

**Aus der Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik Tübingen  
Abteilung Allgemeine Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener**

**Die Auswirkungen des assisted hatching auf die  
Schwangerschaftsrate in der assistierten Reproduktion**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Sabine Maria Zundel  
aus  
Bochum**

**2005**

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Professor Dr. H.-R. Tinneberg

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. M. Menton

Für Paul, Louis, Niklas und Lenn

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Indikationen .....	11
1.2 Geschichte der Reproduktionsmedizin.....	12
1.3 Fragestellung .....	16
<b>2 Hintergründe und aktuelle Therapie .....</b>	<b>17</b>
2.1 Therapiemöglichkeiten .....	17
2.2 Behandlungsablauf .....	21
2.3 Therapieschema .....	22
2.4 Die Rolle der Zona pellucida.....	24
2.5 Hintergründe des assisted hatching .....	26
2.6 Verschiedene Methoden des assisted hatching.....	28
2.7 Embryotransfer.....	32
<b>3 Patienten und Methoden .....</b>	<b>35</b>
3.1 Datenerhebung .....	35
3.2 Patientinnen.....	36
3.3 Ovarielle Stimulation .....	37
3.4 Punktion.....	37
3.5 Spermienaufbereitung und Befruchtung.....	39
3.6 Kultur .....	40
3.7 Assisted hatching.....	41
3.8 Transfer.....	42
3.9 Schwangerschaftskontrollen .....	43
3.10 Statistische Analyse .....	43

<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>51</b>
4.1 Übersicht.....	51
4.2 Schwangerschaftsraten.....	57
4.3 Anzahl der IVF-Versuche .....	64
4.4 Anzahl der transferierten Embryonen .....	67
4.5 Stimulationsprotokolle.....	72
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>74</b>
5.1 Diskussion der Methoden.....	74
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	81
5.3 Ausblick .....	86
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>88</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>8 Anhang.....</b>	<b>104</b>
8.1 Urliste .....	104
8.2 Danksagung.....	116
8.3 Lebenslauf.....	117

## Verzeichnis der Abkürzungen

AH	Assisted hatching
ART	Assisted reproduction technologie
BIF	Bielefelder Institut für Fortpflanzungsmedizin
CES	Cumulated embryo score
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIR	Deutsches IVF-Register
ESchG	Embryonenschutzgesetz
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ET	Embryotransfer
EUG	Extrauterine Gravidität
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Growth hormone (Wachstumshormon)
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormon (Gonadoliberin)
hCG	Humanes Choriongonadotropin
ICSI	Introcytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-vitro-Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon (ICSH)
MESA	Mikrochirurgische Aspiration von Spermien aus dem Nebenhodengewebe
PZD	Partial zona dissection
SSR	Schwangerschaftsrate
TESE	Extraktion von Spermien aus dem Hodengewebe
TET	Tubarer Embryotransfer
ZP	Zona pellucida
ZP1-ZP3	Proteinfamilien der Zona pellucida

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1.1: Entwicklung der assistierten Reproduktion.....	15
Abbildung 2.1: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion .....	19
Abbildung 2.2: Die IVF-Behandlung im Überblick .....	23
Abbildung 2.3: Oozyten mit sichtbaren ZP .....	24
Abbildung 2.4: Die Rolle der ZP bei der Fertilisation .....	25
Abbildung 2.5: Mechanische Zonaeröffnung.....	29
Abbildung 2.6: Schritte des AH mit saurer Tyrodelösung.....	30
Abbildung 2.7: Lasermikroskop.....	31
Abbildung 3.1: Follikelpunktionsnadel Modell Bielefeld.....	38
Abbildung 3.2: Fertilase® Workstation.....	41
Abbildung 3.3: Embryo vor und nach Lasermanipulation .....	42
Abbildung 3.4: SSR der Altersgruppe 1/IVF/ET .....	45
Abbildung 4.1: Altersverteilung der Patientinnen.....	52
Abbildung 4.2: Schwangerschaften pro Altersgruppe.....	52
Abbildung 4.3: SSR bei IVF und ICSI.....	53
Abbildung 4.4: SSR bei ET und TET .....	54
Abbildung 4.5: Schwangerschaften in Abhängigkeit von AH.....	55
Abbildung 4.6: SSR pro Altersgruppe AH/Kontrolle .....	56
Abbildung 4.7: SSR der Altersgruppe 1/IVF/ET .....	57
Abbildung 4.8: SSR der Altersgruppe 1/IVF/TET .....	57
Abbildung 4.9: SSR der Altersgruppe 1/ICSI/ET .....	58
Abbildung 4.10: SSR der Altersgruppe 1/ICSI/TET .....	58
Abbildung 4.11: SSR der Altersgruppe 2/IVF/ET.....	59
Abbildung 4.12: SSR der Altersgruppe 2/IVF/TET .....	59
Abbildung 4.13: SSR der Altersgruppe 2/ICSI/ET .....	60
Abbildung 4.14: SSR der Altersgruppe 2/ICSI/TET .....	60

Abbildung 4.15: SSR der Altersgruppe 3/IVF/ET .....	61
Abbildung 4.16: SSR der Altersgruppe 3/IVF/TET .....	61
Abbildung 4.17: SSR der Altersgruppe 3/ICSI/ET .....	62
Abbildung 4.18: SSR der Altersgruppe 3/ICSI/TET .....	62
Abbildung 4.19: Schwangerschaften mit und ohne AH .....	63
Abbildung 4.20: Anzahl der IVF-Versuche – in Zahlen.....	64
Abbildung 4.21: Anzahl der IVF-Versuche - graphisch .....	65
Abbildung 4.22: Konfidenzintervallbereiche .....	66
Abbildung 4.23: SSR in Abhängigkeit der Embryonenzahl .....	68
Abbildung 4.24: Transferierte Embryonen/Altersgruppe 1 .....	69
Abbildung 4.25: Transferierte Embryonen/Altersgruppe 2 .....	70
Abbildung 4.26: Transferierte Embryonen/Altersgruppe 3 .....	71
Abbildung 4.27: Stimulationsprotokolle.....	73

## 1 Einleitung

In den westlichen Industriestaaten sind heute 10-15% aller Paare im reproduktionsfähigen Alter ungewollt kinderlos. Jedes zehnte Paar ist von Sterilität betroffen [HUMMEL UND KETTEL, 1997; TINNEBERG, 1995]. Der Anteil an bewusst kinderlosen Ehen liegt schätzungsweise bei nur 4-5% [OTTMAR, 1995]. Ungewollte Kinderlosigkeit, durch Sterilität oder Infertilität hervorgerufen, wird oft als Leid empfunden. Der Leidensdruck für die Betroffenen kann ein sehr großes Ausmaß annehmen. In Einzelfällen resultieren daraus gravierende, behandlungsbedürftige Krankheitsbilder.

Generell wird bei ungewollt kinderlosen Paaren zwischen den Ursachen Sterilität und Infertilität unterschieden. Bei der Frau liegen diesen Begriffen klare Definitionen zugrunde. Die Sterilität, primär oder erworben, bezeichnet das Unvermögen zur Konzeption. Gründe hierfür reichen von funktionell anatomischen Gründen über Neurosen bis hin zu systemischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, hormonelle Dysregulationen oder ernährungsbedingten Leiden. Die Infertilität bezeichnet die Unfähigkeit, eine bestehende Schwangerschaft bis zum lebensfähigen Kind auszutragen.

Beim Mann werden die Begriffe Sterilität und Infertilität häufig synonym verwendet und beschreiben die Zeugungsunfähigkeit. Die Ursachen, häufig eine gestörte Spermatogenese, eine Hodenhypoplasie oder der Zustand nach Hodenverletzung oder -entzündung, schlagen sich in den Begriffen nicht nieder.

Im Allgemeinen wird von Sterilität gesprochen, wenn bei einem Paar mit uneingeschränktem Kinderwunsch trotz regelmäßigem Geschlechtsverkehr ohne Verwendung von Verhütungsmitteln nach ein bis zwei Jahren keine

Schwangerschaft eingetreten ist. Normalerweise wird bei Paaren mit Kinderwunsch in 60-90% der Fälle nach einem Jahr eine Schwangerschaft erreicht [TINNEBERG, 1995].

Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Fertilität der Frau mit zunehmendem Alter abnimmt. Die altersspezifische Fruchtbarkeitsziffer zeigt, dass die Konzeptionserwartung von 20-Jährigen bei 50% bis 60% liegt, die von 30-Jährigen bei 30% und Frauen über 40 Jahre nur eine Konzeptionserwartung von 3% haben. Die höchsten Chancen für das Erreichen einer Schwangerschaft liegen zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr der Frau [HILDEBRAND, 1998; TINNEBERG, 1995].

Durch das höhere Lebensalter der Kinderwunschaare bleibt eine spontane Konzeption immer häufiger aus. Das durchschnittliche Alter der Erstpara lag 1999 nach Angaben des statistischen Bundesamtes bei ca. 29 Jahren [STATISTISCHES BUNDESAMT, 2000]. Zusätzlich liegen bei vielen Frauen morphologische, hormonelle oder idiopatische Störungen vor, die das Entstehen einer Schwangerschaft verhindern oder erschweren. Zusammen mit den andrologisch bedingt kinderlosen Paaren stellen diese Fälle heute die Patientenklientel für die assistierte Reproduktion dar.

Noch in den frühen sechziger Jahren konnten kinderlose Paare nur den Weg der Adoption gehen, um ein eigenes Kind zu bekommen. Ein Kind zu adoptieren kommt für viele Paare nicht in Frage und erweist sich auch als schwierig, da auf ein zur Adoption freigegebenes Kind in Deutschland ca. 20 adoptionswillige Eltern kommen [OTTMAR, 1995].

Die Fertilitätsbehandlung stellt eine vergleichsweise junge Therapiemöglichkeit dar [KREBS, 1987]. Dennoch kann man heute auf ein breites Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten zurückgreifen. Das assisted hatching stellt eine Therapieergänzung in der Fertilitätsbehandlung dar, mit der bessere Erfolgszahlen erwartet werden.

Grundsätzlich stehen zwei Möglichkeiten der künstlichen (in-vitro) Befruchtung zur Verfügung. Die konventionelle In-vitro-Fertilisation (IVF) bringt die Oozyte und die Spermien ohne umfangreiche Manipulationen extrakorporal zusammen. Die eigentliche Penetration der Oozyte wird ohne externe Hilfe von den Spermien durchgeführt.

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) stellt eine Weiterentwicklung der IVF dar. Ein einzelnes Spermium wird direkt in die Oozyte injiziert. Diese Methode wurde prinzipiell für Kinderwunschpaare entwickelt, bei denen die Spermien des Mannes trotz direktem Kontakt zur Oozyte nicht befruchtungsfähig sind oder in zu geringer Anzahl vorliegen.

## 1.1 Indikationen

Die große Zahl an ungewollt kinderlosen Paaren zu erklären, fällt schwer, häufig sind die Ursachen wenig konkret. Das Deutsche IVF-Register veröffentlicht in seinen Jahresauswertungen die häufigsten Behandlungsindikationen. Hieraus können Rückschlüsse auf die Ursachen der Sterilität gezogen werden. Klassische Indikationen sind pathologische Tuben oder Zyklen, Endometriose und die andrologische Indikation [FELBERBAUM, 1999; STROWITZKI, 2000A; DIR, 2000].

Häufig kann sowohl beim Mann als auch bei der Frau keine eindeutig morphologische Begründung für die Sterilität gefunden werden.

Möglicherweise spielen sterilitätserzeugende Umweltfaktoren eine Rolle. So wird zum Beispiel angenommen, dass Stress, Genuss- und Umweltgifte, Mangelernährung sowie sozioökonomische Faktoren einen Einfluß auf die Zeugungsfähigkeit, die Implantation und den Erhalt der Schwangerschaft haben. Schadstoffanreicherungen in den Reproduktionsorganen können sich ebenfalls negativ auswirken. Heute besteht eine vergleichsweise höhere

Anreicherung bedingt durch die verstärkte Schadstoffexposition und das oft höhere Lebensalter mit entsprechend längerer Exposition der Kinderwunschpaare [HEINZOW UND HANF, 1995].

Welche Substanzen in welchen Konzentrationen embryotoxisch wirken bzw. Infertilität auslösen, ist derzeit nur unzureichend erforscht. Bei vielen Chemikalien wird eine fertilitätsmindernde Wirkung diskutiert. Beweise, besonders bezüglich von Grenzkonzentrationen, liegen nur selten vor [HEINZOW UND HANF, 1995].

Immunologische Gründe werden auch immer häufiger zu den sterilitätserzeugenden Faktoren gezählt. Hierbei wird das Vorhandensein von Spermatozoen-Antikörpern im weiblichen Genitaltrakt als Ursache für die Sterilität angenommen [REINHARD UND WOLFF, 1995]. Der komplette Vorgang, der eine Schwangerschaft aus immunologischer Sicht ermöglicht, ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. Durch dieses fehlende Wissen über die normalen Vorgänge können pathologische Veränderungen nicht erkannt werden, die möglicherweise die Begründung für eine ungeklärte Sterilität sind. In der Zukunft wird ferner mit einem verstärkten Interesse von Paaren gerechnet, die wegen einer belasteten Familienanamnese eine Präimplantationsdiagnostik in Anspruch nehmen möchten. Dies könnte eine neue Indikation für die assistierte Reproduktion darstellen, die weit über die der Infertilität hinausgeht [STROWITZKI ET AL., 2000B].

## 1.2 Geschichte der Reproduktionsmedizin

Erst im 19. Jahrhundert konnte der genaue Ablauf von Fertilisation und Gametenreifung beschrieben werden. 1827 entdeckte Carl-Ernst von Baer das Säugetierei und den Befruchtungsvorgang. Davor war man davon ausgegangen, eine Verschmelzung von Menstruationsblut und Ejakulat führe

zum Embryo [OTTMAR, 1995]. Genaue Kenntnisse über Ort, Zeitpunkt und hormonelle Situation wurden nach und nach erlangt. Zusätzlich fand eine rasante Entwicklung der Medizintechnik statt [DE GEYTER, 1999; HUMMEL UND KETTEL, 1997]. Diese beiden Faktoren führten zu einem besseren Verständnis der Sterilität und ermöglichten völlig neue Therapieansätze. Einzelne Schritte aus der Fertilisierung konnten *in vitro* durchgeführt werden.

Die Anfänge der IVF gehen ins vorletzte Jahrhundert zurück. 1880 gelang es Schenk Oocyten von Hasen und Meerschweinchen zu befruchten und weitere Zellteilungen zu beobachten. Walter Heape transferierte 1890 erstmals erfolgreich einen Hasenembryo. Ziel seiner Studie war damals einen Zusammenhang zwischen dem uterinen Klima und dem sich ausprägenden Phentyp nachzuweisen. Heapes Forschungen wurden von Marshall und Hammond weitergeführt und legten die Grundlage für das erste Buch über reproduktive Physiologie.

Zwischen 1920 und 1930 wurde die Beziehung der Hypophyse zu den Ovarien entdeckt und enorme Fortschritte in der Endokrinologie gemacht. In den vierziger Jahren wurden erstmals menschliche Oozyten untersucht und 1944 gelang Rock und Menkin die menschliche Insemination *in vitro*. Intensive Forschung im Bereich der Kulturmedien hat zur ständigen Verbesserung der Kulturbedingungen geführt [BIGGERS UND BRINSTER, 1965]. Seit 1968 ist es möglich, Embryonen bis zum späten Blastozystenstadium zu kultivieren.

Die erste Schwangerschaft nach extrakorporaler Befruchtung gelang in Australien. Sie endete allerdings mit einem Abort [DE KREZTER ET AL., 1973; RABE ET AL., 1996].

1978 wurde Louise Brown als erstes Kind nach Durchführung einer IVF geboren [STEPTOE UND EDWARDS, 1978].

Seit diesem bahnbrechenden Erfolg hat sich eine neue Disziplin der Gynäkologie, die Reproduktionsmedizin, entwickelt, die eine ständig wachsende Zahl an Patienten betreut. 1999 wurden vom DIR deutschlandweit 58 388 Behandlungen in 92 Zentren bei 36 933 Frauen erfasst [DIR, 2000]. Man geht davon aus, dass weltweit 30 000 Kinder leben, die durch künstliche Befruchtung entstanden sind.

Eine weitere wichtige technische Neuerung der achtziger Jahre ist die Verwendung von Ultraschall zur Kontrolle des Follikelwachstums und seit 1984 seine Anwendung bei der transvaginalen Follikelpunktion [HUMMEL UND KETTEL, 1997]. Anfang der achtziger Jahre wurden auch in Deutschland immer häufiger Behandlungsversuche mit extrakorporaler Befruchtung durchgeführt. Die Anzahl der Zentren stieg schnell. Dennoch waren Wartezeiten von einem halben Jahr bis zu Therapiebeginn keine Seltenheit. Die Anzahl der IVF-Behandlungen wurde von 742 im Jahre 1982 auf 58 388 im Jahre 1999 gesteigert [DIR, 2000]. Die erste Geburt nach Behandlung in einem deutschen Zentrum fand am 16. April 1981 in Erlangen statt [KREBS, 1987].

Anfänglich lagen die Erfolgsraten auch international bei nur 11,5% pro Patientin [EDWARDS, 1981]. Beim Weltkongress für In-vitro-Fertilisation wurden 1984 in Helsinki Schwangerschaftsraten pro Behandlung von 12,5% veröffentlicht. 1985 fand der Weltkongress in Melbourne statt und 138 Arbeitsgruppen errechneten eine internationale Schwangerschaftsrate von 14,4% [KREBS, 1987].

Bei gesunden, fertilen Paaren wird von einer Konzeptionsrate von 25% ausgegangen, obwohl im Normalfall nur eine Oozyte zur Verfügung steht. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Zahlen steigen würden, wenn Paare bezüglich Ovulationszeitpunkt und Insemination genauer informiert würden [ANTINORI ET AL., 1996, COHEN ET AL., 1990].

Die Konzeptionsraten in der IVF sind durch kontinuierliche Weiterentwicklung der Behandlungsverfahren sowie neu verfügbare Pharmaka, die sehr schnell in der Praxis Anwendung gefunden haben, ständig gestiegen. Die folgende Abbildung 1.1 zeigt die wichtigsten Eckpunkte dieser Entwicklung. Heute kann in Deutschland mit Schwangerschaftsraten von 20% bis 25% gerechnet werden.

<b>Jahr</b>	<b>Entwicklung</b>
1981	Einführung der ovariellen Stimulation mit Clomiphen
1983	Erste erfolgreiche Kryokonservierung von menschlichen Embryonen
1983	Einführung der ovariellen Stimulation mit Gonadotropinen
1984	Intratubarer Gametentransfer
1984	Ultraschallkontrollierte transvaginale Gewinnung von Eizellen
1986	Erste erfolgreiche Kryokonservierung von Oozyten
1986	Intratubarer Zygotentransfer
1988	Subzonale Spermieninjektion
1988	Mikrochirurgische Aspiration von Spermien aus dem Nebenhodengewebe
1990	Erstes Beschreiben des Assisted hatching
1991	Erste Erfahrungen mit dem Transfer von Embryonen im Blastozystenstadium
1992	Erste Schwangerschaft nach ICSI
1994	Extraktion von Spermien aus dem Hodengewebe (TESE)

Abbildung 1.1: Entwicklung der assistierten Reproduktion [DE GEYTER, 1999]

Trotz der ständigen Neuerungen blieben die Schwangerschaftsraten unbefriedigend niedrig. Ein Erklärungsversuch stützt sich auf die möglichen negativen Einflüsse während der In-vitro-Periode des Embryos.

Aus der Hoffnung heraus, diese Schäden aufzuheben und die Entwicklungsbedingungen zu optimieren, hat sich die Technik des assisted hatching entwickelt.

### 1.3 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird das am Bielefelder Institut für Fortpflanzungsmedizin (BIF) durchgeführte assisted hatching analysiert.

Hierbei wird vor allem auf folgende Fragestellungen eingegangen:

- Erhöht der Einsatz von assisted hatching die Schwangerschaftsrate bei der künstlichen Befruchtung?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und dem erfolgreichen Anwenden des assisted hatching?
- Können unterschiedliche Ergebnisse bei den verschiedenen Therapieformen IVF bzw. ICSI dokumentiert werden?
- Inwieweit beeinflusst das assisted hatching die Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit vom Transferverfahren?

Mit statistischen Mitteln und kritischen Betrachtungen der eigenen Ergebnisse wird Stellung genommen, inwieweit die Zahlen aussagekräftig sind, Prognosen erlauben oder auf die Grundgesamtheit übertragen werden dürfen.

## 2 Hintergründe und aktuelle Therapie

Die assistierte Reproduktion ist ein Bereich der Medizin, der sich derzeit sehr rasch verändert. Im Folgenden werden die zurzeit aktuellen Verfahren dargestellt. Zusätzlich werden die physiologischen Hintergründe erläutert, die es rechtfertigen, mit assisted hatching auf höhere Schwangerschaftszahlen zu hoffen.

### 2.1 Therapiemöglichkeiten

Die Frage nach der Notwendigkeit einer reproduktionsmedizinischen Behandlung läßt sich vergleichsweise einfach beantworten. Zusätzlich sollten allerdings bestimmte allgemeine Voraussetzungen vor Beginn der Therapie gegeben sein. Eine Behandlung sollte nur durchgeführt werden, wenn keine AIDS- oder Hepatitiserkrankung vorliegt. Psychosomatische Probleme sollten ebenfalls ausgeschlossen werden [TINNEBERG 1992].

Die assistierte Reproduktion beginnt häufig mit der reinen Hormonbehandlung, bei der das Wachstum der Follikel stimuliert wird. Das Medikamentenschema entspricht dem der IVF (siehe unten), ist aber niedriger dosiert. Reifen mehr als drei Follikel, werden die Paare dazu angehalten, Verhütungsmittel zu verwenden, um extreme Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden.

Darauf aufbauend kann eine Insemination durchgeführt werden. Es wird wie bei einer Hormonbehandlung verfahren, aber zusätzlich aufbereitetes Sperma

in den Uterus injiziert. Der Arzt kann so sicher sein, dass eine ausreichende Anzahl Spermien vorhanden ist, um eine Befruchtung zu ermöglichen. Bei beiden Vorgängen kann von einer Befruchtung nicht sicher ausgegangen werden. Fehlbefruchtung und ausbleibende Implantation können mögliche Gründe für das Fehlschlagen der Behandlung sein.

Haben Frauen mehrere nicht erfolgreiche Hormon- bzw. Inseminationsbehandlungen hinter sich, oder sprechen Gründe gegen das Anwenden dieser Therapien, kann eine IVF durchgeführt werden. Ursprünglich wurde die IVF als Therapie des Tubenverschlusses entwickelt. Die Indikationen reichen aber inzwischen von Endometriose über ungeklärte Sterilität bis hin zur andrologisch begründeten Infertilität. Trotz des weiten Feldes an Indikationen sind gewisse Voraussetzungen für das Durchführen einer Therapie essentiell. Mindestens ein Eierstock und die Gebärmutter müssen vorhanden und funktionstüchtig sein. Die hormonelle Situation der Frau inklusive der Schilddrüsen- und Nebennierenhormone muss abgeklärt sein. Generell muss der Körper der Frau in der Konstitution sein, eine Schwangerschaft verkraften zu können. Ferner muss das Spermia des Mannes bestimmten Mindestanforderungen genügen [TINNEBERG 1992].

Bei der IVF erfolgt die Befruchtung außerhalb des Körpers. Ein Biologe überwacht den Embryo über die ersten Tage hinweg. Die Befruchtung ist sichergestellt und die Schwangerschaft hängt nur noch von der Implantation in der Gebärmutterschleimhaut und der dortigen Weiterentwicklung ab. Der genaue Ablauf der Behandlung wird im folgenden Kapitel beschrieben.

Führt auch die IVF nicht zur Schwangerschaft, liegt eine ausgeprägte andrologische Indikationsstellung vor oder kam es bei der IVF zu

Fehlbefruchtungen, kann eine ICSI-Behandlung durchgeführt werden [CROO ET AL., 2000]. Gründe, die gegen eine herkömmliche IVF sprechen, können eine zu geringe Anzahl von Spermien im Ejakulat oder das Vorhandensein von ausschließlich unbeweglichen Spermien sein. Unbewegliche Samenzellen sind oft voll befruchtungsfähig, können aber die Cumuluszellen, welche die Oozyte umgeben, nicht auflockern und durchdringen. Falls gar keine Samenzellen im Ejakulat gefunden werden, kann eine Entnahme aus dem Hoden- oder Nebenhodengewebe stattfinden.

Die Behandlung erfolgt wie bei der herkömmlichen IVF. Zur Befruchtung wird jedoch ein einzelnes Spermium direkt in die Oozyte injiziert. Der Vorgang ist in Abbildung 2.1 dargestellt. 1992 wurden erste Schwangerschaften mit dieser Technik erreicht [PALERMO ET AL., 1992].



Abbildung 2.1: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion [BIF]

Einige Autoren empfehlen sogar, bei allen künstlichen Befruchtungen eine ICSI durchzuführen, da eine höhere Fertilisationsrate erreicht werden kann [FISHEL ET AL., 2000].

Die Einführung der ICSI in der Praxis hat eine mit juristischen wie auch ethischen Problemen verbundene Behandlungsmethode abgelöst. Noch 1987 beschrieb Krebs die heterologe Befruchtung als eine in großem Umfang durchgeführte Behandlung [KREBS, 1987]. Diese Art von Befruchtung wurde auf Patientenwunsch durchgeführt, falls vom Partner kein befruchtungsfähiges Spermium gewonnen werden konnte. Die benötigten Samenzellen wurden in der Regel von einer anonymen Spenderbank bereitgestellt.

Trotz der enormen Vorteile, der Möglichkeit zur Befreiung von starkem Leidensdruck, müssen auch Nachteile der IVF genannt werden.

Bevor Steptoe und Edwards 1978 die Geburt des ersten Kindes nach extrakorporaler Befruchtung bekanntgeben konnten, resultierte bei ihren ersten Behandlungsversuchen 1976 eine extrauterine Gravidität (EUG) [STEPTOE UND EDWARDS, 1976]. Die Rate der EUG nach IVF wird zwischen 2% und 11% der Schwangerschaften eingeschätzt und liegt damit höher als bei der normalen Konzeption [DUBUISSON ET AL., 1991; KARANDE ET AL., 1991; VERHULST ET AL., 1993]. Über Risikofaktoren einer EUG nach IVF herrscht eine sehr geteilte Meinung. Einige Autoren beschreiben den Ort des Embryo-Release (ET oder TET) oder die Zahl der funktionsfähigen Tuben als entscheidend. Andere Wissenschaftler bestreiten aber auch die Existenz von bestimmten Risikofaktoren [COHEN ET AL. 1986; MARCUS UND BRINSDEN 1995].

Die IVF ist keine Therapie, die immer zum Erfolg führen kann. Einige Frauen werden auch nach beliebig vielen IVF-Versuchen nicht schwanger. Für viele Paare bedeutet die Therapie ein Aufrechterhalten der Hoffnung über Jahre. Hinzu kommen ein Verschieben der Verantwortlichkeit und ein anderer Umgang mit dem Problem. Nicht die Betroffenen müssen ihre Situation

akzeptieren, sie können vielmehr die Schuld während der Behandlung auf den Arzt, den Biologe oder das Pflegepersonal schieben. Das Problem kann somit projiziert werden. Dies scheint in erster Linie eine Erleichterung für die Betroffenen zu bieten. Normalerweise werden aber nach der Akzeptanz der Unfruchtbarkeit die drei von der Psychologie definierten Trauerstadien durchlaufen. Diese sind die initiale Phase mit Schock, worauf die akute Phase mit Sehnsucht und Verzweiflung folgt, und abschließend in eine Ablösungsphase mit der Akzeptanz der Tatsache und der Neuanpassung an die Umwelt übergeht. Ein einfaches Projizieren kann dagegen nicht zu einem gesunden Verarbeiten führen [WILKER ET AL., 1994; MIETH 1995].

Der Umgang mit menschlichen Embryonen, und damit die IVF, werfen unzählige ethische Fragen auf. Sie würden den Rahmen dieser Arbeit sprengen und werden deshalb bewußt ausgeklammert.

## 2.2 Behandlungsablauf

Ein Paar mit unerfülltem Kinderwunsch wendet sich in der Regel an einen niedergelassenen Gynäkologen. Dieser wird die ihm zur Verfügung stehenden Möglichkeiten ausnutzen und die Patienten später falls notwendig an ein reproduktionsmedizinisches Zentrum überweisen. Die Praxis zeigt allerdings, dass viele Paare den Weg zu den Zentren über Mundpropaganda und durch Erfahrungen im Bekanntenkreis finden.

Zum Eingangsgespräch im Zentrum bringen die Patienten schon eine Anzahl von Untersuchungsbefunden, wie beispielsweise Spermioogramme, mit. Welche Untersuchungen erforderlich sind, wird zusammen mit allgemeinem Informationsmaterial vor dem Gespräch versandt. Im Gespräch wird

nochmals die Anamnese erhoben, es werden zusätzlich notwendige Untersuchungen angeordnet, eine Diagnose wird gestellt und eine spezielle, patientenindividuelle Therapie empfohlen. Der Arzt klärt über die Erfolgsaussichten und die Durchführung der Behandlung auf. Anschließend wird ein Therapieschema aufgestellt, das sich für die IVF-Therapie aus den unten aufgeführten Schritten zusammensetzt [RABE ET AL., 1996].

### 2.3 Therapieschema

Das hier dargestellte Therapieschema entspricht einem Grundschemata. Es kann patientenindividuell angepasst werden.

- Stimulation der Follikelreifung. Hierzu stehen zur Verfügung: Antiöstrogene, Gonadotropine oder GnRH Agonist oder Antagonist mit Gonadotropin. Generell kann eine IVF auch in einem nicht stimulierten Zyklus stattfinden, da allerdings unter normalen Bedingungen nur eine Oozyte reift, sind die Chancen, einen intakten Embryo transferieren zu können, eher gering.
- Überwachung des Follikelwachstums
  1. per Ultraschall
  2. Überwachung der Werte von Estradiol (E2) und LH.
- Induktion der Ovulation mittels einmaliger Gabe von hCG
- Ultraschallkontrollierte transvaginale Gewinnung der Oocyten. (Die laparoskopische Follikelpunktion ist heute kaum noch von Bedeutung. Der Vorteil des Einblicks in das komplette Operationsgebiet steht dem Nachteil der Vollnarkose gegenüber.)
- Spermengewinnung und Aufarbeitung

- Fertilisierung der Oozyten
- Kultivierung der Oozyten/der Embryonen
- Embryotransfer in die Gebärmutterhöhle (ET) oder laparoskopischer Embryotransfer (TET) in die Tube
- Unterstützung der lutealen Phase mittels Progesteron oder hCG.

Die nachstehende Graphik 2.2 zeigt den Behandlungsablauf nochmals im Überblick.

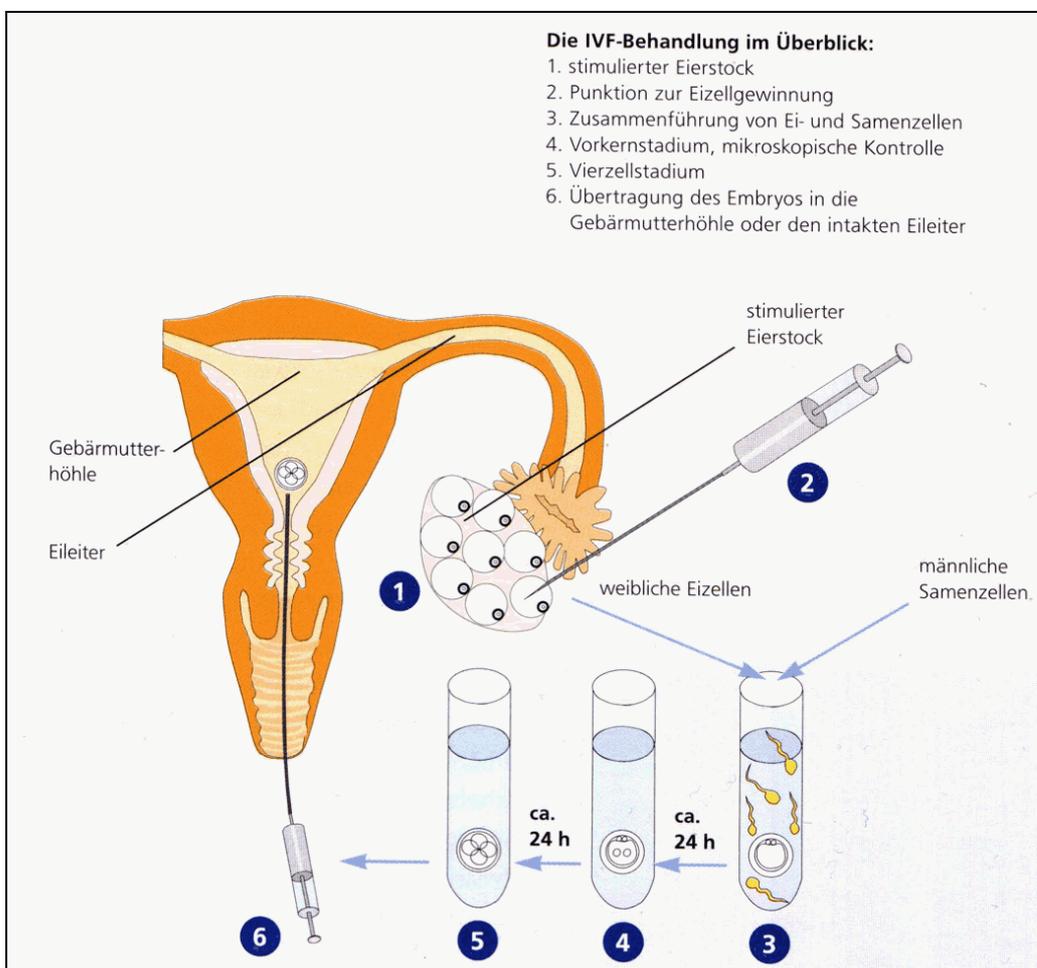


Abbildung 2.2: Die IVF-Behandlung im Überblick [ORGANON GMBH]

## 2.4 Die Rolle der Zona pellucida

Die Zona pellucida (ZP) ist eine 10-20  $\mu\text{m}$  dicke, [GERMOND ET AL., 1998] extrazelluläre Matrix, welche die Oozyte ab dem Stadium des Sekundärfollikels umgibt. Sie liegt vor der Ovulation zwischen Oozyte und Follikelepithel. Nach der Ovulation ummantelt sie die Oozyte und später den Embryo bis direkt vor der Implantation. Bei den vier, in Abbildung 2.3 dargestellten Oozyten ist die Zona pellucida deutlich als heller Ring sichtbar.



Abbildung 2.3: Oozyten mit sichtbaren ZP [BIF]

Sie verändert während dieser Periode immer wieder ihren biochemischen Aufbau und ihre Struktur [DENKER, 2000]. Aufgebaut ist sie aus drei heterogenen Glykoproteinen, deren Verschiedenartigkeit auf ausgeprägte post-translatorische Modifikationen, darunter Glycosylation und Sulfation, zurückzuführen ist. Die drei Glykoproteine werden drei verschiedenen Proteinfamilien zugeordnet: ZP1, ZP2 und ZP3, welche unterschiedliche Aufgaben der ZP übernehmen [PRASAD ET AL., 2000].

Während ihres Bestehens hat die ZP verschiedenste Aufgaben. Die Hauptaufgabe besteht in der Einleitung der Spermien-Oozyten-Interaktion, der Akrosomenreaktion und dem Verhindern von Polyspermie (ZP2 und

ZP3) [MONTAG UND VAN DER VEN, 2000]. Des Weiteren wirkt sie einem Auseinanderbrechen des Blastomers entgegen und stellt eine Barriere zwischen Embryo und tubarem Epithel dar, was eine dortige Implantation und extrauterine Gravidität vermeidet. Zusätzlich schützt sie Keimzelle und Keimling vor Toxinen, Xenobiotika, Bakterien, Viren und Phagozyten [HERRLER UND BEIER, 2000; COHEN ET AL., 1990]. Dem ZP1 wird die Verknüpfung der anderen beiden Proteine und dadurch der Strukturaufbau der Zona zugeschrieben [GREEN, 1997].

Abbildung 2.4 stellt schematisch die Rolle der Zona bei der Fertilisation dar.

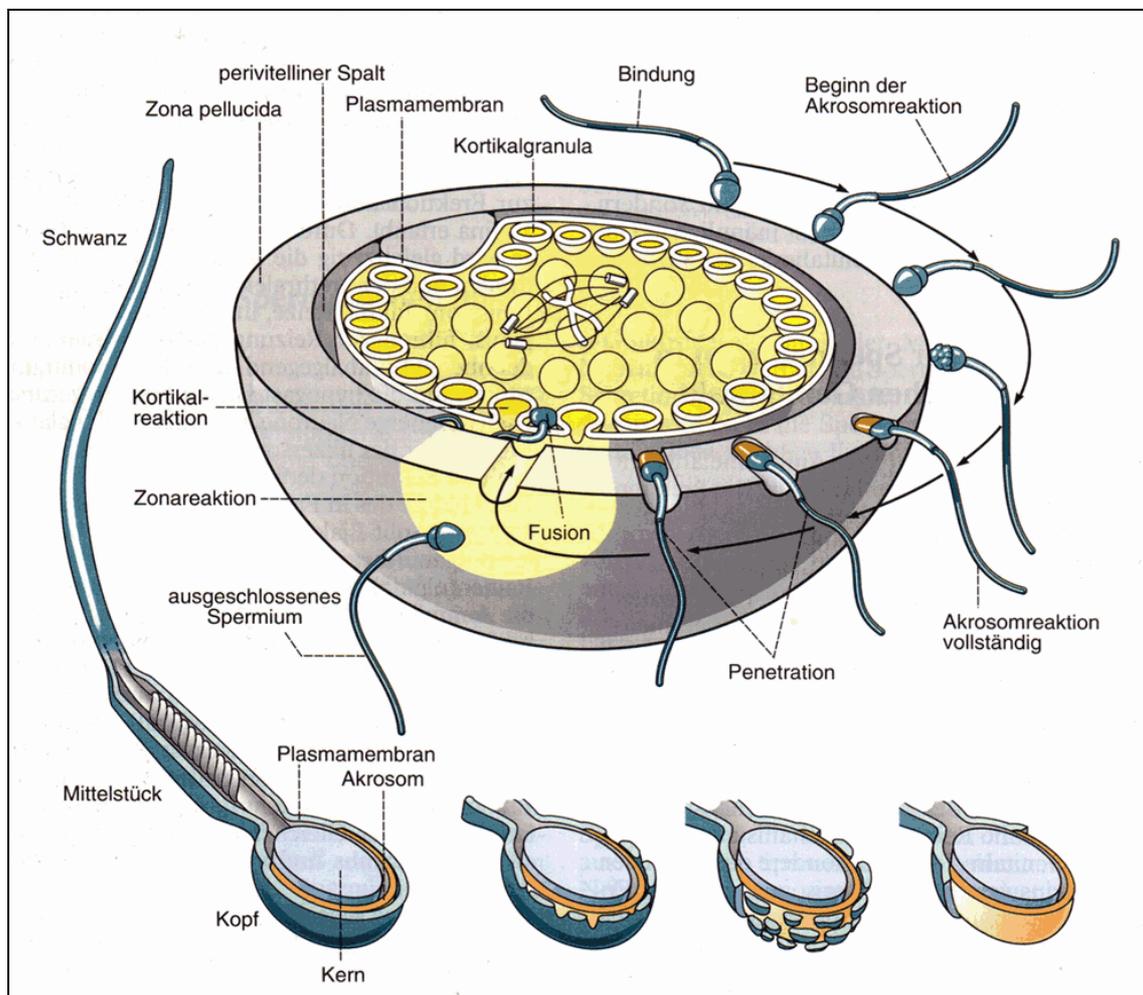


Abbildung 2.4: Die Rolle der ZP bei der Fertilisation [NIESCHLAG ET AL. 1992]

Nach Erreichen des Blastozystenstadiums schlüpft der Embryo aus der ZP. Dieses Schlüpfen wird wahrscheinlich durch Verdauung von Proteasen, die aus dem Endometrium sezerniert werden, oder durch pH-Veränderungen im Uterus hervorgerufen. Die Möglichkeit, dass die Trophoblastenzellen der Embryonen selbst auch Proteasen sezernieren, welche die ZP angreifen, wird diskutiert [AUSTIN UND SHORT, 1990]. Untersuchungen an Hamster- und Mäuseembryonen haben gezeigt, dass außerhalb der physiologischen Umgebung der Schlüpfvorgang primär durch den Embryo selbst gesteuert wird. Hierbei ist eine bestimmte Zellzahl erforderlich, die im Zuge der Expansion einen Druck auf die Zona ausübt [MONTAG, VAN DER VEN, 2000]. In der künstlichen Atmosphäre der In-vitro-Kultur fehlen die uterinen Faktoren, die ein zügiges Ausschlüpfen gewährleisten. Möglicherweise führt die suboptimale, künstliche Atmosphäre, welcher der Embryo in vitro ausgesetzt ist, auch zu einer spontanen Verhärtung der ZP [EDIRISINGHE ET AL., 1999, DOKRAS ET AL., 1994, MAGLI ET AL., 1989, CHECK ET AL., 1996]. Embryonen mit dünneren ZP wird eine bessere Prognose gestellt. Möglicherweise ist der Schlüpfvorgang bei diesen Embryonen bereits ausgelöst [COHEN ET AL., 1989A; WRIGHT ET AL., 1990; CHAO ET AL., 1997].

## 2.5 Hintergründe des assisted hatching

Das Schlüpfen des Embryos aus der Zona ist eine Voraussetzung für die Implantation. Ungenügendes Schlüpfen ist möglicherweise eine Erklärung für die schlechten Implantationsraten bei der IVF. 1989 haben Cohen et al. eine erhöhte Implantationsrate beobachtet, wenn vor dem Embryotransfer eine Teil der Zona manuell entfernt oder eröffnet wurde. Sie schlossen daraus, dass dieser Vorgang dem Embryo bei dem Schlüpfprozess hilft [COHEN ET AL.,

1992]. Die Manipulation wird als assisted hatching (zu Deutsch: unterstütztes Schlüpfen) bezeichnet.

Aufbauende Studien haben ergeben, dass die Dicke und Festigkeit bzw. Zähigkeit der ZP mit zunehmendem Alter der Frauen und erhöhter basaler Konzentration des follikelstimulierenden Hormons (FSH) zunimmt [LANZENDORF ET AL., 1998].

Viele IVF-Zentren haben das assisted hatching seither Patientinnen mit schlechten Prognosen angeboten.

Generell wird von eher ungünstigen Prognosen gesprochen, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Erhöhter basaler FSH-Spiegel [COHEN ET AL., 1992; STEIN ET AL., 1995; WIEMER ET AL., 1994]
- Mehrere durchgeführte, aber nicht in Schwangerschaften resultierende IVF-Versuche: [COHEN ET AL., 1992; MAGHI ET AL., 1998; MONTAG, VAN DER VEN 2000]. Wenn von einer Schwangerschaftsrate von 20-25% ausgegangen werden kann, müsste eine Frau theoretisch nach dem vierten bis fünften Versuch schwanger sein. Liegt nach dem fünften Versuch keine Schwangerschaft vor, muss von unbekanntem Schwierigkeiten ausgegangen werden. Die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft sind bei einem sechsten Versuch deutlich niedriger als 20%.
- Fortgeschrittenes Alter: Die Literatur definiert kein Alter, ab welchem von sehr niedrigen Prognosen ausgegangen werden kann. Verschiedene Autoren setzten die Altersgrenze sehr unterschiedlich an. Da das uterine Rezeptionsvermögen mit zunehmendem Alter nicht unbedingt abnimmt [NAVOT ET AL., 1991] müssen die schlechteren Schwangerschaftsraten in Zusammenhang mit dem Embryo stehen. Cohen et al. vermaßen die Stärken der ZP und konnten keine generelle Verdickung bei älteren Frauen nachweisen [COHEN ET AL., 1992]. Erfahrungen der Biologen des Bielefelder

Zentrums zeigen, dass die Zähigkeit der ZP bei unterschiedlichen Embryonen sehr verschieden sein kann. Die Laserimpulse beim AH (siehe unten) haben bei gleich starken ZP sehr unterschiedliche Effekte erreicht. Sehr schmale Zonae benötigten gelegentlich ein Mehrfaches an Laserimpulsen als vergleichbare dicke Zonae um eine identische Öffnung zu schaffen. Möglicherweise nimmt nicht die Stärke, sondern die Zähigkeit der ZP mit zunehmendem Alter der Patientinnen zu. Untersuchungen hierzu liegen bis heute nicht vor. Die genaue Ursache für die schlechten Prognosen bei älteren Frauen ist demzufolge noch nicht abschließend geklärt.

Zusätzlich gelten als Indikationen für assisted hatching

- Eizellen mit dicker Zonahülle [COHEN ET AL., 1990]
- Transfer von Embryonen nach Kryokonservierung [TUCKER ET AL., 1991]

## 2.6 Verschiedene Methoden des assisted hatching

In der kurzen Zeit, in der das assisted hatching in der Anwendung ist, hat sich die Methodik sehr stark verändert bzw. weiterentwickelt. Die angewandten Techniken hatten immer den Anspruch minimale nachteilige Effekte für den Embryo zu haben und dabei die Schlüpfaussichten maximal zu steigern [KHALIFA ET AL., 1992].

Chronologisch sind hier die gängigsten Techniken aufgeführt.

### 2.6.1 Mechanisch

Mittels einer Glaskapillare wird bei dieser Methode ein Stück der ZP entfernt: Wie die folgende Skizze 2.5 zeigt, wird der Embryo von einer Haltekapillare leicht angesaugt und gedreht, bis die stärkste Stelle der Zona zu sehen ist. Dann wird der Saugdruck an der Haltekapillare verstärkt, um den Embryo während der Schneideprozedur zu fixieren. Mit der zweiten Kapillare wird mit Nähbewegungen eine Öffnung geschnitten.

Die dreidimensionale „partial zona dissection“ (PZD) ist eine Weiterentwicklung dieser Technik. Hierbei wird die ZP kreuzförmig eröffnet. Der Vorgang läuft wie oben beschrieben ab, nach dem ersten Schnitt wird die Eizelle allerdings nochmals gedreht, bis der erste Schnitt als dunkle, vertikale Linie sichtbar ist, dann wird ein zweites Mal geschnitten [CIESLAK ET AL., 1999)].

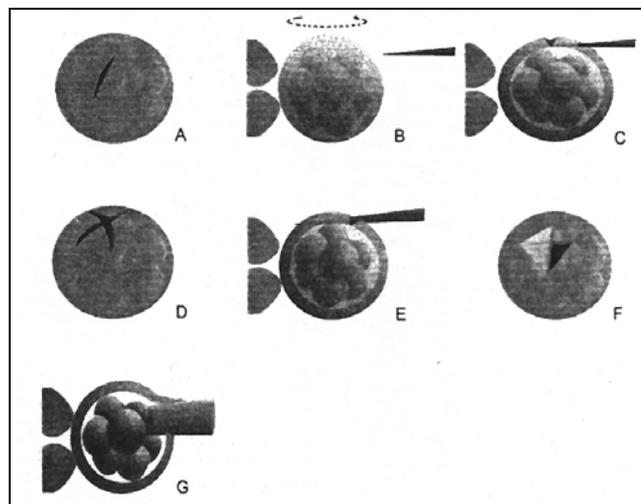


Abbildung 2.5: Mechanische Zonaeröffnung [CIESLAK ET AL., 1999]

### 2.6.2 Chemisch mittels saurer Tyrodelösung

Bei dieser Technik wird der Embryo ebenfalls durch eine Glaspipette fixiert. Mit einer zweiten Pipette wird saure Tyrodelösung (pH 2,2 bis pH 2,5) auf den Embryo gegeben. Die Applikationspipette wird dabei, wie durch die Pfeile in Abbildung 2.6 angedeutet, gedreht und leicht hin und her bewegt. Dies dient dazu, einen verhältnismäßig großen Teil der Oberfläche zu benetzen. Ist die ZP im gewünschten Umfang eröffnet, muss der Embryo gründlich, bis zu fünfmal, in frischem Medium gespült werden, um weiteres Auflösen der Zona oder gar ein Angreifen des Embryos zu verhindern [YUNXIA ET AL., 1996]. Die Tyrodelösung wird in der Praxis regelmäßig angewendet.

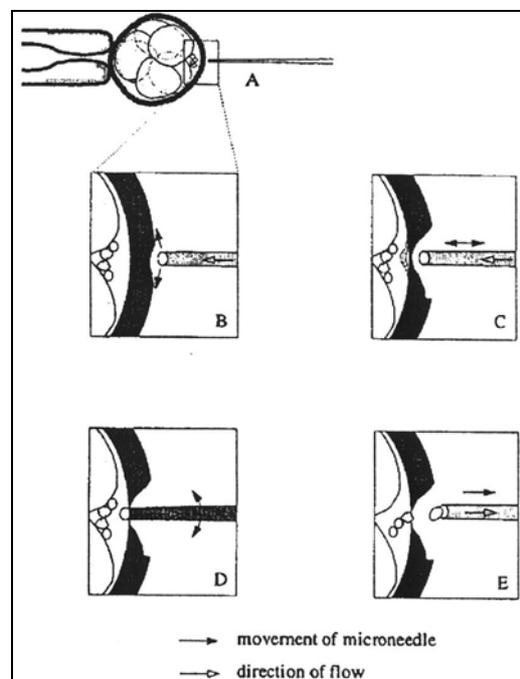


Abbildung 2.6: Schritte des AH mit saurer Tyrodelösung [COHEN 1991]

### 2.6.3 Laser

Der in Abbildung 2.7 skizzierte  $1,48\mu\text{m}$  Dioden-Laser ist zurzeit die Technik der Wahl. Prinzipiell ist bei dem Gerät ein herkömmliches invertierendes Mikroskop mit einem Laser kombiniert. Der Laserstrahl wird durch das optische System des Mikroskops geleitet und kann leicht auf den Embryo eingestellt werden [MONTAG UND VAN DER VEN, 1999]. Die Wellenlänge ist so gewählt, dass der Laser von Petrischale oder Kulturmedium nur minimal absorbiert werden kann. Die Petrischale mit dem Embryo kann also direkt aus dem Inkubator auf den Objektisch gestellt werden.

Nachdem die ZP des betreffenden Embryos fokussiert ist, „feuert“ der Biologe mit Hilfe eines Tasters. Die Handhabung ist vergleichsweise einfach, da keine besonderen Qualifikationen oder spezielles Training erforderlich sind.

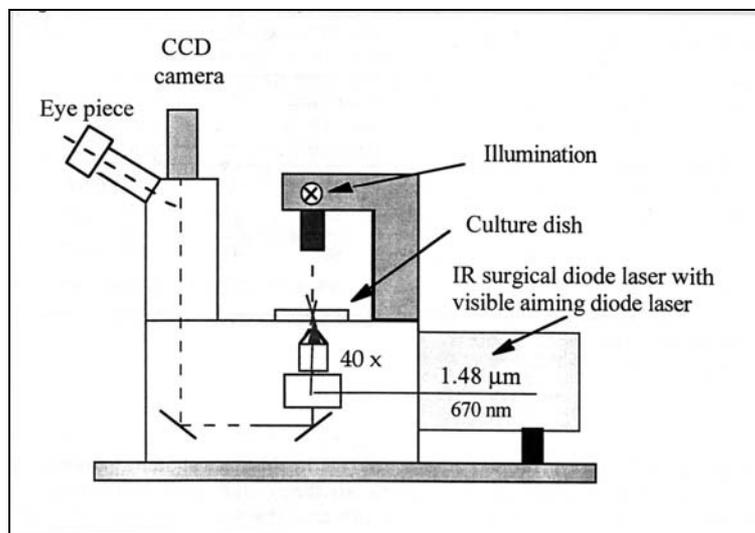


Abbildung 2.7: Lasermikroskop [PRIMI ET AL., 1998]

## 2.7 Embryotransfer

Bei der herkömmlichen Art des Embryotransfers (ET) werden die Embryonen mit Hilfe eines Katheters in den Uterus injiziert. Der Katheter wird dabei durch den Muttermund eingeführt und stellt damit eine wenig invasive Transfermöglichkeit dar.

Eine weitere Möglichkeit des Embryotransfers stellt der tubare Embryotransfer (TET) dar. Hierbei wird der Embryo laparoskopisch in den Eileiter gesetzt. Voraussetzung sind funktionsfähige, also durchgängige Tuben. Seit der Einführung der ICSI und damit der Zunahme der andrologisch begründeten Behandlungen, wird eine künstliche Befruchtung häufig bei Frauen mit intakten Tuben durchgeführt [GOEHRING ET AL., 1997]. Die Hypothese, das Zurücksetzen in das physiologische Umfeld könnte eine erhöhte Überlebensrate bzw. Implantationsrate des Embryos erzielen, wurde von verschiedenen Praktikern entwickelt und in der Praxis mit intra-tubarem Gameten- oder Embryotransfer erprobt [ASCH ET AL., 1985; YOVICH ET AL., 1987; HAMORI ET AL., 1988].

Im Zusammenhang mit dem Embryotransfer muss auch auf die Anzahl der transferierten Embryonen eingegangen werden. Die Mehrlingsschwangerschaftsrate liegt bei der künstlichen Befruchtung bei ca. 20%. Das DIR verzeichnete 1998 in Deutschland bei IVF und ICSI eine Zwillingsrate von 21,4%. Das statistische Bundesamt registrierte insgesamt auf 1000 Geburten nur 15,1 Zwillinge (1,5%). Die Mehrlingsrate liegt bei der assistierten Reproduktion also deutlich höher. Dies ist der Fall, obwohl die Anzahl der transferierten Embryonen in Deutschland auf drei limitiert ist. In den USA, mit weniger strengen Reglements bezüglich des Umgangs mit Embryonen, liegen zwar höhere Schwangerschaftsraten vor (33% laut der

„Society for Assisted Reproductive Technology“, 1998), dies wird jedoch mit Mehrlingsraten von 40% begleitet.

Die Vermeidung von multiplen Schwangerschaften ist eines der Hauptziele in der assistierten Reproduktion [COHEN, 1998]. Insbesondere Drillings- und Vierlingsschwangerschaften sind von ärztlicher Seite nicht gewünscht. Sie bringen deutlich erhöhte Risiken in der Schwangerschaft und bei der Geburt mit sich [KREBS, 1987]. Drillingschwangerschaften treten bei der künstlichen Befruchtung in ca. 3-4% der Fälle auf. Vierlingsschwangerschaften sind auch beim Transfer von nur drei Embryonen durch monozygotische Teilung möglich [LUDWIG ET AL. 2000].

Es ist wissenschaftlich akzeptiert, dass der Transfer von zwei selektierten, qualitativ einwandfreien Embryonen in den gleichen Schwangerschaftsraten resultiert, wie der Transfer von drei entsprechenden Embryonen. Lediglich das Mehrlingsrisiko wird gesenkt [TEMPELTON UND MORRIS, 1998; STAESSEN, 1995]. Grundlage für diese Idee ist die Möglichkeit, die Qualität der Embryonen und demzufolge ihre Entwicklungschancen vor dem Transfer zu beurteilen. Die Qualität eines Embryos wird über die sichtbare Fragmentierung, die Entwicklungsgeschwindigkeit und die Morphologie der einzelnen Entwicklungsstadien beurteilt. Diese Möglichkeit ist in Deutschland nur eingeschränkt nutzbar, da das Embryonenschutzgesetz (ESchG) Embryoselektion in Deutschland verbietet. Dieses 1991 eingeführte Gesetz regelt den Umgang mit menschlichen Gameten und Embryonen im Rahmen der Kinderwunschbehandlung. Ziel des Gesetzes ist es, die Anwendung der IVF rein auf Fortpflanzungszwecke zu begrenzen und Missbrauch von Embryonen zu verhindern [MICHELMANN, 2000; GÜNTHER, 1995]. Gemäß diesem ESchG dürfen nur maximal drei Embryonen über das Vorkernstadium hinaus gezogen werden. Die restlichen müssen vor ihrer Weiterentwicklung gestoppt und verworfen oder für eine spätere Nutzung kryokonserviert werden.

Der einzige mögliche Selektionszeitpunkt besteht somit während der Vorkernphase und der Embryo kann demnach nicht über die Entwicklungsgeschwindigkeit beurteilt werden. Diese fehlende Selektionsmöglichkeit der “besseren” Embryonen sehen einige Autoren als nachteilig für die deutsche Reproduktionsmedizin an [MICHELMANN, 2000]. Allerdings haben Ludwig et al. eine interessante Erhebung bezüglich des in Deutschland möglichen Selektionsverfahrens veröffentlicht. Sie beobachteten nach Selektion im Vorkernstadium eine um 7,9 Prozentpunkte niedrigere Mehrlingsrate bei nicht signifikant abweichender Schwangerschaftsrate. Sie folgern, dass auch unter dem ESchG der reduzierte Transfer stattfinden kann, ohne die Schwangerschaftsrate zu beeinflussen [LUDWIG ET AL., 2000]. Eine weitere Möglichkeit Mehrlingsgeburten zu vermeiden, besteht in der Reduktion der Embryonen nach Implantation. Dies mag zum gewünschten Erfolg führen, [YARON ET AL., 1998; ANTSAKLIS ET AL., 1999] ist ethisch aber sehr problematisch.

### 3 Patienten und Methoden

Die vorliegende Dissertation basiert auf der Arbeit des Bielefelder Instituts für Fortpflanzungsmedizin. Alle Schritte, die zur Durchführung einer künstlichen Befruchtung gehören, wurden dort vorgenommen und von Mitgliedern des dortigen Teams betreut.

#### 3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung umfasst folgende Parameter:

- Patientenidentifikationsnummer
- Alter der Patientinnen
- durchgeführte Therapie (IVF oder ICSI)
- Anzahl der bisher durchgeführten IVF-/ICSI-Versuche
- Stimulationsprotokoll (long oder short)
- assisted hatching
- Anzahl der transferierten Embryonen
- Anzahl der Embryonen mit assisted hatching
- Embryoqualitäten der Embryonen der AH-Gruppe. (Die Embryoqualität wurde nur bei Oozyten dokumentiert, die dem assisted hatching unterzogen wurden.)
- Transferart (ET oder TET)
- klinische Schwangerschaft
- Mehrlingsschwangerschaftsanlage
- Verlauf der Schwangerschaft
- Geburt
- Mehrlingsgeburten

Werte bezüglich Mehrlingsgeburten und Schwangerschaftsverlauf konnten nicht immer eindeutig erhoben werden. Die Nachsorge wurde nicht vom Zentrum bzw. dem Bielefelder Klinikum durchgeführt, sondern von niedergelassenen Gynäkologen. Die Frauen teilten dem Zentrum häufig nur das Bestehen einer Schwangerschaft mit. Die Frage nach Mehrlingen oder dem Verlauf der Schwangerschaft blieb in vielen Fällen offen. Die in dieser Arbeit berechneten Schwangerschaftsraten beziehen sich somit auf klinische Schwangerschaften, deren Bestehen durch hCG-Werte und Ultraschallkontrollen bewiesen wurde. Nur die relevanten Ergebnisse werden im Rahmen dieser Arbeit betrachtet. Alle Werte sind in der Urliste in Kapitel 8.1 aufgeführt.

### 3.2 Patientinnen

Die erhobenen Daten stammen von Patientinnen, die im Zeitraum von August 1999 bis Mai 2000 am Bielefelder Institut für Fortpflanzungsmedizin eine IVF- oder ICSI-Therapie im Rahmen einer Fertilitätsbehandlung durchführen ließen. Insgesamt wurden 740 IVF- bzw. ICSI-Zyklen von 540 Patientinnen ausgewertet. Haben sich Patientinnen im genannten Zeitraum mehreren Behandlungszyklen unterzogen, so geht davon jeder einzeln in die Statistik ein. Bei einzelnen Patientinnen sind dies bis zu vier Versuche. Das durchschnittliche Alter der in diesem Zeitraum behandelten Patientinnen betrug 34,3 Jahre.

### 3.3 Ovarielle Stimulation

Die Patientinnen wurden im Regelfall nach dem Long-Protokoll stimuliert. Hierbei wurde zur Suppression der Hypophysenhormone das GnRH-Analogon Enantone Gyn. als Depotpräparat verabreicht. 14 Tage nach dem Beginn der Downregulation wurde mit Gonal F 75 die Stimulation begonnen. In der Regel wurden 150 bis 225 IE gegeben. Die Patientinnen kamen hierzu entweder ins Zentrum, ließen sich von ihrem niedergelassenen Gynäkologen spritzen oder übernahmen es nach kurzer Einweisung selbst.

Mit regelmäßigen Ultraschallkontrollen wurde das Follikelwachstum beobachtet. Bei einer durchschnittlichen Follikelgröße von 18-20 mm wurde die Ovulation mit einer einmaligen Gabe von hCG ausgelöst.

Waren bei Patientinnen Schwierigkeiten bei vorhergehenden Stimulationsversuchen aufgetreten oder war mit einem schlechten Ansprechen auf das Long-Protokoll zu rechnen, wurde alternativ mit dem Short-Protokoll stimuliert. Hierbei wurde die Downregulation mit Decapeptyl 0,5 begonnen, über 4 Tage beibehalten und dann mit Decapeptyl 0,1 über den gesamten Behandlungszeitraum fortgesetzt. Die Stimulation und Ovulationsinduktion erfolgte nach obigem Schema.

### 3.4 Punktion

Die Follikel wurden 36 Stunden nach der Ovulationsinduktion transvaginal punktiert. Verwendet wurde dabei die Punktionsnadel Model „Bielefeld“ der Firma Reproline medical GmbH, Rheinbach (Abbildung 3.1). Die Nadel ist speziell für die vaginosonographisch geleitete transvaginale Follikelpunktion konzipiert. Die Punktionskanüle ist 32 Zentimeter lang und am distalen Ende auf zwei Zentimeter echogen. Die Leitung besteht aus Polyethylen und wird

mit einer einfach zu handhabenden Luer-Lock-Konnektion an das Auffangröhrchen gesteckt. Das System ist EO-sterilisiert und auf Embryotoxizität geprüft.

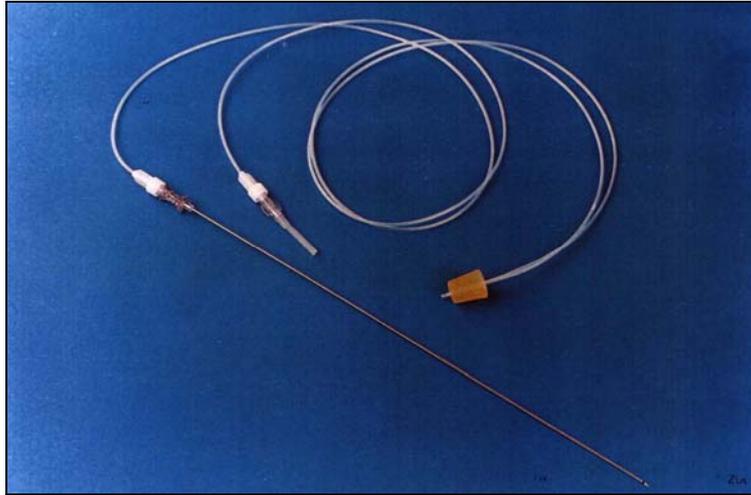


Abbildung 3.1: Follikelpunktionsnadel Modell Bielefeld [REPROLINE]

Während der Punktion war immer ein Narkosearzt anwesend. Die Patientinnen bekamen zur Schmerzlinderung bzw. zum Erreichen der Schmerzfreiheit Opiate (Rapifen, Firma Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland oder Ultiva, Firma Glaxowellcome, Schönbühl, Schweiz).

Eine Sedierung, durchgeführt mit Benzodiazepinen, war nur in geringem Umfang nötig, da die Rahmenbedingungen der Punktion so freundlich wie möglich gehalten werden. Die Erfahrung hat gezeigt, dass das Quantum an Medikamenten seit Einführung der folgenden Maßnahmen erheblich zurückgegangen ist:

Die Frauen kommen stehend, in normaler Alltagskleidung in den Punktionsraum, der so wenig Ähnlichkeit mit einem Operationssaal hat wie möglich. Der Anästhesist ist im ständigen Gespräch mit der Patientin und versucht sie abzulenken. Über dem gynäkologischen Stuhl, im Blickfeld der

Frauen, befindet sich ein Bild (Fruchtbarkeitstanz von Keith Haring). Die Frauen müssen also nicht an die nackte Decke starren. Selbstverständlich kann der Partner anwesend sein.

Die gewonnenen Oozyten werden sofort von den Biologen übernommen und ihre Anzahl dokumentiert. Das Ergebnis wird den Paaren noch im Punktionsraum mitgeteilt.

Die Patientinnen liegen nach der Punktion in einem Ruheraum und erholen sich von dem Eingriff. Sie dürfen sofort essen und trinken. Normalerweise findet die Samenspende des Mannes während dieser Ruhezeit der Frauen statt.

### 3.5 Spermienaufbereitung und Befruchtung

Als Kulturmedium zur Spermienaufbereitung wurde Sil-Select-Plus Lower Layer der Firma FertilPro N.V. Beernem, Belgien verwendet.

Bei Patientenpaaren, die eine IVF durchführen ließen, erfolgte die Ejakulataufbereitung mittels Dichtegradienten-Zentrifugation (45%ige und 90%ige Percoll-Lösung).

Zur Insemination der Eizelle wurden durchschnittlich 1,5 Mio. Spermien pro ml Medium verwendet.

Für die ICSI wurde das Verfahren des Swim-up zur Spermien Selektion angewandt. Hierbei wird das Ejakulat verdünnt und für zehn Minuten zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen. Anschließend wird das Pellet mit Medium überschichtet. Nach 30-minütiger Inkubationszeit wird der Überstand sorgfältig abgenommen und beurteilt.

Vor der Spermatozoeninjektion werden die, die Oozyte umgebenden Cumuluszellen entfernt. Die Oozyte wird dann durch eine Pipette gehalten,

die Spermien in 10% PVP-Lösung immobilisiert. Ein einzelnes Spermium wird separiert, in eine Pipette aufgezogen und in die Oozyte injiziert.

Am Morgen des Folgetages wurden die Oozyten auf Befruchtungszeichen überprüft. Die Embryonen für den geplanten Transfer wurden in diesem Stadium ausgewählt. Falls von dem Patientenpaar gewünscht, konnten die restlichen kryokonserviert werden, oder sie wurden gemäß dem Embryonenschutzgesetz verworfen.

### 3.6 Kultur

Um die Oozyten und Embryonen möglichst wenigen unterschiedlichen Reizen auszusetzen, wird für Kultur und Transfer nur ein Medium verwendet: Universal IVF Medium der Firma MediCult.

Dies wird bezogen von Stefan Gück, Zell-Kultur-Bedarf, Berlin.

Es besteht aus Earle´s Balanced Salt Solution ergänzt mit Natriumpyruvat, Synthetic Serum Replacement, Natriumbicarbonat, Humanserumalbumin, Penizillin (50.000 IE/Liter), Streptomycin (50 mg/Liter) und Phenolrot. Phenolrot ermöglicht dem Biologen eine Kontrolle des pH-Wertes. Rot steht für den gewünschten Bereich ( $\text{pH } 7,3 \pm 0,1$ ). Verfärbungen ins Gelbliche oder Violette weisen auf pH-Schwankungen hin [GÜCK, 2000].

Das Universal-IVF-Medium wurde speziell für die Anforderungen der IVF entwickelt. Als Nährstoffquellen dienen Glukose, welche die Leistungsfähigkeit der Spermien fördert, und Natriumpyruvat für die frühen Embryonen.

### 3.7 Assisted hatching

Das assisted hatching wurde mit einem Infrarot 1,48 $\mu$ m Dioden-Laser durchgeführt. Die verwendete Apparatur, wie in Abbildung 3.2 dargestellt, wurde ursprünglich von der École Polytechnique Federale de Lausanne entwickelt [RINK ET AL., 1994] und wird jetzt kommerziell über die Firma MTM Medical Technologies Montreux, Clarens, Montreux, Schweiz als Fertilase® System vertrieben.



Abbildung 3.2: Fertilase® Workstation [MTM SWITZERLAND]

Das assisted hatching fand jeweils am Morgen des geplanten Transfers statt. Es wurden dabei so viele Laserimpulse auf den Embryo abgegeben, dass eine gut sichtbare Einkerbung der ZP entstanden war. Abbildung 3.3 zeigt einen Embryo vor und nach assisted hatching. Die durch den Laser entstandene Einkerbung in der Zona pellucida ist im rechten Bild durch den Pfeil gekennzeichnet.

Je nach Beschaffenheit der ZP war die Zahl der benötigten Impulse sehr unterschiedlich. Manche Embryonen wiesen schon nach zwei Impulsen eine befriedigende Veränderung auf, andere brauchten ein Vielfaches davon.



Abbildung 3.3: Embryo vor und nach Lasermanipulation [BIF]

### 3.8 Transfer

Am zweiten Tag nach der Punktion wurden die Embryonen transferiert. Die Patientinnen hatten die Auswahl zwischen dem herkömmlichen ET und dem laparoskopisch durchgeführten TET.

Die Anzahl der transferierten Embryonen richtete sich nach dem Wunsch der Patientin bzw. nach ihrer Verfügbarkeit. Die Paare waren über das Mehrlingsrisiko aufgeklärt. Wie vom Gesetzgeber verlangt, wurden maximal drei Embryonen transferiert.

Beim ET wurden die Embryonen mittels Katheter in das Cavum uteri gespritzt. Ein anwesender Biologe kontrollierte anschließend den Katheter unter dem Mikroskop, um das Verbleiben von Embryonen im Katheter auszuschließen. Die Frauen verließen sofort nach dem Transfer das Klinikum. Für den TET wurden die Frauen morgens aufgenommen. Am Vormittag fand unter Vollnarkose die Laparoskopie statt. Normalerweise konnten die Frauen die Klinik schon am späten Nachmittag verlassen. Auf Wunsch konnten sie länger verbleiben. Seit die Krankenkassen den tubaren Transfer nicht mehr übernehmen, haben sich die Liegezeiten allerdings stark verkürzt.

Die mittlere Qualität der transferierten Embryonen in der AH-Gruppe entsprach 2,23. Zur Qualitätsbeschreibung wurden vier Klassen eingeführt. Klasse 1 steht für sehr gut - der Embryo ist kaum sichtbar fragmentiert. Embryonen der Klasse 4 sind sehr stark fragmentiert und ihnen wird nur eine schlechte Prognose für die Nidation und Entwicklung zugesprochen. Die Klassifizierung wird von Biologen durchgeführt.

### 3.9 Schwangerschaftskontrollen

14 Tage nach dem Embryotransfer wurde eine Kontrolle des hCG-Serumspiegels vorgenommen. Bei Werten unter 5 Units/ml ist nicht von einer Schwangerschaft auszugehen. Die Frauen haben sich verpflichtet, dem Zentrum den Ausgang des Behandlungszykluses mitzuteilen.

Werte zwischen 5 und 10 Units/ml werden je nach Ermessen des Gynäkologen nach einigen Tagen nochmals bestimmt, um eine extrauterine Gravidität (EUG) auszuschließen. Gleichzeitiges Bestimmen des Progesteronwertes kann zusätzliche Schlüsse erleichtern.

Ab einem hCG von 10 Units/ml kann von einer Schwangerschaft ausgegangen werden. Hier wird aber nach drei Tagen eine weitere Kontrolle abgenommen, deren Wert dann über dem des vorherigen liegen sollte.

### 3.10 Statistische Analyse

Diese Arbeit ist mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung erstellt. Angaben zu Mittelwerten, Standardabweichungen und tabellarische Darstellungen von Ergebnissen sind mit Hilfe von SPSS 7.5 Student Version, Adobe Photoshop Version 5.0 sowie Microsoft Excel 97 angefertigt.

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Schwangerschaftsraten von AH-Patientinnen mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Dies soll in Abhängigkeit vom Alter der Patientin, der Therapieart und der Transferart geschehen. Hierzu ist es notwendig, die 740 eingehenden Behandlungszyklen in Gruppen zu unterteilen. Um der mit steigendem Alter sinkenden Therapieerfolgswahrscheinlichkeit Rechnung zu tragen, wurden drei Altersgruppen gebildet.

- Altersgruppe 1: bis einschließlich 32 Jahre  
     267 Frauen, mittleres Alter: 29,48 Jahre;  
     Standartabweichung: 2,34  
     Die jüngste Patientin dieser Gruppe war 21 Jahre alt.
- Altersgruppe 2: 33 – 36 Jahre  
     232 Frauen, mittleres Alter: 34,55 Jahre;  
     Standartabweichung: 1,12
- Altersgruppe 3: ab einschließlich 37 Jahre  
     241 Frauen, mittleres Alter: 39,39 Jahre;  
     Standartabweichung: 2,31  
     Die älteste Patientin dieser Gruppe war 47 Jahre alt.

Eine weitere Unterteilung nach Therapie- und Transferart ergibt in jeder Altersgruppe nochmals vier Untergruppen. Insgesamt entstehen so 12 Gruppen,

z.B. Altersgruppe 1:

Patientinnen mit IVF-Therapie und ET	(135 Patientinnen)
Patientinnen mit IVF-Therapie und TET	(13 Patientinnen)
Patientinnen mit ICSI-Therapie und ET	(23 Patientinnen)
Patientinnen mit ICSI-Therapie und TET	(96 Patientinnen)

Bei einem Teil der Patientinnen dieser Gruppen wurde assisted hatching durchgeführt (AH-Gruppe), die verbleibenden Patientinnen zählen zur Kontrollgruppe. Da es den Frauen selbst überlassen wurde, ob sie AH durchführen ließen, ergeben sich keine randomisierten, gleich großen Gruppen.

z.B. Altersgruppe 1/IVF/ET:

AH:	46 Patientinnen
Kontrollgruppe:	89 Patientinnen

Die Anzahl der Frauen dieser letztgenannten Unterscheidung, die nach der Therapie schwanger geworden sind, sind ausschlaggebend für die Schwangerschaftsrate der speziellen Therapie-Transferkombination IVF/ET

Im Beispiel sind dies:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	34 (74%)	12 (26%)	46
Kontrolle	63 (71%)	26 (29%)	89

Abbildung 3.4: SSR der Altersgruppe 1/IVF/ET

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass 26 % aller Frauen in der AH-Gruppe schwanger geworden sind, bei der Kontrollgruppe waren es 29%.

Inwieweit die Differenz von drei Prozentpunkten tatsächlich statistisch signifikant ist, muss mit Hilfe von statistischen Tests errechnet werden, da in den Gruppen unterschiedliche Fallzahlen vorliegen. Hier wurde diese Berechnung mit dem Fischer Test durchgeführt. Dieser spezielle Test wurde nach ausführlicher Beratung im Institut für medizinische

Informationsverarbeitung Tübingen, ausgewählt. Er ist auf die kleinen Fallzahlen, die sich durch die Gruppenaufteilung ergeben, ausgelegt. Der Fischer Test ermittelt das  $p$ , die Probability. Bei einem  $p$  kleiner 0,05 kann davon ausgegangen werden, dass zwischen den Schwangerschaftsraten der verglichenen Gruppen (in diesem Fall AH-Gruppe und Kontrollgruppe) eine signifikante Differenz besteht. Ist  $p$  größer als 0,05 besteht kein statistisch auffälliger Unterschied. Ist  $p=1$  sind die verglichenen Werte der Gruppen als identisch zu werten.

Das durch den Test errechnete  $p$  im Beispiel (Altersgruppe 1/IVF/ET) beträgt 0,840. Es ist also ein Vielfaches größer als 0,05. Daraus folgt, dass zwischen der AH-Gruppe und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied der Schwangerschaftsraten besteht.

Im Idealfall sollten die Gruppen für eine vergleichende Auswertung identisch sein. Bei einer prospektiven Studie können die eingehenden Individuen entsprechend ausgewählt werden. Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Auswertung handelt, muss ermittelt werden, inwieweit sich die oben beschriebenen Gruppen in Faktoren unterscheiden, welche die Schwangerschaftsrate beeinflussen.

Zu diesen Faktoren zählen:

- Alter der Patientin (Diesem Punkt ist durch die gebildeten Altersgruppen Rechnung getragen.)
- Anzahl der bisher durchgeführten IVF-Versuche
- Anzahl der transferierten Embryonen
- Stimulationsprotokoll

### 3.10.1 Anzahl der IVF-Versuche

Die Anzahl der bisher durchgeführten IVF-Versuche zu vergleichen ist nicht ohne Schwierigkeiten möglich. Bei einigen Frauen wurden bis zu 10 IVF Versuche durchgeführt. Bei 12 Gruppen entsteht so eine Tafel mit 120 Feldern, in denen teilweise nur sehr wenige Patientinnen vertreten sind. Kein statistischer Test ist in der Lage, mit diesen Werten zu rechnen.

Wiederum auf Empfehlung des Tübinger Instituts für medizinische Informationsverarbeitung wurde der Median errechnet. Der Median ist ein Lage- bzw. Lokalisationsmaß. Er ist kein statistisches Testverfahren. Daher muss die Interpretation der Werte noch vorgenommen werden. Hierfür wurde das Konfidenzintervall für den Median berechnet. Das Konfidenzintervall stellt den Bereich von Werten dar, in dem der Erwartungswert  $\mu$  mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit liegt.

Überlappen sich die Konfidenzintervalle von AH-Gruppe und Kontrollgruppe, so besteht kein nennenswerter Unterschied bezüglich des verglichenen Parameters. Die Berechnung des Konfidenzintervalls des arithmetischen Mittels ist eine häufig angewendete Methode. Das Konfidenzintervall des Medians wird allerdings selten verwendet. Es ist nicht Bestandteil der gängigen Computerprogramme und berechnet sich wie folgt:

- Es wird eine Rangliste der Stichproben  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$  erstellt.  
n stellt die Anzahl der Werte innerhalb der Rangliste dar.
- $n_u$  ist der Ranglistenplatz, dessen zugehöriger Wert die untere Intervallgrenze darstellt.

$$n_u = \frac{n - u_{1-\alpha/2} \sqrt{n} - 1}{2} \quad (\text{Gleichung 1})$$

- $n_o$  ist der Ranglistenplatz, dessen Wert die obere Intervallgrenze darstellt.

$$n_o = n - n_u + 1 \quad (\text{Gleichung 2})$$

- $n_{1-\alpha/2}$  ist in diesem Fall 1,96. Der Wert bezieht sich auf das gewünschte Intervall (hier 95% bzw.  $\alpha=0,05$ ) und wird aus einer Tabelle abgelesen [WERNER 1984].

Berechnungsbeispiel für Altersgruppe 1/IVF/ET/AH:

Insgesamt fallen 46 Behandlungen in diese Gruppe.

Es ergibt sich folgende Rangliste:

Ranglistenplatz	Anzahl der IVF Versuche
1 bis 13	1
14 bis 25	2
26 bis 39	3
40 bis 44	4
45 und 46	5

Eingesetzt in Gleichung 1 ergibt sich:

$$n_u = \frac{46 - 1,96 \cdot \sqrt{46} - 1}{2}$$

$$n_u = 15,85$$

Gemäß der konservativen Vorgehensweise wird abgerundet auf 15.

Aus der obigen Tabelle ergibt sich, dass bei Ranglistenplatz 15 die untere Intervallgrenze bei 2 IVF-Versuchen liegt.

Nach Gleichung 2 wird die obere Intervallgrenze berechnet:

$$n_o = 46 - 15 + 1 = 32$$

Die obere Intervallgrenze ist 3 IVF-Versuche. Das heißt, das Konfidenzintervall liegt in diesem Fall zwischen 2 und 3.

Entsprechend wird das Intervall für die Kontrollgruppe bestimmt.

Hier errechnet sich ein Intervall von 1 bis 2.

Da keine Überlappung der Intervalle besteht, muss davon ausgegangen werden, dass in Bezug auf die Anzahl der bisherigen IVF-Versuche zwischen AH-Gruppe und Kontrollgruppe eine Diskrepanz besteht.

Eine weitere Möglichkeit die Gruppen zu vergleichen besteht im Errechnen der 25. und 75. Perzentile. Nach diesem statistischen Ansatz kann von gleicher Gruppenzusammensetzung ausgegangen werden, wenn sich Überlappungen zwischen diesen Interquartilbereichen ergeben. Bei den vorliegenden Zahlen ergeben sich nach diesem Ansatz für alle Gruppen Überlappungen. Die Wahl des Tests ist Ermessenssache. Hier wurde zu Gunsten des ersten Verfahrens entschieden, da es die Datenlage eindeutiger beschreibt.

### 3.10.2 Anzahl der transferierten Embryonen

Die Anzahl der transferierten Embryonen zwischen Analyse- und Kontrollgruppe zu vergleichen, gelingt ebenfalls nicht ohne Schwierigkeiten. Der einzige statistische Test, der auf die vorliegenden, kleinen Fallzahlen ausgelegt ist, ist nur in der Lage Vierfeldertafeln auszuwerten. Durch die Möglichkeit, insgesamt drei Embryonen zu transferieren, entstehen Sechsfeldertafeln. Da der Vergleich nicht in einem Schritt durchführbar ist, wurde jeweils verglichen, ob ein statistisch relevanter Unterschied besteht zwischen dem Transfer von:

- drei Embryonen vs. zwei Embryonen,
- zwei Embryonen vs. einem Embryo und
- drei Embryonen vs. einem Embryo

Hierbei entstehen jeweils Vierfeldertafeln und eine statistische Auswertung mit Hilfe des Fischer Tests ist möglich.

### 3.10.3 Stimulationsprotokolle

Die Überprüfung der Häufigkeit der Verwendung der zwei verschiedenen Stimulationsprotokolle long bzw. short konnte mit Hilfe des Fischer-Tests durchgeführt werden. Von keinem statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Stimulation kann bei einem  $p$  größer 0,05 ausgegangen werden.

## 4 Ergebnisse

740 Behandlungszyklen werden in dieser Arbeit ausgewertet. Insgesamt waren dabei 162 Zyklen erfolgreich und resultierten in Schwangerschaften. Dies entspricht einem Prozentsatz von 22. Bei den verbleibenden 578 Zyklen (78%) wurde der Zyklus ohne das Erreichen einer Schwangerschaft abgeschlossen.

### 4.1 Übersicht

Die folgenden Zahlen dienen der Übersicht. Es werden Angaben zur Altersverteilung und zu den Häufigkeiten der verschiedenen Behandlungen des untersuchten Kollektivs gemacht.

Das Alter der 540 in diese Studie eingehenden Patientinnen betrug durchschnittlich 34,3 Jahre. Die jüngste Patientin war 21 Jahre alt, die älteste 47 Jahre. Aus der Abbildung 4.1 ist eine Verteilung ähnlich der Gaußschen Normalverteilung ersichtlich. Die Verteilung ist nicht klassisch eingipflig, beschreibt aber dennoch die natürliche Variabilität. Die Werte zeigen die Streuung um den Mittelwert (bzw. den Peak). Nach rechts und links nähert sich die Kurve asymptotisch der x-Achse.

Die Anzahl der erreichten Schwangerschaften nimmt mit zunehmendem Alter der Patientinnen ab. Abbildung 4.2 verdeutlicht diese Tendenz. In der Altersgruppe 1 betrug die Schwangerschaftsrate 27,7% (von 267 Frauen wurden 74 schwanger, 193 verblieben nicht schwanger). In Altersgruppe 2 wurden 22,8% schwanger (von 232 Frauen wurden 53 schwanger, 179

verblieben nicht schwanger). In der letzten Altersgruppe wurden nur 14,5% schwanger (von 241 Frauen wurden 35 schwanger, 206 verblieben nicht schwanger).

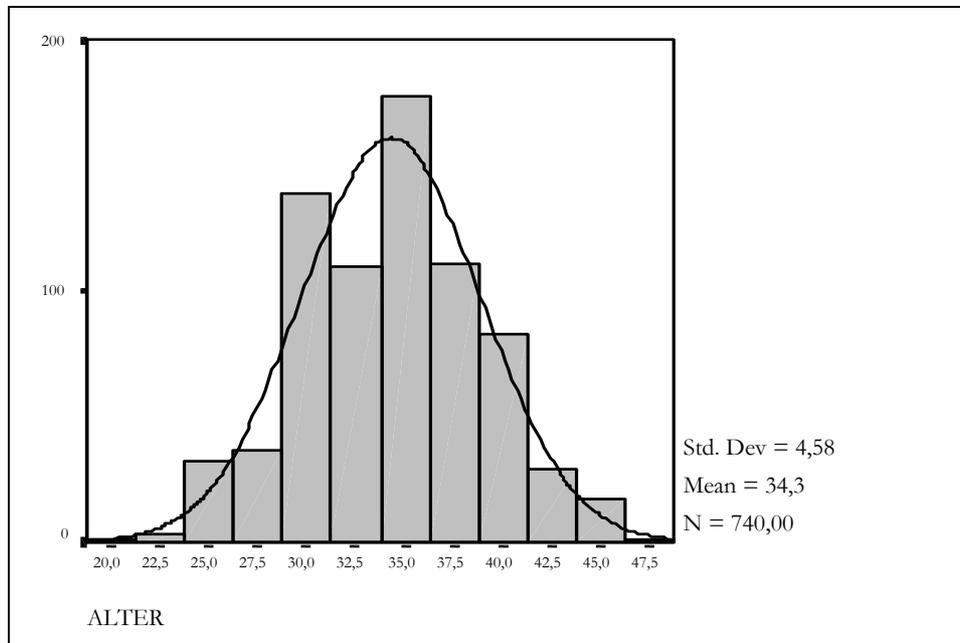


Abbildung 4.1: Altersverteilung der Patientinnen

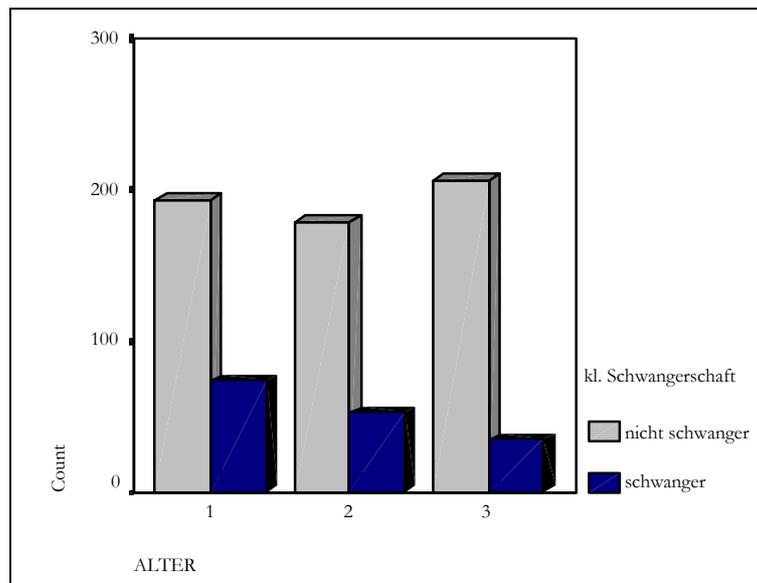


Abbildung 4.2: Schwangerschaften pro Altersgruppe

#### 4.1.1 Therapieverfahren

Die Schwangerschaftsraten nach Therapieverfahren getrennt betrachtet, wie in Abbildung 4.3 dargestellt, betragen bei der IVF 22,7% und bei der ICSI 20,6%.

Hierbei wurden bei der IVF von 449 Frauen 102 schwanger, 347 verblieben nicht schwanger. Bei der ICSI wurden von 291 Frauen 60 schwanger, 231 waren nach Abschluß des Behandlungszyklus nicht schwanger.

Der Unterschied ist nicht signifikant,  $p$  beträgt 0,52.

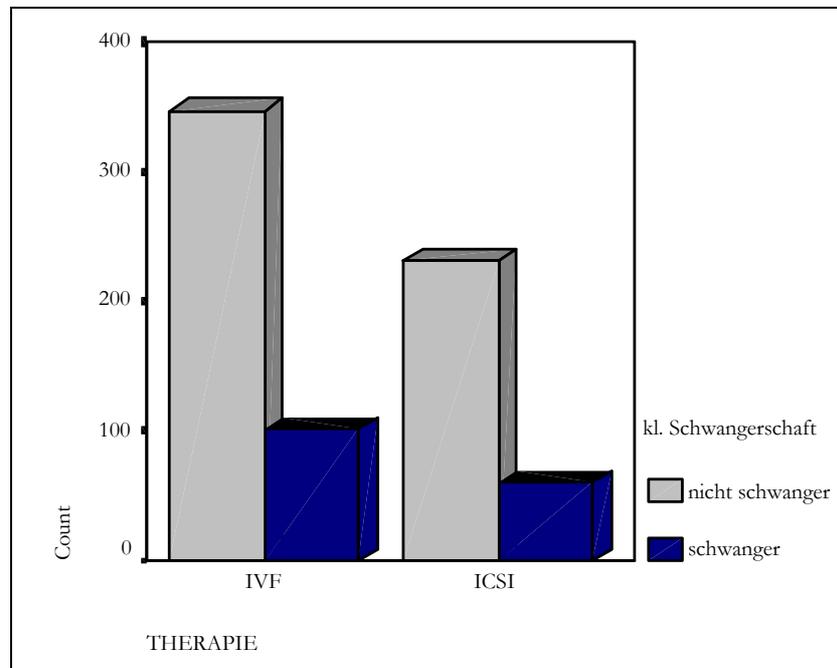


Abbildung 4.3: SSR bei IVF und ICSI

#### 4.1.2 Transferverfahren

Betrachtet man die Schwangerschaftsraten nach Transferverfahren getrennt, so ergibt sich beim herkömmlichen Transfer eine Schwangerschaftsrate von 22,3%. Hierbei wurden von 611 Frauen 136 schwanger. Bei dem tubaren Embryotransfer (129 Behandlungen) wurden 26 schwanger, bei 103 Patientinnen blieb die Behandlung erfolglos. Dies entspricht 20,2%. Die Daten sind in Graphik 4.4 dargestellt. Eine Signifikanz konnte nicht festgestellt werden,  $p$  beträgt 0,64.

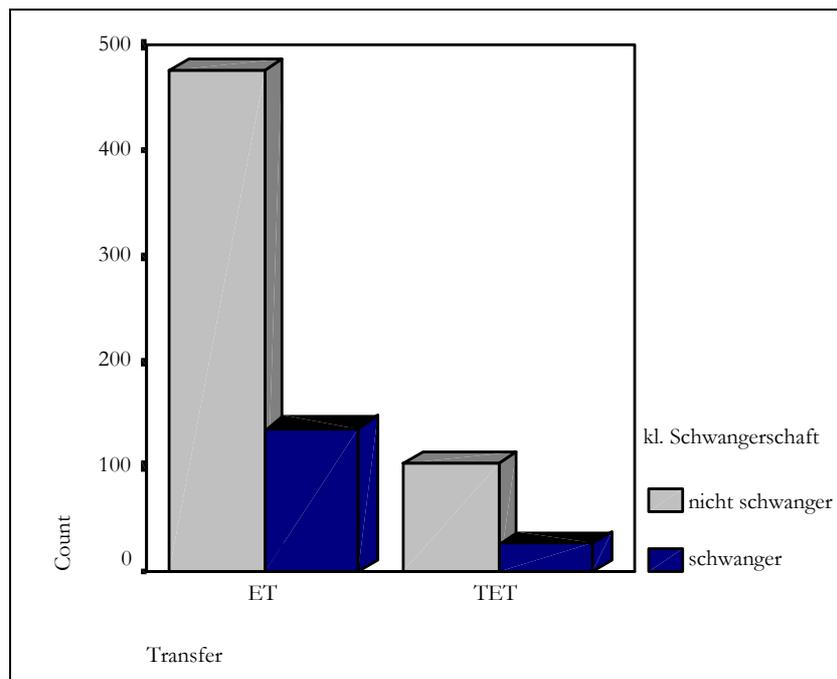


Abbildung 4.4: SSR bei ET und TET

### 4.1.3 Assisted hatching

Assisted hatching wurde bei 363 Zyklen durchgeführt. Dies entspricht 49,1% des Kollektivs.

71 Frauen wurden mit assisted hatching schwanger, 292 verblieben nicht schwanger. Ohne Anwendung dieser Technik waren nach Ende des Behandlungszyklus von 377 Patientinnen 91 schwanger, 286 blieben nicht schwanger (siehe Graphik 4.5). Hieraus lässt sich ableiten, dass die Schwangerschaftsrate der Frauen, die sich gegen das assisted hatching entschieden haben, mit 24,1% über der, der anderen Gruppe liegt (19,6%). Der p-Wert liegt bei 0,155. Die Schwangerschaftsraten weisen demzufolge keine statistische Signifikanz auf.

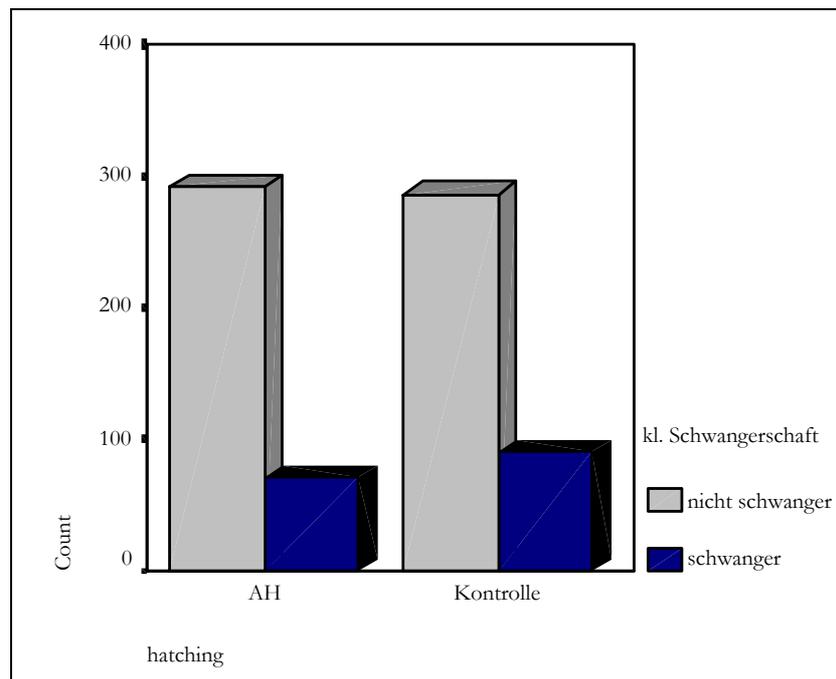


Abbildung 4.5: Schwangerschaften in Abhängigkeit von AH

Die Schwangerschaftsraten der drei Altersgruppen in Abhängigkeit von AH sind aus Abbildung 4.6 zu entnehmen. In der Altersgruppe 1 wurden in der AH-Gruppe von 96 Patientinnen 24 schwanger (25%), in der Kontrollgruppe 50 von 171 (29,2%).

In Altersgruppe 2 wurden in der AH-Gruppe 26 Frauen schwanger, 85 blieben nicht schwanger (23,4%). In der Kontrollgruppe wurden 27 schwanger, 94 verblieben nicht schwanger. (22,3%).

In Altersgruppe 3 wurden von 156 Frauen 21 schwanger (13,5%), in der Kontrollgruppe von 85 Frauen 14 (16,5%). Es besteht jeweils kein signifikanter Unterschied.

Altersgruppe		schwanger	nicht schwanger
1	AH	24 (25%)	72 (75%)
	Kontrolle	50 (29,2%)	121 (70,8%)
2	AH	26 (23,4%)	85 (76,6%)
	Kontrolle	27 (22,3%)	94 (77,7%)
3	AH	21 (13,5%)	135 (86,5%)
	Kontrolle	14 (16,5%)	71 (83,5%)

Abbildung 4.6: SSR pro Altersgruppe AH/Kontrolle

## 4.2 Schwangerschaftsraten

Im Folgenden sind die erhobenen Daten tabellarisch aufgeführt. Eine kurze Beschreibung der statistischen Aussagekraft anhand des Fischer-Tests ist beigelegt. Die Gruppen sind chronologisch nach Alter aufgeführt.

### 4.2.1 Altersgruppe 1 (bis einschließlich 32 Jahre)

Altersgruppe 1/IVF/ET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	34 (74%)	12 (26%)	46
Kontrolle	63 (71%)	26 (29%)	89

Statistische Aussage P = 0,840 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.7: SSR der Altersgruppe 1/IVF/ET

Altersgruppe 1/IVF/TET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	2 (67%)	1 (33%)	3
Kontrolle	7 (70%)	3 (30%)	10

Statistische Aussage P = 1,000 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.8: SSR der Altersgruppe 1/IVF/TET

Bei der Altersgruppe der Frauen bis einschließlich 32 Jahre führt die IVF-Behandlung zu Schwangerschaftsraten zwischen 33% und 26% (158 Frauen). Bei der Durchführung des uterinen Embryotransfers ergibt sich zwischen der AH-Gruppe (46 Frauen) und der Kontrollgruppe (89 Frauen) ein Unterschied der Schwangerschaftsraten um drei Prozentpunkte. Ein statistisch

signifikanter Unterschied der Zahlen kann allerdings nicht beobachtet werden. Die Zahlen bei dem tubaren Embryotransfer unterscheiden sich ebenfalls um drei Prozentpunkte, diesmal wurden allerdings in der assisted hatching Gruppe (3 Frauen) mehr Schwangerschaften erreicht als in der Kontrollgruppe (10 Frauen) (33% vs. 30% in der Kontrollgruppe). Eine statistische Signifikanz besteht nicht.

#### Altersgruppe 1/ICSI/ET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	31 (76%)	10 (24%)	41
Kontrolle	37 (67%)	18 (33%)	55

Statistische Aussage P = 0,497 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.9: SSR der Altersgruppe 1/ICSI/ET

#### Altersgruppe 1/ICSI/TET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	5 (83%)	1 (17%)	6
Kontrolle	14 (82%)	3 (18%)	17

Statistische Aussage P = 1,000 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.10: SSR der Altersgruppe 1/ICSI/TET

119 Patientinnen der Altersgruppe 1 ließen eine ICSI durchführen. Die Mehrzahl davon entschied sich für den herkömmlichen Embryotransfer (96 Frauen). Hierbei konnte in der AH-Gruppe eine Schwangerschaftsrate von 24% und in der Kontrollgruppe eine Rate von 33% erreicht werden. Der Unterschied von neun Prozentpunkten zeigt keine statistische Signifikanz. Die

Schwangerschaftsrate der Patientinnen, die einen tubaren Embryotransfer durchführen ließen (23 Frauen), lag bei der Kontrollgruppe ebenfalls höher als bei der AH-Gruppe. Die Differenz um einen Prozentpunkt (18% vs. 17%) ist nicht signifikant.

#### 4.2.2 Altersgruppe 2 (33 bis 36 Jahre)

Altersgruppe 2/IVF/ET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	38 (73%)	14 (27%)	52
Kontrolle	58 (77%)	17 (23%)	75

Statistische Aussage P = 0,675 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.11: SSR der Altersgruppe 2/IVF/ET

Altersgruppe 2/IVF/TET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	6 (86%)	1 (14%)	7
Kontrolle	3 (75%)	1 (25%)	4

Statistische Aussage P = 1,000 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.12: SSR der Altersgruppe 2/IVF/TET

In der Altersgruppe 2 (33-36 Jahre) entschieden sich 138 Patientinnen für die IVF. Die 127 Frauen, die einen ET durchführen ließen, teilen sich in die AH-Gruppe (52 Patientinnen, 27% wurden schwanger) und die Kontrollgruppe (75 Patientinnen, 23% wurden schwanger) auf. Die Differenz ist nicht statistisch signifikant. Nur 11 Frauen ließen einen TET durchführen. Der Unterschied der Schwangerschaftsraten von 14% (AH-Gruppe) und 25%

(Kontrollgruppe) erweist sich durch die geringen Fallzahlen trotz der Differenz um 11 Prozentpunkte nicht als statistisch signifikant.

Altersgruppe 2/ICSI/ET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	25 (81%)	6 (19%)	31
Kontrolle	19 (76%)	6 (24%)	25

Statistische Aussage P = 0,750 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.13: SSR der Altersgruppe 2/ICSI/ET

Altersgruppe 2/ICSI/TET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	16 (76%)	5 (24%)	21
Kontrolle	14 (82%)	3 (18%)	17

Statistische Aussage P = 0,709 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.14: SSR der Altersgruppe 2/ICSI/TET

94 Patientinnen ließen eine ICSI durchführen. 56 Patientinnen entschieden sich für den ET. Hierbei wurde in der AH-Gruppe eine Schwangerschaftsrate von 19% (6 von 31 Frauen wurden schwanger) und in der Kontrollgruppe von 24% (6 von 25 Frauen wurden schwanger) erreicht. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied. 38 Frauen erhielten einen TET. Hierbei lag die Schwangerschaftsrate der AH-Gruppe mit 24% (5 von 21 Frauen wurden schwanger) höher als die der Kontrollgruppe mit 18% (3 von 17 Frauen wurden schwanger). Es besteht wiederum keine statistisch signifikante Differenz.

### 4.2.3 Altersgruppe 3 (ab einschließlich 37 Jahre)

#### Altersgruppe 3/IVF/ET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	78 (85%)	14 (15%)	92
Kontrolle	47 (82%)	10 (18%)	57

Statistische Aussage P = 0,819 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.15: SSR der Altersgruppe 3/IVF/ET

#### Altersgruppe 3/IVF/TET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	8 (80%)	2 (20%)	10
Kontrolle	3 (75%)	1 (25%)	4

Statistische Aussage P = 1,000 Diff. nicht signifikant

Abbildung 4.16: SSR der Altersgruppe 3/IVF/TET

163 Patientinnen der Altersgruppe 3 erhielten eine IVF-Therapie, 149 davon mit ET, 14 mit TET. In der ET-Gruppe wurden mit assisted hatching 15% schwanger (14 von 92 Frauen) und in der Kontrollgruppe 18% (10 von 57 Frauen). Von den 14 Frauen, die einen TET durchführen ließen, fallen 10 auf die AH-Gruppe, hiervon wurden 2 (20%) schwanger, von den verbleibenden 4 in der Kontrollgruppe wurde eine Frau schwanger. Dies entspricht einem Prozentsatz von 25. In beiden Transfergruppen bestand keine statistische Signifikanz zwischen den Schwangerschaftsraten.

## Altersgruppe 3/ICSI/ET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	31 (91%)	3 (9%)	34
Kontrolle	14 (100%)	0	14

---

Statistische Aussage P = 0,546 Diff. nicht signifikant

---

Abbildung 4.17: SSR der Altersgruppe 3/ICSI/ET

## Altersgruppe 3/ICSI/TET:

	nicht schwanger	schwanger	insgesamt
AH	18 (90%)	2 (10%)	20
Kontrolle	7 (70%)	3 (30%)	10

---

Statistische Aussage P = 0,300 Diff. nicht signifikant

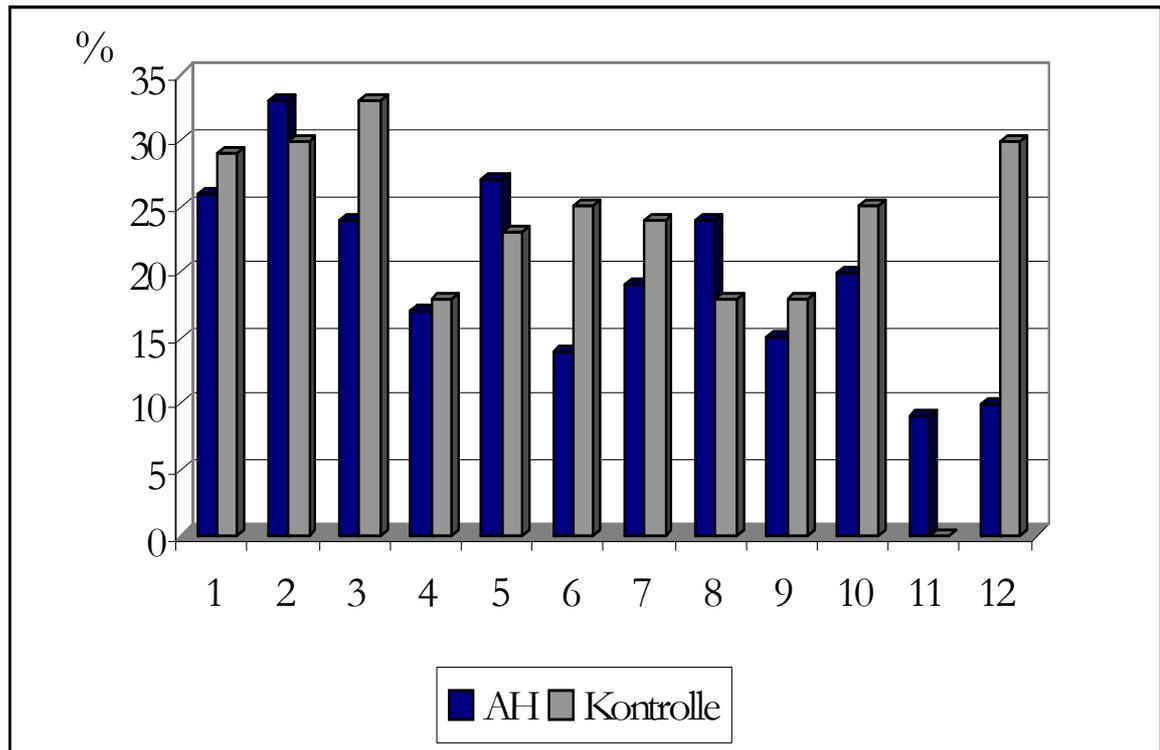
---

Abbildung 4.18: SSR der Altersgruppe 3/ICSI/TET

78 Patientinnen der Altersgruppe 3 erhielten eine ICSI. Davon entschieden sich 48 für den ET. Hiervon wurden 9% (3 der 34 Frauen) mit assisted hatching schwanger, ohne assisted hatching konnten keine Schwangerschaften erreicht werden (14 Frauen). Beim TET wurden in der AH-Gruppe 10% der Patientinnen schwanger (2 von 20 Frauen). In der Kontrollgruppe wurde eine Schwangerschaftsrate von 30% erreicht. (3 von 10 Frauen wurden schwanger.)

Abschließend zeigt untenstehende Abbildung 4.19 graphisch die erreichten Schwangerschaftsraten pro Gruppe.

Die blauen Balken zeigen jeweils die prozentualen Schwangerschaftsraten der assisted hatching Gruppe, die grauen Balken die der Kontrollgruppen.



1 ... Altersgruppe 1/IVF/ET

2 ... Altersgruppe 1/IVF/TET

3 ... Altersgruppe 1/ICSI/ET

4 ... Altersgruppe 1/ICSI/TET

5 ... Altersgruppe 2/IVF/ET

6 ... Altersgruppe 2/IVF/TET

7 ... Altersgruppe 2/ICSI/ET

8 ... Altersgruppe 2/ICSI/TET

9 ... Altersgruppe 3/IVF/ET

10 ... Altersgruppe 3/IVF/TET

11 ... Altersgruppe 3/ICSI/ET

12 ... Altersgruppe 3/ICSI/TET

Abbildung 4.19: Schwangerschaften mit und ohne AH

### 4.3 Anzahl der IVF-Versuche

Die Anzahl der durchgeführten IVF-Versuche variierte zwischen dem ersten und dem zehnten Versuch. Im Durchschnitt wurde der 2,25ste Versuch durchgeführt. Wie aus der folgenden Tabelle 4.20 zu entnehmen, gingen hierbei 289 erste Versuche, 203 zweite Versuche, 131 dritte Versuche, 68 vierte Versuche und 22 fünfte Versuche in die Auswertung ein. Den sechsten bis zehnten Versuch hatten insgesamt nur 28 Frauen, wobei die Fallzahlen mit zunehmender Anzahl der Versuche - mit einer Ausnahme - immer abnehmen. Die Graphik 4.21 verdeutlicht diese Tendenz nochmals.

Anzahl der IVF-Versuche	Fallzahlen
1	289
2	203
3	131
4	68
5	22
6	13
7	7
8	5
9	1
10	2

Abbildung 4.20: Anzahl der IVF-Versuche – in Zahlen

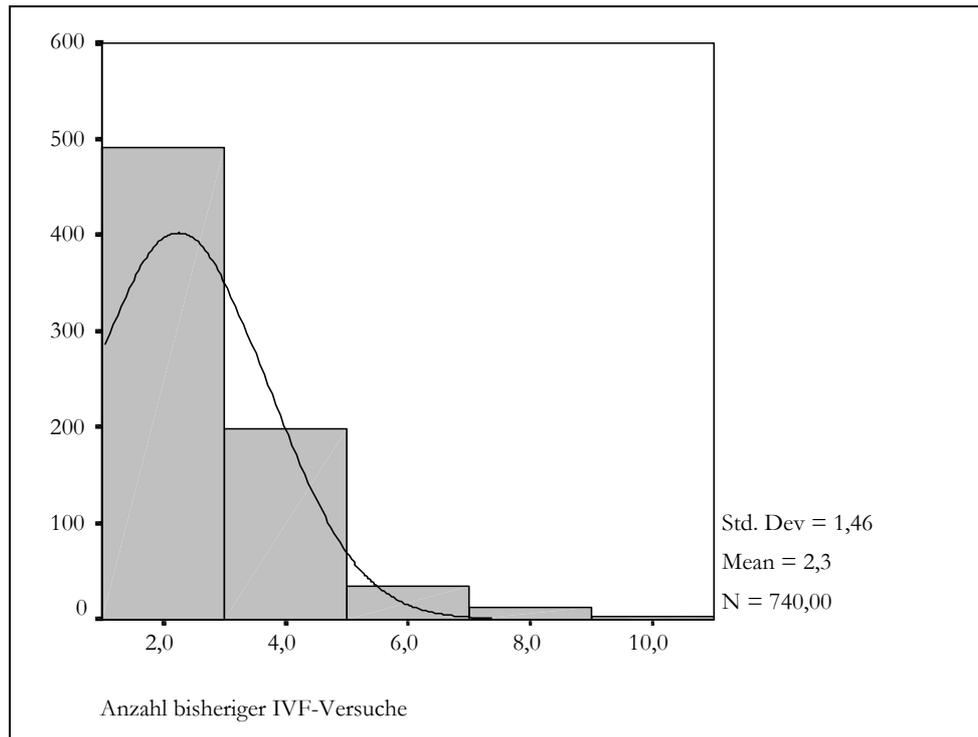


Abbildung 4.21: Anzahl der IVF-Versuche - graphisch

Die durchschnittliche Zahl der durchgeführten Versuche nimmt mit zunehmendem Alter der Patientinnen zu. Frauen der Altersgruppe 1 ließen durchschnittlich den zweiten Versuch durchführen. Bei der Altersgruppe 2 war es durchschnittlich Versuch Nummer 2,3. Die Altersgruppe 3 führte im Mittel Versuch Nummer 2,5 durch.

Nach dem im Kapitel „Patienten und Methoden“ dargestellten Schema wurden der Median und die Konfidenzintervallbereiche ermittelt. Dies dient zur Bestimmung der Gruppenhomogenität. Folgende Tabelle 4.22 zeigt die berechneten Werte für alle Gruppen. Die mit „keine Überlappung“ markierten Gruppen unterscheiden sich in der Anzahl der bisher durchgeführten IVF-Versuche.

Gruppe	Assisted hatching	Median	Konfidenzintervall	
Altersgruppe 1/IVF/ET	AH	2,00	2...3	Keine
	Kontrolle	1,00	1...2	Überlappung
Altersgruppe 1/IVF/TET	AH	3,00	2...3	
	Kontrolle	1,00	1...4	
Altersgruppe 1/ICSI/ET	AH	2,00	1...3	
	Kontrolle	2,00	1...2	
Altersgruppe 1/ICSI/TET	AH	2,50	1...5	
	Kontrolle	2,00	1...4	

Gruppe	Assisted hatching	Median	Konfidenzintervall	
Altersgruppe 2/IVF/ET	AH	2,00	2...3	Keine
	Kontrolle	1,00	1...2	Überlappung
Altersgruppe 2/IVF/TET	AH	3,00	1...4	
	Kontrolle	2,00	1...3	
Altersgruppe 2/ICSI/ET	AH	3,00	2...4	Keine
	Kontrolle	2,00	1...2	Überlappung
Altersgruppe 2/ICSI/TET	AH	3,00	2...3	
	Kontrolle	2,00	1...3	

Gruppe	Assisted hatching	Median	Konfidenzintervall	
Altersgruppe 3/IVF/ET	AH	2,00	2...3	Keine
	Kontrolle	1,00	1...2	Überlappung
Altersgruppe 3/IVF/TET	AH	2,50	1...5	
	Kontrolle	1,00	1...3	
Altersgruppe 3/ICSI/ET	AH	2,00	1...3	
	Kontrolle	2,00	1...3	
Altersgruppe 3/ICSI/TET	AH	3,00	1...4	
	Kontrolle	2,00	1...4	

Abbildung 4.22: Konfidenzintervallbereiche

Wie aus der Tabelle 4.22 ersichtlich, sind in vier Fällen, in den Gruppen A1/IVF/ET, A2/IVF/ET, A2/ICSI/ET und A3/IVF/ET die Anzahlen der IVF-Versuche nicht homogen. In den AH-Gruppen liegen jeweils mehr Versuche vor.

#### 4.4 Anzahl der transferierten Embryonen

Die Anzahl der transferierten Embryonen ist relevant für die Schwangerschaftsrate. Abbildung 4.23 stellt die nach Therapie erreichten Schwangerschaften den nicht erfolgreichen Therapien in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryonen gegenüber. Unabhängig von anderen Faktoren betrachtet, wurden von 67 Frauen, bei welchen nur ein Embryo transferiert wurde, vier schwanger. Dies entspricht einem Prozentsatz von 5,9%. Wurden zwei Embryonen transferiert, betrug die Schwangerschaftsrate 20,8%, bei drei Embryonen sogar 25,4%. Der Unterschied von 4,6 Prozentpunkten zwischen den beiden letzteren Gruppen weist keine statistische Signifikanz auf. Der p-Wert des Fischertests beträgt 0,192. Vergleicht man den Transfer von einem Embryo mit dem von zwei Embryonen liegt der p-Wert bei 0,002. Bei einem vs. drei Embryonen beträgt er 0. In beiden Fällen liegt er unter der 0,05 Marke.

Es läßt sich folgern, dass die Schwangerschaftsraten beim Transfer von zwei oder drei Embryonen nicht statistisch auffällig voneinander abweichen. Der Transfer von nur einem Embryo wirkt sich dagegen negativ auf die Schwangerschaftsrate aus.

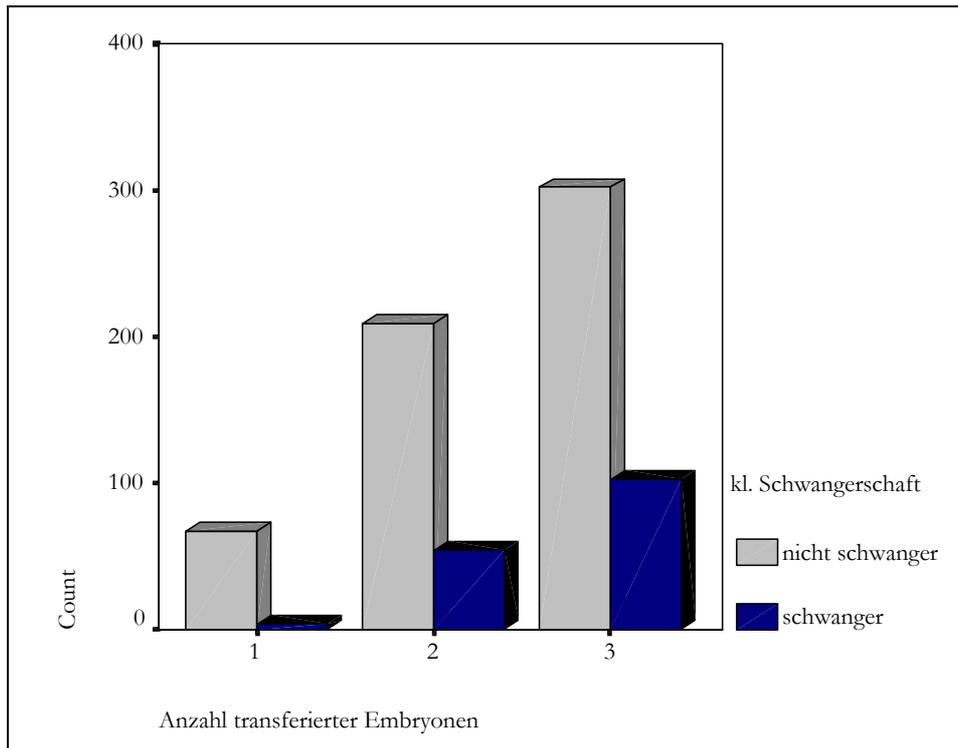


Abbildung 4.23: SSR in Abhängigkeit der Embryonenzahl

Die Anzahl der transferierten Embryonen in den jeweiligen Gruppen kann aus den folgenden Tabellen 4.24 bis 4.26 entnommen werden. Es ist angegeben, wie oft jeweils eine bestimmte Anzahl an Embryonen transferiert wurde.

Wie im Kapitel „Material und Methoden“ beschrieben, wurde der statistische Unterschied zwischen jeweils zwei Gruppen mit Hilfe des Fischer-Tests berechnet. Die p-Werte sind ebenfalls aus den folgenden Tabellen zu entnehmen. Gruppen mit statistisch signifikanten p-Werten sind farblich hervorgehoben.

Anzahl der transferierten Embryonen in Altersgruppe 1:

Gruppe	Assisted hatching	1 Embryo	2 Embryonen	3 Embryonen
Altersgruppe 1/IVF/ET	AH	6	16	24
	Kontrolle	11	38	40
Altersgruppe 1/IVF/TET	AH	1	0	2
	Kontrolle	1	4	5
Altersgruppe 1/ICSI/ET	AH	1	12	28
	Kontrolle	2	24	29
Altersgruppe 1/ICSI/TET	AH	0	1	5
	Kontrolle	1	6	10

Gruppen	p: 1 vs. 2	p: 1 vs. 3	p: 2 vs. 3
Altersgruppe 1/IVF/ET	0,765	1,000	0,437
Altersgruppe 1/IVF/TET	0,333	1,000	0,491
Altersgruppe 1/ICSI/ET	1,000	1,000	0,197
Altersgruppe 1/ICSI/TET	1,000	1,000	0,616

Abbildung 4.24: Transferierte Embryonen/Altersgruppe 1

In allen Gruppen der Altersgruppe 1 besteht kein statistisch auffälliger Unterschied in der Anzahl der transferierten Embryonen. Es kann davon ausgegangen werden, dass in AH-Gruppe und Kontrollgruppe jeweils gleich häufig ein, zwei bzw. drei Embryonen transferiert wurden.

Anzahl der transferierten Embryonen in Altersgruppe 2:

Gruppe	Assisted hatching	1 Embryo	2 Embryonen	3 Embryonen
Altersgruppe 2/IVF/ET	AH	3	24	25
	Kontrolle	7	38	30
Altersgruppe 2/IVF/TET	AH	0	2	5
	Kontrolle	0	0	4
Altersgruppe 2/ICSI/ET	AH	2	5	24
	Kontrolle	1	9	15
Altersgruppe 2/ICSI/TET	AH	0	3	18
	Kontrolle	0	5	12

Gruppen	p: 1 vs. 2	p: 1 vs. 3	p: 2 vs. 3
Altersgruppe 2/IVF/ET	0,733	0,495	0,574
Altersgruppe 2/IVF/TET	- <sup>1</sup>	-	0,491
Altersgruppe 2/ICSI/ET	0,537	1,000	0,124
Altersgruppe 2/ICSI/TET	-	-	0,426

Abbildung 4.25: Transferierte Embryonen/Altersgruppe 2

In den Gruppen der Altersgruppe 2 kam bei den beiden TET-Gruppen der Transfer von nur einem Embryo nicht vor. Diese Gruppen müssen daher nur auf statistische Unterschiede zwischen der Häufigkeit des Transfers von zwei bzw. drei Embryonen überprüft werden. Hier besteht kein Unterschied. In

<sup>1</sup> In den mit Strichen gekennzeichneten Gruppen ließ sich kein p errechnen, da bei den jeweiligen Gruppen der Transfer von nur einem Embryo nicht vorkam.

den verbleibenden ET-Gruppen besteht in allen Überprüfungsvarianten ebenfalls keine Differenz.

Anzahl der transferierten Embryonen in Altersgruppe 3:

Gruppe	Assisted hatching	1 Embryo	2 Embryonen	3 Embryonen
Altersgruppe 3/IVF/ET	AH	8	27	57
	Kontrolle	14	24	19
Altersgruppe 3/IVF/TET	AH	2	6	2
	Kontrolle	1	0	3
Altersgruppe 3/ICSI/ET	AH	6	7	21
	Kontrolle	3	4	7
Altersgruppe 3/ICSI/TET	AH	1	6	13
	Kontrolle	0	3	7

Gruppen	p: 1 vs. 2	p: 1 vs. 3	p: 2 vs. 3
Altersgruppe 3/IVF/ET	0,213	0,02	0,013
Altersgruppe 3/IVF/TET	0,333	1,000	0,061
Altersgruppe 3/ICSI/ET	1,000	0,679	0,694
Altersgruppe 3/ICSI/TET	1,000	1,000	1,000

Abbildung 4.26: Transferierte Embryonen/Altersgruppe 3

In der Altersgruppe 3 besteht eine statistische Differenz bei der Gruppe “Altersgruppe 3/IVF/ET”. Die Gruppe der Patientinnen, die drei Embryonen transferieren ließen, fällt aus der Reihe, da dies in der AH-

Gruppe 57-mal vorkam, in der Kontrollgruppe dagegen nur 19-mal. Generell wurden in der AH-Gruppe durchschnittlich 2,5 Embryonen transferiert, in der Kontrollgruppe nur 1,7. Trotz der subjektiv schlechteren Eingangsbedingungen wurden in der Kontrollgruppe mehr Frauen schwanger (18 vs. 15%).

Bei den verbleibenden Gruppen liegen die p-Werte immer über 0,05 und es kann davon ausgegangen werden, dass kein statistischer Unterschied bezüglich der Häufigkeit der unterschiedlichen Transferarten besteht.

#### 4.5 Stimulationsprotokolle

Zwischen der Häufigkeit der Verwendung der zwei verschiedenen Stimulationsprotokolle (long bzw. short) besteht in den jeweiligen Gruppen zwischen AH-Gruppe und Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied. Es kann davon ausgegangen werden, dass in AH-Gruppe und Kontrollgruppe das long- und das short-Protokoll jeweils gleich häufig verwendet wurden. Die p-Werte liegen weit über dem für den statistisch signifikanten Unterschied geforderten Wert von 0,05. In der folgenden Tabelle 4.27 ist angegeben, wie häufig die verschiedenen Protokolle angewendet wurden und welche p-Werte sich aus den Berechnungen nach dem Fischer-Test ergeben. Bei 27 Behandlungen konnte nicht erhoben werden, welches Stimulationsprotokoll durchgeführt wurde. Diese Fälle fehlen in der obigen Auflistung und gehen auch nicht in die Berechnung etwaiger Unterschiede der Häufigkeit ein.

Gruppe		long- Protokoll	short- Protokoll	p-Werte
Altersgruppe 1/IVF/ET	AH	40	4	0,486
	Kontrolle	81	5	
Altersgruppe 1/IVF/TET	AH	3	0	1,000
	Kontrolle	6	2	
Altersgruppe 1/ICSI/ET	AH	34	7	1,000
	Kontrolle	46	9	
Altersgruppe 1/ICSI/TET	AH	4	2	0,632
	Kontrolle	13	4	

Gruppe		long- Protokoll	short- Protokoll	p-Werte
Altersgruppe 2/IVF/ET	AH	34	18	0,107
	Kontrolle	59	16	
Altersgruppe 2/IVF/TET	AH	6	0	x <sup>2</sup>
	Kontrolle	4	0	
Altersgruppe 2/ICSI/ET	AH	26	5	1,000
	Kontrolle	20	4	
Altersgruppe 2/ICSI/TET	AH	15	4	1,000
	Kontrolle	13	4	

Gruppe		long- Protokoll	short- Protokoll	p-Werte
Altersgruppe 3/IVF/ET	AH	61	23	1,000
	Kontrolle	40	15	
Altersgruppe 3/IVF/TET	AH	6	4	0,497
	Kontrolle	3	0	
Altersgruppe 3/ICSI/ET	AH	21	10	0,519
	Kontrolle	8	6	
Altersgruppe 3/ICSI/TET	AH	9	10	0,223
	Kontrolle	7	21	

Abbildung 4.27: Stimulationsprotokolle

<sup>2</sup> Weder bei der AH-Gruppe noch bei der Kontrollgruppe wurde das short-Protokoll verwendet

## 5 Diskussion

Assisted hatching ist eine weit verbreitete Technik in der künstlichen Befruchtung [LANZENDORF ET AL., 1998]. Dennoch ist es bis heute nicht gelungen, zu einem endgültigen Urteil über die tatsächlichen Vorteile zu kommen. Berücksichtigt man alle derzeitigen Veröffentlichungen, muss festgestellt werden, dass hinsichtlich der Indikationen und des Einsatzes aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse derzeit kein Konsens besteht [ANTINORI ET AL., 1996; CHECK ET AL., 1996; EDIRISINGHE ET AL., 1999; GERMOND ET AL., 1996; HELLEBAUT ET AL., 1996; HU ET AL., 1996; LANZENDORF ET AL.; 1998; MONTAG UND VAN DER VEN, 2000; NAKAYAMA ET AL., 1999;]. Cohen ist einer der bekanntesten Verfechter des AH und seine Studien befürworten das assisted hatching durchgehend [COHEN ET AL., 1990, 1992]. Viele andere Studien weisen allerdings keine signifikant höheren Schwangerschaftszahlen mit assisted hatching auf [MONTAG UND VAN DER VEN, 2000]. Zu berücksichtigen ist, dass fast ausschließlich retrospektive Arbeiten mit sehr kleinen Patientenzahlen vorliegen. Analysegruppe und Kontrollgruppe unterscheiden sich häufig erheblich bezüglich Indikation, Medikamentation, Durchführung und Betreuung [HURST ET AL., 1998].

### 5.1 Diskussion der Methoden

#### 5.1.1 Durchführung des AH

Im Kapitel „Hintergründe und aktuelle Therapie“ wurden die drei gängigsten Methoden des assisted hatching vorgestellt. Sowohl die mechanische als auch die chemische Zonaeröffnung werden zunehmend kritisiert [GERMOND ET AL., 1998]. Der Embryo muss während der Durchführung aus dem Kulturmedium

herausgenommen werden. Durch das Arbeiten mit zwei Instrumenten ist der Embryo einer relativ hohen mechanischen Belastung ausgesetzt. Es ist bisher nicht untersucht, inwieweit diese Irritation der Entwicklung des Embryos schadet, sie stellt aber in jedem Fall eine zusätzliche Belastung dar.

Es ist des Weiteren schwer abschätzbar, inwieweit das Öffnen der ZP erfolgreich ist, bzw. wie groß die entstandene Öffnung ist [MONTAG UND VAN DER VEN, 1999]. Cohen et al. haben festgestellt, dass der Schlüpfprozess nur erleichtert wird, wenn auch die innere Schicht der ZP eröffnet ist [COHEN, 1993; ANTINORI ET AL., 1996]. Dies kann sowohl bei der mechanischen wie auch bei der chemischen Methode nie mit Sicherheit gewährleistet werden. Die Zahlen der Studien, die diese Techniken verwenden sind nur begrenzt aussagekräftig, da keine standardisierten Öffnungen der Zona erzeugt werden können.

Es kommt hinzu, dass das Ergebnis des assisted hatching, sehr stark vom jeweiligen Labor bzw. Biologen abhängig ist [GERMOND ET AL., 1998]. Besonders die Anwendung der auf humane Oozyten toxisch wirkenden Tyrodelösung verlangt viel technisches Können [MAHM ET AL., 1998].

Eine weitere Methode ist die Anwendung des Lasers. Dieser besitzt Vorteile, die eine Verbesserung gegenüber den älteren Methoden darstellt. Der Embryo wird ohne zusätzliche Berührung, also kontaktfrei, ausschließlich vom Laserlicht manipuliert [ANTINORI ET AL., 1996]. Er muss hierzu nicht aus seinem Kulturmedium genommen werden, da der Laser nur minimal von der Petrischale und dem wässrigen Kulturmedium absorbiert wird [GERMOND ET AL., 1998]. Die gewünschte Größe und Form der Öffnung kann genau variiert und überprüft werden, indem Laserleistung, Einwirkungsort und Einwirkungszeit verändert werden [GERMOND ET AL., 1995; DELACRÉTAZ ET AL., 1998].

Ein weiterer Vorteil ist, dass die Handhabung des Lasers einfach ist. Sie weicht kaum von der eines normalen Mikroskops ab. So wird die Einarbeitungszeit der Biologen verkürzt. Der Eingriff selbst kann in wenigen Minuten durchgeführt werden und kurz vor dem Embryotransfer stattfinden. Die Sicherheit des Lasers auf mechanische, thermische oder mutagene Nebenwirkungen wurde an Hand einer Studie mit Mäuseembryonen getestet. Das Verfahren wird, wenn richtig angewendet als effizient und sicher beschrieben [GERMOND ET AL., 1998; PRIMI ET AL., 1998].

### 5.1.2 Auswahl der AH-Patientinnen

Assisted hatching wird von verschiedenen Autoren nur bei bestimmten Indikationen bzw. Therapieformen empfohlen [COHEN ET AL., 1992; GERMOND ET AL., 1998; PRIMI ET AL., 1998]. Die profitierenden Gruppen sind in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich beschrieben [MAGLI ET AL., 1998; MELDRUM ET AL., 1998]. Ferner wurden sehr wenige Studien in Deutschland durchgeführt und die speziellen Bedingungen, die aufgrund des Embryonenschutzgesetzes gelten, sind nicht berücksichtigt [LUDWIG ET AL., 2000; MICHELMANN, 2000].

Es hat sich gezeigt, dass das Alter der Patientinnen ein relevantes Kriterium für die Erfolgswahrscheinlichkeit der künstlichen Befruchtung ist [MAGLI ET AL., 1998]. Bei älteren Frauen liegen die Schwangerschaftsraten vergleichsweise niedrig. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass mit assisted hatching besonders bei Kollektiven mit älteren Patientinnen eine höhere Schwangerschaftsrate als ohne assisted hatching erreicht werden konnte, die Prognose dieser Patientinnen also verbessert wurde [MELDRUM ET AL., 1998]. Hingegen scheinen jüngere Patientinnen weniger vom assisted hatching zu profitieren [HURST ET AL., 1998].

Bereits 1992 haben Cohen et al. und nach ihnen viele weitere Autoren die Auswirkungen des assisted hatching bei Frauen mit schlechter Prognose beschrieben [COHEN ET AL., 1992; EDIRISINGHE ET AL., 1999; GERMOND ET AL., 1996; MAGLI ET AL., 1998; NAKOYAMA ET AL., 1999]. Als „schlechte Prognose“ gelten außer dem höheren Alter ein erhöhter FSH-Spiegel [COHEN ET AL., 1992] und vorausgegangene nicht erfolgreiche IVF-Zyklen [MAGLI ET AL., 1998].

Die vorhandenen Studien sind untereinander schwer vergleichbar, da jeweils andere Kriterien berücksichtigt wurden bzw. andere Grenzen gezogen wurden. Germond et al. führten 1996 eine Studie bezüglich der Auswirkungen des AH bei Frauen mit mehreren erfolglosen Behandlungen in der Vergangenheit durch. Sie beschrieben eine im Vergleich höhere Schwangerschaftsrate, allerdings nur bei Embryonen mit besonders dicker Zona pellucida ( $CES \geq 20$ ) [GERMOND ET AL., 1992].

Magli et al. werteten die Schwangerschaftsraten von Patientinnen mit höherem Alter und mehreren erfolglosen Versuche aus. Sie stellten fest, dass ihre Patientinnen vom AH profitierten [MAGLI ET AL., 1998]. In einer ähnlichen Studie mit ausschließlich ICSI-Patientinnen von Edirisinghe et al., die zusätzlich die Zonadicke mit einbezogen, konnte kein signifikanter Unterschied der Schwangerschaftsrate entdeckt werden [EDIRISINGHE ET AL., 1999]. Nakayama et al. berücksichtigen zusätzlich die Embryoqualität und stellten fest, dass besonders die Patientinnen mit Embryonen guter Qualität vom AH profitierten [NAKAYAMA ET AL., 1999].

Sämtliche veröffentlichte Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die genaue Definition der Patientengruppe, die vom AH profitiert, kann aus den existierenden Arbeiten nicht entnommen werden.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkungen des AH in Abhängigkeit von verschiedenen Therapieoptionen. Es werden weniger patientenabhängige Faktoren, als vielmehr ärztliche Entscheidungen für bestimmte Therapien

berücksichtigt. Es soll geklärt werden, ob AH eher bei einer der beiden Therapien IVF oder ICSI oder bei einer der Transfermöglichkeiten ET oder TET positive Auswirkungen hat.

Die Entscheidung, ob eine IVF- oder eine ICSI-Behandlung durchgeführt wird, wird meist über das Spermogramm gefällt [HUMMEL UND KETTEL, 1997]. Verschiedene Autoren empfehlen ICSI aber auch nach wiederholt nicht erfolgreichen IVF-Zyklen [CROO ET AL., 2000; PALERMO ET AL., 1992] oder generell bei allen künstlichen Befruchtungen [FISHEL ET AL., 2000].

Ein laparoskopisch ausgeführter, tubarer Embryotransfer wurde erstmals 1985 von Asch et al. beschrieben [ASCH ET AL., 1995]. Man hoffte, durch das tubare Klima verbesserte Ausgangschancen für die Implantation zu gewährleisten [TOURNAYE ET AL., 1997]. Studien bezüglich der erreichten

Schwangerschaftsraten im Gegensatz zum herkömmlichen uterinen Transfer kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen [ASCH ET AL., 1985; CHALERMCHOCKCHAROENKIT UND TINNEBERG, 2001; CHEN ET AL., 1996; GOEHRING ET AL., 1997; HAMORI ET AL., 1988; TOURNAYE ET AL., 1996; TOURNAYE 1997; -YANG ET AL., 1992; YOVICH ET AL., 1987]. Ähnlich wie beim assisted hatching liegt auch hier kein allgemeiner Konsens vor. Befürworter des tubaren Transfers bewerten das Zurücksetzen des Embryos in sein physiologisches Umfeld hoch. Kritiker dagegen bezeichnen die Tuben als reine Durchgangswege für die Oozyte. Ferner vertreten sie die Meinung, dass ein erhöhtes Risiko eines Eileitertraumas, einer EUG, einer Infektion oder einer Adhäsion besteht. Zusätzlich steigen die Kosten für die Behandlung [KUMAR ET AL., 1997]. 1997 wurde die Bedeutung von transtubaren Methoden als nachlassend bezeichnet [FELBERBAUM, 1999]. Dennoch ist die Frage, wie sich AH in Kombination mit TET verhält von Interesse, da ein Hauptargument der

Befürworter des tubaren Transfers das mögliche Vorhandensein von Lysin in den Tuben ist [GORDON UND DAPUNT, 1993], welches das AH überflüssig machen könnte.

### 5.1.3 Statistik

Da die vorliegenden Daten retrospektiv erhoben wurden, muss die Gruppenzusammensetzung von Analyse- und Kontrollgruppe überprüft werden. Für die Interpretation der Schwangerschaftsraten ist relevant, dass sich die beiden Gruppen in keinem die Schwangerschaftsrate beeinflussenden Parameter unterscheiden.

In allen derzeitigen Veröffentlichungen ist akzeptiert, dass die Anzahl der bisher durchgeführten und nicht in einer Schwangerschaft resultierenden IVF-Versuche die Prognose einschränkt [COHEN ET AL., 1992; EDIRISINGHE ET AL., 1999; GERMOND ET AL., 1996; MAGLI ET AL., 1998; NAKOYAMA ET AL., 1999]. In der vorliegenden Studie musste festgestellt werden, dass es in vier Gruppen bei den AH-Patientinnen in der Vergangenheit mehr Versuche gab als in den entsprechenden Kontrollgruppen. Diese Gruppen sind: Altersgruppe 1/IVF/ET; Altersgruppe 2/IVF/ET; Altersgruppe 2/ICSI/ET und Altersgruppe 3/IVF/ET. In der Literatur werden Patientinnen nach zwei [EDIRISINGHE ET AL., 1999; MAGLI ET AL., 1998] bzw. drei [NAKAYAMA ET AL., 1999] nicht erfolgreichen IVF-Zyklen als Patientinnen mit schlechter Prognose eingeschätzt. In den Gruppen Altersgruppe 1/IVF/ET, Altersgruppe 2/IVF/ET, und Altersgruppe 3/IVF/ET lag der Median der Anzahl der durchgeführten IVF-Versuche bei zwei. Durchschnittlich ging demzufolge der zweite Versuch in die Auswertung ein. Bei diesen Patientinnen muss noch nicht von einer schlechteren Prognose ausgegangen werden. In der vierten abweichenden Gruppe - Altersgruppe 2/ICSI/ET - lag der Median der AH-Gruppe bei drei, der der Kontrollgruppe dagegen bei

zwei. Nach Magli et al. und Edirisinghe et al. gehören die Patientinnen der AH-Gruppe damit bereits in die Gruppe der Patientinnen mit schlechter Prognose [EDIRISINGHE ET AL., 1999; MAGLI ET AL., 1998].

Es muss akzeptiert werden, dass die höhere Schwangerschaftsrate in der Kontrollgruppe dieser Untergruppe möglicherweise auf die bessere Prognose dieser Gruppe zurückzuführen ist.

Mit der Anzahl der transferierten Embryonen steigt die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Schwangerschaft [TINNEBERG, 1992]. Sie ist damit prognoseentscheidend. Die Entscheidung, wie viele Embryonen zurückgesetzt werden, wird nach der Anzahl der vorhandenen Embryonen und unter Abwägung des Mehrlingsrisikos getroffen. In Deutschland dürfen gemäß dem Embryonenschutzgesetzes nur maximal drei Embryonen transferiert werden. [LUDWIG ET AL., 2000]. Die Zahl der transferierten Embryonen ist damit variabel. Im untersuchten Kollektiv wurde beim Transfer von nur einem Embryo eine Schwangerschaftsrate von 5,9% erreicht. Bei zwei Embryonen lag die Rate bei 20,8% bei drei Embryonen bei 25,4%, wobei die beiden letzteren Werte keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigen. Die Anzahl der transferierten Embryonen erwies sich nur in einer Gruppe, der Altersgruppe 3/IVF/ET, als zwischen AH- und Kontrollgruppe abweichend. Hier wurden in der AH-Gruppe mehr Embryonen transferiert (durchschnittlich 2,5 Embryonen vs. 1,7 Embryonen). Die höhere Schwangerschaftsrate wurde allerdings in der Kontrollgruppe gefunden (17,5% vs. 10%). In der AH-Gruppe konnte somit trotz besserer Ausgangsposition keine höhere Schwangerschaftsrate erreicht werden. Eine Erfolgsverbesserung durch das AH kann also ausgeschlossen werden.

Die Inzidenz der Verwendung der zwei verschiedenen Stimulationsprotokolle ist in allen ausgewerteten Gruppen bei AH-Gruppe und Kontrollgruppe gleich.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

Bei allen in dieser Arbeit ausgewerteten Behandlungen (740 Transfere; 363 AH/377 Kontrolle) konnte zwischen AH-Gruppe und Kontrollgruppe kein statistisch auffälliger Unterschied der Schwangerschaftsraten beschrieben werden. Vergleicht man die vorliegende Studie mit der Literatur, so muss festgestellt werden, dass andere, ebenfalls mit Hilfe des Lasers durchgeführte Studien zu abweichenden Ergebnissen kommen.

1996 haben Antinori et al. einen Anstieg der Schwangerschaftsrate nach AH mittels Laser festgestellt. Sie untersuchten ein Kollektiv mit 432 Behandlungen. Patientinnen mit dem ersten IVF-Versuch (111 AH/121 Kontrolle) wurden getrennt von Patientinnen mit dem zweiten bis vierten Versuch (96 AH/104 Kontrolle) betrachtet. In beiden Gruppen konnten signifikant höhere Schwangerschaftsraten nach AH erreicht werden [ANTINORI ET AL., 1996]. Ein deutlicheres Profitieren der älteren Patientinnen, wie beispielsweise von Meldrum et al. publiziert, konnte nicht gefunden werden [MELDRUM ET AL., 1998]. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen unterschied sich nicht von dem der Patientinnen der vorliegenden Arbeit. Die Embryonenzahl lag allerdings bei allen Gruppen über drei, es wurden demnach mehr Embryonen pro Patientin transferiert. AH wurde zudem nur bei Embryonen mit einer Zona pellucida  $>12\mu\text{m}$  durchgeführt. Diese zwei Faktoren können für die abweichenden Ergebnisse der Studien verantwortlich sein.

Ebenfalls 1996 publizierten Germond et al. eine Untersuchung an kryokonservierten Embryonen. Sie verzeichneten eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate nach AH mit zuvor kryokonservierten Embryonen [GERMOND ET AL., 1996]. Da in der vorliegenden Studie kryokonservierte Embryonen nicht separat betrachtet wurden, können die Ergebnisse nicht direkt verglichen werden.

1998 wurden auf dem Jahrestreffen der European Society of Human Reproduction and Embryology Ergebnisse vorgestellt, die ein deutliches Profitieren von Patientinnen beim dritten IVF-Versuch mit kryokonservierten Embryonen zeigten (n=133; 68 AH/65 Kontrolle) [PRIMI ET AL., 1998]. Diese Ergebnisse sind mit der vorliegenden Studie ebenfalls nicht direkt vergleichbar.

Der Grund für die abweichenden Ergebnisse am Bielefelder Kollektiv kann nach Sichtung der Literatur nicht eindeutig geklärt werden. Es kann allerdings festgehalten werden, dass in der vorliegenden Arbeit ein vergleichsweise großes Patientenkollektiv untersucht wurde. Zusätzlich darf nicht in Vergessenheit geraten, dass der Erfolg des assisted hatching unabhängig von der Methode immer noch kontrovers diskutiert wird. Derzeit liegen noch keine randomisierten, prospektiven Studien vor, die das assisted hatching endgültig beurteilen.

Die Ergebnisse der Studie am Bielefelder Kollektiv sind mit keiner der aktuell verfügbaren Studien, die mit Hilfe der Lasertechnologie durchgeführt wurden, direkt vergleichbar. In der folgenden Erörterung der untersuchten Parameter werden deshalb Vergleiche mit Studien gezogen, deren assisted hatching mit Tyrodelösung oder PZD durchgeführt wurde.

### 5.2.1 Altersabhängigkeit

Um die altersabhängigen Schwankungen bezüglich des Gewinns durch AH auch im Bielefelder Kollektiv zu berücksichtigen, wurden bei den Auswertungen drei Altersgruppen gebildet. Es konnte erwartungsgemäß ein Abfallen der Schwangerschaftsraten mit zunehmendem Alter der Patientinnen festgestellt werden. Bei der Therapiekombination IVF/ET lag die Schwangerschaftsrate der Altersgruppe 1 bei 26,1% (AH) bzw. 29,3% (Kontrolle), während sie in der Altersgruppe 3 bei 15,2% (AH) bzw. 17,5% (Kontrolle) lag. Aus den dargelegten Zahlen ist allerdings auch ersichtlich, dass die Schwangerschaftsraten der AH-Patientinnen gegenüber denen der Kontrollpatientinnen nicht signifikant höher liegen. Dies trifft auf alle drei Altersgruppen zu.

Meldrum et al. haben 1990 bis 1993 eine deutliche Steigerung der Geburtenrate nach AH bei ihren älteren Patientinnen erreicht. Die Schwangerschaftsrate der 35- bis 40jährigen stieg um ca. 10% auf das Niveau der unter 35jährigen [MELDRUM ET AL., 1998]. Meldrums Ergebnisse konnten im Bielefelder Kollektiv nicht wiederholt werden. Bei seinem positiven Ergebnis muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Schwangerschaftsraten der AH-Patientinnen mit historischen Kontrollen aus den Vorjahren verglichen wurden. Der Anstieg der Schwangerschaftsrate kann sich auch in einer anderen, nicht berücksichtigten Veränderung begründen [LANZENDORF ET AL., 1998]. Ferner wurde das AH mit Tyrodelösung durchgeführt, so dass sich die oben genannten Unsicherheiten ergeben.

Bider et al. führten 1997 eine Studie an Frauen über 38 Jahren durch. Sie arbeiteten gleichfalls mit Tyrodelösung und konnten keinen signifikanten Anstieg der Schwangerschaftsraten mit und ohne AH feststellen (n=385) [BIDER ET AL., 1997].

### 5.2.2 Assisted hatching und IVF/ICSI

Obwohl in der Vergangenheit bereits AH-Studien mit IVF- und ICSI-Patientinnen durchgeführt wurden [LANZENDORF ET AL., 1998], wurden diese zwei Gruppen bisher in der Auswertung nicht getrennt betrachtet. In einer Studie mit ausschließlich ICSI-Patientinnen konnten Edirisinghe et al. keine höheren Schwangerschaftsraten mit AH feststellen [EDIRISINGHE ET AL., 1999]. Das assisted hatching wurde in dieser Studie allerdings mittels PZD durchgeführt. Ein möglicher Zusammenhang mit der Tatsache, dass die Zona pellucida bereits durch die Spermieninjektion eröffnet wurde und das AH deshalb keinen Vorteil mehr bringen könnte, wurde nicht erörtert. Diese Schlußfolgerung mag nahe liegen, konnte aber im Bielefelder Kollektiv nicht bestätigt werden. Weder bei den IVF, noch bei den ICSI-Behandlungen konnte mit AH eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate erreicht werden. Dies ist der Fall, wenn je Altersgruppe nur die Gruppen mit herkömmlichem ET verglichen werden. (Altersgruppe 1: n=135 vs. 96; Altersgruppe 2: n=127 vs. 56; Altersgruppe 3: n=149 vs. 48) Es trifft aber auch zu, wenn nicht nach Transfervverfahren unterschieden wird. (Altersgruppe 1: n=148 vs. 119; Altersgruppe 2: n=138 vs. 94; Altersgruppe 3: n=163 vs. 78) Der Erfolg des assisted hatching ist demnach nicht davon abhängig, ob eine IVF- oder eine ICSI-Behandlung durchgeführt wird.

### 5.2.3 Assisted hatching und ET/TET

Chao et al. veröffentlichten 1997 eine Studie zum AH unter Berücksichtigung des Transfervverfahrens. Sie erreichten einen starken Anstieg der Schwangerschaftsrate mit AH nach IVF-ET. Die Schwangerschaftsrate dieser Gruppe lag bei 42,2% (n=31) während die Kontrollgruppe nur eine Rate von 16,1% (n=31) erreichte.

Bei IVF-TET Patientinnen wurden mit und ohne AH Schwangerschaftsraten von jeweils 25% (n=20 vs. n=16) beschrieben. Chao et al. erklären die vergleichsweise niedrigen Raten der TET-Patientinnen mit einem möglichen Schaden des Embryos. Sie gehen davon aus, dass der Embryo durch das AH und das in der Tube vorhandene Lysin besonders frühzeitig schlüpft und dann durch die Tubenbewegung verletzt wird [CHAO ET AL., 1997]. Die Frage, warum die Kontrollgruppe ohne AH und damit ohne vorzeitiges Schlüpfen nicht auf eine entsprechend höhere Schwangerschaftsrate kam, bleibt offen. Die geringen Fallzahlen dieser Studie sowie die Tatsache, dass Differenzen sowohl beim Patientinnenalter als auch in der Anzahl der transferierten Embryonen bestanden, lassen keinen endgültigen Schluss über die Ursache der höheren Schwangerschaftsraten zu.

Bei den Patientinnen der vorliegenden Studie konnten sowohl beim ET wie auch beim TET keine Vorteile durch AH im Gegensatz zu den Kontrollen gesehen werden. Wie bei der Unterscheidung nach Therapiearten trifft dies zu für ausschließlich IVF (Altersgruppe 1: n=135 vs. 13; Altersgruppe 2: n=127 vs. 11; Altersgruppe 3: n=149 vs. 14), ausschließlich ICSI (Altersgruppe 1: n=96 vs. 23; Altersgruppe 2: n=56 vs. 38; Altersgruppe 3: n=48 vs. 30) und IVF/ICSI gemeinsam betrachtet (Altersgruppe 1: n=231 vs. 36 Altersgruppe 2: n=183 vs. 49; Altersgruppe 3: n=197 vs. 44).

Die These der Arbeitsgruppe Chao et al., dass ein mit AH behandelter Embryo Nachteile durch den tubaren Transfer hat, konnte weder statistisch signifikant, noch als Trend nachgewiesen werden. Betrachtet man alle sechs Gruppen mit TET, so konnte keine zentrale Tendenz der Schwangerschaftsraten nach AH erkannt werden [CHAO ET AL., 1997].

#### 5.2.4 Resümee

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass durch assisted hatching keine Steigerung der Schwangerschaftsrate erreicht werden konnte. Ähnlich wie in den Untersuchungen von Hurst et al., Lanzendorf et al., und Edirisinghe et al. muss sich diese negative Aussage auf die untersuchte Patientenklientel beschränken [EDIRISINGHE ET AL., 1999; HURST ET AL., 1998; LANZENDORF ET AL., 1998]. Da wiederholt Studien einen Vorteil des assisted hatching herausgearbeitet haben, [GERMOND ET AL., 1998; MAGLI ET AL., 1998; ANTINORI ET AL., 1996; COHEN ET AL., 1992; COHEN ET AL., 1990] sind weitere Arbeiten erforderlich, um zu klären, ob eine andere Patientengruppe als die hier untersuchte vom assisted hatching profitieren kann.

#### 5.3 Ausblick

Die Reproduktionsmedizin hat sich in den letzten Jahren rasant entwickelt [HUMMEL, W. P., KETTEL, L.M., 1997]. Es ist anzunehmen, dass diese Tendenz, getriggert durch vermehrten Bedarf und gesteigertes öffentliches Interesse, anhält. Das assisted hatching hat den Laser in das Handwerkszeug des Reproduktionsmediziners eingeführt [ANTINORI ET AL., 1996; GERMOND ET AL., 1996]. Der Nutzen für die Steigerung der Schwangerschaftsraten ist, wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, kritisch zu betrachten [PRIMI ET AL., 1998; GERMOND ET AL., 1998]. Inzwischen wird der Laser allerdings in anderen Prozessen innerhalb der Reproduktionsmedizin angewendet. Sein Gebrauch zur Biopsieentnahme für eine Präimplantationsdiagnostik wird wiederholt empfohlen [MONTAG ET AL., 1997; MONTAG ET AL., 1998A; VEIGA ET AL., 1997]. Ferner ermöglicht er die Kryopreservation von Spermatozoa in einer zellfreien Zona

pellucida [MONTAG ET AL., 1998B] sowie die Immobilisation von Spermien, die zur ICSI verwendet werden [MELO-ABREU ET AL., 1999].

Es ist anzunehmen, dass die Schwangerschaftsraten und damit der Erfolg der IVF-Therapie weiter steigen werden, sei es durch verbesserte Techniken, zum Beispiel beim Embryotransfer, oder durch Zusatzmedikationen. Derzeit wird eine implantationsfördernde Wirkung von Acetylsalicylsäure diskutiert.

Klinische Studien dazu, auch im Bielefelder IVF-Zentrum, werden momentan durchgeführt.

Ein bislang noch wenig beleuchtetes Feld, die psychologische Situation und Betreuung der Kinderwunschaare, wird verstärkt in den Vordergrund rücken. Gegenwärtig wird eine Studie bezüglich der Lebensqualität der IVF-Patientinnen und ihrer Partner an der Universität Tübingen durchgeführt.

## 6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen des assisted hatching auf die Schwangerschaftsrate bei IVF und ICSI zu untersuchen. Hierbei wurde besonders auf einen möglichen Zusammenhang mit der Transferart (ET oder TEI) eingegangen.

Retrospektiv wurden klinische Daten ausgewertet. Alle IVF- und ICSI-Zyklen (n=740) eines bestimmten Zeitintervalls (8/1999 bis 5/2000) des Bielefelder Instituts für Reproduktionsmedizin wurden erfasst.

Das assisted hatching wurde mit einem Infrarot 1,48 $\mu$ m Dioden-Laser (Fertilase®) durchgeführt. Es fand auf Wunsch der Patientinnen statt. Im erfassten Zeitraum wurde bei etwa der Hälfte der behandelten Patientinnen AH durchgeführt. Die restlichen Patientinnen gingen in die Kontrollgruppe ein. Analysiert wurden die Schwangerschaftsraten von AH- und Kontrollgruppe bei zwölf Gruppen. Diese Gruppen resultieren aus der Unterteilung nach Alter, Therapie- und Transferart. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Fischer-Tests. Alle Parameter, die sich direkt auf die Schwangerschaftsrate auswirken, stimmten bei Analyse- und Kontrollgruppe überein oder hatten keinen Einfluss auf die Tendenz der Studie.

In keiner der AH-Gruppen konnte ein signifikanter Anstieg der Schwangerschaftsrate gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe festgestellt werden. Assisted hatching hatte keine statistisch auffällige Auswirkung auf die Schwangerschaftsraten. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die untersuchte Patientinnenpopulation keinen Nutzen aus dem assisted hatching ziehen konnte. Ein mögliches Profitieren einer Patientengruppe mit anderen Merkmalen wird nicht ausgeschlossen.

## 7 Literaturverzeichnis

Antinori, S., Panci, C., Selman, H.A., Caffa, B., Gani, G., Versaci, C. (1996)  
Zona thinning with the use of laser: a new approach to assisted hatching in humans

Human Reproduction, 11, 590-594

Antsaklis, A.J., Drakakis, P., Vlazakin, G.P., Michalas, S. (1999)

Reduction of multifetal pregnancies to twins does not increase obstetric or perinatal risks

Human Reproduction, 14, 1338-1340

Asch, R.H., Balmaceda, J.P., Ellesworth, L.R., Wong, P.C. (1985)

Gamete intra-fallopian transfer (GIFT): a new treatment for infertility

Int. J. Fertil., 30, 41-54

Austin, C.R., Short, R.V. (1982)

Embryonic and Fetal Development, Reproduction in Mammals 2

2<sup>nd</sup> Cambridge University Press, Cambridge, 26-70

Bider, D., Livshits, A., Yonish, M., Yemini, Z., Mashiach, S., Dor, J. (1997)

Assisted hatching by zona drilling of human embryos in women of advanced age

Human Reproduction, 12, 317-320

BIF, Bielefelder Institut für Fortpflanzungsmedizin

Photographien aus Institutsbesitz

Brinster, R.L., Biggers, J.D. (1965)

In-vitro fertilization of mouse ova within the explanted fallopian tube

J Reprod Fertil, 10, 277-279

- Chalermchockcharoenkit, A., Tinneberg, H.-R. (2001)  
The pregnancy rates – a retrospective comparison of tubal and uterine embryo transfers  
J med Assoc, 84, 247-252
- Chao, K.-H., Chen, S.-U., Chen, H.-F., Wu, M.-Y., Yang, Y.-S., Ho, H.-N. (1997)  
Assisted hatching increases the implantation and pregnancy rate of in vitro fertilization (IVF) embryo transfer (ET) but not that of IVF-tubal ET in patients with repeated IVF failures  
Fertility and Sterility, 67, 904-908
- Check, J.H., Hoover, L., Nazari, A., O'Shaughnessy A., Summers, D. (1996)  
The effect of assisted hatching on pregnancy rates after frozen embryo transfer  
Fertility and Sterility, 65, 254-257
- Chen, C-D., Ho, H-N., Yang, Y-S. (1997)  
Tubal embryo transfer improves the pregnancy rate (Letter to the editor)  
Human Reproduction, 12, 629-631
- Cieslak, J., Ivakhnenko, V., Wolf, G., Sheleg, S., Verlinsky, Y. (1999)  
Three dimensional partial zona dissection for preimplantation genetic diagnosis and assisted hatching  
Fertility and Sterility, 71, 308-313
- Cohen, J. (1993)  
Assisted hatching  
J. Assist. Reprod. Genet. Suppl., 10, 52
- Cohen, J. (1998)  
How to avoid multiple pregnancies in assisted reproduction  
Human Reproduction, 13, 197-214
- Cohen, J., Alikani, M., Trowbridge, J. Rosenwaks, Z. (1992)  
Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis  
Human Reproduction, 7, 685-691

Cohen, J., Elsner, C., Kort, H., Malter, H., Massey, J., Mayer M.P., Wiemer, K. (1990)

Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisting hatching using micromanipulation  
Human Reproduction, 5, 7-13

Cohen, J., Inge, K.L., Duzman, M., Wilker, S., Wright, G. (1989a)

Videocinematography of fresh and cryopreserved embryos: a retrospective analysis of embryonic morphology and implantation  
Fertility and Sterility, 51, 820-827

Cohen, J., Mayaux, M., Guehard-Moscato, M., Schwartz, D. (1986)

In-vitro fertilization and embryo transfer, a collaborative study of 1163 pregnancies  
Human Reproduction, 1, 255-258

De Croo, I., Van der Elst, J., Everaert, K., De Sutter, P., Dhont, M. (2000)

Fertilisation, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia  
Human Reproduction, 15, 1383-1388

De Geyter, Ch. (1999)

20 Jahre In-vitro-Fertilisation: Was kommt danach?  
Therapeutische Umschau, 56, 240-246

De Kretzer D., Dennis P., Hudson B. et al. (1973)

Transfer of a human zygote  
Lancet, 2, 728-729

Delacrétaz, G., Descloux, L., Rink, K., Senn, A., Primi, M.-P., Germaond, M. (1998)

The ratio for using lasers in ART and principles of how a laser acts on biological tissue  
ESHRE 1998, 14<sup>th</sup> Annual Meeting, Göteborg, 21-24 June 1998

Denker, H.W. (2000)

Structural dynamics and function of early embryonic coats  
Cell Tissues Organs, 166, 180-207

DIR, Bundesgeschäftsstelle Ärztekammer Schleswig-Holstein  
Jahrbuch 1999

Dokras, A., Ross, C., Gosden, B., Sargent, I.L., Barlow, D.H. (1994)  
Micromanipulation of human embryos to assist hatching  
*Fertility and Sterility* 61, 514-520

Dubuesson, j.B., Aubriot, F.X., Mathieu, L., Foulot, H., Mandelbrot, L.,  
Bouquetde Joliniere, J.B. (1991)  
Risk factors for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after in-vitro  
fertilisation: implications for preventive management  
*Fertility and Sterility* 56, 686-690

Edirisinghe, W.R., Ahnonkitpanit, V., Promviengchai, S., Suwajanakorn, S.,  
Pruksananonda, K., Chinpilas, V., Virutamasen, P. (1999)  
A study failing to determine significant benefits from assisted hatching:  
Patients selected for advance age, zonal thickness of embryos and previous  
failed attempts  
*Journal of assisted Reproduction and Genetics*, 16, 294-301

Edwards, R.G. (1981)  
Test-tube babies,  
*Nature*, 293, 253-256

Felberbaum, R. (1999)  
Therapieergebnisse IVF-Register, 6-12,  
in: Krebs, D., van der Ven, H.,: Aktuelle Reproduktionsmedizin Gegenwart  
und Zukunft der IVF und ICSI;  
Thieme, Stuttgart

Fishel, S., Aslam, I., Lisi, F., Rinaldi, L., Timson, J., Merwyn, J., Gobetz, L.,  
Green, S., Campbell, A., Lisi, R. (2000)  
Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception?  
*Human Reproduction*, 15, 1278-1283

Germond, M., Nocera, D., Senn, A., Rink, K., Delacrétaz, G., Fakan, S. (1995)  
 Microdissection of mouse and human zona pellucida using a 1.48- $\mu\text{m}$  diode laser beam: efficacy and safety of the procedure  
 Fertility and Sterility, 64, 604-611

Germond, M., Nocera, D., Senn, A., Rink, K., Delacrétaz, G., Pedrazzini, T., Hornung, J.P. (1996)  
 Improved fertilization and implantation rates after non-touch zona pellucida microdrilling of mouse oocytes with a 1.48  $\mu\text{m}$  diode laser beam  
 Human Reproduction, 11, 1043-1048

Germond, M., Primi, M.-P., Senn, A., Pannatier, A., Rink, K., Delacrétaz, G., Montag, M., van der Ven, H., Mandelbaum, J., Veiga, A., Barri, P. (1998)  
 Diode laser for assisted hatching: Preliminary results of a multicentric prospective randomised study  
 EUHRE 1998 14<sup>th</sup> Annual Meeting, Göteborg, 21-24 Juni 1998

Germond, M., Primi, M.-P., Senn, A., Rink, K., Descloux, L., Delacrétaz, G. (1998)  
 Diode laser for assisted hatching  
 Presentation given at the First World Congress of „Photomedicine in Gynecology, Zürich 19-21 Februar 1998

Germond, M., Senn, A., Nocera, D., Rink, K., Delacrétaz, G. (1996)  
 Assisted hatching of frozen-thawed embryos with a 1.48 $\mu\text{m}$  diode laser enhances pregnancy outcome in patients who had several previous nidation failures  
 American Society for Reproductive Medicine Meeting  
 Boston. 2-6. Nov

Goehring, U., Harms, B., Voelklein, K., Sklenarz, A., Tomalak, K., Baban, N., Tinneberg, H.-R., (1997)  
 Higher pregnancy rates in patients undergoing tubal embryo transfer in IVF/ICSI program, 915-918  
 in: Gomel, V., Leung, P.C.K.,:In vitro fertilization and assisted reproduction  
 Monduzzi Editore S.p.A., Bologna

Gordon, J.W., Dapunt, U. (1993)

A new mouse model for embryos with a hatching deficiency and its use to elucidate the mechanism of blastocyst hatching

Fertil Steril, 21, 333-338

Green, D.P. (1997)

Three-dimensional structure of the zona pellucida

Pec Peprod, 2, 147-156

Gück, Stefan, Zell-Kultur-Bedarf, Hildegardstr. 31 10715 Berlin

030/85730150;

(Telephonat am 26.09.2000)

Günther, H.-L. (1995)

Ethische und juristische Aspekte der modernen Fortpflanzungsmedizin

in: Tinneberg, H.-R., Ottmar, C.: Moderne Fortpflanzungsmedizin

Thieme Stuttgart

Hamori, m., Stuckensen, J.A., Rumpf, D. et al. (1988)

Zygote intrafallopian transfer (ZIFT): evaluation of 42 cases

Fertility and Sterility, 48, 851-857

Harms, V. (1997)

Binominal- und Normalverteilung;

in: Harms, V.: Biomathematik, Statistik und Dokumentation

Harms Verlag Kiel

Heinzow, B., Hanf, V. (1995)

Umwelt und Sterilität

in: Tinneberg, H.-R., Ottmar, C.: Moderne Fortpflanzungsmedizin

Thieme Stuttgart

- Hellebaut, S., De Sutter, P., Dozortsev, D., Onghena, A., Qian, C., Dhont, M. (1996)  
Does assisted hatching improve implantation rates after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in all patients? A prospective randomized study  
J Assist Reprod Genet, 13, 19-22
- Herrler, A., Beier, H.M. (2000)  
Early embryonic coats: morphology, function, practical applications. An overview  
Cell Tissues Organs, 166, 233-246
- Hildebrandt, H. (1998)  
Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch  
de Gruyter Berlin New York
- Hummel, W. P., Kettel, L. M. (1997)  
Assisted Reproductive Technologie: The State of the ART  
Ann. Med., 29, 207-214
- Hurst, B.S., Tucker, K.E., Awoniyi, C.A., Schlaff, W.D. (1998)  
Assisted hatching does not enhance IVF success in good-prognosis patients  
Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 15, 62-64
- Joris, H., De Vos, A., Janssens, R., Liebaers, I., Van Steirteghem, A. (2000)  
Comparison of the results of human embryo biopsy and outcome of preimplantation genetic diagnosis (PGD) after zona drilling using acid Tyrode or a laser  
ESHRE 2000, 16<sup>th</sup> Annual Meeting, Bologna, June 25-28, 2000
- Kanyó K., Konc, J. (2000)  
A follow-up study of children born after non-contact laser-assisted hatching at 96 deliveries, 134 babies  
ESHRE 16<sup>th</sup> Annual Meeting, Bologna, June 25-28, 2000

Karande, V.C., Flood, J.T., Heard, N., Veeck, l., Muasher, S.J. (1991)  
Analysis of ectopic pregnancies resulting from in-vitro fertilisation and embryo transfer  
Human Reproduction, 3, 446-449

Khalifa, E-A. M., Tucker, M.J., Hunt, P. (1992)  
Cruciate thinning of the zona pellucida for more successful enhancement of blastocyst hatching in the mouse  
Human Reproduction, 7, 532-536

Krebs, D. (1987)  
Gegenwärtiger Stand der medizinischen Anwendung der In-vitro-Fertilisation, 32-47,  
in: Braun, V., Mieth, D., Steigleder, K.,: Ethische und rechtliche Fragen der Gentechnologie und der Reproduktionsmedizin  
J. Schweitzer Verlag, München

Kumar, A., Benny, P., Lenton, E.A., Cooke, I.D. (1997)  
Retrograde tubal embryo transfer in natural cycle in-vitro fertilization  
Human Reproduction, 12, 484-486

Lanzendorf, S.E., Nehchiri, F., Mayer, J.F., Oehninger, S. Muasher, J. (1998)  
A prospective, randomized, double-blind study for the evaluation of assisted hatching in patients with advanced maternal age  
Human Reproduction, 13, 409-413

Ludwig, M., Schöpfer, B., Katalinic, A., Sturm, R., Al-Hasani, S., Diedrich, K. (2000)  
Experience with the elective transfer of two embryos under the conditions of the German embryo protection law: results of a retrospective data analysis of 2573 transfer cycles  
Human Reproduction, 15, 319-324

Magli, M.C., Gianaroli, L., Ferraretti, A.P., Fortini, D., Aicardi, G., Montanaro, N. (1998)  
Rescue of implantation potential on embryos with poor prognosis by assisted zona hatching  
Human Reproduction, 13, 1331-1335

Mahm, M., Mahadevan, D.V.M., Miller M.M., Maris, M.O., Moutos, D. (1998)  
Assisted hatching of embryos by micromanipulation for human in vitro  
fertilization: UAMS Experience

Arc Med Soc, 94, 529-531

Marcus, S.F., Brinsden, P.R. (1995)

Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy  
following in-vitro fertilization and embryo transfer

Human Reproduction, 10, 199-203

Meldrum, D.R., Wisot, A., Yee, B., Garzo, G., Yeo, L., Hamilton, F. (1998)

Assisted hatching reduces the age-related decline in IVF outcome in women  
younger than age 43 without increasing miscarriage or monozygotic twinning

Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 15, 418-421

Melo-Abreu, S., Abreu Roriz, J., Ceccatelli, C., (1999)

Enhancement of fertilization rates after sperm immobilization by laser system  
technology (Fertilase®) used during intracytoplasmic sperm injection  
technique (ICSI)

Annual Meeting to Fertility and Sterility, Toronto, Ontario, September 25-30,  
1999

Michelmann, H.W. (2000)

Der programmierte Misserfolg, Die Dilemmasituation der deutschen  
Reproduktionsmedizin

Reproduktionsmedizin, 16, 181-182

Mieth, D (1995)

Ethische Fragen der Fortpflanzungstechnologie

in: Tinneberg, H.-R., Ottmar, C.: Moderne Fortpflanzungsmedizin

Thieme Stuttgart

Montag, M., Rink, K., Dieckmann, U., Delacrétaz, G., van der Ven, H. (1998b)

Laser-assisted cryopreservation of single human spermatozoa in cell-free zona  
pellucida

Andrologia, 31, 49-53

- Montag, M., van der Ven, H. (1999)  
Laser-assisted hatching in assisted reproduction  
*Croat Med J*, 40, 398-403
- Montag, M., van der Ven, H., (2000)  
Gibt es Indikationen für “assisted hatching”?  
*Gynäkologe*, 33, 772-776
- Montag, M., van der Ven, K., Delacrétaz, G., Rink, K., van der Ven, H. (1998a)  
Laser-assisted microdissection of the zona pellucida facilitates polar body biopsy  
*Fertility and Sterility*, 69, 539-542
- Montag, M., van der Ven, K., Delacrétaz, G., Rink, K., van der Ven, H. (1997)  
Efficient preimplantation genetic diagnosis using laser assisted microdissection of the zona pellucida for polar body biopsy followed by primed in situ labelling (PRINS)  
Second International Symposium on Preimplantation Genetics, 18-21 September 1997, Chicago
- MTM Switzerland, Informationsmaterial der Firma MTM Medical Technologies Montreux SA,  
(Telephonat mit Sonja Renaud, Direction Assistent, August 2000)
- Nakayama, T., Fujiwara, H., Yamada, S., Tatum, K., Honda, T., Fujii, S. (1999)  
Clinical application of a new assisted hatching method using a piezo-micromanipulator for morphologically low-quality embryos in poor-prognosis infertile patients  
*Fertility and Sterility*, 71, 1014-1018
- Navot, D., Scott, P.T., Drosch, K., Veeck, L.L., Liu, H.C., Rosenwaks, Z. (1991)  
The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro  
*Fertility and Sterility*, 55, 114-118

Nieschlag, E., Weinbauer, G.F., Cooper, T.G. (1992)  
 Reproduktion, 480  
 in: Deetjen, P., Speckmann, E.-J.: Physiologie  
 Urban&Schwarzenberg München Wien Baltimore

Organon GmbH (Würfel, W., Kentrich, H.)  
 Die IVF-Behandlung – so gehen wir vor, Ein Weg mit Chancen  
 in: Organon GmbH, IVF bei ungewollter Kinderlosigkeit, 25

Ottmar, C., (1995)  
 Begriffsabgrenzung  
 in: Tinneberg, H.-R., Ottmar, C.: Moderne Fortpflanzungsmedizin  
 Thieme Stuttgart

Palermo, G., Joris, H., Devroey, P., Van Steirteghem, A.C. (1992)  
 Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an  
 oocyte  
 Lancet, 340, 17-18

Prasad, S.V., Skinner, S.M., Carion, C., Wang, N., Cartwright, J., Dunbar, B.S.  
 (2000)  
 Structure and function of the proteins of the mammalian Zona pellucida  
 Cells Tissues Organs, 166, 148-164

Primi, M.-P., Senn, A., Rink, K., Descloux, L., Delacrétaç, G., Germond, M.  
 (1998)  
 Assisted hatching  
 preprint: to appear in “Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia“ 1/99

Rabe, T. Gör, Ü.B., Grunwald, K., Runnebaum, B. (1996)  
 In vitro fertilization and related techniques, in New Trends  
 in: Broer, K.-H., Turanli, I.: Reproductive Medicine  
 Springer Berlin, Heidelberg

Reinhardt, P., Wolff, U. (1995)

Immunologische Aspekte

in: Tinneberg, H.-R., Ottmar, C.: Moderne Fortpflanzungsmedizin

Thieme Stuttgart

Reproline, Informationsmaterial der Firma Reproline medical GmbH,  
Rheinbach,

(Telephonat mit Jan-Robert Windgaßen, Kundenbetreuung und Marketing  
August/2000)

Rink, K., Detacrétaz, G., Salathé, R.P., Senn, A., Nocera, D., Germond, M.  
(1994)

1.48 mm diode laser micromanipulation of the zona pellucida of mouse  
zygotes

Proceedings SPIE, 412-422

Staessen, C., Nagy, Z.P., Liu, J. et al. (1995)

One year`s experience with elective transfer of two good quality embryos in  
the human in-vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection  
programmes

Human Reproduction, 10, 3305-3312

Statistisches Bundesamt Wiesbaden 0611/752395

(Telephonat vom 16.05.2001)

Stein, A., Rujas. O., Amit, S., Avrech, O., Pinkas, H., Ovadia, J., Fisch, B.  
(1995)

Assisted hatching by partial zona dissection of human preembryos in patients  
with recurrent implantation failure after in vitro fertilization.

Fertility and Sterility, 63, 838-841

Stephoe P.C., Edwards R.G. (1978)

Birth after the reimplantation of a human embryo (letter)

Lancet, 2, 366

Strowitzki, T. (2000a)

Indikationsbereiche IVF vs. ICSI

Der Gynäkologe, 33, 777-781

Strowitzki, T., Hepp, H., Diedrich, K., (2000b)

Assistierte Reproduktion

Der Gynäkologe, 33, 771

Templeton, A., und Morris, J.K. (1998)

Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization.

N. Engl. J. Med., 339, 573-577

Tinneberg, H.-R. (1992)

Sterilitätsbehandlung durch In-vitro-Fertilisation

Deutsche Krankenpflege-Zeitschrift, 45, 386-389

Tinneberg, H.-R. (1995)

Gynäkologische Grundlagen der Fortpflanzungsmedizin unter Berücksichtigung möglicher Sterilitätsursachen

in: Tinneberg, H.-R., Ottmar, C.: Moderne Fortpflanzungsmedizin

Thieme Stuttgart

Tournaye, H. (1997)

Letter to the editor

Human Reproduction, 12, 629-631

Tournaye, H., Camus, M., Ubaldi, F. et al. (1996)

Tubal transfer: a forgotten ART?

Human Reproduction, 11, 1815-1818

Tucker, M.J., Cohen, J., Massey, J.B. et al., (1991)

Partial zona dissection of the zona pellucida of frozen thawed human embryos may enhance blastocyst hatching, implantation, and pregnancy rates

American Journal of Obstet Gynecology, 165, 341-345

Veiga, A., Sandalinas, M., Benkhalifa, M., Boada, M., Carrera, M., Santaló, J., Barri, P.N., Ménézo, Y. (1997)

Laser blastocyst biopsy for preimplantation diagnosis in the human  
Zygote 5 (November) 351-354 Cambridge University Press

Verhulst, G., Camus, M., Bollen, M., Van Steriteghem, A., Devroey, P. (1993)  
Analysis of the risk factors with regard to the occurrence of ectopic pregnancy  
after medically assisted procreation  
Human Reproduction, 8, 1284-1287

Werner, J. (1984)

Medizinische Statistik, Eine Praktische Anleitung für Studierende,  
Doktoranden, Ärzte und Biologen  
Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore

Wiemer, K.E., Hu, Y., Cuervo, M., Genetis, P., Leibowitz, D. (1994)

The combination of coculture and selective assisted hatching: Results from  
their clinical application  
Fertility and Sterility, 61, 105-110

Wilder, F.-W.; Bischoff, C., Novak, P. (1994)

Spezifische Emotionen und Motivationen  
in: Medizinische Psychologie Medizinische Soziologie  
2. Auflage, Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore

Wright, G., Wilker, S., Elsner, C., Kort, H., Massey, H., Mitchell, D. et al.  
(1990)

Observations on the morphology of human zygotes, pronuclei and nucleoli  
and implications for cryopreservation  
Human Reproduction, 5, 109-115

Yang, Y.S., Melinda, S., Ho, K.N. et al. (1992)

Effect of the number and the depth of embryos transferred and unilateral or  
bilateral transfer in tubal embryo transfer (TET)  
Journal of Assisted Reproduction and Genetics., 2, 534-538

Yaron, Y., Johnson, K.D., Bryant-Greenwood, P.K. et al. (1998)  
Selective termination and elective reduction in twin pregnancies: ten years  
experience at a single centre  
*Human Reproduction*, 13, 2301-2304

Yovich, J.L., Blacklekge, D.G., Richardson, P.A. et al. (1987)  
Pregnancies following pronuclear stage tubal transfer  
*Fertility and Sterility*, 48, 851-857

Yunxia, H., Hoffmann, D.I., Maxson, W.S., Ory, S.J. (1996)  
Clinical application of nonselective assisted hatching of human embryos  
*Fertility and Sterility*, 66, 991-994

## 8 Anhang

### 8.1 Urliste

Als mögliche Basis für spätere Arbeiten und als Kontrollmöglichkeit ist die Urliste, in der Form wie sie im Jahre 2000 in Bielefeld erhoben wurde, aufgeführt.

Den nummerierten Spalten liegen folgende Parameter zugrunde:

1	Patientenidentifikationsnummer <sup>3</sup>
2	Alter der Patientin in Jahren
3	Therapieart
4	Anzahl der IVF-Versuche
5	Stimulationsprotokoll
6	Assisted hatching durchgeführt?
7	Anzahl der Embryonen
8	Anzahl der gehatchten Embryonen
9	Embryoqualität Embryo 1
10	Embryoqualität Embryo 2
11	Embryoqualität Embryo 3
12	Transferart
13	Schwangerschaft
14	Mehrlingsschwangerschaft
15	Schwangerschaftsverlauf
16	Geburt
17	Mehrlingsgeburt

---

<sup>3</sup> Aus Datenschutzgründen ist die Patientenidentifikationsnummer in der Veröffentlichung nicht enthalten.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
21	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
23	IVF	1	long	ja	1	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
23	IVF	1	long	ja	2	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
23	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
24	IVF	4	long	ja	3	3	3	3	2	ET	nein	0	0	nein	0
24	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
24	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
24	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
24	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	,	normal	noch	,
24	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
24	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	ja	1	abort		,
25	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
25	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
25	ICSI	1	long	ja	3	3	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
25	IVF	3	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
25	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	TET	ja	0	eug	nein	,
25	IVF	1	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
25	IVF	1	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
25	IVF	1	long	ja	2	2	1	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
25	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
25	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
25	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	1	normal	noch	0
26	IVF	2	long	ja	3	3	2	3	1	ET	ja	3	normal	noch	3
26	ICSI	4	long	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	0	normal		,
26	IVF	3	long	teilweise	3	2	3	2	0	TET	ja	,	normal		,
26	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
26	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
26	ICSI	2	short	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
26	ICSI	1	long	teilweise	3	2	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
26	ICSI	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
26	IVF	1	long	ja	3	3	4	4	4	ET	ja	0	normal	noch	0
26	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
26	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
26	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
26	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
26	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
27	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
27	IVF	2	short	ja	1	1	1	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
27	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
27	ICSI	2	short	ja	2	2	2	3	0	TET	nein	0	0	nein	0
27	IVF	1	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
27	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
27	IVF	2	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
27	ICSI	3	short	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	,			,
27	IVF	3	long	ja	1	1	2	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
27	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
27	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	,	normal		,
27	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
27	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
27	IVF	1	long	ja	3	3	2	3	4	ET	nein	0	0	nein	0
27	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
27	ICSI	2	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
27	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
28	IVF	3	long	ja	2	2	2	2	0	ET	ja	,	normal	n0ch	,
28	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
28	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
28	ICSI	4	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
28	IVF	4	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
28	ICSI	3	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
28	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
28	IVF	4	long	nein	1	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
28	ICSI	1	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
28	IVF	2	long	ja	1	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
28	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
28	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
28	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
28	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal	noch	,
28	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0

28	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
28	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
28	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
28	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
28	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
29	ICSI	2	long	ja	3	3	,	,	,	ET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
29	IVF	2	short	ja	1	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
29	ICSI	4	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	3	long	ja	3	3	1	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
29	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
29	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	normal	nein	0
29	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	4	short	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	3	normal		,
29	ICSI	2	long	ja	3	3	2	3	2	ET	ja	,			,
29	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	,	abort		,
29	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
29	ICSI	3	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
29	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
29	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	3	normal		,
29	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
29	IVF	2	long	ja	2	2	3	3	0	ET	ja	2	normal		,
29	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	2	abort		,
29	ICSI	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
29	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
29	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
29	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
29	ICSI	1	long	teilweise	3	1	1	0	0	ET	ja	,	normal	noch	,
29	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	2	long	teilweise	3	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	2	long	teilweise	3	1	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
29	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	0	normal		,
29	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
29	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
29	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
30	IVF	5	long	ja	3	3	1	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	3	long	ja	3	3	1	2	1	ET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	5	long	ja	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	abort		,
30	ICSI	4	long	teilweise	3	2	1	1	0	TET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	3	long	teilweise	2	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	4	short	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	normal	noch	0
30	IVF	4	short	teilweise	3	2	2	2	0	ET	ja	,			,
30	ICSI	3	long	ja	3	3	1	1	1	ET	ja	0	normal	noch	0
30	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	4	long	ja	2	2	2	2	0	ET	ja	0	normal	noch	0
30	ICSI	3	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	5	long	ja	3	3	1	1	1	TET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	3	long	ja	2	2	2	2	0	ET	ja	,			,
30	IVF	3	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
30	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	3	normal		,
30	IVF	3	long	ja	3	3	,	,	,	ET	ja	2	normal		,
30	ICSI	1	long	ja	2	2	2	3	0	ET	ja	0	normal	noch	0
30	IVF	2	0	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	1	0	ja	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	4	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	2	short	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	abort	nein	0
30	IVF	1	short	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,

30	IVF	2	long	ja	3	3	1	1	2	ET	ja	0	normal	noch	0
30	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
30	ICSI	1	long	ja	3	3	1	2	1	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	3	normal		,
30	IVF	2	0	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
30	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
30	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
30	ICSI	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
30	IVF	1	0	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	,			,
30	IVF	1	long	ja	3	3	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
30	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
30	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
31	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	abort	nein	0
31	ICSI	2	long	ja	2	2	2	2	0	ET	ja	0	abort	nein	0
31	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	2	normal		,
31	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
31	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	2	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	4	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
31	ICSI	5	long	teilweise	3	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	eug	nein	0
31	IVF	3	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	5	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
31	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
31	ICSI	2	long	ja	3	3	3	3	3	TET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	1	long	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	3	short	teilweise	3	2	1	1	0	TET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	4	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	4	long	ja	3	3	1	2	1	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	2	long	ja	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	3	short	ja	3	3	1	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	3	short	nein	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0		,
31	ICSI	3	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
31	ICSI	3	short	ja	2	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	5	short	ja	3	3	2	2	2	ET	ja	,	normal		,
31	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	1	short	nein	1	0	0	0	0	TET	nein	0	0		,
31	ICSI	4	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
31	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	abort	nein	,
31	ICSI	2	short	ja	2	2	4	4	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	1	short	ja	2	2	4	4	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	2	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal	noch	0
31	IVF	3	long	ja	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	3	short	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
31	ICSI	2	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	1	long	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	4	long	ja	3	3	1	2	2	ET	ja	0	abort	nein	0
31	IVF	1	long	teilweise	2	1	2	0	0	ET	ja	,	normal		,
31	ICSI	1	short	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	ICSI	2	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
31	IVF	1	long	ja	2	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	,
31	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
31	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
31	IVF	3	0	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
31	IVF	3	long	ja	2	2	2	3	0	ET	ja	0	normal	noch	0
31	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
31	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
31	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
31	IVF	3	0	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
31	ICSI	1	long	ja	2	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	0

31	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
31	ICSI	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
31	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
31	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
31	IVF	1	0	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
31	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
32	IVF	3	long	ja	3	3	1	1	2	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	2	long	ja	3	3	1	1	2	ET	ja	0	abort	nein	0
32	IVF	3	long	ja	2	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	3	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	4	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	,			,
32	ICSI	4	short	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
32	ICSI	3	long	ja	3	3	1	3	2	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	4	short	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	4	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	3	normal	noch	3
32	IVF	3	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	5	long	ja	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	4	long	teilweise	3	2	2	3	0	ET	ja	0	normal	nein	0
32	ICSI	2	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	5	long	teilweise	3	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
32	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	2	long	teilweise	3	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	3	short	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	3	long	ja	2	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
32	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
32	IVF	3	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	1	long	ja	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
32	IVF	4	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	2	long	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	1	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	2	short	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	1	long	ja	3	3	2	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	2	ET	ja	2	abort	nein	0
32	ICSI	2	long	ja	3	3	2	2	3	ET	ja	,	normal	noch	,
32	ICSI	1	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	1	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
32	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
32	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
32	ICSI	1	long	teilweise	3	2	2	2	0	TET	ja	2	normal		,
32	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	abort		,
32	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	2	TET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	,	normal		,
32	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
32	IVF	3	short	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
32	IVF	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
32	IVF	4	long	ja	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
32	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0		nein	,
33	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
33	ICSI	3	long	ja	2	2	1	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
33	ICSI	3	short	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
33	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
33	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0

33	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
33	ICSI	3	long	ja	3	3	2	2	3	TET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	3	long	ja	3	3	2	2	3	ET	ja	,			,
33	ICSI	3	long	ja	3	3	1	1	3	TET	ja	0	normal	noch	0
33	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	7	long	ja	3	3	2	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	6	long	ja	3	3	2	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	4	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	4	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
33	IVF	2	long	ja	3	3	1	1	3	ET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	2	short	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	4	short	ja	2	2	2	2	0	TET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	1	long	ja	2	2	2	2	0	ET	ja	0	normal	noch	0
33	IVF	3	long	teilweise	3	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
33	IVF	1	short	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
33	IVF	4	long	ja	1	1	1	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	3	long	ja	2	2	1	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	3	short	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
33	IVF	2	long	ja	2	2	3	3	0	ET	ja	0	normal	noch	0
33	IVF	2	long	ja	1	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	2	long	ja	3	3	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
33	IVF	3	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	3	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
33	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
33	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
33	IVF	3	long	ja	2	2	2	1	0	ET	ja	0	normal	noch	0
33	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
33	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	3	long	teilweise	3	2	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
33	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
33	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	normal	noch	,
33	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	,	normal		,
33	IVF	1	short	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
33	IVF	1	long	ja	2	2	2	4	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
33	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
33	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
33	IVF	1	short	ja	3	3	2	3	2	ET	nein	0	0	nein	0
33	IVF	2	short	ja	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	4	long	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	0	normal		,
34	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
34	ICSI	4	long	ja	3	3	2	3	2	TET	nein	0	0	nein	,
34	IVF	4	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	2	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	5	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	2	long	ja	3	3	1	2	2	ET	ja	0	normal		,
34	ICSI	7	short	ja	3	3	1	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	1		ja	3	3	1	1	3	TET	ja	,	normal	noch	,
34	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
34	IVF	4	long	teilweise	3	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	2	long	ja	2	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	2	long	ja	3	3	1	2	2	ET	ja	2	normal	noch	2
34	IVF	1	short	teilweise	3	2	1	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	1	short	ja	3	3	3	3	3	TET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	2	short	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	2	normal		,
34	IVF	7	long	teilweise	3	2	3	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	4	short	teilweise	3	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0

34	ICSI	3	long	teilweise	3	2	1	2	0	TET	ja	0	abort	nein	0
34	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	,			0
34	IVF	4	long	ja	3	3	1	1	2	TET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	1	long	teilweise	3	1	3	0	0	ET	ja	0	normal	noch	0
34	ICSI	3	short	ja	3	3	3	3	3	TET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	4	long	ja	3	3	3	3	2	ET	ja	0	normal		,
34	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	3	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	,	normal		,
34	ICSI	3	long	teilweise	2	1	1	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	2	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
34	ICSI	2	long	teilweise	3	2	3	2	0	TET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
34	IVF	2	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	long	ja	2	2	2	1	0	TET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	short	ja	2	2	2	3	0	ET	ja	0	abort	nein	0
34	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
34	IVF	2	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	2	long	ja	2	2	1	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	abort	nein	0
34	ICSI	1	long	ja	2	2	2	2	0	TET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	long	ja	2	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
34	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	long	ja	2	2	2	4	0	ET	nein	0	0	nein	0
34	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
35	ICSI	8	short	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
35	IVF	1	long	teilweise	2	1	2	0	0	ET	ja	0	normal	noch	0
35	ICSI	3	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	4	short	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	3	long	ja	2	2	2	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	2	long	nein	1	1	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	5	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	5	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
35	ICSI	6	long	teilweise	3	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	5	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	3	short	teilweise	3	2	2	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	3	short	ja	2	2	2	1	0	TET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	,	normal	noch	,
35	IVF	2	long	teilweise	3	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	2	long	ja	3	3	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
35	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
35	ICSI	4	short	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	4	long	teilweise	3	2	2	3	0	TET	ja	0	normal	noch	0
35	IVF	3	long	ja	2	2	4	4	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	3	long	ja	2	2	4	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
35	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	abort		,
35	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	5	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0

35	IVF	4	long	teilweise	3	1	2	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	short	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	1	long	ja	2	2	2	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	short	ja	2	2	4	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	1	long	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
35	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0		,
35	IVF	2	short	ja	3	3	2	3	2	ET	ja	0	normal	noch	0
35	IVF	1	short	teilweise	3	2	3	3	0	ET	ja	,			,
35	IVF	3	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
35	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	1	long	teilweise	3	1	4	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	1	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	2	short	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	0	abnormal		,
35	IVF	2	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
35	IVF	1	0	ja	3	3	2	2	4	TET	nein	0	0	nein	0
35	ICSI	1	long	teilweise	3	2	1	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
35	IVF	1	long	nein	2	1	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
35	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
35	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
35	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
36	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	2	0	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	4	long	ja	3	3	2	2	3	ET	ja	,	normal	noch	,
36	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
36	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
36	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	6	long	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	5	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	3	long	ja	3	3	1	1	1	TET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	2	long	ja	3	3	1	2	2	TET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	4	long	ja	2	2	3	3	0	TET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	4	short	teilweise	3	2	1	1	0	ET	ja	0	normal		,
36	IVF	3	long	ja	3	3	3	3	3	TET	ja	0	normal	noch	0
36	IVF	1	long	teilweise	2	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	0	normal		,
36	ICSI	3	short	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	,	abnormal		,
36	ICSI	3	0	ja	3	3	2	2	2	TET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	8	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	3	long	ja	3	3	1	1	2	ET	ja	2	normal	noch	2
36	IVF	4	short	ja	3	3	2	2	3	ET	ja	,	normal	noch	,
36	ICSI	3	long	ja	3	3	1	1	1	TET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	1	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	1	long	ja	3	3	1	1	1	TET	ja	,	normal		,
36	ICSI	3	long	ja	3	3	,	,	,	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	3	long	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	4	short	teilweise	2	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	4	short	ja	3	3	3	3	4	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	1	short	ja	2	2	2	2	0	ET	ja	0	normal		,
36	ICSI	2	short	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	1	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	2	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	4	long	ja	3	3	2	2	2	TET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	3	long	ja	3	3	2	2	2	TET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	3	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	2	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	3	long	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
36	IVF	7	short	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	2	long	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	,			,
36	ICSI	3	long	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	3	short	ja	2	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,

36	IVF	3	short	teilweise	3	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	1	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	1	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	1	long	ja	2	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	1	long	ja	3	3	2	2	2	ET	ja	,	normal		,
36	IVF	1	short	teilweise	2	1	,	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
36	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	2	long	ja	2	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	2	short	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
36	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
36	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
36	ICSI	1	long	teilweise	3	1	3	0	0	ET	ja	0	normal	noch	0
36	ICSI	1	long	ja	3	3	2	2	2	TET	nein	0	0	nein	0
36	IVF	1	long	ja	3	3	1	2	1	ET	ja	,	normal	noch	,
37	IVF	3	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
37	ICSI	3	0	ja	2	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	1	0	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	3	normal		,
37	IVF	4	short	teilweise	3	2	2	3	0	TET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	abort		,
37	IVF	3	long	teilweise	3	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	7	short	teilweise	2	2	2	2	0	TET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	6	long	ja	3	3	2	2	2	ET	ja	0	normal	noch	0
37	ICSI	5	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	2	long	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	5	long	teilweise	3	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	,
37	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	,	normal		,
37	ICSI	4	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
37	IVF	4	short	ja	3	3	2	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	1	short	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
37	ICSI	4	long	ja	3	3	1	2	4	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	1	long	ja	2	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	3	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	2	long	ja	3	3	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
37	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
37	ICSI	3	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	2	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
37	IVF	3	long	ja	3	3	2	3	2	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	2	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	,
37	ICSI	1	short	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
37	ICSI	2	short	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	,
37	ICSI	2	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	3	long	ja	3	3	4	4	4	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	1	0	nein	1	0	0	0	0	TET	ja	0	normal		,
37	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	3	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
37	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	1	long	teilweise	3	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	2	long	teilweise	3	2	1	1	0	ET	ja	0	normal	noch	0
37	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	2	long	ja	3	3	1	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	3	short	teilweise	2	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	2	long	ja	3	3	1	2	4	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
37	IVF	1	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
37	IVF	2	short	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,

37	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	ICSI	1	short	ja	2	2	1	1	0	TET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	2	short	ja	2	2	1	2	0	ET	ja	0	normal	noch	0
37	IVF	1	long	ja	2	2	4	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
37	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	2	normal		,
37	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
37	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
37	ICSI	1	long	teilweise	3	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	1	long	ja	2	2	2	2	0	ET	ja	0			0
38	IVF	9	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	8	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	5	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	6	short	ja	2	2	4	4	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	5	short	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	8	short	ja	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
38	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
38	IVF	4	long	ja	3	3	2	3	2	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	3	long	teilweise	3	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	2	long	teilweise	3	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	2	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
38	IVF	1	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	4	long	ja	1	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	3	long	ja	3	3	2	2	2	TET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	2	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	4	short	ja	3	3	2	2	2	ET	ja	,	abort		,
38	IVF	3	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	5	long	ja	2	2	2	1	0	ET	ja	,	normal	noch	0
38	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	3	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	2	long	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	3	long	teilweise	3	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	1	short	ja	2	2	3	2	0	ET	nein	0	0	nein	,
38	IVF	1	short	ja	2	2	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	2	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	1	long	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	3	long	ja	3	3	1	2	2	ET	ja	0	normal	ch	0
38	IVF	4	long	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	3	long	ja	3	3	2	2	2	ET	ja	,	normal	noch	,
38	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	1	long	ja	3	3	2	3	3	TET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	2	short	ja	3	3	2	3	3	TET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	3	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	4	short	teilweise	3	2	2	2	0	TET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	3	short	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	0	abort	nein	0
38	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	nein	0	0		,
38	IVF	3	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	2	long	teilweise	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
38	ICSI	1	long	ja	1	1	4	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	1	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	1	long	ja	3	3	1	1	1	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
38	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
38	ICSI	1	long	nein	3	0	0	0	0	TET	ja	2	normal		,
38	IVF	1	long	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
38	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
38	IVF	1	long	ja	3	3	1	3	1	ET	ja	0	normal	noch	0
39	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
39	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	ja	,	normal		,
39	ICSI	6	long	ja	1	1	2	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	1	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	1	long	nein	2	1	0	0	0	ET	ja	0	normal		,
39	ICSI	6	long	ja	3	3	32	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
39	ICSI	1	short	teilweise	2	1	2	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
39	ICSI	1	long	teilweise	3	2	2	2	0	TET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	2	long	teilweise	3	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0

39	ICSI	4	long	ja	3	3	3	3	3	TET	nein	0	0	nein	0
39	ICSI	2	short	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	3	short	ja	3	3	0	0	0	ET	ja	0	abort	,	0
39	ICSI	3	long	ja	2	2	4	4	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
39	IVF	3	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
39	IVF	1	long	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	1	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	ICSI	2	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	2	TET	ja	0	normal	noch	0
39	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	3	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	2	long	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	ICSI	2	long	ja	3	3	2	2	2	TET	ja	0	normal	,	0
39	IVF	3	long	ja	3	3	2	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
39	ICSI	4	long	ja	3	3	3	3	3	TET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	1	short	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	1	long	ja	3	3	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	2	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	ICSI	1	long	nein	2	0	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	2	long	ja	2	2	3	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	ICSI	2	short	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	ICSI	2	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
39	IVF	2	long	ja	1	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
39	IVF	1	long	teilweise	2	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	ICSI	3	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	ICSI	6	long	ja	3	3	2	2	2	ET	ja	0	abort	nein	0
40	ICSI	4	long	ja	2	2	2	3	0	TET	nein	0	0	nein	0
40	ICSI	6	short	ja	3	3	0	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	6	long	ja	3	3	3	3	2	ET	ja	0	normal	,	0
40	ICSI	3	short	ja	3	3	2	3	3	TET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	2	long	ja	3	3	1	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
40	ICSI	2	long	ja	1	1	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	2	short	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	3	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	2	long	ja	3	3	1	2	2	ET	ja	0	normal	noch	0
40	IVF	3	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	ICSI	1	short	ja	1	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	ICSI	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	2	long	ja	3	3	3	3	3	ET	ja	0	normal	noch	0
40	ICSI	1	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	1	short	ja	3	3	3	3	2	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	4	long	ja	3	3	3	4	4	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	,	0
40	IVF	2	short	ja	2	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	4	0	nein	1	0	0	0	0	ET	ja	0	abort	nein	,
40	ICSI	1	short	teilweise	3	2	2	4	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	ICSI	1	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	2	long	ja	3	3	2	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
40	ICSI	2	long	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	2	long	ja	2	2	2	4	0	TET	nein	0	0	nein	0
40	IVF	1	short	ja	2	2	2	4	0	TET	nein	0	0	nein	0
41	ICSI	4	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
41	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
41	IVF	4	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
41	IVF	4	0	ja	2	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	,
41	IVF	1	short	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
41	ICSI	1	long	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
41	IVF	4	short	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
41	IVF	4	long	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
41	ICSI	2	short	ja	1	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
41	ICSI	3	long	ja	2	2	2	3	0	TET	ja	0	abort	nein	0
41	IVF	3	long	ja	3	3	3	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
41	ICSI	1	short	teilweise	3	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
41	ICSI	1	long	teilweise	3	2	1	1	0	ET	nein	0	0	nein	0

41	IVF	3	short	ja	2	2	4	4	0	TET	nein	0	0	nein	0
41	ICSI	2	short	ja	1	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
41	IVF	1	0	ja	2	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
41	IVF	1	long	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
41	IVF	2	long	ja	3	3	1	3	1	ET	nein	0	0	nein	,
42	IVF	1	short	ja	1	1	4	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	2	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	1	long	ja	3	3	2	3	0	ET	ja	0	normal		,
42	IVF	6	long	ja	3	3	2	3	3	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	4	short	ja	2	2	2	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	5	short	ja	2	2	2	3	0	TET	ja	0	normal		,
42	ICSI	1	short	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
42	ICSI	2	short	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	3	long	ja	1	1	3	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	2	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	1	long	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
42	IVF	1	long	ja	3	3	2	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	3	0	ja	3	3	1	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	2	0	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	1	short	ja	2	2	2	1	0	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	1	long	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	2	long	ja	2	2	3	3	0	TET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	1	long	ja	1	1	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	2	long	ja	3	3	4	4	4	ET	nein	0	0	nein	0
42	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
43	IVF	6	short	ja	2	2	3	3	0	ET	nein	0	0	nein	0
43	IVF	5	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
43	IVF	4	short	nein	3	3	1	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
43	IVF	3	0	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
43	ICSI	3	short	ja	3	3	3	2	2	TET	nein	0	0	nein	0
43	IVF	4	long	ja	2	2	3	3	0	TET	nein	0	0	nein	0
43	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	,
43	ICSI	2	short	teilweise	3	1	3	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
44	IVF	7	short	ja	2	2	3	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
44	ICSI	1	0	ja	3	3	1	2	1	ET	nein	0	0	nein	0
44	IVF	5	0	teilweise	3	2	2	2	0	ET	nein	0	0	nein	0
44	IVF	6	0	ja	3	3	2	2	3	ET	ja	0	abort	nein	0
44	IVF	1	short	ja	3	3	2	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
44	ICSI	1	short	ja	3	3	3	3	3	TET	nein	0	0	nein	0
44	ICSI	1	short	nein	1	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
45	ICSI	3	0	ja	2	2	1	2	0	TET	nein	0	0	nein	0
45	ICSI	2	0	teilweise	2	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
45	IVF	7	0	ja	3	3	3	3	4	ET	nein	0	0	nein	0
45	IVF	8	0	ja	3	3	1	2	2	ET	nein	0	0	nein	0
45	IVF	1	short	ja	3	3	4	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
45	IVF	2	short	ja	1	1	2	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
45	IVF	2	short	ja	3	3	2	2	3	ET	nein	0	0	nein	0
45	IVF	1	long	ja	1	1	3	0	0	TET	nein	0	0	nein	0
45	IVF	1	long	nein	3	0	0	0	0	ET	nein	0	0		,
46	IVF	1	short	nein	2	0	0	0	0	ET	nein	0	0	nein	0
47	ICSI	2	short	ja	3	3	3	3	3	TET	nein	0	0	nein	0

## 8.2 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die am Entstehen dieser Arbeit beteiligt waren. Familie und Freunde haben mich bestens unterstützt.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Professor Tinneberg für die Überlassung des Themas und die freundliche Aufnahme während der Datenerhebung in Bielefeld bedanken.

Meinem Betreuer hier in Tübingen Herrn Dr. Göhring danke für sein stets offenes Ohr für die aktuellen Probleme, die Hilfe bei der Planung der Arbeit und die wertvollen Tipps und Anregungen.

Frau Pietsch-Breitfeld, aus dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung hat mich in allen statistischen Belangen ausführlich beraten. Sie war stets für mich zu sprechen und hat mich sehr unterstützt. Ich möchte mich auf diesem Weg herzlich bei ihr bedanken.

Den Teams der Bielefelder und Tübinger IVF-Zentren mit allen Schwestern, Laborkräften, Sekretärinnen, Biologen und Ärzten danke ich für das große Interesse an meiner Arbeit und der geduldigen Beantwortung meiner Fragen. Besonderer Dank gilt hierbei Herr Baban.

### 8.3 Lebenslauf

Am 5. November 1975 wurde ich als erstes von zwei Kindern von Dr. rer. oec. Maria Zundel, Diplomökonomin und Andreas Zundel, Diplomvolkswirt in Bochum geboren.

Im Sommer 1999 habe ich Paul Thieme, Diplomingenieur Maschinenbau geheiratet. Seit 1998 leben wir mit unseren Söhnen Louis und Niklas in Tübingen.

Meine Ausbildung verlief wie folgt:

1981 - 1985	Mörikeschule in Leonberg
1985 - 1992	Ostertag-Realschule in Leonberg
1992 - 1993	Auslandsaufenthalt mit Schulbesuch im Greenwood Secondary College, Melbourne, Australien
1993 - 1996	Technisches Gymnasium am Kreislichen Beruflichen Schulzentrum Leonberg
1996	Abitur
Okt. 1996 - Juli 1997	Medizinstudium an der Humboldtuniversität zu Berlin
Seit Juli 1997	Medizinstudium an der Universität Tübingen
12. Mai 2005	Ärztliche Prüfung
20. Mai 2005	Approbation als Ärztin