IgG-Test, ggf. biochemische Analyse, (Fruktose, α-Glukosidase, Zitrat), Aufbereitung

¹ Bei Verdacht auf PCO-Syndrom.

² Falls nicht nachweislich durchgemacht oder 2 x geimpft.

gen- und Anabolikakonsum können zu einer Einschränkung der männlichen Fertilität führen. Auffällige Befunde sollten immer urologisch abgeklärt werden.

Zu den häufigsten weiblichen Ursachen für unerfüllten Kinderwunsch zählen:

- Hormonelle Dysfunktionen (z.B. Schilddrüsendysfunktion, Hyperprolaktinämie)
- PCOS
- Endometriose
- Myome und Uterusfehlbildungen
- Tubenpathologien
- idiopathische Ursache.

Auf eine weiterführende Abklärung bei habituellen Aborten (d.h. drei oder mehr Spontanaborte in Folge) wird hier nicht näher eingegangen. Ausführliche Informationen bezüglich Ursachen und Abklärung sind beschrieben worden (2).

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Schilddrüsendysfunktionen finden sich häufig bei Frauen im gebärfähigen Alter. Bei unerfülltem Kinderwunsch genügt als Screeningparameter die Bestimmung des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TSH), das von der Hypophyse ins Blut sezerniert wird. Für TSH wird präkonzeptionell ein Richtwert von < 2,5 mU/l empfohlen.

Häufige Ursachen für eine Hypothyreose sind eine Autoimmunthyreoiditis (v.a. die Hashimoto-Thyreoiditis), aber auch Operationen oder schwerer Iodmangel. Laborchemisch finden sich ein erhöhtes TSH, normale oder erniedrigte fT3- und fT4-Konzentrationen sowie bei einer Hashimoto-Thyreoiditis meist erhöhte Thyreoglobulin- (Tg) und Thyroidea-Peroxidase- (TPO-)Antikörper (3).

Die häufigste Ursache einer Hyperthyreose bei Frauen in der 2. und 3. Lebensdekade ist ein Morbus

Basedow. Eine latente Hyperthyreose (d.h. TSH < 0,3 mU/l) sollte präkonzeptionell immer abgeklärt werden. Bei einer manifesten Hyperthyreose (erniedrigtes TSH, erhöhte fT3 und fT4) sollten zusätzlich noch die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) bestimmt werden. Sind diese erhöht, so empfiehlt sich die Therapie mit einem Thyreostatikum (4). Eine Überweisung an beziehungsweise die Mitbetreuung durch einen Endokrinologen ist zu empfehlen.

Hyperprolaktinämie

Prolaktin wird vom Hypophysenvorderlappen ins Blut sezerniert und spielt vor allem bei der Laktation eine Rolle, unterliegt jedoch vielen externen Einflüssen. So können beispielsweise Schlaf, Koitus und Stress das Prolaktin passager erhöhen. Mögliche Beschwerden sind eine beidseitige Galaktorrhö oder Zyklusunregelmässigkeiten. Hauptursachen für eine Hyperprolaktinämie ausserhalb von Schwangerschaft und Stillzeit sind Medikamente (z.B. Antidepressiva, Antiemetika) sowie eine möglicherweise unerkannte oder schlecht eingestellte Hypothyreose. Ist das Prolaktin ohne erkennbare Ursache wiederholt erhöht, so sollte mittels 0-bis-30-Minuten-Test ein blutabnahmebedingter Stress als Ursache ausgeschlossen werden. Auch Makroprolaktin, glykolisiertes Prolaktin mit geringer Bioaktivität, kann als eine Hyperprolaktinämie in Erscheinung treten und sollte laborchemisch abgeklärt werden. Bei Prolaktinwerten > 40–60 ng/ml wird zudem eine Bildgebung mittels MRT empfohlen, um ein Hypophysenadenom auszuschliessen (5). Die Behandlung des Hypophysenadenoms richtet sich nach Grösse und Symptomatik. So wird bei einem Makroadenom > 1 cm mit neurologischer Symptomatik die chirurgische Resektion empfohlen. Bei asymptomatischer Hyperprolaktinämie ohne erkennbare Ursache kann lediglich eine Verlaufskontrolle genügen. Andernfalls ist eine Therapie mit einem Dopaminagonisten möglich, der bei Eintritt einer Schwangerschaft abgesetzt wird.

PCO-Syndrom

Das Polyzystische Ovar-(PCO-)Syndrom betrifft bis zu 15% der Frauen im gebärfähigen Alter. Für die Diagnose des PCO-Syndroms gelten die Rotterdam-Kriterien (6). Hierbei müssen 2 der folgenden 3 Merkmale vorliegen:

- Oligo- oder Amenorrhö respektive Oligo- oder Anovulation
- Hyperandrogenämie (laborchemisch: erhöhtes Gesamttestosteron nach Ausschluss anderer Ursachen) oder Hyperandrogenismus (Hirsutismus mit Ferriman-Gallwey Score > 7 und Akne, aber auch Alopezie oder Seborrhö)
- sonografisch in mindestens einem Ovar mindestens 12 Follikel (häufig perlschnurartig angeordnet) mit einem Durchmesser < 10 mm.

Typischerweise liegt bei diesen Patientinnen eine Follikelreifungsstörung vor, sodass sie von einer Follikelstimulationstherapie profitieren. Häufig haben diese Patientinnen zudem einen erhöhten BMI, sodass bereits präkonzeptionell eine Gewichtsreduktion angeraten ist. Ein erhöhter BMI geht nicht nur mit einer erschwerten Konzeption einher, sondern ist auch mit erhöhten Risiken während Schwangerschaft und Geburt vergesellschaftet. Mittlerweile hat sich Metformin zur Begleittherapie bewährt. Als Entscheidungskriterium wird vor allem der HOMA-Index (Nüchtern-Glukose/-Insulin) als Parameter für Insulinresistenz herangezogen (Normwert ca. < 2,0). Hierbei ist zu beachten, dass Metformin aufgrund der Nebenwirkungen schleichend begonnen werden sollte. Eine Verlaufskontrolle der Leberwerte (ASAT, ALAT yGT) ist unter Metformintherapie empfohlen.

Endometriose

Man schätzt, dass 5 bis 10% der reproduktionsfähigen Frauen von einer Endometriose betroffen sind. Das klinische Bild ist heterogen mit typischen Symptomen wie sekundäre, progrediente Dysmenorrhö, Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie, aber auch Sterilität. Bei Frauen mit einer Sterilität liegt die Prävalenz der Endometriose bei 20 bis 50%.

Die primäre Abklärung der Endometriose erfolgt mittels ausführlicher Anamnese sowie klinischer und sonografischer Untersuchung. Die definitive Diagnose wird histologisch gestellt, die Einteilung wird chirurgisch von mild bis schwer (I bis IV nach rASRM) festgelegt (7). Eine milde Endometriose als alleinige Ursache für eine primäre Paarsterilität konnte bisher nicht abschliessend bestätigt werden (8). Bei höhergradiger Endometriose können Adhäsionen den Eisprung und das Aufnehmen der Oozyte in die Tube hemmen, ebenso kann eine abnormale Follikulogenese und ein reduziertes Fertilitätspotenzial der Oozyten bestehen (9).

Ob eine vorgängige Operation die Schwangerschaftschancen bei einer Endometriose rASRM I–II erhöht, wird kontrovers diskutiert, (10, 11), die Sk2-Leitlinie empfiehlt den operativen Eingriff (12). Für die höhergradige Endometriose > rASRM II gibt es zurzeit keine randomisierten Studien zum reproduktiven Outcome. Eine medikamentöse Therapie mit Gestagenen oder GnRH-Analoga bei einer Endometriose rASRM I und II zeigte in einer Metaanalyse von 16 randomisierten und kontrollierten Studien keine Verbesserung der Fertilität verglichen mit Placebo oder zuwartendem Vorgehen (12).

Uterusmyome und Uterusfehlbildungen

Beim Uterus myomatosus spielt die Lokalisation der Myome eine wichtige Rolle. Während submuköse Myome, unabhängig von der Grösse, als mögliche

Tabelle 3:

Übersicht der häufigsten Medikamente bei unerfülltem Kinderwunsch zur konservativen Stimulationstherapie und intrauterinen Insemination

Indikation	Standarddosierung	Präparat
Monofollikuläre Stimulation		
Clomiphencitrat ¹	50 mg p.o. 1 x tgl. 5.-9. Zyklustag (ZT)	
FSH	ca. 50 IE s.c. 1 x tgl. ab 3.-5. ZT	Puregon®, Gonal- F®, Fostimon®, Pergoveris®
HMG	ca. 75 IE s.c. 1 x tgl. ab 3.-5. ZT	Menopur®, Merional®
GnRH-Pumpe	ca. 8 µg s.c. alle 90 Minuten	Lutrelif®
Ovulationsinduktion		
βHCG	5000 IE s.c. einmalig	Pregnyl®, Choriomon®
	6500 IE s.c. einmalig	Ovitrelle®
Lutealphasenunterstützung		
Progesteron	200 mg vaginal 1 x tgl. über 14 Tage	Utrogestan®
	90 mg vaginal 1 x tgl. über 14 Tage	Crinone® 8%
βHCG	3 x 5000 IE s.c. innerhalb der ersten 10 Tage nach Ovulation	Pregnyl®, Choriomon®

¹ Nur über die internationale Apotheke, z.B. aus Deutschland, zu beziehen.

Sterilitätsfaktoren gelten, haben subseröse Myome kaum Auswirkungen auf die Fertilität (13). Intramurale Myome sind relevant bei Cavumverdrängung. Die operative Technik (Hysteroskopie vs. Laparoskopie) sollte so gewählt werden, dass möglichst wenig Endometrium zu Schaden kommt.

Bei Uterusfehlbildungen ist die Ausprägung der Fehlbildung ausschlaggebend. Studien haben eine verminderte Fertilität und ein erhöhtes Abortrisiko insbesondere bei grossen Uterussepten nachgewiesen (14).

Idiopathische Sterilität

Eine idiopathische Sterilität besteht, wenn trotz ausführlicher Abklärungen kein Grund für die ungewollte Kinderlosigkeit gefunden wird. Betroffen sind 10 bis 20% der Sterilitätspaare, davon werden 1 bis 3% der Paare pro Monat spontan schwanger (15). Bei jungen Paaren mit blander Anamnese kann somit ein abwartendes Verhalten vertreten werden.

Primär wird ein gesunder Lebensstil zur Erhöhung der Fertilität empfohlen (16). Zudem kann eine Stimulationstherapie, der intrauterine Inseminationen folgen, die Schwangerschaftsrate steigern (17). Sollten diese Massnahmen nicht zu einer Schwangerschaft führen, empfiehlt sich die Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum. Hier zeigt die IVF-Therapie die höchste Schwangerschaftsrate (18).

Weiterführende Diagnostik

Besteht anamnestisch der Verdacht auf eine Tubenpathologie, sollten die Tuben vor der geplanten Therapie auf ihre Durchgängigkeit geprüft werden, jedoch spätestens vor den intrauterinen Inseminationen. Diese Tubenabklärung kann auch ambulant in der Praxis mittels Ultraschall erfolgen: Die Hysterosalpingosonografie hat in mehreren Studien gute Re-

sultate im Vergleich zur Laparoskopie mit Chromopertubation gezeigt (19, 20).

Nach Abklärung mittels Hormonanalyse, klinischer Untersuchung und Spermogramm kann die konservative Stimulationstherapie (s.u.), sofern indiziert, begonnen werden.

Konservative Stimulationstherapie und intrauterine Insemination

Die konservative Stimulationstherapie mit «getimtem» Geschlechtsverkehr wie auch die intrauterine Insemination können in der gynäkologischen Praxis durchgeführt werden. Ist eine Anovulation die Sterilitätsursache, so beträgt die Erfolgchance für eine Schwangerschaft mit Stimulationstherapie pro induzierter Ovulation bei Frauen ≤ 30 Jahren zirka 40%, zwischen 35 und 40 Jahren 30% und > 40 Jahren 20%, entsprechend den Chancen einer Frau mit natürlicher Familienplanung (21).

Das Vorgehen

Die Patientin stellt sich in der Praxis meist bei Beginn der Menstruation zum Zystenausschluss mittels sonografischer Kontrolle vor. Danach kann die für die Patientin optimale Stimulationstherapie gewählt werden (Tabelle 3). Kurz vor der zu erwartenden Ovulation erfolgt eine erneute sonografische Kontrolle, bei der die Endometriumsdicke und die Dreischichtigkeit bestimmt und die Anzahl und Grösse der Leitfollikel ausgemessen werden. Optional kann eine Blutentnahme von E2 und LH zur genaueren Bestimmung der Follikelreife erfolgen. Hat ein Follikel die Grösse von mindestens 15 mm erreicht, beträgt die E2-Produktion zirka ≥ 700 pmol/l und die LH-Konzentration < 10 IU/l, wird die Ovulation medikamentös mit HCG ausgelöst. Anschliessend erfolgt 24 Stunden später der «zeitlich optimierte» Geschlechtsverkehr

beziehungsweise 36 Stunden später die intrauterine Insemination.

Die intrauterine Insemination wird durchgeführt bei Paaren mit erfolgloser Therapie bei «optimiertem» Geschlechtsverkehr, milder oder moderater Einschränkung der Spermioigrammparameter, schweren sexuellen Dysfunktionen (wie Vaginismus oder Ejakulationsschwierigkeiten) sowie bei einem zervikalen Faktor. Bei der Insemination wird die Ejakulatprobe des Mannes körperwarm ins Labor gebracht und dort aufbereitet. In der aufbereiteten Probe sollten mindestens eine Million gesamtotile Spermien vorliegen (22, 23). Das aufbereitete Ejakulat wird der Frau mit so wenig Manipulation wie möglich in den Uterus injiziert. Eine rund 15-minütige anschließende Ruhephase in einer liegenden Position scheint die Schwangerschaftschance zu erhöhen (24). Die Schwangerschaftsrate bei Inseminationsbehandlungen liegt insgesamt bei 10 bis 15% (25). Wird eine Insemination durchgeführt, weil kein Geschlechtsverkehr möglich ist (z.B. bei Erektionsstörungen), so liegen die Erfolgchancen deutlich höher und dürften im vorherig genannten Bereich für eine induzierte Ovulation liegen. Bei Verdacht auf eine Lutealphaseninsuffizienz wird nach einem «optimierten» Geschlechtsverkehr oder einer intrauterinen Insemination eine zusätzliche medikamentöse Unterstützung der Lutealphase über mindestens 14 Tage empfohlen.

Lutealphaseninsuffizienz

Die Lutealphase (Zeit zwischen Ovulation und Beginn der nächsten Menstruation) dauert immer zwischen 12 und 15 Tagen. Bei einer Lutealphaseninsuffizienz produziert entweder das Corpus luteum nicht genügend Progesteron oder aber die Produktion ist ausreichend, jedoch hat das Progesteron eine ungenügende Wirkung am Endometrium. Daraus resultieren Zwischenblutungen oder «Schmierblutungen» über mehrere Tage vor der nächsten Menstruation. Die Progesteronproduktion kann anhand eines Temperaturanstieges gemessen werden: Die Körpertemperatur steigt um insgesamt etwa 0,5 °C in der Lutealphase und sollte über mindestens 11 Tage erhöht bleiben. Eine laborchemische Bestimmung des Progesterons wird nicht empfohlen (26).

Bei einer Lutealphaseninsuffizienz kann das Progesteron vaginal oder oral substituiert werden und sollte ab Eintritt einer Schwangerschaft bis zum Ende der 13. Schwangerschaftswoche gegeben werden.

Überweisung ans Zentrum

Bei fortgeschrittenem Alter der Frau, unklaren oder relevant pathologischen Befunden in der Basisabklärung oder bei Versagen der konservativen Stimulationstherapie sollte eine zeitnahe Zuweisung an ein auf Reproduktionsmedizin spezialisiertes Zentrum erfolgen. ■



Dr. med. Jarmila A. Zdanowicz
E-Mail: jarmila.zdanowicz@insel.ch



Dr. med. Anja Fink
E-Mail: anja.fink@insel.ch

Prof. Dr. med. Michael von Wolff

Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 719–721.
2. von Wolff M: Habituelle Aborte, sinnvolle Diagnostik, effektive Therapie. *Therapeutische Umschau* 2016; 73: 363–369.
3. Lazarus J et al.: 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76–94.
4. Stagnaro-Green A et al.: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–1125.
5. Nawroth FML: Persistierende Hyperprolaktinämie ohne Zyklusstörungen. *Frauenarzt* 2007; 5: 454–459.
6. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
7. May KE et al.: Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 651–674.
8. Gupta S et al.: Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008; 90: 247–257.
9. Pal L et al.: Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 27–31.
10. Jacobson TZ et al.: Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001398.
11. Parazzini F: Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod* 1999; 14: 1332–1334.
12. Ulrich U et al.: National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version – AWMF Registry No. 015-045. *Geburts-hilfe Frauenheilkd* 2014; 74: 1104–1118.
13. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90: S60.
14. Chan YY et al.: The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 761–771.
15. Evers JL: Female subfertility. *Lancet* 2002; 360: 151–159.
16. Barbieri RL: The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1168–1173.
17. Guzik DS et al.: Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70: 207–213.
18. Pandian Z et al.: In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD003357.
19. Moro F et al.: Hysterosalpingo-contrast-sonography (HyCoSy) in the assessment of tubal patency in endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 186: 22–25.
20. Ludwin I et al.: Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography in comparison to hysterosalpingo-contrast sonography with air/saline and to laparoscopy with dye. *Hum Reprod* 2017; 32: 758–769.
21. Dunson DB et al.: Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17: 1399–1403.
22. van Weert JM et al.: Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; 82: 612–620.
23. Ombelet W et al.: Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2014; 28: 300–309.
24. Custers IM et al.: Immobilisation versus immediate mobilisation after intrauterine insemination: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b4080.
25. Andersen AN et al.: Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008; 23: 756–771.
26. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103: e27–32.