

Aktueller Stand der Fortpflanzungsmedizin in der Schweiz

M. K. Hohl

Zunehmende Bedeutung des unerfüllten Kinderwunsches

Der unerfüllte Kinderwunsch hat auch in der Schweiz in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Die Verschiebung des Kinderwunsches in die dritte Dekade und darüber hinaus mit der damit verbundenen drastischen Reduktion der weiblichen Fruchtbarkeit sind eine wesentliche Erklärung dafür. Beispielsweise ist der Prozentsatz der Geburten bei Frauen über 30 Jahren in 10 Jahren in der Schweiz von 21 auf 37% angestiegen (Angaben Bundesamt für Statistik). Auch aus dem nationalen Register (FIVNAT Schweiz) zeigt sich, dass das durchschnittliche Alter der betroffenen Patientinnen

in den Jahren 1995 bis 2001 um 1 Jahr gestiegen ist. Eines von etwa sechs Paaren nimmt eine ärztliche Behandlung wegen Unfruchtbarkeit in Anspruch [1]. Dank der Omnipräsenz der Medien wissen heute Paare mehr über die Möglichkeiten der modernen Medizin zur Bewältigung eines unerfüllten Kinderwunsches. Leider führt dies nicht selten auch zu unrealistisch hohen Erwartungen an die Fortpflanzungsmedizin.

Im Vergleich zu anderen Spezies ist nämlich die natürliche menschliche Fruchtbarkeit niedrig. Der Fertilitätsgipfel (mit 25 Jahren) liegt bei durchschnittlich 33% (Fekundabilität = Wahrscheinlichkeit in % einer Schwangerschaft pro Menstruationszyklus). Der durchschnittliche Wert liegt lediglich bei 20% [2]. Dabei ist diese monatliche Fekundabilität (MF) grossen Variationen unterworfen (zwischen 0 und 60%) [3]. Wahrscheinlich hat die niedrige Fruchtbarkeit des Menschen eine chromosomale Ursache. Beispielsweise kommt es bei 25% der Konzeptionen zu einer meiotisch bedingten Aneuploidie [4] und mindestens 50% der Präimplantationsembryonen sind chromosomal abnorm [5]. Die Zusammensetzung einer Subfertilitätspopulation ist wesentlich bestimmt durch die Dauer des Kinderwunsches. Ein Arzt, der Paare nach einem Jahr Kinderwunsch behandelt, hat mit 16% sterilen, gleichzeitig aber mit 30% normal fertilen Paaren zu tun. Nach zwei Jahren hingegen sind im Kollektiv keine normal fertilen Paare mehr vorhanden. 30% sind mittelschwer subfertil, 40% schwer subfertil und 30% steril. Nach fünf Jahren steigt der Anteil schwer subfertiler Paare auf 40%, derjenige der sterilen Paare auf 48% (Tab. 1) [6].

Korrespondenz:
Prof. Dr. Michael K. Hohl
Frauenklinik
Kantonsspital Baden
CH-5404 Baden

frauenklinik@ksb.ch

Tabelle 1.
Hypothetisches Modell kumulativer Spontanschwangerschaften unterteilt in fünf Fertilitätskategorien und Dauer der Subfertilität [6].

Kategorie	MF	Zusammensetzung der noch nicht schwangeren Paare nach				
		0 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	60 Monate
Superfertil	60%		3%			
Normal fertil	20%	79%	58%	30%		
Mässig subfertil	5%	10%	21%	30%	30%	8%
Schwer subfertil	1%	5%	13%	24%	40%	44%
Steril	0%	3%	8%	16%	30%	48%

MF = monatliche Fekundabilität

Tabelle 2. Ursachen einer Sterilität.

Ursachen	Häufigkeit
Spermiendefekte oder Dysfunktion	30%
Eireifungsstörungen	25%
Tuboperitoneale Störungen	30%
Idiopathische Sterilität	25%
Seltener oder insuffizienter Geschlechtsverkehr	5%
Zervixmukusproblem	3%
Uteruspathologie (Myome, Missbildungen)	<1%

Summe mehr als 100%, da 20% der Paare mehr als ein Problem aufweisen [1].

Ursachen

Die Hauptursachen einer Subfertilität oder Sterilität sind der männliche Faktor (Spermiendefekt oder Dysfunktion), ovulatorische oder Eileiterdefekte (Tab. 2).

Eine Dysfunktion der Spermien (Motilität, normale Morphologie, Überleben oder Mukuspenetration) reduziert die Chancen einer Fertilisierung. Eine Azoospermie (fehlende Produktion oder Abflussblockade) ist hingegen sehr selten (2%). Polyzystische Ovarien findet man bei 90% der Frauen mit Oligomenorrhoe und

30% mit Amenorrhoe [7]. Eileiterverschlüsse oder Schäden (heute meist als Folge von Chlamydieninfektionen) sowie peritubare und periovarielle Adhäsionen (nach chirurgischen Eingriffen oder bei Endometriose) findet man bei etwa 20% der Paare.

Bei ca. 20% findet man mehr als eine Ursache und bei 25% lässt sich auch bei einer umfassenden Abklärung kein Grund für die Kinderlosigkeit eruieren (sog. idiopathische Sterilität).

Weitere Faktoren

Zunehmendes Alter (insbesondere ab 35 Jahren) reduziert die natürliche Fertilität, aber auch die Erfolgsaussichten nach jeder Sterilitätstherapie. Auch bei jüngeren Frauen beinhaltet eine verminderte Ovarialreserve (charakterisiert durch erhöhte Werte des follikelstimulierenden Hormons, FSH, am Tag 2–5 des Zyklus gemessen) eine sehr schlechte Prognose, auch im Rahmen der In-vitro-Fertilisation [8]. Über-, aber auch Untergewicht reduziert die weibliche Fertilität. Bereits ein mässiges Übergewicht (BMI 25–30) reduziert die Erfolgsaussichten aller Sterilitätstherapien [9]. Vor allem das Rauchen bei Frauen erniedrigt die Fertilität, Teerstoffe sind toxisch auf Oozyten [10].

Sterilitätsabklärung und -behandlung – Zusammenarbeit zwischen Praxis und Zentrum

Eine Arbeitsteilung zwischen gynäkologischen Grundversorgern und spezialisierten Sterilitätszentren ist durchaus sinnvoll. Bei relativ kurzer Sterilitätsdauer (<2 Jahre) und Alter der Patientin unter 36 Jahren ist die Wahrscheinlichkeit, dass es mit relativ geringem Aufwand zu einer Schwangerschaft kommt, relativ hoch (Tab. 1).

Da bei ca. 20% der Paare mehr als ein Faktor pathologisch ist, empfiehlt sich im allgemeinen eine vollständige Abklärung. Alle relevanten Tests und die daraus zu ziehenden Konsequenzen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Bemerkungen zu den einzelnen Sterilitätsfaktoren

Die *Spermienanalyse* ist nach wie vor die zentrale Diagnostik bei männlichen Fertilitätsstörungen, obwohl nur eine relativ schlechte Korrelation zu Spermienfunktion und männlicher Fertilität besteht. Ein einziger pathologischer Befund genügt nicht zur Diagnosestellung, da die Qualität durch äussere (variable) Einflüsse beeinträchtigt wird. In Tabelle 3 sind die neuen WHO-Kriterien einer normalen Samenanalyse dargestellt [11]. Die Bedeutung des *Postkoitaltests* ist umstritten. Es besteht aber

eine positive Korrelation zwischen einer natürlichen Konzeption bei Paaren mit einem Kinderwunsch von weniger als drei Jahren Dauer und der Wahrscheinlichkeit einer Fertilisierung bei IVF.

Ovulatorische Störungen. Bei mehr als 95% der Frauen mit regelmässigen Monatszyklen lässt sich eine Ovulation nachweisen [12]. Bei unregelmässigen Zyklen stehen die Progesteronbestimmung und der Nachweis oder Ausschluss eines PCO-Syndroms (Syndrom der polycystischen Ovarien) im Vordergrund (Tab. 3).

Mit der FSH-Bestimmung (Tag 2–5 des Zyklus) lässt sich die Ovarialreserve bestimmen – ein sehr wichtiger prognostischer Parameter, auch für eine In-vitro-Fertilisation. Ein Hypothyreoidismus bei Frauen mit regelmässigen Zyklen ist selten, die Diagnose aber wichtig (erhöhtes Abortrisiko). Eine Hyperprolaktinämie und ein niedriges SHBG weisen auf ein PCOS hin.

Tuboperitonealer Faktor. Interessanterweise ist die Chlamydienserologie eine ausgezeichnete Screeningmethode des tubaren Faktors. Ein erhöhter Antikörpertiter (höher als 1:256) hat einen guten Voraussagewert für Tubenschäden [13]. Hohe Antikörpertiter weisen auf eine abgelaufene oder aber noch aktive Infektion hin; eine Antibiotikatherapie (Tetracykline, Azithromycin) bei beiden Partnern ist dann empfehlenswert. Die Hysterosalpingographie hat in unseren Händen eine bessere Aussagekraft als die Kontrastmittelsonographie, insbesondere was die Beurteilung proximaler Tubenpathologien betrifft, z.B. bei Salpingitis isthmica nodosa. Die einzige schlüssige Möglichkeit, eine Endometriose zu diagnostizieren, ist eine Laparoskopie. Da der Einfluss einer minimalen Endometriose auf die Fertilität fraglich ist, wird man bei kurzer Fertilitätsdauer und fehlendem Risikofaktor (Tubenfaktor) zu nächst auf diese invasive Diagnostik verzichten können.

Aus dem Gesagten ergeben sich die Kriterien, welche eine rasche Überweisung an ein Kinderwunsch-Zentrum sinnvoll erscheinen lassen (Tab. 4).

Die assistierte Reproduktions- medizin (ART) in der Schweiz

Die In-vitro-Fertilisation (IVF) – zum ersten Mal im Jahr 1978 erfolgreich angewendet – hat einen enormen Einfluss auf die Diagnostik und Therapie von Fertilitätsstörungen gehabt. Sie wird heute von vielen als Goldstandard angesehen, mit welchem alle konventionellen Sterilitätstherapien verglichen werden. Der Nachteil dieser Therapie ist, dass sie insbesondere für die betroffenen Frauen relativ aufwendig und mit verhältnismässig hohen Kosten – welche in der Schweiz nach wie vor von den Krankenver-

Tabelle 3. Sterilitätsabklärungen in Praxis und Zentrum (Arbeitsteilung).

Untersuchungen	Zweck	Angemessenes Vorgehen, falls abnormales Ergebnis
Allgemeine Sterilitätsabklärungen		
Röteln-Serologie	Bestätigt die Immunität (fötales Risiko, falls Mutter nicht immun)	Rötelnimpfung; falls nicht immun, Kontrolle der Immunität nach einem Monat
Gesamtes Blutbild (wenn möglich auch Ferritin)	Adäquate Reserve im Falle einer Schwangerschaft und Ausschluss einer Anämie	Abklärung, falls nicht eindeutig im Zusammenhang mit einer Menorrhagie, Eisensupplementation, falls defizient
Hepatitis-B- + -C- und HIV-Serologien	Wichtig, insbesondere bei IVF	Weitere Abklärung beim Spezialisten, falls seropositiv (viele Sterilitätszentren behandeln keine Paare, bei denen ein Partner Hepatitis- oder HIV-positiv ist)
Spermiendysfunktion		
Spermiogramm	Untersuchung Spermienproduktion; Normalwerte: Volumen >2,5 ml, Zahl >20 Mio./ml, 50% motil, >15% normal (WHO Norm); berechnetes Resultat als bewegliche normale Spermakonzentration (Zahl × (% motile) × (% normale)/ml; Normalwert: >1 Mio./ml	Niedriges Volumen: Kontrolle, ob Gewinnung komplett oder möglicherweise retrograde Ejakulation; Azoospermie: wiederholen, andrologische Untersuchung (Hodengrösse, Konsistenz und Vorhandensein eines Vas deferens, FSH und Karyotypbestimmung und (falls Fehlen des Vas deferens vermutet wird) Test für zystische Fibrose, Oligospermie (<10 Mio./ml): Kontrolle Karyotyp, Überweisung ans Zentrum
Postkoitaltest	Untersuchung Spermien, Zervikalmucus und koitale Funktion; Normalwert >1 progressiv motiles Spermium/High-power-Mikroskopfeld (× 400) 8–18 Std. nach Koitus	Negativer Test weist auf mögliche Spermiendysfunktion hin, nur bei klarem reichlichem und spinnbarem Zervixmucus mit einem pH von >6,5; nur immobile Spermien: Abklärung auf Spermienantikörper im Seminal- oder Zervixmucus; frühe rasche Zuweisung ans Zentrum, falls der Test wiederholt abnormal ist
Ovulationsstörungen		
FSH (Tag 2–5 des Zyklus)	Bestimmung Ovarialreserve; bei Erhöhung Hinweis für (beginnende) Ovarialinsuffizienz	Frühe Zuweisung ans Zentrum, falls erhöht (>10 IU/l)
LH (Tag 2–5 des Zyklus)	Falls erhöht (bei normalem FSH) Verdacht auf PCOS	PCOS ist ein komplexes Syndrom; Clomifen bei Anovulation, Metformin bei vermuteter gestörter Oozytenqualität; Überweisung ans Zentrum, falls kein Erfolg nach sechsmonatiger Therapie
Testosteron	Mässig erhöhte Spiegel weisen auf ein PCOS hin	
Progesteron (5–10 Tage vor der Menstruation)	Weist Ovulationen nach; niedriger mittel-lutealer Wert (im allgemeinen <30 nmol/l) weist auf Anovulationen oder ovulatorische Störungen hin	Spezifische Behandlung, falls nachgewiesen (z.B. Hyperprolaktinämie); bei idiopathischer Anovulation ist Clomifen die Therapie der ersten Wahl (Tag 2–6, 50–max. 100 mg/die)
SHBG	Niedrige Spiegel weisen auf PCOS hin	Niedriges SHBG ist oft Folge von Hyperinsulinämie beim PCOS, Metforminbehandlung bei unregelmässigem Zyklus
TSH	Bei Erhöhung Verdacht auf Hypothyreoidismus	Untersuchung auf Autoantikörper, Überweisung an Spezialisten
Prolaktin	Bei Hyperprolaktinämie: bei leichter Erhöhung und regulärem Zyklus Hinweis für PCOS; im Zusammenhang mit Amenorrhoe Verdacht auf Prolaktinom	Ausschluss von medikamentenbedingter Hyperprolaktinämie, Überweisung ins Zentrum
Eileiterpathologien		
Chlamydienserologie	Screeningtest für postinfektiöse Tubenschäden: normal <1:128	Falls Titer >1:256 Behandlung beider Partner mit entsprechenden Antibiotika; frühe Überweisung ans Zentrum, falls Titer erhöht
Ultraschallkontrast-Salpingographie	Untersucht Durchgängigkeit der Tuben	Antibiotikaschutz, falls positive Chlamydienserologie oder Chlamydienantigen
Hysterosalpingogramm	Untersucht Cavum uteri, Tubendurchgängigkeit und die Feinstruktur der Tubenmukosa	Überweisung ans Zentrum
Laparoskopie und Blauprobe	Untersucht Durchgängigkeit der Tuben, Ovarialmorphologie, Mobilität, Vorhandensein von Endometrioseimplantaten	Bestimmung der Operabilität durch Tubenmikrochirurgie oder Inoperabilität (dann IVF), Zentrumsfunktion

sicherungen nicht übernommen werden – verbunden ist. Die Dropout-Rate ist relativ hoch, was bedeutet, dass die kumulativen Schwangerschaftsraten nach IVF (Life-table-Analyse) im allgemeinen überschätzt werden [14]. Eine Gegenüberstellung von drei nationalen Registern (FIVNAT Schweiz, Grossbritannien und USA) zeigt, dass punkto Erfolgsraten kein grosser Unterschied zwischen den verschiedenen Indikationen besteht. Die «besseren» Ergebnisse in den USA hängen zum grossen Teil mit einer anderen «Transferpolitik» zusammen. Während in Grossbritannien bei 43,9% der Patientinnen drei Embryonen transferiert werden – aber nie mehr als drei –, erhalten in den USA 33,8% der Frauen drei, aber 45,8% drei oder mehr Embryonen (Schweiz: 27% erhielten drei Embryonen, 60% zwei Embryonen und 13% einen Embryo)! Die durchschnittliche Zahl der transferierten Embryonen in den USA betrug 3,46 (2,35 in GB und 2,5 in der Schweiz). Dementsprechend sind auch Mehrlingschwangerschaften in den USA wesentlich häufiger (40,1% in den USA, 29,7% in GB und 21,7% in der Schweiz). Ein weiterer Unterschied besteht in dem höheren Durchschnittsalter der behandelten Patientinnen in der Schweiz (Durchschnittsalter im Jahr 2000 für IVF und ICSI 35,1 Jahre, deutlich reduzierte Fertilität bei höherem Alter).

Die Hauptkomplikationen bei einer ART hängen mit der gezielten Überstimulation der Ovarien – Überstimulationssyndrom (OHSS) und Follikelpunktion (Blutungen, Infektionen) – zusammen. Am gefürchtetsten sind jedoch die Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Extrauterin gravidität, Aborte und Frühgeburtlichkeit vor allem bei Mehrlingsschwangerschaften). Diese andere Seite der Medaille ruft nach einer seriösen Indikationsstellung für IVF und ICSI.

Im Jahr 2000 wurden in der Schweiz 2797 Paare mit IVF oder ICSI behandelt. Dabei kam es zu 923 IVF- und 2019 ICSI-Zyklen und 1614 Auftauzyklen. Durchschnittlich wurden 1,6 Zy-

klen pro Patientin im Jahre 2000 durchgeführt. Die im Vergleich zu den angelsächsischen Ländern etwas niedrigere Erfolgsrate in der Schweiz findet neben einer konservativen «Transferpolitik» eine weitere Erklärungsmöglichkeit in der grossen Bandbreite der Schwangerschaftsraten zwischen den einzelnen Zentren. So variierten bei einer durchschnittlichen Schwangerschaftsrate von 22,4% pro Zyklus, z.B. bei ICSI im Jahr 2000, die Ergebnisse unter den 18 Zentren zwischen 0 und 32% pro Zyklus. Die Erarbeitung und Umsetzung von Qualitätsstandards ist deshalb vordringlich. Die bereits begonnene Kooperation zwischen den Ärzten und Ärztinnen (vertreten durch FIVNAT CH) und Patientenorganisation (Verein Kinderwunsch) soll beispielgebend sein.

Nicht verschwiegen werden darf, dass das im Jahr 2001 in Kraft getretene Fortpflanzungsmedizinengesetz (FMedG) zu einer wesentlichen Einengung der therapeutischen Freiheit von Ärzten und Paaren geführt hat. Vor allem auch für die Zukunft wird es, wenn es unverändert in Kraft bleibt, eine Qualitätseinbusse der ART-Behandlungen zur Folge haben!

Bedeutung des Fortpflanzungsmedizinengesetzes (FMedG) für die Praxis der assistierten Reproduktionsmedizin in der Schweiz

Gemäss Art. 4 FMedG sind u.a. die Ei- und Embryonenspende unzulässig. Dass gleichzeitig die Samenspende erlaubt ist, wird von vielen Beteiligten als ungerecht erlebt. Da sowohl Ei- und Embryonenspende seit Jahren auch im nahen europäischen Ausland in seriösen Sterilitätszentren zur Zufriedenheit aller Beteiligten angewendet wird, bleibt Schweizer Paaren nichts anderes übrig, als ihren Kinderwunsch im Ausland zu erfüllen (sog. Fortpflanzungsmedizinintourismus).

Da die Ovarialinsuffizienz (klassische Indikation für die Eizellen und evtl. in der Zukunft Eihüllenspende) ein häufiger werdendes Problem ist, muss eine Revision von Art. 4 FMedG ein vordringliches Anliegen sein.

In Art. 5 FMedG wird das Ablösen einer oder mehrerer Zellen von einem Embryo in vitro und deren Untersuchung verboten.

Da wir bereits heute wissen, dass mindestens 50% der frühen Embryonen genetisch defekt sind [5] und in den allermeisten Fällen mit einer normalen Implantation und embryonalen bzw. fötalen Entwicklung nicht vereinbar sind, ist das Verbot einer Embryodiagnostik, obwohl derzeit noch nicht praktikabel, für die Zukunft nicht qualitätsfördernd.

Tabelle 4. Rasche Überweisung an ein Sterilitätszentrum.

Kriterium	Bemerkungen
Sterilitätsdauer >3 Jahre	Die Wahrscheinlichkeit einer wesentlichen Fertilitätsstörung ist hoch
Alter der Frau >35 Jahre	Rasch nachlassende natürliche Fertilität
Erniedrigte Ovarialreserve	Konventionelle Therapien sinnlos
Ausgeprägtes PCO-Syndrom	Komplexes Management
Schwere männliche Fertilitätsstörung	Nur ICSI führt zum Ziel
Tuboperitonealer Faktor	Mikrochirurgie oder IVF indiziert (Zentrumsfunktion)

In letzter Konsequenz wird eine Präimplantationsdiagnostik zum Transfer eines einzelnen, chromosomal aber normalen Embryos mit einem hohen Vitalitätspotential führen. Dass dies gleichzeitig das Problem der unerwünsch-

ten Mehrlingsschwangerschaften mit allen damit verbundenen Komplikationen lösen würde, hätte eine grosse, vor allem auch präventive medizinische Bedeutung.

Ein weiterer erheblicher Eingriff in die Qualität ärztlicher Handlungen ist Art. 17 des FMedG: Es dürfen pro Zyklus lediglich drei imprägnierte Eizellen zu Embryonen entwickelt werden. Die Auswahl von nur normalen und deshalb lebensfähigen Embryonen in einem Zyklus wird dadurch stark beeinträchtigt und in letzter Konsequenz die Zahl der vitalen Schwangerschaften reduziert.

Da das Konservieren von Embryonen ebenfalls verboten ist, führt dies u.U. zu einer Zerstörung von Embryonen, wenn im Moment des Transfers die Zurückführung von drei Embryonen als zu riskant erachtet wird (Mehrlingsrisiko). Ob dies im Sinne des Gesetzgebers ist, darf bezweifelt werden.

Interessierte Kreise (Patientinnenorganisationen und Fortpflanzungsmediziner) setzen sich deshalb für eine baldige Revision des Fortpflanzungsmedizingesetzes ein.

Quintessenz

- Der unerfüllte Kinderwunsch hat auch in der Schweiz an Bedeutung zugenommen, vor allem wegen Verschiebung des Kinderwunsches in die dritte Dekade und darüber hinaus.
- Eine Arbeitsteilung zwischen Grundversorgern und Zentrum ist auch bei der Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches möglich und sinnvoll.
- Die assistierte Reproduktionsmedizin steht wegen ständig besser werdender Effizienz auch in der Schweiz heute im Vordergrund. Sie wird jedoch durch das vor kurzem in Kraft getretene Fortpflanzungsmedizingesetz behindert. Eine baldige Revision ist auch aus Sicht der Betroffenen vordringlich.

Literatur

- 1 Hull M, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *BMJ* 1985;291:1693-7.
- 2 Leridon H, Spira A. Problems in measuring the effectiveness of infertility therapy. *Fertil Steril* 1984;41:580-6.
- 3 Jansen RP. Relative infertility: modeling clinical paradoxes. *Fertil Steril* 1993;59:1041-5.
- 4 Delhanty JD. Preimplantation genetics: an explanation for poor human fertility? *Ann Hum Genet* 2001;65:331-8.
- 5 Munne S, Cohen J. Chromosome abnormalities in human embryos. *Hum Reprod Update* 1998;4:842-55.
- 6 Evers JL, Te Velde ER. Vruchtbaarheidsstoornis sen. In: Heine-man MJ, Bleker OP, Evers JL, Heintz AP, eds. *Obstetrie en Gynaecologie, de voortplanting van de mens.* Maarssen: Elsevier Cience 2001; 435-71.
- 7 Hull MGR, Abuzeid MIM. Amenorrhoea and oligomenorrhoea, and hypothalamic-pituitary dysfunction. In: Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL, eds. *Gynaecology*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1997; 201-2.
- 8 Scott RT, et al. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod* 1995;10:1706.
- 9 Wang JX, et al. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000;321:1320-1.
- 10 Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity. *Fertil Steril* 1996;66:679.
- 11 World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press 1999.
- 12 Rosenfeld DL, et al. A comparison of endometrial histology with simultaneous plasma progesterone determinations in infertile women. *Fertil Steril* 1976;27:1256-66.
- 13 Mol BW, et al. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1237-42.
- 14 Land JA, et al. Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. *Fertil Steril* 1997;68:278-81.