



S SCHWEIZERISCHER PRÜFSTELLENDIENST
T SERVICE SUISSE D'ESSAI
S SERVIZIO DI PROVA IN SVIZZERA
S SWISS TESTING SERVICE

Akkreditierung ISO/IEC 17025 & 15187 STS 442



Zertifiziertes QM-System
ISO 9001:2000
Kinderwunsch- und Hormon-
sprechstunde

Frauenklinik

Klinik für
Gyn. Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin

KURZFASSUNG

ESSSTÖRUNGEN BEI UNGEKLÄRTER INFERTILITÄT

Welchen Einfluss haben subklinische Essstörungen und ein gestörtes Essverhalten auf die Infertilität?

Dr. med. A. Raggi Nüssli¹

Dr. phil. Erika Toman²

Dr. med. R. Moffat¹

Dr. med. G. Sartorius¹

Prof. Ch. De Geyter¹

¹Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenspital, Universitätsspital Basel

²Kompetenzzentrum Essstörungen und Adipositas, Zürich

Hintergrund der Studie:

Essstörungen werden durch das Diagnostic Manual of mental Disorders (DSM-IV-TR) klassifiziert. Essstörungen wie Anorexia nervosa (AN), Bulimia nervosa (BN) und atypische Essstörungen (Eating Disorders Not Otherwise Specified- EDNOS) kommen in den Industrieländern häufig vor. Die Prävalenz von AN und BN bei jungen Frauen in Westeuropa und in den USA [2] liegt bei 0.3% bzw. 1%, kann jedoch bis zu 5-7% ansteigen, wenn subklinische und atypische Formen mit einbezogen werden.

Infertilität tritt häufig bei untergewichtigen Frauen mit Essstörungen sowie bei Frauen, bei denen Fressattacken mit einem kompensatorischen Verhalten wie Fasten und Erbrechen verbunden sind, auf. Bei Frauen mit Essstörungen ist die Einnahme von Nahrung so gestört, dass die oxidative Energie sehr wechselhaft ist, welche wiederum eine Hemmung der GnRH-Pulsatilität

und somit ein Abfall der LH-, FSH und Östradiolkonzentrationen bewirkt.

Es ist wichtig, dass Informationen zum Essverhalten gewonnen werden, da Frauen mit Essstörungen und ihre Kinder einem höheren Risiko diverser Erkrankungen ausgesetzt sind. Wahrscheinlich können atypische und subklinische Essstörungen ebenfalls Infertilität verursachen, so dass eine psychologische Abklärung und Behandlung unabdingbar sind, sowohl um die Chance einer Schwangerschaft zu erhöhen als auch um den Schwangerschaftsverlauf zu optimieren. Die ESHRE-Capri Gruppe 2006 fasste zusammen, dass eine Unterernährung wegen einer Essstörung die Ovulation und die Fertilität beeinflussen kann und dass die Behandlung mit der assistierten Reproduktionsmedizin bei diesen Frauen erschwert ist. Was geschieht bei Frauen mit einem gestörten Essverhalten, die zwar einen regelmässigen Zyklus haben oder Frauen mit EDNOS oder subklinischer Essstörung oder Frauen, die ständig Diät halten ohne die Kriterien für eine Essstörung zu erfüllen? Wir vermuten, dass diese Frauen ein erhöhtes Risiko haben, eine Infertilität zu entwickeln und dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung mit der assistierten Reproduktionstherapie (ART) bei diesen Patientinnen reduziert ist.

Wenn dies der Fall ist, muss die Suche nach Essstörungen oder gestörtem Essverhalten ein wichtiger Teil der diagnostischen Abklärungen bei Infertilität werden. Ärzte sind oft nicht über ein gestörtes Essverhalten oder über den Zustand nach Essstörungen oder eine manifeste Essstörung informiert, weil viele diese Frauen dies nicht unaufgefordert erzählen und sich nicht bewusst sind, dass ihre Essstörung eine wesentliche Ursache für Infertilität sein kann.

Arbeitshypothese:

Wir stellen die Hypothese auf, dass das Essverhalten signifikant häufiger gestört ist bei Frauen mit ovulatorischen Zyklen und einer ungeklärter Infertilität als in einer Kontrollgruppe von fertilen Frauen.

Ziel des Forschungsvorhabens:

Das Ziel der vorliegenden Studie ist zu untersuchen, ob die Prävalenz von subklinischen Essstörungen bis manifesten Essstörungen und gestörtem Essverhalten alleine bei Frauen mit ungeklärter Infertilität höher ist als bei fertilen Frauen.

Primärer Endpunkt:

Die Prävalenz von Frauen mit Essstörungen (u.a. atypischen und subklinischen Essstörungen) und gestörtem Essverhalten (nach dem Selbsteinschätzungs-Fragebogen EDI-2 und dem

halbstrukturierten Interview).

Sekundäre Endpunkte:

Anteilmässige Unterschiede bezüglich Alter, Nikotinabusus, BMI, Ovarialreserveparameter werden untersucht. Spontane Schwangerschaftsrate von infertilen Frauen mit gestörtem Essverhalten und normalem Essverhalten und Schwangerschaftsrate von fertilen Frauen mit gestörtem Essverhalten und normalem Essverhalten.

Studiendesign:

Fall-Kontrollstudie.

Stichprobe: Frauen mit einer ungewollten Kinderlosigkeit von mindestens 12 Monaten

Alle Frauen, die sich wegen einer ungewollten Kinderlosigkeit in der Kinderwunschsprechstunde am Frauenspital der Universität Basel vorstellen werden im Rahmen des ersten Gespräches über die Studie, deren Fragestellung, Ziele und über den Ablauf der Studienteilnahme informiert (T0). Diese Gruppe wird 12 Monaten später (T1) in zwei Gruppen eingeteilt: die Frauen welche spontan schwanger wurden (1a) und jene Frauen, welche nicht schwanger wurden (1b).

Einschlusskriterien:

- Frauen im Alter von 24 bis 37 Jahren alt
- $17.5 < \text{BMI} < 30$
- Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmässigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr seit mindestens 12 Monaten.
- Ovulatorisches Zyklus innerhalb von 6 Wochen Beobachtungszeit

Ausschlusskriterien:

- Männliche Infertilität gemäss der WHO 2010 Kriterien
- Syndrom der polyzistischen Ovarien (PCOS) und Hyperprolaktinämie
- Chronische Anovulation
- Infertile Frauen, die jünger als 24 oder älter als 37 Jahre sind

Kontrollgruppe: Frauen im reproduktionsfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen und innerhalb 12 Monaten nachgewiesener Fertilität

Frauen, die eine Schwangerschaft planen werden via Facebook, Sprechstunde der Poliklinik der Frauenklinik USB und Zeitungsinseraten gesucht. D.h. Frauen, die ihre Verhütung absetzen und

schwanger werden wollen, werden angefragt an dieser Studie teilzunehmen. Diese Frauen werden registriert, nach einem Jahr erneut kontaktiert und bezüglich des Eintretens einer Schwangerschaft befragt. Frauen, die innerhalb eines Jahres schwanger wurden, bilden die Kontrollgruppe. Frauen ohne Schwangerschaft innerhalb eines Jahres werden von der Kontrollgruppe ausgeschlossen, werden aber als Gruppe 2b trotzdem befasst. Wir erwarten, dass 85% der Frauen in der ursprünglichen Kontrollgruppe schwanger werden.

Einschlusskriterien:

- Frauen im Alter von 24 bis 37 Jahren alt
- $17.5 < \text{BMI} < 30$
- Ovulatorisches Zyklus innerhalb von 6 Wochen Beobachtungszeit
- Planung einer Schwangerschaft, Absetzen jeglicher Verhütung

Ausschlusskriterien:

- Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmässigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr seit mindestens 12 Monaten
- Chronische Anovulation
- Frauen, die noch stillen
- Frauen unter hormoneller Kontrazeption.

Studienablauf:

Für die Studie werden zwei Gruppen von Frauen im reproduktionsfähigen Alter rekrutiert (T0):

1. Frauen mit einer ungewollten Kinderlosigkeit von mindestens 12 Monaten
2. Eine Gruppe von Frauen, die eine Schwangerschaft planen.

Nach 12 Monaten werden die zwei Gruppen erneut geteilt (T1):

- 1.a. Frauen aus der Gruppe 1 die spontan schwanger geworden sind
- b. Frauen aus der Gruppe 1 die weiterhin nicht schwanger geworden sind
- 2.a. Frauen aus der Gruppe 2, die tatsächlich innerhalb eines Jahres spontan schwanger wurden,
- b. Frauen aus der Gruppe 2, die innerhalb eines Jahres nicht spontan schwanger wurden

1. Falls sich Frauen aus der Infertilitäts-Gruppe (Stichprobe) zur Studienteilnahme bereit erklären, werden im Rahmen der üblichen Sterilitätsdiagnostik zusätzlich folgende Massnahmen für das jetzige Forschungsvorhaben durchgeführt:

- 1.1 Einholung der unterschriebenen schriftlichen Einwilligungserklärung.
- 1.2 Erhebung einer vollständigen Anamnese im Rahmen des Erstgespräches. (30 Min)
- 1.3 Überreichung von drei Fragebogen (Essstörung EDI-2, Stressfragebogen TRIER, Lebensqualität-Fragebogen WHOQOL BREF) im Rahmen des Erstgespräches. (Ausfüllen 30 Min)
- 1.4 Blutentnahme im Rahmen der üblichen Sterilitätsdiagnostik. (10 Min)
- 1.5 Vaginale Ultraschalluntersuchung im Rahmen der üblichen Sterilitätsdiagnostik. (10 Min)
- 1.6 Halbstrukturierte klinische Interview zur Erfassung von Essstörungen, subklinischen Essstörungen und Essverhalten. Des weiteren werden die in den Tests erfassten Dimensionen, wie Lebensqualität, Stress, Bedeutung des Kinderwunsches im Gesamtzusammenhang der Lebenssituation, ebenfalls im Interview abgefragt. (60-75 Min)

Insgesamt werden ca 140-155 min für die gesamte Abklärung benötigt.

2. Frauen, die eine Schwangerschaft planen und die sich für die Studien-Teilnahme interessieren, werden sie zu einem Gespräch eingeladen und nochmals über die Studie informiert. Nach Einholen einer schriftlichen Einwilligung, wird bei diesen Frauen ebenfalls eine ausführliche Anamnese erhoben und die drei Fragebogen werden abgegeben. Im weiteren Verlauf werden die gleichen, oben erläuterten Untersuchungen vereinbart.

Jede Frau wird für die Teilnahme an dieser Studie mit einer folsäurehaltigen Multivitaminpackung für die Dauer von drei Monaten (Im Wert von 42 CHF) für die zukünftige Schwangerschaft bedankt.

Statistische Methode:

Primärer Endpunkt:

Die Prävalenz von Essstörungen, inkl. subklinischen Essstörungen und gestörtem Essverhalten in der Stichproben- und Kontrollgruppe wird mit einem Proportions-Test (Test of Equal Proportions)

auf Unterschiede getestet.

Berechnung der Stichprobengrösse:

Unter der Annahme, dass 7.6 - 20.7 % der Frauen in der Stichprobengruppe und 5 - 7 % der Frauen in der Kontrollgruppe unter Essstörungen, inkl. subklinischen Essstörungen und gestörtem Essverhalten leiden, werden zwei Populationen von Frauen in verschiedenen Grössen gesampelt. Für die Kontrollgruppe werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % essgestörte und mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % "gesunde" gezogen werden. Für die Stichproben-Gruppe wird die Wahrscheinlichkeit für essgestörte von 7 - 20 % variiert und die Wahrscheinlichkeit für "gesunde" von 80 - 93 % angepasst.

Die Power jeder Stichprobengrösse wird mit einem Proportions-Test (Test of Equal Proportions) berechnet.

Die Stichprobengrösse wird so gewählt, dass mindestens eine Power von $1 - \beta = 0.8$ bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ resultiert.

155 auswertbare Patientinnen werden benötigt um mit einem Proportions-Test mit einer Power von 0.8 zeigen zu können, dass sich der Anteil Essgestörter in den beiden Gruppen unterscheidet. Dies gilt unter der Annahme, dass 20 % der Frauen in der Stichprobengruppe und 5 % der Frauen in der Kontrollgruppe essgestört sind, d.h mit manifesten, subklinischen Essstörungen oder gestörtem Essverhalten.

Falls nur 14 % der Frauen in der Stichprobengruppe und 5 % der Frauen in der Kontrollgruppe essgestört sind, bräuchte es 335 auswertbare Patientinnen.

Risiken/Belastungen/Unannehmlichkeiten

Die mit der Studie verbundenen Risiken beziehen sich insbesondere auf die Diagnose von Essstörungen sowie die Erhebung von bisher nicht bekannten Befunden in der Ultraschalluntersuchung.

Patientinnen mit Hinweisen auf eine Essstörung oder gestörtem Essverhalten werden diesbezüglich informiert und über den positiven Einfluss einer psychologischen Betreuung am Verlauf der Krankheit hingewiesen.

Wird im Rahmen der Ultraschalldiagnostik ein neuer Befund erhoben, so werden der betroffenen Person die weiteren Schritte zur Abklärung empfohlen. Die Kosten für die psychologische Abklärung und Betreuung bei Essstörungen oder für Zusatzabklärungen von Ultraschallbefunden gehen zu Lasten der Patientinnen/Probandinnen respektive ihrer Krankenversicherungen.

