

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen

Forschungsinstitut für Frauengesundheit

Vergleich der Altersverteilung, Indikation und Stimulationsdosen der IVF und ICSI- Therapien von 2001 zu 2011 – Ergebnisse einer Universitäts-Kinderwunschsprechstunde

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

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

vorgelegt von

Hayder, Sarah Sabina

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. B. Lawrenz

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Gille

Tag der Disputation: 11.12.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition Sterilität und Infertilität.....	4
1.2	Ursachen Sterilität und Infertilität	5
1.2.1	Sterilitätsursachen der Frau	5
1.2.1.1	Ovarielle Ursachen	5
1.2.1.2	Tubare Sterilitätsursachen	6
1.2.1.3	Uterine Sterilitätsursachen.....	6
1.2.1.4	Zervikale Sterilitätsursachen	7
1.2.1.5	Vaginale Sterilitätsursachen	7
1.2.1.6	Extragenitale Sterilitätsursachen	7
1.2.1.7	Sterilitätsursachen des Mannes.....	8
1.3	Rechtliche Grundlagen	8
1.4	In-vitro-Fertilisation	9
1.4.1	Indikationen für den Einsatz von „Assisted Reproductive Technologies“ (ART) 10	
1.4.2	Formen der ART.....	10
1.4.2.1	IVF.....	10
1.4.2.2	ICSI.....	10
1.4.3	Follikelgewinnung	11
1.4.4	Spermiengewinnung	11
1.5	Ovarielle Stimulation.....	12
1.5.1	Downregulation durch GnRH-Analoga.....	13
1.5.1.1	Allgemeines	13
1.5.2	Downregulierung durch GnRH-Agonisten.....	13
1.5.3	Downregulierung durch GnRH-Antagonisten.....	14

1.5.4	GnRH-Agonisten-Protokolle	14
1.5.5	Antagonistenprotokoll	15
1.5.5.1	Unerwünschte Wirkungen der GnRH-Agonisten.....	15
1.5.6	Ovulationsinduktion	16
1.5.7	Embryotransfer:	16
1.6	Risiken und Komplikationen der IVF	16
1.6.1	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)	16
1.6.2	Mehrlingsschwangerschaften	18
1.6.3	Operationsrisiken Follikelpunktion	18
2	Material und Methoden	20
2.1	Fragestellung	20
2.2	Statistische Berechnung und Auswertung	21
2.2.1	Kreuztabellen.....	21
2.2.2	Signifikanztest	21
2.2.3	Chi-Quadrat-Test.....	22
2.2.4	Fisher-Test.....	22
2.3	Effektstärkeanalyse.....	22
2.3.1	Cramers V	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Altersverteilung der Frauen	24
3.2	Indikationen	25
3.2.1	Indikationen bei Fertilitätsstörungen der Frau.....	28
3.2.2	Indikationen beim Mann.....	30
3.3	Stimulationsprotokolle	32
3.4	Verwendete Medikamente	33
3.5	Stimulationsdosis.....	34

3.6	Stimulationsdauer	36
3.7	Gewonnene Eizellen	38
3.8	Befruchtete Eizellen	40
3.9	Für ICSI verwendete Eizellen.....	43
3.10	Anzahl tranferierter Embryonen	46
3.11	Methoden der IVF	49
3.12	Schwangerschaftsraten	50
3.13	Lebendgeburtenraten	51
4	Diskussion.....	53
5	Fazit	58
6	Erklärung zum Eigenanteil	60
7	Danksagung.....	61
8	Literaturverzeichnis	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ungefähre relative Häufigkeit Sterilitätsursachen der Frau (Stauber und Weyerstahl 2007).....	5
Tabelle 2: Abkürzungen der ART Methoden.....	10
Tabelle 3: Indikationen zur ICSI nach Befunden im Ejakulat (Bundesausschuss 2014) 11	
Tabelle 4: Gradeinteilung OHSS (World Health Organization 1972), (Stauber und Weyerstahl 2007).....	16
Tabelle 5: Quantile Altersverteilung 2001 und 2011	25
Tabelle 6: Mittelwert und Standardabweichung Altersverteilung 2001 und 2011.....	25
Tabelle 7: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der Altersverteilung 2011 zu 2001	25
Tabelle 8: Kreuztabelle absolute und relative Häufigkeiten von Indikationen zur IFV bei Mann , Frau oder beiden 2011 zu 2001	26
Tabelle 9: Vergleich der Indikationen zur IVF 2011 zu 2001 zwischen Mann und Frau mittels χ^2 -Test nach Pearson.....	27
Tabelle 10: Indikationsverteilung zur ICSI zwischen Mann und Frau 2001.....	27
Tabelle 11: Indikationsverteilung zur ICSI zwischen Mann und Frau 2011.....	27
Tabelle 12: Kreuztabelle absolute Häufigkeiten der Indikationen zur IVF bei der Frau 2001 und 2011	29
Tabelle 13: Vergleich der Indikationen bei der Frau 2001 und 2011 mittels χ^2 Test nach Pearson und Fisher's exaktem Test	30
Tabelle 14: Kreuztabelle absolute Häufigkeiten der Indikationen zur IVF beim Mann 2001 und 2011	31
Tabelle 15: Vergleich der Indikationen beim Mann mittels χ^2 Test nach Pearson und Fisher's exakter Test.....	32
Tabelle 16: Kreuztabelle absolute und relative Häufigkeiten der Stimulationspläne 2001 und 2011	32
Tabelle 17: Vergleich der verwendeten Stimulationspläne mittels Fisher's exaktem Test	33
Tabelle 18: Kreuztabelle absolute und relative Häufigkeiten der verwendeten Medikamente 2001 und 2011	34
Tabelle 19: Vergleich der verwendeten Medikamente mittels χ^2 Test.....	34

Tabelle 20: Kreuztabelle absolute und relative Häufigkeiten der verwendeten Stimulationsdosen.....	35
Tabelle 21: Quantile Stimulationsdosen 2001 und 2011	36
Tabelle 22: Mittelwert und Standardabweichung Stimulationsdosis 2001 und 2011	36
Tabelle 23: Vergleich der verwendeten Stimulationsdosen mittels Fisher's exaktem Test 2011 zu 2001	36
Tabelle 24: Quantile Stimulationsdauer 2001 und 2011	37
Tabelle 25: Mittelwert und Standardabweichung Stimulationsdauer 2001 und 2011 ...	37
Tabelle 26: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der Stimulationsdauer 2011 zu 2001	38
Tabelle 27: Quantile gewonnene Eizellen 2001 und 2011	39
Tabelle 28: Mittelwert und Standardabweichung gewonnene Eizellen 2001 und 2011	39
Tabelle 29: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der gewonnenen Eizellen 2011 zu 2001	40
Tabelle 30: Quantile Befruchtete Eizellen 2001 und 2011.....	41
Tabelle 31: Mittelwert und Standardabweichung befruchtete Eizellen 2001 und 2011.	41
Tabelle 32: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der befruchteten Eizellen 2001 und 2011	42
Tabelle 33:Quantile befruchtete pro gewonnene Eizelle 2001 und 2011.....	42
Tabelle 34: Mittelwert und Standardabweichung befruchtete pro gewonnene Eizelle 2001 und 2011	42
Tabelle 35: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der befruchteten pro gewonnenen Eizellen 2011 zu 2001.....	42
Tabelle 36: Quantile von für ICSI verwendete Eizellen 2001 und 2011.....	44
Tabelle 37: Mittelwert und Standardabweichung für ICSI verwendete Eizellen 2001 und 2011	44
Tabelle 38: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der für ICSI verwendeten Eizellen 2011 zu 2001.....	44
Tabelle 39: Quantile für ICSI verwendete Eizellen/Anzahl gewonnene Eizellen 2001 und 2011	45
Tabelle 40: Mittelwert und Standardabweichung für ISCI verwendete Eizellen/Anzahl gewonnene Eizellen 2001 und 2011	45

Tabelle 41: Wilcoxon –Rangsummen-Test zum Vergleich von für ICSI verwendete Eizellen/Anzahl gewonnene Eizellen 2001 und 2011	45
Tabelle 42: 2-Stichproben Test mit Normal-Approximation des Wilcoxon-Tests von für ICSI verwendete EZ/Anzahl gewonnener EZ	45
Tabelle 43: Kreuztabelle absoluter und relativer Anzahl transferierter Embryonen 2001 und 2011	47
Tabelle 44: Quantile transferierte Embryonen 2001 und 2011	48
Tabelle 45: Mittelwert und Standardabweichung transferierter Embryonen 2001 und 2011	48
Tabelle 46: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der transferierten Embryonen 2011 zu 2001	48
Tabelle 47: χ^2 Test nach Pearson zum Vergleich der transferierten Embryonen 2011 zu 2001	48
Tabelle 48: Quantile transferierte Embryonen 2001 und 2011 ohne missglückte Fälle	48
Tabelle 49: Mittelwert und Standardabweichung transferierte Embryonen 2001 und 2011 ohne missglückte Fälle	48
Tabelle 50: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der transferierte Embryonen 2011 zu 2001 ohne missglückte Fälle	48
Tabelle 51: Kreuztabelle transferierter Embryonen ohne missglückte Fälle 2001 und 2011	49
Tabelle 52: χ^2 Test nach Pearson zum Vergleich der transferierten Embryonen 2011 zu 2001 ohne missglückte Fälle	49
Tabelle 53: Graphische Darstellung Häufigkeit IVF/ICSI 2001 und 2011	50
Tabelle 54: Häufigkeitsverteilung IVF und ICSI 2001 zu 2011	50
Tabelle 55: Häufigkeitsverteilung IVF/ICSI 2001 und 2011 mittels Fisher's Exaktem Test und Cramers V-Test.....	50
Tabelle 56: Kreuztabelle der Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaftsraten 2001 zu 2011	51
Tabelle 57: Fisher's Exakter Test und Cramers V-Test zur Feststellung von Änderungen bei der Häufigkeitsverteilung von Schwangerschaftsraten 2001 zu 2011.....	51
Tabelle 58: Kreuztabelle Häufigkeitsverteilung von Lebend- und Todgeburten 2001 zu 2011	52

Tabelle 59: Fisher's Exakter Test und Cramers V-Test zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung Lebend- vs. Totgeburten 2001 und 2011	52
Tabelle 60: Zusammenfassung der Ergebnisse mit Hinblick auf die Signifikanz.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kinderlose Frauen Jahrgänge 1937-1972 in West- und Ostdeutschland (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2012)	2
Abbildung 2: Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt in Deutschland, 1960-2015 (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016)	3
Abbildung 3: Altersverteilung Frauen 2001 und 2011	24
Abbildung 4: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeiten der Altersverteilung der Frauen 2001 zu 2011 in Jahren.....	25
Abbildung 5: Graphische Darstellung der absoluten Häufigkeiten für die Anzahl der Indikationen zur IVF bei der Frau, beim Mann, oder bei beiden 2001 und 2011	26
Abbildung 6: Graphische Darstellung absoluten Häufigkeiten der Indikationen zur IVF der Frau 2001 zu 2011	29
Abbildung 7: Graphische Darstellung der absoluten Häufigkeiten der Indikationen zur IVF beim Mann 2001 und 2011	31
Abbildung 8: Grafische Darstellung der absoluten Häufigkeiten der verwendeten Stimulationspläne 2001 und 2011	32
Abbildung 9: Grafische Darstellung der absoluten Häufigkeiten der verwendeten Medikamente 2001 und 2011	34
Abbildung 10: Graphische Darstellung der absoluten Häufigkeiten von Stimulationsdosen 2001 und 2011.....	35
Abbildung 11 Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von Stimulationsdosen 2001 zu 2011	35
Abbildung 12: Graphische Übersicht der Stimulationsdauer in Tagen 2001 und 2011 .	37
Abbildung 13: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von Stimulationsdauer 2001 zu 2011 in Tagen	37
Abbildung 14: Graphische Darstellung absolute Häufigkeiten der durch Punktion gewonnenen Eizellen 2001 und 2011	38
Abbildung 15: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung gewonnener Eizellen 2001 und 2011.....	39
Abbildung 16: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von gewonnenen Eizellen 2001 und 2011 logarithmiert.....	39
Abbildung 17: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von befruchteten Eizellen 2001 und 2011	41

Abbildung 18: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von befruchteten Eizellen 2001 und 2011 logarithmiert	41
Abbildung 19: Graphische Darstellung befruchtete pro gewonnene Eizelle 2001 und 2011	42
Abbildung 20: Graphische Darstellung Vergleich der Häufigkeitsverteilung von für ICSI verwendeten Eizellen 2001 und 2011	44
Abbildung 21: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von für ICSI verwenden Eizellen 2001 und 2011 logarithmiert.....	44
Abbildung 22: Graphische Darstellung Vergleich von für ICSI verwendete Eizellen/Anzahl gewonnene Eizellen	45
Abbildung 23: Graphische Darstellung der absoluten Häufigkeiten transferierter Embryonen 2001 und 2011	47
Abbildung 24: Graphischer Darstellung der Häufigkeitsverteilung transferierter Embryonen 2001 und 2011	47

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
ART	Assistierte Reproduktionstechniken
Bzw.	Beziehungsweise
C.	Corpus
Ca	Karzinom
ca.	Circa
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
Dif	Differenz
ESchG	Embryonenschutzgesetz
EUG	Extrauterin gravidität
ET	Embryonentransfer
EZ	Eizellen
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HMG	humanes menopausales Gonadotropin
HCG	humanes Choriogonadotropin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
Insuff.	Insuffizienz
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVF-ET	In-vitro-Fertilisation-Embryotransfer
IVM	In-vitro-Maturation
LH	Luteinisierendes Hormon
MESA	Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
OHSS	Ovariell Hyperstimulationssyndrom
PCOS	Syndrom der polyzystischen Ovarien
PESA	Perkutane epididymale Spermienaspirati-

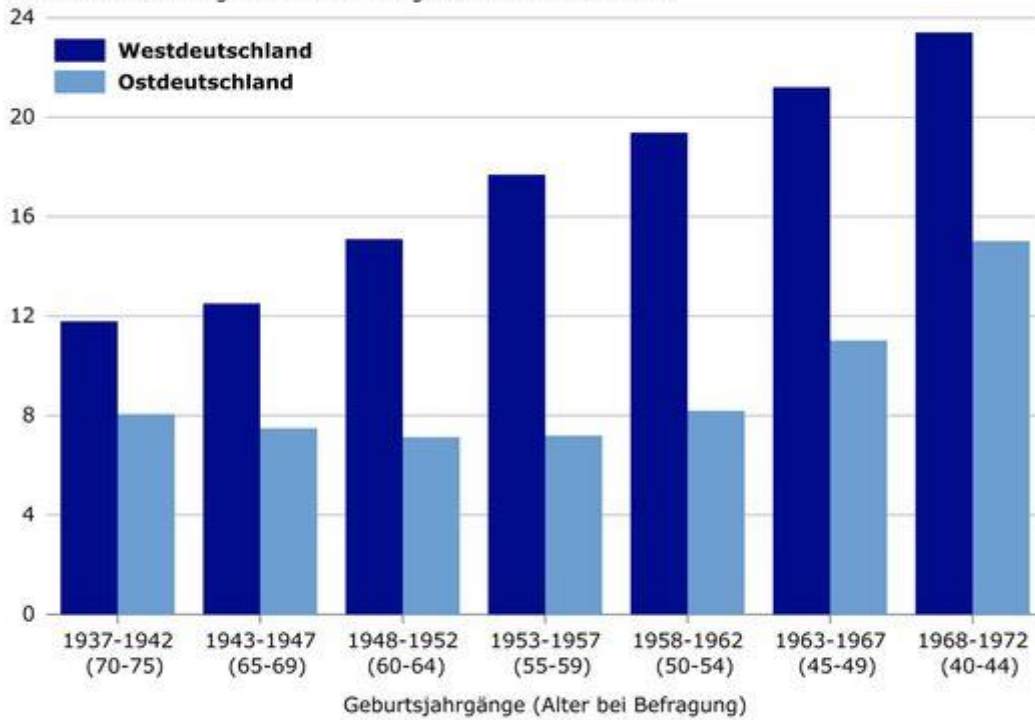
PN	on
SD bzw. Std. Dev	Pronukleus
Std Err.	Standardabweichung
Tab.	Standardfehler
TESE	Tabelle
Teilw.	Testikuläre Spermienaspiration
Z.n.	Teilweise
	Zustand nach

1 Einleitung

Im Einklang mit dem allgemeinen Rückgang der Geburtenzahl in Deutschland ist auch in den letzten Jahrzehnten die Rate kinderloser Frauen von etwa 10% bei den Jahrgängen 1935-1945 auf mittlerweile etwa 30% gestiegen (Michelmann und Himmel 2005). 2012 war jede 5. Frau, verheiratet und unverheiratet, zwischen 40 und 44 Jahren kinderlos (Statistisches Bundesamt 2013a). Dies ist mit ca. 22% fast doppelt so hoch wie die Rate kinderloser Frauen zwischen 40 und 44 Jahren im Jahr 1990 (Statistisches Bundesamt 2013b). Ein möglicher Grund dieser anhaltenden Entwicklung ist das steigende Alter der Mütter bei Geburt ihres ersten Kindes in den letzten 10 Jahren um knapp 2 Jahre auf etwa 31,0 Jahre im Jahr 2015 (Statistisches Bundesamt 2015). Schätzungen zufolge bleiben in Deutschland 3% der Paare dauerhaft ungewollt kinderlos (Beyer et al. 2004). Die Entscheidung für ein Kind wird nunmehr in immer höherem Lebensalter getroffen, unter anderem bedingt durch längere Ausbildungszeiten und subjektiv unzureichender Vereinbarkeit von Beruf und Elternschaft. Dies zeigt sich vor allem bei Akademikerinnen, welche in Westdeutschland immer noch niedrigere Geburtenraten als weniger qualifizierte Frauen aufweisen (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2012). Problematisch ist, dass schon ab einem Alter von 30 die Fruchtbarkeit der Frau abnimmt (Tan et al. 2014). Das Alter als wichtigster Faktor der Fertilität der Frau ist direkt bedingt durch die stetige Abnahme der ovariellen Reserve (Anzahl der Eizellen) und der Eizellqualität (Wallace et al. 2010). Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen männlicher Infertilität und zunehmendem Alter ist unklar, allerdings scheint auch bei Männern ab einem Alter über 35 bzw. 40 Jahren die Spermienqualität und damit die Fruchtbarkeit, wenn auch später und langsamer als bei der Frau, abzunehmen (Stone et al. 2013) (Kaarouch et al. 2018).

Kinderlose Frauen der Geburtsjahrgänge 1937 bis 1972 in West- und Ostdeutschland (Stand: 2012)

Anteil an allen befragten Frauen mit Angabe zur Kinderzahl in %



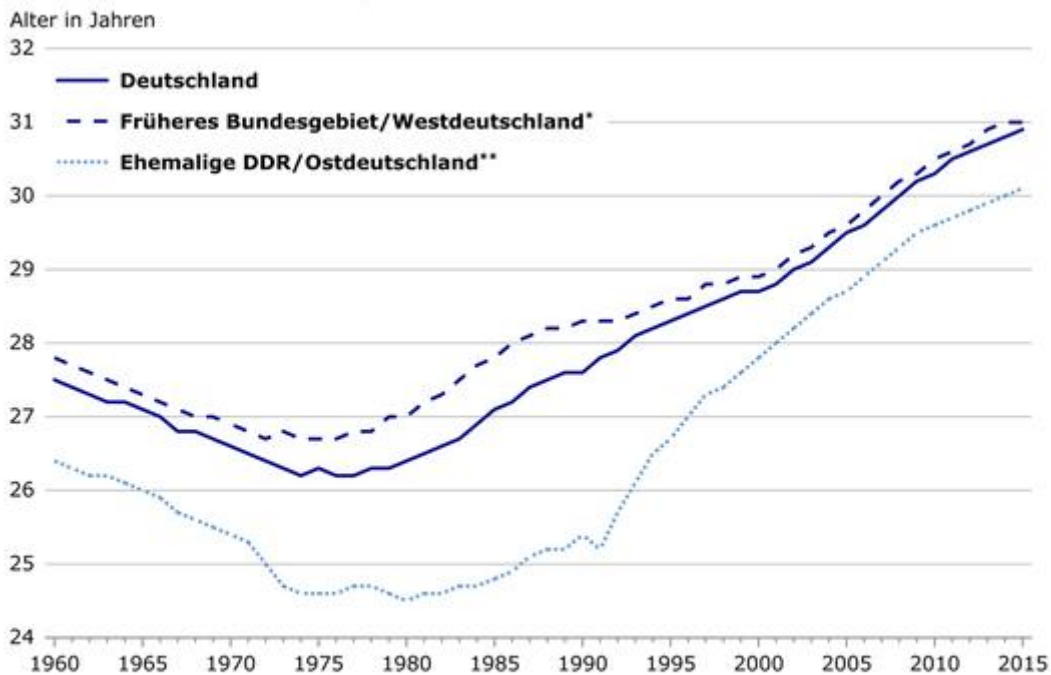
* jeweils ohne Berlin

Datenquelle: Statistisches Bundesamt, Mikrozensus 2012; Berechnungen: BiB

© BiB 2014

Abbildung 1: Kinderlose Frauen Jahrgänge 1937-1972 in West- und Ostdeutschland (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2012)

Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt ihrer Kinder in Deutschland, West- und Ostdeutschland, 1960 bis 2015



* ab 1990 ohne Berlin

** ab 1990 einschließlich Berlin

Datenquelle: 1960 bis 1989: Eurostat, ab 1990: Berechnungen BiB

© BiB 2016

Abbildung 2: Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt in Deutschland, 1960-2015 (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2016)

Ungewollte Kinderlosigkeit stellt eine große psychische Belastung für die Betroffenen dar. Es können sich Gefühle der Wertlosigkeit einstellen, gefolgt von Ängsten und Depressionen, besonders durch immer wieder fehlgeschlagene Versuche erfolgreich ein Kind auszutragen (Chiaffarino et al. 2011).

Auf psychologischer Ebene kann man sagen, dass das Empfinden des ungewollt kinderlosen Paares von Gefühlen wie „Verletzung, Wut, Enttäuschung, Anspannung, Verärgerung, Trauer“ (Kowalcek 2001) geprägt ist. Hinzu kommen Schuld- und Ohnmachtsgefühle, Verleugnung und soziale Isolation.

Studien haben gezeigt, dass die Sterilität bzw. Infertilität besonders bei Frauen eine starke emotionale Krise auslösen kann, die manchmal in ihrer Ausprägung wie beim Verlust eines nahen Verwandten empfunden wird. Auch steigt der psychische Druck je

öfter eine zeitlich und emotional aufwändige reproduktionsmedizinische Behandlung durchgeführt werden muss (Wischmann 2001).

Bei Männern zeigte sich ein geringeres Selbstwertgefühl, wenn die Ursache der Kinderlosigkeit bei ihnen lag (Kedem et al. 1990). Obwohl die Fertilitätsstörungen des Mannes in etwa gleich häufig Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch wie Störungen bei der Frau sind, scheinen Männer insgesamt weniger psychisch belastet als ihre Partnerinnen. Als mögliche Gründe für die geringere psychische Belastung werden diskutiert, dass sie „aus den zeitaufwändigen, nebenwirkungsreichen IVF-Behandlungen ihrer Partnerinnen weitgehend ausgeschlossen waren, der Kinderwunsch für ihre Lebensplanung weniger bedeutsam war und sie über mehr selbstwertstabilisierende Alternativen verfügten als ihre Partnerinnen“ (Beutel et al. 2000).

1.1 Definition Sterilität und Infertilität

Sterilität bedeutet das Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz mindestens 12-monatigem ungeschützten Geschlechtsverkehrs. Wenn der Zeitraum weniger als 12 Monate beträgt, so spricht man besser von „Konzeptionsschwierigkeiten“. Man unterscheidet zwei Arten von Sterilität:

1. Primäre Sterilität: Es lag noch nie eine Schwangerschaft vor
2. Sekundäre Sterilität: Es bestand schon einmal eine Schwangerschaft, dazu zählen Lebendgeburt, Extrauterin gravidität (EUG) oder Fehlgeburt

Infertilität nennt man eine habituelle Abortneigung der Frau, bei der nicht die Konzeption an sich gestört ist, sondern das Austragen der Schwangerschaft. Oft werden Infertilität und Sterilität jedoch synonym gebraucht. Beim Mann bezeichnet Infertilität eine Unfruchtbarkeit aufgrund von Befunden im Spermioogramm, wie z.B. eine verminderte Anzahl an Spermien, oder deren verminderte Beweglichkeit.

Als *Impotentia coenundi* bezeichnet man die Unfähigkeit zum Geschlechtsverkehr. (Stauber und Weyerstahl 2007)

1.2 Ursachen Sterilität und Infertilität

1.2.1 Sterilitätsursachen der Frau

Tabelle 1: Ungefähre relative Häufigkeit Sterilitätsursachen der Frau (Stauber und Weyerstahl 2007)

Ovariell	30%
Tubar	30%
Uterin	5%
Zervikal	5%
Vaginal	5%
Psychisch	10 (-30)%
Extragenital, immunologisch, ungeklärt	15%

1.2.1.1 Ovarielle Ursachen

Die Ovarialinsuffizienz wird nach WHO Schema in die Gruppen I bis VII unterteilt.

WHO Gruppe I:

Diese Gruppe beschreibt die hypothalamisch-hypophysäre Ovarialinsuffizienz. Sie ist hypogonadotrop und normoprolaktinämisch. Dabei kommt es durch eine unzureichende Ausschüttung von GnRH zur verminderten Synthese und Freisetzung von LH und FSH, was anovulatorische Zyklen, eine Corpus luteum Insuffizienz oder primäre bzw. sekundäre Amenorrhö zur Folge haben kann. Ursachen der hypothalamisch-hypophysären Ovarialinsuffizienz können neben starker psychischer oder körperlicher Belastung (z.B. durch Leistungssport) und Anorexia nervosa, oder das Sheehan-Syndrom (Hypophysenvorderlappeninsuffizienz) sein.

WHO Gruppe II:

Bei der normogonadotropen-normoprolaktinämischen Ovarial-Insuffizienz handelt es sich entweder um Menstruationsblutungen mit anovulatorischen Zyklen oder eine primäre, bzw. sekundäre Amenorrhö.

Patientinnen der Gruppe *WHO Gruppe IIa* haben spontane Blutungen. Hier liegt eine Corpus-luteum-Insuffizienz zu Grunde.

Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz (*WHO Gruppe IIb*) zeichnet sich durch eine gesteigerte Androgenproduktion aus. Beispiele sind das PCO-Syndrom, das adrenogenitale Syndrom und die Hyperthecosis ovarii. Auch eine Störung der pulsatilen GnRH-Ausschüttung im Hypothalamus, z.B. bei Anorexie, fällt unter diese Gruppe.

WHO Gruppe III:

Die hypergonadotrope Ovarial-Insuffizienz betrifft das Ovar selbst und zeigt sich durch erhöhte FSH-Spiegel. Ursächlich sind Gonadendysgenesien, chromosomale Störungen, wie das Ullrich-Turner-Syndrom, oder Schädigung des Ovars z.B. durch Bestrahlung oder Chemotherapie. Außerdem zählt das Climacterium praecox mit einer vorzeitigen ovariellen Erschöpfung zu dieser Gruppe.

WHO Gruppe V und VI:

Erhöhte Prolaktinspiegel, z.B. durch ein Prolaktinom (WHO Gruppe V), oder durch die Einnahme von Medikamenten wie Dopaminantagonisten, oder Antidepressiva (WHO Gruppe VI), hemmen ebenfalls die pulsatile GnRH-Ausschüttung und führen dadurch zur Sterilität.

WHO Gruppe VII:

Diese Gruppe beschreibt eine hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz mit hypogonadotroper Amenorrhö bedingt durch einen Tumor.

(Stauber und Weyerstahl 2007)

1.2.1.2 Tubare Sterilitätsursachen

Entzündungen der Eileiter können zu Verwachsungen des Lumens führen, die den Transport der Spermien/ befruchteten Eizelle behindern. Häufige Erreger einer Adnexitis sind Chlamydien, Gonokokken, Lues, in Europa selten eine Urogenitaltuberkulose. Endometriose kann durch Adhäsionen zu einer Motilitätsstörung der Tube führen (Manolopoulos et al. 2005).

1.2.1.3 Uterine Sterilitätsursachen

Ursache von Sterilität und habituellen Aborten können anatomische Fehlbildungen (z.B. Uterus bicornis, Uterus (sub-)septus)), oder eine Hypoplasie des Uterus, sowie Schädigungen des Endometriums durch Entzündungen oder Kürettagen, die zu Verwachsungen (Ashermann-Syndrom) führen, sein.

Submuköse oder intramurale Myome, die die Integrität des Cavums beeinträchtigen, können eine weitere Sterilitätsursache darstellen (Stewart 2001).

1.2.1.4 Zervikale Sterilitätsursachen

Morphologische Ursachen, wie postinfektiöse Strikturen, Verletzungen nach Kürettage oder Geburten und Konisationen können zu einer Zervixinsuffizienz und Sterilität führen.

Hormonelle Störungen können eine Störung des Zervixfaktors bewirken. Oft wird dies durch einen Östrogenmangel hervorgerufen. Diese zeichnen sich durch eine fehlende Spinnbarkeit des Zervixschleims und eine erhöhte Viskosität in der Zyklusmitte aus, was eine Störung der Spermienaszension in den Uterus hervorruft. Des Weiteren kann die Kapazitation der Spermien negativ beeinflusst werden (Schultze-Mosgau et al. 2007). Unter Kapazitation versteht man den physiologischen Reifungsprozess des Spermiums, der es dazu befähigt mit Hilfe lytischer Enzyme die Zona pellucida der Eizelle zu durchdringen, um diese zu befruchten.

Noch umstritten ist die Relevanz von Antikörpern gegen Spermienbestandteile im Zervixschleim. Sie sollen die Motilität und Befruchtungsfähigkeit der Spermien vermindern und so zu Sterilität führen (Mathur et al. 1981).

1.2.1.5 Vaginale Sterilitätsursachen

Die Kohabitation erschwerende Ursachen wie posttraumatische Stenosen, Entzündungen oder funktionelle, meist psychisch bedingte Störungen (Vaginismus) können ebenfalls zu Sterilität führen (Stauber und Weyerstahl 2007).

1.2.1.6 Extragenitale Sterilitätsursachen

Störungen anderer endokriner Systeme können ebenso die Fertilität beeinflussen, z.B. Störungen von:

- Schilddrüse: Hypothyreose, Hyperthyreose
- Nebennierenrinde: Morbus Addison, Morbus Cushing, adrenogenitales Syndrom, adrenale Hyperandrogenämie
- Pankreas: unbehandelter Diabetes mellitus

(Schultze-Mosgau et al. 2007)

Auch schwere chronische Erkrankungen, Drogen- oder Alkoholmissbrauch und die Einnahme dopaminantagonistischer Medikamente (wie z.B. Neuroleptika, Metoclopramid) können extragenitale Ursachen einer Sterilität sein. Zuletzt erwähnt werden muss

die psychogene Sterilität, bei der keine organische Ursache für eine Sterilität gefunden werden kann, dafür oft psychische Konflikte im Zusammenhang mit dem Kinderwunsch im Vordergrund stehen (Stauber und Weyerstahl 2007).

1.2.1.7 Sterilitätsursachen des Mannes

Zahlreiche Befunde können die Fertilität des Mannes beeinflussen. Hierzu gehören ebenfalls anatomische Veränderungen wie Fehlbildungen, Hodenkrebs oder Varikozelen und entzündliche Veränderungen an Hoden, Nebenhoden oder Prostata.

Wie bei der Frau spielt auch die Psyche eine Rolle und kann z.B. Auslöser einer Potenzstörung sein.

Auch bei unauffälligen anatomischen Gegebenheiten können Veränderungen im Spermogramm ursächlich für die Unfruchtbarkeit des Mannes sein. Diese können eine verminderte Spermienanzahl (Oligozoospermie) bis fehlende Spermien im Ejakulat (Azoospermie), verminderte Spermienbeweglichkeit (Asthenozoospermie), morphologische Auffälligkeiten (Teratozoospermie) einzeln oder in Kombination beinhalten. Sind die Parameter auffällig, spricht man von einem OAT-Syndrom (Oligoasthenoteratozoospermie), das anhand der Einschränkungen in drei Schweregrade aufgeteilt wird.

1.3 Rechtliche Grundlagen

Die rechtliche Grundlage der assistierten reproduktiven Techniken (ART) in Deutschland bildet das Embryonenschutzgesetz (ESchG), welches 1991 in Kraft getreten ist. ART betrifft die Insemination, die In-vitro-Fertilisation (IVF) -kombiniert mit In-vitro-Maturation (IVM) und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI)- und die Konservierung von Keimzellen. Des Weiteren wird die IVF im ärztlichen Berufsrecht geregelt und ist für den Arzt bindend; durch die Bundesärztekammer mit der „Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion“ (vom 04.12.1998) und durch die Landesärztekammern mit Richtlinien zur Durchführung des intratubaren Gametentransfers, der IVF mit Embryonentransfer und anderen vergleichbaren Methoden. Daneben finden sich auch noch Regelungen im Sozialgesetzbuch (SGB) V § 27a und § 121a.

Das Embryonenschutzgesetz soll die missbräuchliche Verwendung von menschlichen Embryonen, z.B. zu Forschungszwecken, verhindern. Der Begriff Embryo ist dabei weiter gefasst als in der Medizin. Er beschreibt die bereits befruchtete, teilungsfähige

menschliche Eizelle, was jede entwicklungsfähige Eizelle innerhalb der ersten 24 Stunden nach Kernverschmelzung betrifft, außer einer befruchteten Eizelle, die sich nicht über das Einzellstadium hinausbewegen kann (ESchG § 8).

Rechtlich bindend ist auch das Verbot laut § 1 Abs. 1 Nr.3 EschG pro Zyklus nicht mehr als drei Embryonen zu übertragen. Ebenfalls verboten sind die Eizell- und Embryonenspende laut § 1 Abs. 1 Nr. 6 und 7 EschG sowie die Leihmutterchaftsvermittlung nach § 13c und d des Adoptionsvermittlungsgesetzes.

Die homologe Insemination (Samenspender ist zugleich Ehemann bzw. Lebenspartner) und die heterologe Insemination (Samenspende durch einen Fremdspender) sind in Deutschland erlaubt.

Die Kostenübernahme durch die Krankenkassen ist uneinheitlich in den verschiedenen Bundesländern und zwischen gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen. Grundsätzlich lässt sich aber sagen, dass seit dem Inkrafttreten des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes am 01.04.2004 die gesetzlichen Krankenkassen 50% der Kosten für maximal 3 Versuche der künstlichen Befruchtung finanzieren, sofern das Paar verheiratet ist und bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Unverheiratete Paare erhalten bisher keine Erstattung. Grundlage hierfür sind § 27 a Abs. 1 Nr. 3 und 4 des SGB V. Die privaten Krankenkassen erstatten 100% der Kosten, wenn die Infertilität des Privatversicherten ursächlich für die Kinderlosigkeit ist (§ 1 der Musterbedingungen des Verbandes der privaten Krankenversicherung für die Krankheitskosten- und Krankenhaustagegeldversicherung). Heterologe Inseminationen werden weder gesetzlich noch privat erstattet (Schmidt-Recla und Noack 2011).

1.4 In-vitro-Fertilisation

Am 25. Juli 1978 gelang Robert Edwards und Patrick Steptoe der Durchbruch in der modernen Reproduktionsmedizin mit der Geburt von Louise Brown, dem ersten Kind, welches außerhalb des Mutterleibs gezeugt wurde. Zum ersten Mal konnte dadurch einer Frau mit beidseitig verschlossenen Tuben und erfolglosen Salpingostomien zu einer Schwangerschaft verholfen werden (Steptoe und Edwards 1978). Dieser Erfolg sorgte für weltweites Aufsehen und brachte Edwards 2010 schließlich den Nobelpreis für Medizin ein.

Die statistische Schwangerschaftsraten in Deutschland nach IVF-/ICSI-Therapie liegen heutzutage laut Deutschem IVF-Register (DIR) bei etwa 29% und die Baby-take-home-rate (Anzahl an Geburten pro Anzahl Behandlungen) bei etwa 18-20% (Deutsches IVF-Register 2012). Die Erfolgsaussichten einer Schwangerschaft nach einer IVF-/ICSI-Therapie sind altersabhängig. Bei Frauen zwischen 35 unter 40 Jahren liegt die Erfolgsrate nach Einsetzen zweier Embryonen laut DIR über 37 Prozent, bei unter 35-jährigen Frauen über 40 Prozent pro Behandlungszyklus.

1.4.1 Indikationen für den Einsatz von „Assisted Reproductive Technologies“ (ART)

Indikationen sind die tubare Sterilität (Tubenamputationen, nicht anders behandelbare Tubenverschlüsse), Einschränkungen der Samenqualität oder idiopathische Sterilität mit Ausschöpfung aller sonstigen Methoden der Sterilitätsbehandlung (Strowitzki 2006).

1.4.2 Formen der ART

Es existieren verschiedene Methoden der ART. Die Abkürzungen in Tabelle 2 zeigen eine Übersicht der gängigen ART Methoden.

Tabelle 2: Abkürzungen der ART Methoden

IVF	In-vitro-Fertilisation
ICSI	Unterform der IVF mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion

1.4.2.1 IVF

Mit In-vitro-Fertilisation bezeichnet die Inkubation von Oozyten mit den Spermien des Partners. 24 Stunden nach der Insemination der Oozyten wird geprüft, ob es zur Fertilisation gekommen ist.

1.4.2.2 ICSI

Hierbei wird ein einzelnes Spermium mit einer Mikropipette direkt in das Zytoplasma einer Eizelle injiziert. ICSI wird vor allem bei andrologischer Sterilität durchgeführt, wie z.B. zu geringer Spermiedichte, einem Verlust der progressiven Motilität und ei-

nem erhöhten Anteil anormaler Spermien, für eine genauere Darstellung siehe Tabelle 3. Entscheidend für die Indikationsstellung ist bei nicht Erfüllen aller Kriterien die Progressivmotilität. Diese muss unter 15% im Nativsperma oder unter 30% im aufbereiteten Sperma liegen. Darüber hinaus kann die ICSI angewendet werden, wenn bei der klassischen IVF unerklärlicherweise eine Befruchtung ausgeblieben ist (Strowitzki 2006). Diese Behandlung umgeht dabei die Bindung und Penetration des Spermiums an die Eizelle, und erzielt dabei bei männlicher Fertilitätsstörung bessere Ergebnisse als mit IVF allein (Palmero 1992). Ein Fertilitätsversagen (keine der Eizellen wurde befruchtet) nach IVF-Therapie ist ebenfalls eine Indikation für eine ICSI.

Tabelle 3: Indikationen zur ICSI nach Befunden im Ejakulat (Bundesausschuss 2014)

	Spermien nativ	Spermien nach Aufbereitung (swim-up)
Konzentration (Mio/ml)	< 10	<5
Gesamtmotilität (%)	< 30	<50
Progressivmotilität (WHO A in %)	< 25	<40
Normalformen	< 20	< 20

1.4.3 Follikelgewinnung

Die durch ovarielle Stimulation gebildeten Follikel werden unter transvaginaler Ultraschallkontrolle punktiert und die Follikelflüssigkeit mit den darin enthaltenen Oozyten aspiriert. Die transvaginale Follikelpunktion hat andere Operationstechniken, wie die laparoskopische Gewinnung, abgelöst, da sie schonender und risikoärmer ist. Sie wird in Analgesiedierung, oder kurzer Vollnarkose durchgeführt.

1.4.4 Spermengewinnung

Normalerweise wird für eine ART-Behandlung Sperma durch orthograde Ejakulation gewonnen. Ist eine Ejakulation nicht möglich, oder enthält das Sperma keine Spermatozoen, kommen andere Möglichkeiten der Spermengewinnung zum Einsatz. Bei obstruktiver Azoospermie des Mannes können die Spermien mittels MESA (Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration) mikrochirurgisch aus dem Nebenhoden, oder mittels TESE (Testikuläre Spermienextraktion) aus dem Hoden selbst für die ICSI ge-

wonnen werden. Daneben existiert die PESA (Perkutane epididymale Spermienaspiration), bei welcher blind durch die Haut der Nebenhoden punktiert wird.

Die MESA wird klassischerweise bei beidseitig inoperablen Obstruktionen des Ductus deferens, kongenitaler bilateraler Aplasie der Vasa deferentia (CBAVD; eine isolierte oder milde Form der Mukoviszidose), dem Young-Syndrom (Kombination aus Azoospermie und chronischer Infektionen der Atemwege), versagter Refertilisierungsoperation nach Vasektomie, und nicht therapierbaren Ejakulationsstörungen angewendet (Diemer et al. 2007). Nach mikrochirurgischer Freilegung des Nebenhodens werden die Spermien aspiriert und anschließend entweder direkt zur ICSI verwendet oder kryokonserviert, um sie für die nachfolgenden ISCI-Behandlungen zu verwenden (Janzen et al. 2000).

Bei der TESE gelten typischerweise die gleichen Indikationen wie bei der MESA -oft werden die beiden Verfahren auch kombiniert- sowie zusätzlich noch Vernarbungen aus früheren MESA-Operationen. Darüber hinaus können auch bei nichtobstruktiver, testikulärer Azoospermie mit schweren Spermatogenesestörungen, Kryptozoospermie, oder dem Klinefelter-Syndrom, Spermatozoen aus dem Hoden gewonnen werden (Diemer et al. 2007).

Bei der TESE wird der Hoden freigelegt, biopsiert, die Biopsien analysiert und gegebenenfalls kryokonserviert.

Die Mikro-TESE (m-TESE) beschreibt ein mikrochirurgisches Verfahren mit Aufsuchen von Spermatogenesearien mittels Mikroskop. Durch ihre Selektivität soll sie dabei schonender und effektiver als die klassische TESE sein (Tsujimura et al. 2006).

Eine weitere Sonderform ist die perkutane testikuläre Spermienaspiration (TESA), die weniger invasiv ist, aber schlechtere Ergebnisse bezüglich der Spermengewinnung erzielen soll (Friedler et al. 1997).

1.5 Ovarielle Stimulation

Die Zyklen zur IVF können prinzipiell unstimuliert durchgeführt werden (mit der Gewinnung einer Eizelle), jedoch bevorzugt man die kontrollierte medikamentöse Stimula-

tionstherapie mit der Heranreifung mehrerer Follikel aufgrund besserer Schwangerschaftsraten (Schmidt-Matthiesen und Fournier 2005).

Ziel der Eierstockstimulation zur Eizellentnahme für eine IVF ist das Heranreifen mehrerer reifer, befruchtungsfähiger Eizellen. Zur Stimulation des Ovars werden Gonadotropine genutzt. Diese sind in Deutschland Humanes Menopausengonadotropin hMG (z.B. Menogon®), reines Follikelstimulierendes Hormon FSH (z.B. Gonal-F®, Purigon®, Elonva®), Luteinisierendes Hormon LH (z.B. Luveris®), oder eine Mischung aus FSH und LH (z.B. Pergoveris®). LH kann in Kombination mit FSH gegeben werden, reines FSH kann auch alleine gegeben werden (Youssef et al. 2011). Zur Unterdrückung eines LH-Anstiegs, der zur vorzeitigen Ovulation und damit zum Verlust der Oozyten führen würde, kommen GnRH-Analoga zum Einsatz.

1.5.1 Downregulation durch GnRH-Analoga

1.5.1.1 Allgemeines

GnRH-Analoga sind strukturell vom natürlichen GnRH abgeleitet, weisen jedoch eine höhere Rezeptoraffinität und Wirkdauer auf. In physiologischer Weise ist die pulsatile Ausschüttung des hypothalamischen GnRH Voraussetzung für eine Stimulation des Hypophysenvorderlappens und der damit verbundenen Freisetzung von Gonadotropinen (Barbieri 2014). Die Frequenz der GnRH-Pulse bestimmt dabei ob eher LH oder FSH sezerniert wird (Jayes 1997). Um einen endogenen LH-Anstieg, der zur Ovulation führen würde, während der Stimulation der Ovarien mittels Gonadotropinen zu verhindern, muss die Gonadotropinfreisetzung aus der Hypophyse verhindert werden. Hierzu werden

GnRH-Analoga eingesetzt. Es existieren zwei Formen von GnRH-Analoga: GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten, welche in den nach ihnen benannten Stimulationsprotokollen zum Einsatz kommen.

1.5.2 Downregulierung durch GnRH-Agonisten

Durch kontinuierlicher Gabe von GnRH-Agonisten kommt es zuerst zu einer vermehrten Gonadotropinausschüttung -einem sogenannten „flare-up“- später dann durch

Downregulierung der Rezeptoren zu einer Hemmung der Hypophyse mit induziertem reversiblen hypogonadotropem Hypogonadismus (Dorn und Griesinger 2009)

GnRH-Agonisten können intramuskulär, subkutan, oder intranasal verabreicht werden. Verwendete Wirkstoffe sind Leuprorelin (z.B. Enantone© als Depotspritze), Goserelin (z.B. Zoladex© als Depotspritze), Nafarelin (z.B. Synarela©, als Nasenspray) und Triptorelin (z.B. Decapeptyl©).

1.5.3 Downregulierung durch GnRH-Antagonisten

GnRH-Antagonisten binden an denselben Rezeptor der Hypophyse wie GnRH, besitzen aber keine intrinsische Aktivität. Dadurch blockieren sie den Rezeptor für natürliches GnRH und bewirken eine Hemmung der Gonadotropinsynthese (Dorn und Griesinger 2009). Anders als bei den GnRH-Agonisten gibt es hier keinen initialen flare-up von LH und FSH (Gustofson et al. 2006). Die für die IVF verwendeten Wirkstoffe sind Cetrorelix (z.B. Cetrotide©) und Ganirelix (z.B. Orgalutran©).

1.5.4 GnRH-Agonisten-Protokolle

Es existieren drei Formen des GnRH-Agonistenprotokolls. Beim langen Protokoll wird der GnRH-Agonist in der Lutealphase des Vorzyklus, meist am 18.-23. Zyklustag, gegeben. Am 2. / 3. Zyklustag des darauf folgenden Zyklus wird mit der ovariellen Stimulation durch Gonadotropine begonnen. Nach einer Stimulationsdauer von durchschnittlich 9-11 Tagen erreichen die Follikel einen Durchmesser von 18-20mm und die Ovulationsinduktion kann durch HCG-Gabe erfolgen. 36 Stunden später erfolgt die Follikelpunktion.

Beim kurzen bzw. ultrakurzen flare-up Protokoll macht man sich die kurzfristig stimulierende Wirkung von GnRH-Agonisten zu Nutze und verabreicht diese erst am 2.-4. Zyklustag des Behandlungszyklus. Die ovarielle Stimulation kann entweder gleichzeitig oder nach etwa 2 Tage gestartet werden. Auch hier dauert die Stimulation etwa 9-11 Tage, danach wird wie oben beschrieben die Ovulationsinduktion durch HCG-Gabe ausgelöst und 36 Stunden später punktiert. Als Vorteil dieses Protokolls wird ein zusätzlicher Stimulationseffekt durch den initialen flare-up der Hypophyse, was sich positiv

auf das Follikelwachstum auswirken soll, angenommen. Dieser Effekt kann bei Frauen mit nachlassender Eierstockfunktion positiv sein.

1.5.5 Antagonistenprotokoll

Beim GnRH-Antagonistenprotokoll beginnt die ovarielle Stimulation am 2./3. Zyklustag. Der GnRH-Antagonist wird entweder ab dem 5. Stimulationstag (fixes Protokoll) oder

ab einer Follikelgröße der führenden Follikels von 14mm (flexibles Protokoll) subkutan injiziert.

Das GnRH-Antagonistenprotokoll geht mit einem geringeren Risiko für ein ovarielles Überstimulationssyndroms (OHSS) einher, vor allem bei Frauen mit Polycystischem Ovar-Syndrom (PCOS) (Xiao et al. 2013). Im Unterschied zum Agonistenprotokoll kann das Risiko des ovariellen Hyperstimulationssyndroms des Weiteren durch den Einsatz von GnRH-Agonisten, an Stelle von HCG, für die Ovulationsinduktion, gesenkt werden (Humaidan et al. 2011). Durch die kürzere Stimulationsdauer ist das Antagonistenprotokoll in der Durchführung einfacher und durch die fehlende Downregulation vor Stimulationsbeginn mit weniger Nebenwirkungen behaftet. Eine niedrigere Schwangerschaftsrate gegenüber dem Agonistenprotokoll konnte nicht festgestellt werden (Deutsches IVF-Register 2014).

1.5.5.1 Unerwünschte Wirkungen der GnRH-Agonisten

Die unerwünschten Wirkungen der GnRH leiten sich von der Downregulation der Hypophyse und dem damit verbundenen Östrogenmangel ab. Sie ähneln den menopausalen Symptomen. Typischerweise kann es zu Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen und Depressionen, Schmierblutungen, Veränderungen der Libido, trockener Vagina, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen und Eierstockzysten kommen. Diese sind aber nur kurz und zeitlich begrenzt und treten nur bei dem long-Agonist-Protokoll auf.

1.5.6 Ovulationsinduktion

Um den Eisprung auszulösen wird HCG (humanes Choriogonadotropin) appliziert, welches große biochemische Ähnlichkeit zur LH besitzt, dabei aber länger und stärker wirkt. Es bewirkt die letzte Reifung der Eizellen und unterstützt die Lutealphase. 36 Stunden nach HCG-Gabe erfolgt die Eizellgewinnung via transvaginaler Punktion.

1.5.7 Embryotransfer:

Alle gewonnenen Eizellen befinden sich nach erfolgreicher Befruchtung im 2-Pronukleus-Stadium (2-PN-Stadium).

Der Embryotransfer kann zwischen Tag 2 und 5 nach der Follikelpunktion durchgeführt werden. Nach dem ESchG ist es nur zulässig so viele 2-PN-Zellen zu Embryonen heranreifen zu lassen, wie der Frau nachher transferiert werden sollen, also maximal 3 (Schmidt-Matthiesen und Fournier 2005).

Der Embryotransfer in den Uterus transvaginal mittels Katheter, möglichst unter sonographischer Kontrolle.

1.6 Risiken und Komplikationen der IVF

1.6.1 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Das OHSS kann sich als Folge einer hormonellen Stimulation mit Gonadotropinen zur IVF / ICSI entwickeln, ein OHSS nach Therapie mit dem Antiöstrogen Clomifen ist zwar nicht ausgeschlossen, aber sehr selten. Es wird nach WHO in drei Schweregrade, von leicht, mittel bis schwer, eingeteilt.

Tabelle 4: Gradeinteilung OHSS (World Health Organization 1972), (Stauber und Weyerstahl 2007)

	Befunde	Therapie
Grad 1	Variable ovarielle Vergrößerung (<5cm), teilw. kleine Zysten. Im Urin Östrogenkonzentrationen >150µg/24h und Progesteronkonzentrationen >10mg/24h. Keine oder wenig abdominelle Beschwerden.	Engmaschig überwachen.

	Befunde	Therapie
<i>Grad 2</i>	Vergrößerung der Ovarien bis 10cm. Zusätzlich abdominelle Symptome wie Auftreibung des Abdomens, Erbrechen, oder Durchfall.	Stationäre Aufnahme mit Kontrolle von Kreislauf, Hämatokrit, Gerinnung und symptomatische Therapie
<i>Grad 3</i>	Viele Ovarzysten (>10cm), Aszites, teilw. Hydrothorax. Auftreibung des Abdomens, Bauchschmerzen. Hämokonzentration mit erhöhter Blutviskosität. Gerinnungsstörungen mit erhöhtem thromboembolischen Risiko.	Stationäre Aufnahme und rasche Korrektur des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, Flüssigkeitsbilanzierung, Infusion von Plasmaexpandern. Im Notfall Aszites- oder Pleura-Drainage.

Pathophysiologisch wird angenommen, dass die Gabe von hCG zur Ovulationsinduktion eine erhöhte Kapillarpermeabilität der ovariellen Gefäße und der mesothelialen Oberfläche bewirkt. Dies führt zu einer Verschiebung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens nach extravasal. In der Vergangenheit wurde angenommen, dass Histamin, Serotonin, Prostaglandine und Prolaktin dabei eine Rolle gespielt haben. Nach neueren Kenntnissen sollen jedoch das Renin–Angiotensin-System, Zytokine wie Interleukine, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha, Endothelin-1 und der Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) zur erhöhten Kapillarpermeabilität nach Stimulation beitragen (Elchalal und Schenker 1997).

Die Häufigkeit eines leichten OHSS pro stimuliertem Zyklus liegt bei bis zu 5%, die Inzidenz eines schweren OHSS in etwa bei 0.3%. Ein erhöhtes Risiko haben Frauen mit hypogonadotropem Hypogonadismus (WHO I), da sie besonders empfindlich auf die Gonadotropingabe reagieren (Neulen 2001).

Die größte Risikogruppe umfasst Frauen mit einer hohen ovariellen Reserve, z.B. bei bestehendem PCOS. Ebenso sind jüngere Patientinnen und Frauen mit einem hohen Anti-Müller-Hormon (AMH) und hohem antralen Follikel-Count (antral follicle count, AFC) und niedrigem Gewicht einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Das liegt vermutlich daran, dass ihre Ovarien besser auf Gonadotropine ansprechen, weil sie eine vermehrte Gonadotropin-Rezeptordichte, oder mehr Follikel, die auf Gonadotropine ansprechen, besitzen (Delvigne 2002). Daneben zählen eine unerkannte Hypothyreose und mehr als drei dominante Follikel in unstimulierten Zyklen zu den Risikofaktoren (Binder et al. 2007).

Entscheidend zur Vermeidung eines OHSS ist die Therapieplanung. Die Wahl der Stimulationsdosis erfolgt anhand der ovariellen Reserve, die mittels Anti-Müller-Hormon (AMH) und Antralem Follicle Count (AFC) bestimmt werden kann. Weiterhing muss das Therapieansprechen während des Stimulationszyklus mittels Ultraschall und der Östradiolbestimmung überwacht werden, um schwere Formen des OHSS, die auch zu Todesfällen führen können, zu vermeiden. Bei Verdacht auf ein OHSS, z.B. mehr als 18 Follikel mit einem Durchmesser nach 5 Stimulationstagen, oder einer Östradiolkonzentration über 5000pg/ml, muss die mögliche Entwicklung eines OHSS bedacht werden und die entsprechenden therapeutischen Konsequenzen wie Dosisreduktion, Ovulationsinduktion mit GnRH-Agonisten im Antagonistenprotokoll oder Kryokonservierung aller Embryonen oder PN-Stadien in Betracht gezogen werden (Papanikolaou et al. 2011).

1.6.2 Mehrlingsschwangerschaften

Das Einsetzen von mehr als einem Embryo pro IVF-Zyklus beherbergt ein erhöhtes Risiko für Mehrlingsschwangerschaften. In Deutschland betrug 2012 die Anzahl an Mehrlingsgeburten nach IVF-Behandlung laut dem Deutschen IVF-Register (DIR) etwa ein Viertel aller Geburten. Davon waren 2015 23,5% Zwillingsgeburten und 0,6% Drillingengeburt(en) (Deutsches IVF Register 2015). Mehrlingsgeburten haben eine erhöhte Rate an Schwangerschaftskomplikationen und ein erhöhtes Risiko der Frühgeburtlichkeit der Kinder. Ebenso ist die psychische und finanzielle Belastung für Eltern von Mehrlingen erhöht (Cook et al. 1998).

1.6.3 Operationsrisiken Follikelpunktion

Durch Verwendung der transvaginalen sonographischen Follikelaspiration anstelle der laparoskopischen Eizellgewinnung, ist die Komplikationsrate deutlich zurückgegangen. Trotzdem kann es durch die Aspirationsnadel zu Verletzungen von Beckenorganen und –strukturen kommen. Mögliche Komplikationen sind vaginale und intraperitoneale Blutungen und Infektionen des Beckens. Laut Deutschem IVF-Register 2014 wurden bei 0,84% aller Follikelpunktionen Komplikationen verzeichnet, die mit großem Abstand Häufigste war die vaginale Blutung mit einem Anteil von 62%, gefolgt von ca. 20% intraabdominellen Blutungen. In jeweils 5% der Komplikationsfälle war eine Operation

oder eine stationäre Behandlung notwendig. Darmverletzungen (1,2%) und Peritonitis (0,5%) traten dagegen vergleichsweise selten auf (Deutsches IVF-Register. 2014).

Die Punktion wird üblicherweise in kurzer Allgemeinnarkose oder in Analgosedierung, durchgeführt, wobei die für die jeweilige Prozedur spezifischen Narkosekomplikationen ebenfalls bedacht werden sollten.

2 Material und Methoden

In dieser Arbeit wurden Daten aus der Kinderwunschprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Tübingen aus den Jahren 2001 und 2011 ausgewertet und verglichen. Eingeschlossen wurden jeweils 50 unabhängige und zufällig ausgewählte Patientinnen aus dem Jahr 2001 und aus dem Jahr 2011, welche sich einer ovariellen Stimulationsbehandlung mit anschließender IVF-, bzw. ICSI-Behandlung, unterzogen haben. Der Beobachtungszeitraum der ersten Gruppe erstreckt sich vom 08.01.2001 bis zum 05.02.2001 (n=50), derjenige der zweiten Gruppe vom 14.03.2011 bis zum 18.04.2011 (n=50). Die Daten jeder Patientin wurden jeweils für einen Stimulationszyklus zur IVF/ICSI retrospektiv erhoben. Dabei spielte eine frühere ART-Therapie keine Rolle.

Das Ziel der Arbeit war die Evaluation der Veränderung der Kinderwunschbehandlung zwischen den Jahren 2001 und 2011 hinsichtlich der Altersverteilung der Patientinnen, der Indikationsstellung für die ART, den verwendeten Stimulationsprotokollen und des Behandlungsergebnisses (gewonnene, befruchtete Eizellen, Schwangerschafts- und Lebendgeburtstraten).

2.1 Fragestellung

Im Folgenden werden unten aufgeführte Parameter hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den Jahren 2001 und 2011 untersucht:

- Alter der Patientinnen zur Zeit der Punktion
- Indikation für die IVF/ICSI
- Stimulationsplan: Agonistenprotokoll oder Antagonistenprotokoll
- Medikation
- Stimulationsdosis
- Stimulationsdauer
- Anzahl bei der Punktion gewonnener Eizellen
- Anzahl der für die IVF und ICSI genutzten Eizellen
- Anzahl befruchteter Eizellen
- Anzahl transferierter Embryonen
- Schwangerschaftsraten
- Lebendgeburtstraten

2.2 Statistische Berechnung und Auswertung

Die Daten wurden aus Akten der Kinderwunschsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik entnommen, mit dem Programm Excel in eine tabellarische Form überführt und durch die Statistikprogramme JMP 10.0.0 von SAS und IBM SPSS Statistics für Windows ausgewertet. Die Grafiken des Ergebnisteils wurden durch JMP, SPSS, Microsoft Word und Microsoft Excel erstellt.

Zur statistischen Analyse wurden zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben bei Annahme einer Normalverteilung der Zweistichproben-t-Test und bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Zudem wurden Kreuztabellen erstellt und mit dem χ^2 -Test nach Pearson und Fisher's exaktem Test (wenn die zugrundeliegenden Stichprobenumfänge <5 sind) für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede der Verteilung überprüft. Das Signifikanzniveau beträgt hier $\alpha=0,05$ für alle Tests.

Im Folgenden werden die im Rahmen der vorliegenden Arbeit eingesetzten statistischen Methoden kurz skizziert.

2.2.1 Kreuztabellen

Kreuztabellen geben die absoluten und relativen (Prozent) Häufigkeiten von Kombinationen bestimmter Merkmalsausprägungen (hier: Kombinationen bestimmter Merkmalsausprägungen von zwei Variablen) an. Eine Kreuztabelle enthält auch die Randhäufigkeiten (die zeilenweisen und die spaltenweisen Summen, also die Summen der Merkmalsausprägungen einer Variablen über die Summe der Merkmalsausprägungen der anderen Variablen hinweg). Die von Kreuztabellen angegebenen Werte sind deskriptiv.

2.2.2 Signifikanztest

Ein deskriptiv für eine Stichprobe ermitteltes Ergebnis ist auf die Grundgesamtheit übertragbar, wenn die Stichprobe für die Grundgesamtheit repräsentativ ist. Eine Zufallsstichprobe ist für die Grundgesamtheit repräsentativ, wenn sie hinreichend groß ist

und kein Stichprobenfehler aufgetreten ist. Der Signifikanztest dient der Absicherung bzw. Kontrolle gegen Stichprobenfehler. Jeder Signifikanztest gibt die exakte Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert an). Das ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass unter Zugrundelegung eine Zufallsstichprobe ein Stichprobenfehler aufgetreten ist. p rangiert im Intervall (0; 1). Da p nicht den Wert Null annehmen kann, ist ein Cut-off-Wert erforderlich. Dieser wird auch als Alpha-Niveau bezeichnet. Oft wird von einem Alpha-Niveau in Höhe von fünf Prozent ausgegangen. D.h. wenn der Wert nicht größer als .05 ist, darf das Stichprobenergebnis auf die Nullhypothese generalisiert werden. Man sagt „das Ergebnis ist *signifikant*“. Andernfalls muss die Nullhypothese (Effekt tritt in der Grundgesamtheit nicht auf) aufrechterhalten werden.

Das Ergebnis eines Signifikanztests sagt nichts über die Stärke oder die Wichtigkeit eines Effekts aus. Ein praktisch bedeutungsloser Effekt kann signifikant werden wenn die Stichprobe sehr groß ist, und ein großer, praktisch bedeutsamer Effekt wird möglicherweise nicht signifikant, wenn die Stichprobe klein ist.

2.2.3 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendet, um die Häufigkeitsverteilungen von Kontingenztabelle mit mehr als vier Zellen auf Signifikanz zu testen.

2.2.4 Fisher-Test

Der Fisher-Test (exakter Test nach Fisher) wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendet, um die Häufigkeitsverteilungen von Kontingenztabelle mit genau vier Zellen auf Signifikanz zu testen. Da ungerichtete Unterschiedshypothesen vorlagen, wurde im Regelfall zweiseitig getestet.

2.3 Effektstärkeanalyse

Effektstärkeanalysen versuchen die Stärke eines Effekts messbar zu machen und zu objektivieren.

2.3.1 Cramers V

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde Cramers V als Effektstärkemaß berechnet. Es rangiert zwischen Null und Eins. Je größer der Wert ist, d.h. je näher er an Eins liegt, desto größer ist der Effekt. Cohens (1988) und Ellis (2010) geben zur Interpretation von Cramers V die folgenden Referenzwerte an: 0,10 spricht für einen kleinen Effekt, 0,30 spricht für einen mittleren und 0,50 für einen großen Effekt (Cohen 1988; Ellis 2010).

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung der Frauen

Das Durchschnittsalter der Frauen im Jahr 2001 lag bei 33,7 Jahre (Varianzbreite von 25 bis 42 Jahren). Dahingegen betrug im Jahr 2011 das Durchschnittsalter der Frauen 36,3 Jahre (Varianzbreite von 25 bis 45 Jahren). (Tabelle 5 und Tabelle 6).

Im Zweistichproben t-Test (Tabelle 7) erkennt man einen signifikanten Unterschied der Altersverteilung der Frauen 2001 zu 2011 mit einem Wert von $p=0,0063$. Das Alter der Frauen ist im Jahr 2011 im Mittel signifikant höher als zehn Jahre zuvor.

Das Alter vom Patientinnen ≥ 40 Jahren lag im Jahr 2001 bei 10 Prozent und 2011 schon bei 32 Prozent. Eine graphische Übersicht über die Altersverteilung und eine vergleichende Darstellung in Abbildung 4.

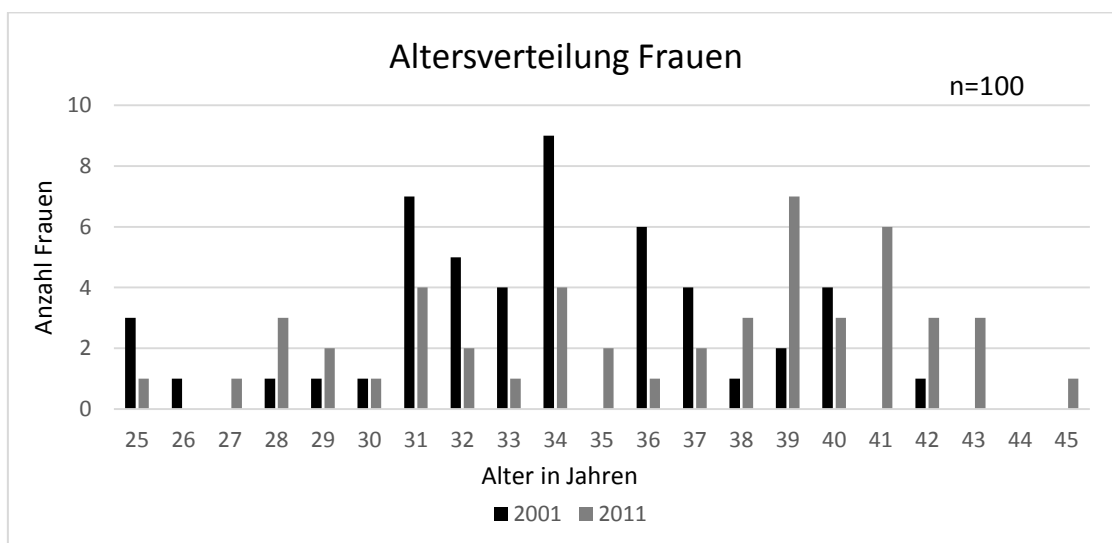


Abbildung 3: Altersverteilung Frauen 2001 und 2011

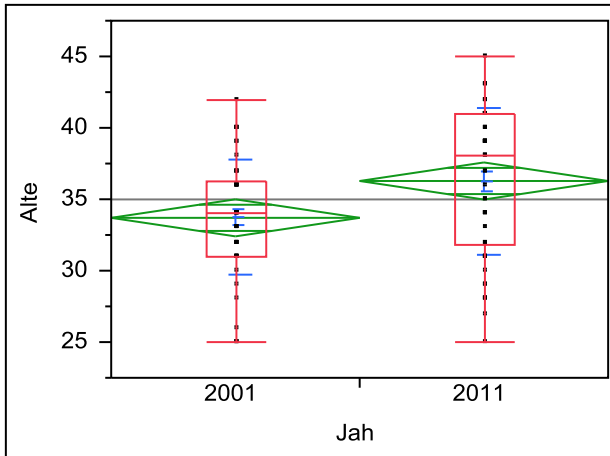


Abbildung 4: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeiten der Altersverteilung der Frauen 2001 zu 2011 in Jahren

Tabelle 5: Quantile Altersverteilung 2001 und 2011

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	25	28,1	31	34	36,25	39,9	42
2011	25	28,1	31,75	38	41	42	45

Tabelle 6: Mittelwert und Standardabweichung Altersverteilung 2001 und 2011

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	50	33,7000	4,04187	0,57161	32,551	34,849
2011	50	36,2800	5,13905	0,72677	34,819	37,741

Tabelle 7: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der Altersverteilung 2011 zu 2001

Difference	2,58000	t Ratio	2,790322
Std Err Dif	0,92462	DF	98
Upper CL Dif	4,41489	Prob > t	0,0063*
Lower CL Dif	0,74511	Prob > t	0,0032*
Confidence	0,95	Prob < t	0,9968

3.2 Indikationen

Der Grund für die Indikationsstellung zur IVF/ICSI konnte rein weiblich, rein männlich, oder gemischt sein. Die Anzahl weiblicher Indikationen betrug 2001 34%, männlicher Indikation 32% und bei beiden kombiniert 34% (Abbildung 5 und Tabelle 8). Im Jahr

2001 betrug die Anzahl an weiblichen Indikationen 55,1%, Männliche 26,5% und Kombinierte 18,4%.

Vergleicht man nun, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen männlicher Indikation, weiblicher Indikation und kombinierter Indikation 2001 und 2011 gibt, erhält man mittels Chi-Quadrat-Test ein p von 0,081 (Tabelle 9). Somit stellt sich heraus, dass der Unterschied zwar keine Signifikanz, aber eine Tendenz hin zur weiblichen Indikationsstellung 2011 gegenüber 2001 aufzeigt.

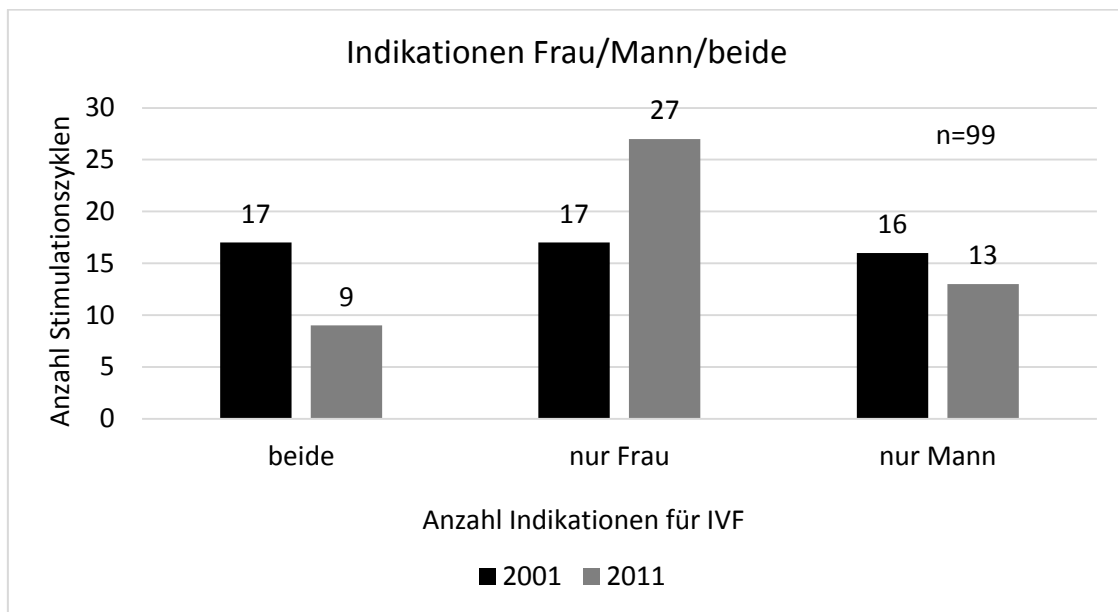


Abbildung 5: Graphische Darstellung der absoluten Häufigkeiten für die Anzahl der Indikationen zur IVF bei der Frau, beim Mann, oder bei beiden 2001 und 2011

Tabelle 8: Kreuztabelle absolute und relative Häufigkeiten von Indikationen zur IFV bei Mann, Frau oder beiden 2011 zu 2001

Count	2001	2011	
Col %			
beide	17	9	26
	34.0	18.4	26.3
nur Frau	17	27	44
	34.0	55.1	44.4
nur Mann	16	13	29
	32.0	26.5	29.3
Summe	50	49	99
	100.0	100.0	100.0

Tabelle 9: Vergleich der Indikationen zur IVF 2011 zu 2001 zwischen Mann und Frau mittels χ^2 -Test nach Pearson

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Pearson	5.035	0.0807

Noch einmal gesondert dargestellt sind hier die Indikationsverteilungen zwischen Mann und Frau zur ICSI-Behandlung. Indikationsgemäß war in allen 16 Fällen 2001 eine Fertilitätsstörung des Mannes ursächlich für die ICSI, dabei war in der Hälfte der Fälle zusätzlich noch eine weibliche Fertilitätsstörung zu verzeichnen (Tabelle 10). 2011 sind 12 von 22 (54,5%) Indikationen rein männlich, alle davon wegen eines eingeschränkten Spermioграмms, 3 Fälle gemischt (13,6%) und 7 Fälle rein weiblich (31,8%) (ungeklärtes Fertilitätsversagen) (Tabelle 11).

Tabelle 10: Indikationsverteilung zur ICSI zwischen Mann und Frau 2001

Fälle ICSI 2001 (n=16)			
Indikation Frau	Indikation Mann		
	Spermio-gramm	Urogenital	Vasektomie
	n	n	n
Normal	5	1	2
Prolaktin	4	0	0
Tuben	1	0	0
Zyklusstör.	3	0	0
Summe	13	1	2

Tabelle 11: Indikationsverteilung zur ICSI zwischen Mann und Frau 2011

Fälle ICSI 2011 (n=22)		
Indikation Frau	Indikation Mann	
	Spermioграмm	normal
Alter	0	2
Endometriose	0	2
Hyperandrogenämie	0	1
Z.n. Mamma-Ca	0	2
Myom	1	0
normal	12	0
Ovarialinsuff.	1	0
Zyklusstörung	1	0
Summe	15	7

3.2.1 Indikationen bei Fertilitätsstörungen der Frau

2001 sind in 37 Fällen die Indikationen bei Fertilitätsstörungen der Frau zur IVF/ICSI erfasst, 2011 waren es 57 Fälle (Mehrfachnennungen berücksichtigt), wobei zu den Fällen aus dem Jahr 2001 nur weniger ausführliche Angaben zur Indikation gefunden werden konnten. Hier vorhandene Indikationen umfassten primäre Sterilität, sekundäre Sterilität ohne nähere Angaben, PCOS, Tubenpathologien, erhöhtes Alter, Ovarialinsuffizienz, Hyperprolaktinämie, Hyperandrogenämie, Corpus luteum Insuffizienz, Endometriose, Oligomenorrhoe, Uterus myomatosus, fertilitätserhaltende Therapie bei Z.n. Mamma-Karzinom und andere nicht näher bezeichnete. Es ist anzunehmen, dass im Jahr 2011 Indikationen differenzierter für eine IFV/ICSI herangezogen wurden, als es noch 2001 der Fall war. Die Häufigkeiten sind in Abbildung 6 und Tabelle 12 abzulesen.

Da einige der Fallzahlen für bestimmte Indikationen <5 (siehe Tabelle 13) betragen, wurde hier mit dem exakten Test nach Fisher für zwei unabhängige Stichproben eine Signifikanz von $p=0,002$ ermittelt. Es zeigt ein signifikanter Unterschied bei der Indikationsstellung 2001 und 2011. Dies ist wahrscheinlich auf ein deutlich gehäuftes Auftreten von 9 Fällen von erhöhtem mütterlichem Alter als Indikation 2011 gegenüber keinem Fall 2001 zurückzuführen. Auch das erhöhte Vorkommen der sekundären Sterilität kann eine Rolle bei der Signifikanz spielen. Tubenpathologien sind jedoch weiterhin die zahlenmäßig häufigste Indikation für eine IVF und auch ICSI.

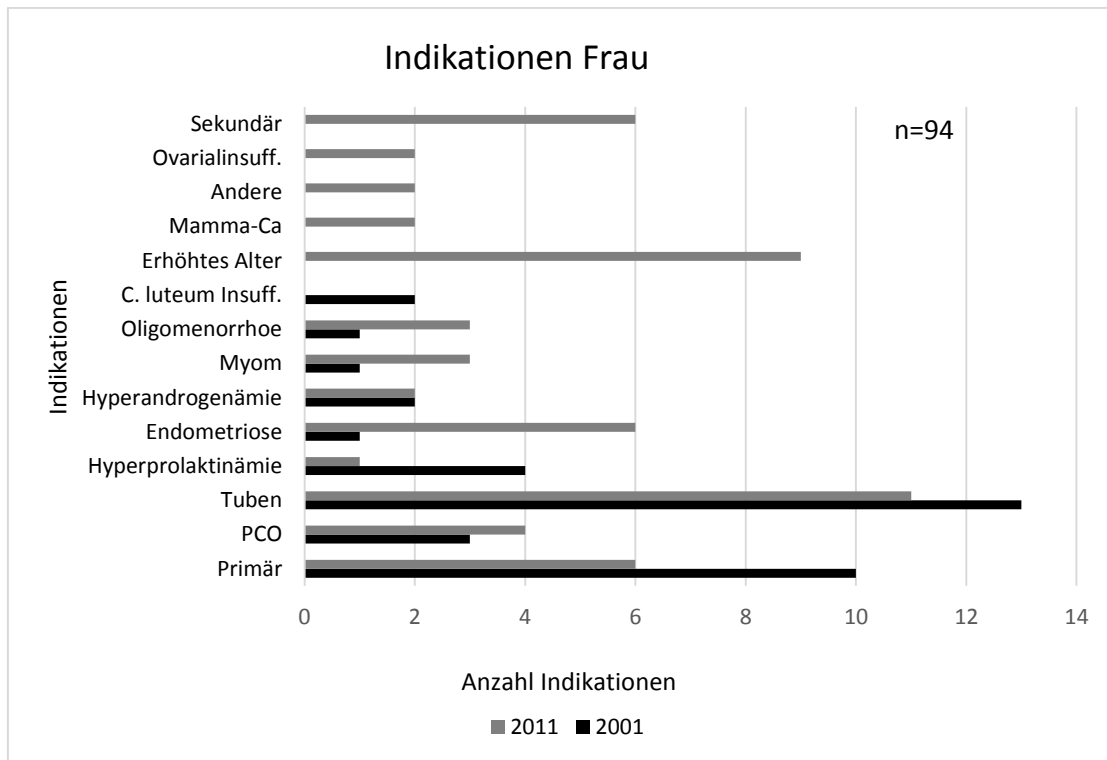


Abbildung 6: Graphische Darstellung absoluten Häufigkeiten der Indikationen zur IVF der Frau 2001 zu 2011

Tabelle 12: Kreuztabelle absolute Häufigkeiten der Indikationen zur IVF bei der Frau 2001 und 2011

	Jahr		Gesamt
	2001	2011	
Primär	10	6	16
PCO	3	4	7
Tuben	13	11	24
Hyperprolaktinämie	4	1	5
Endometriose	1	6	7
Hyperandrogenämie	2	2	4
Myom	1	3	4
Oligomenorrhoe	1	3	4
C. luteum Insuff.	2	0	2
Erhöhtes Alter	0	9	9
Mamma-Ca	0	2	2
Andere	0	2	2
Ovarialinsuff.	0	2	2
Sekundär	0	6	6
Gesamt	37	57	94

Tabelle 13: Vergleich der Indikationen bei der Frau 2001 und 2011 mittels χ^2 Test nach Pearson und Fisher's exaktem Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	28,726 ^a	13	,007	,002
Exakter Test nach Fisher	27,185			,002
Anzahl der gültigen Fälle	94			

a. 23 Zellen (82,1%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,79.

3.2.2 Indikationen beim Mann

2001 gab es 33 Fälle mit einer männlichen Indikation zur IVF/ICSI, 2011 waren es 22. Diese umfassten Kryptozoospermie, Azoospermie, Oligozoospermie, Teratozoospermie, Asthenozoospermie, Oligoasthenozoospermie, Oligoasthenoteratozoospermie (OAT) und einzelne Fälle von urogenitalen Auffälligkeiten und Z.n. Vasektomie (siehe Abbildung 7 und Tabelle 14). Aufgrund von Fallzahlen <5 wurde auch hier wieder mittels exaktem Test nach Fisher für zwei unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft, welche bei $p=0,57$ jedoch nicht vorliegt (Tabelle 15).

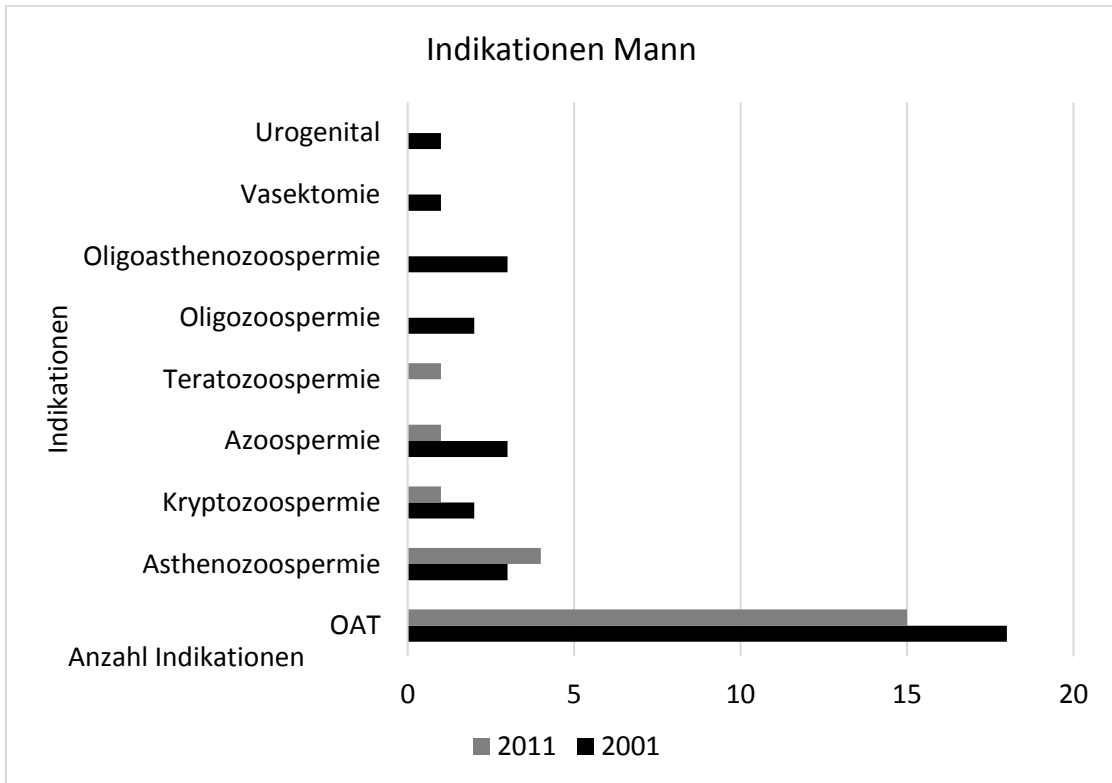


Abbildung 7: Graphische Darstellung der absoluten Häufigkeiten der Indikationen zur IVF beim Mann 2001 und 2011

Tabelle 14: Kreuztabelle absolute Häufigkeiten der Indikationen zur IVF beim Mann 2001 und 2011

	Jahr		Gesamt
	2001	2011	
OAT	18	15	33
Asthenozoospermie	3	4	7
Kryptozoospermie	2	1	3
Azoospermie	3	1	4
Diagnose Teratozoospermie	0	1	1
Oligozoospermie	2	0	2
Oligoasthenozoospermie	3	0	3
Vasektomie	1	0	1
Urogenital	1	0	1
Gesamt	33	22	55

Tabelle 15: Vergleich der Indikationen beim Mann mittels χ^2 Test nach Pearson und Fisher's exakter Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,863 ^a	8	,447	,497
Exakter Test nach Fisher	7,006			,570
Anzahl der gültigen Fälle	55			

a. 16 Zellen (88,9%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,40.

3.3 Stimulationsprotokolle

2011 waren 74% der verwendeten Protokolle Agonistenprotokolle und 26% Antagonistenprotokolle. Das Verhältnis kehrt sich 2011 mit 22% Agonisten- und 78% Antagonistenprotokollen (siehe Abbildung 8 und Tabelle 16) beinahe um.

Mithilfe dem exakten Test nach Fisher lässt sich auch statistisch eine eindeutige Signifikanz ($p=0,0001$) nachweisen (Tabelle 17).

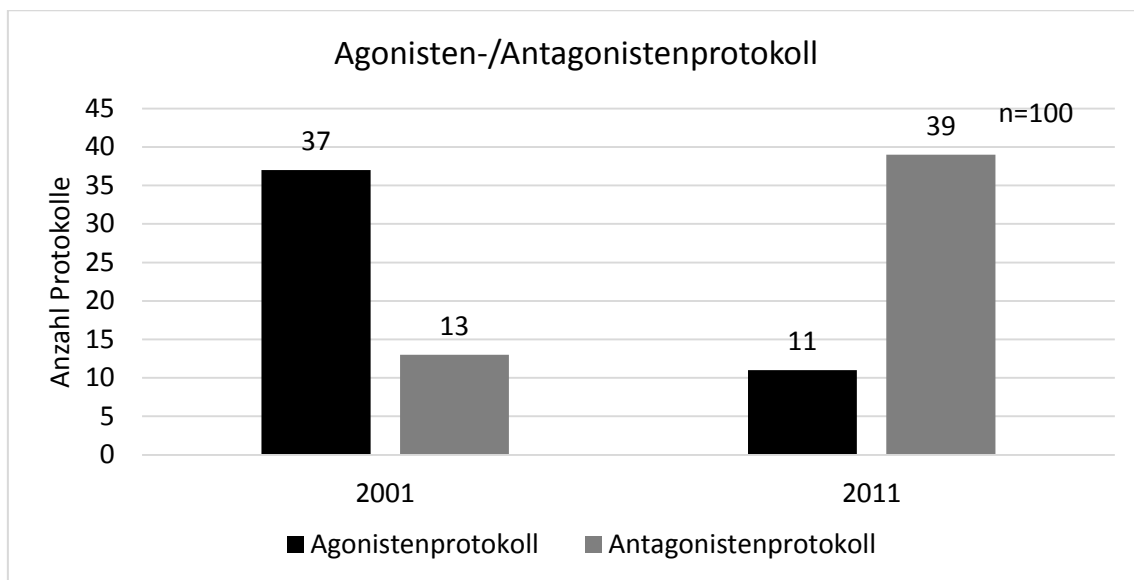


Abbildung 8: Grafische Darstellung der absoluten Häufigkeiten der verwendeten Stimulationspläne 2001 und 2011

Tabelle 16: Kreuztabelle absolute und relative Häufigkeiten der Stimulationspläne 2001 und 2011

Count Row %	Agonistenprotokoll	Antagonistenprotokoll	Gesamt
2001	37	13	50

	74,00	26,00	
2011	11	39	50
	22,00	78,00	
Gesamt	48	52	100

Tabelle 17: Vergleich der verwendeten Stimulationspläne mittels Fisher's exaktem Test

Fisher's Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis
Left	1,0000	Prob(Stim. Plan=Antagonistenprotokoll) is greater for Jahr=2001 than 2011
Right	<.0001*	Prob(Stim. Plan=Antagonistenprotokoll) is greater for Jahr=2011 than 2001
2-Tail	<.0001*	Prob(Stim. Plan=Antagonistenprotokoll) is different across Jahr

3.4 Verwendete Medikamente

Zur Heranreifung der Follikel zur IVF und ICSI wurden hier die rekombinanten FSH Präparate, ein HMG-Präparat und eine FSH/LH-Kombination genutzt.

Die im Agonistenprotokoll verwendeten Wirkstoffe zur Suppression des LH-Anstieges waren Leuprorelin (Enantone), Goserelin (Zoladex), Nafarelin (Synarela) und Triptorelin (Decapeptyl). Die verwendeten Wirkstoffe für das Antagonistenprotokoll waren Cetrorelix (Cetrotide) und Ganirelix (Orgalutran).

Eine Übersicht der genauen Zahlen ist in Tabelle 18 und ein graphischer Vergleich zwischen den beiden Jahren in Abbildung 9 zu finden. Es zeigt sich eine statistische Signifikanz beim Vergleich der verwendeten Medikamente zwischen 2001 und 2011 mit einem $p=0.0001$ mittels χ^2 Test (Tabelle 19). Die Verwendung von FSH-Präparaten sank von 80% im Jahr 2001 auf 50% im Jahr 2011, während der Einsatz von HMG von 20% auf 48% im Jahr 2011 stieg (Tabelle 18).

Es ergab sich für das Effektstärkemaß Cramers V ein Wert von $V = 0,320$. Nach Cohen (1988) und Ellis (2010) liegt somit eine mittlere Effektstärke vor.

Mit nur einer Fallzahl kann zur Verwendung von FSH/LH keine relevante Aussage getroffen werden.

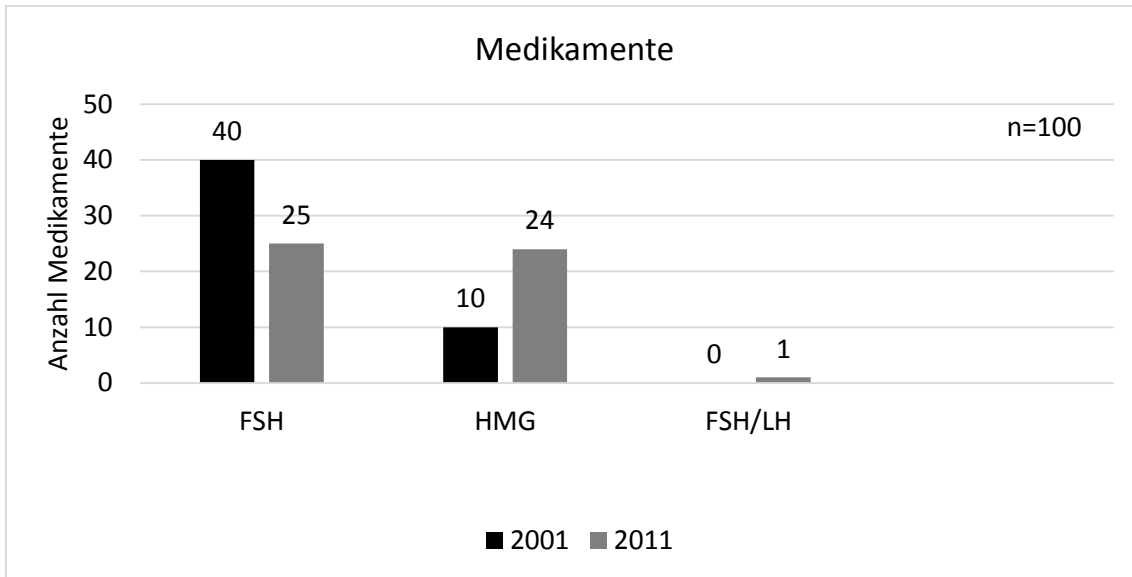


Abbildung 9: Grafische Darstellung der absoluten Häufigkeiten der verwendeten Medikamente 2001 und 2011

Tabelle 18: Kreuztabelle absolute und relative Häufigkeiten der verwendeten Medikamente 2001 und 2011

Count Row %	FSH	HMG	FSH/LH	Gesamt
2001	40 80,00	10 20,00	0 0,00	50
2011	25 50,00	24 48,00	1 2,00	50
Gesamt	65	34	1	100

Tabelle 19: Vergleich der verwendeten Medikamente mittels χ^2 Test

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
χ^2	10,23	<,0001*

3.5 Stimulationsdosis

Die Dosis an verwendeten Gonadotropinen für IVF und ICSI betrug 2001 im Mittel 199 IE pro Stimulationstag mit einer Varianz von 75 IE bis 450 IE (SD= $\pm 65,7$ IE siehe Tabelle 22). 2011 waren es im Mittel 182 IE pro Stimulationstag mit einer Varianz von 75 IE bis 300 IE (SD= ± 51 IE). In Abbildung 10 und Abbildung 11, sowie Tabelle 20, Tabelle 21 und Tabelle 22 ist eine Übersicht über die Häufigkeit der Stimulationsdosen zu finden, aufgeteilt in vier Gruppen von <150, 150, 225 und >225IE. Vergleicht man die Dosen 2001 und 2011 auf signifikante Unterschiede zeigt sich im exakten Test nach Fisher eine Signifikanz mit $p=0,019$. Es kann somit gesagt werden, dass die im Mittel

verabreichten Stimulationsdosen 2011 gegenüber 2001 nach Fisher signifikant geringer waren.

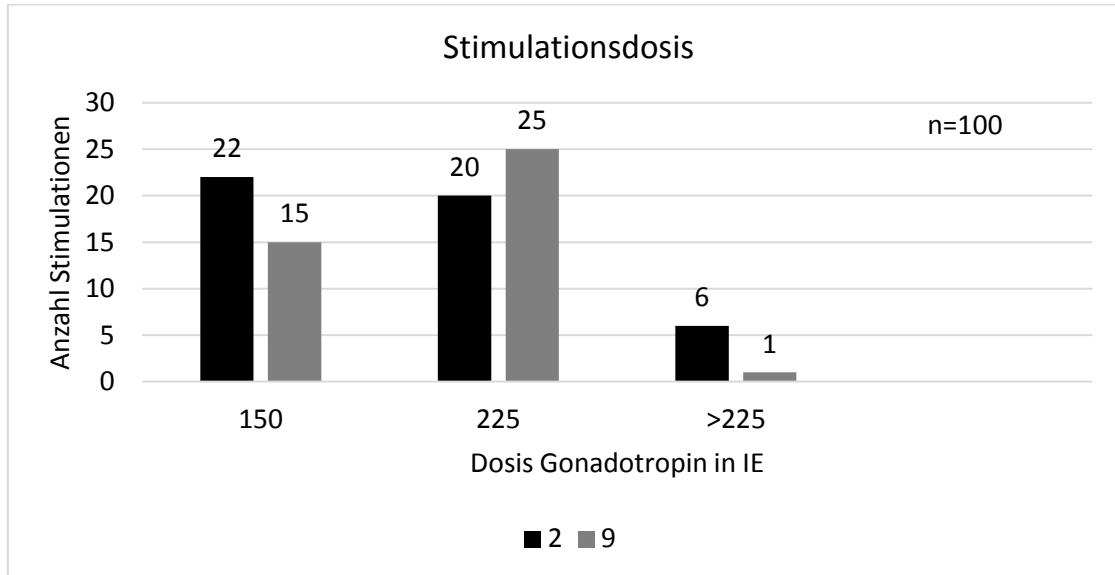


Abbildung 10: Graphische Darstellung der absoluten Häufigkeiten von Stimulationsdosen 2001 und 2011

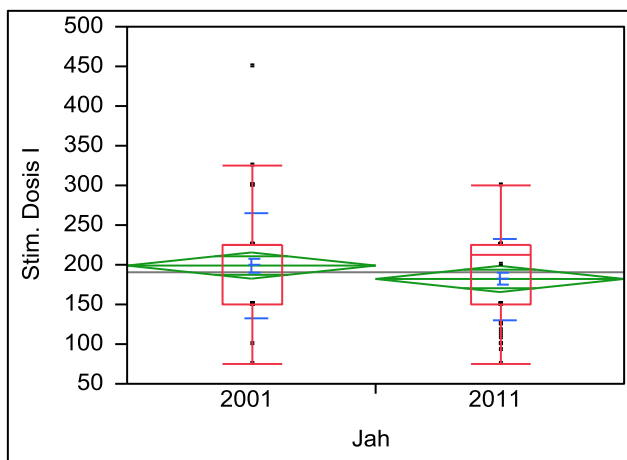


Abbildung 11 Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von Stimulationsdosen 2001 zu 2011

Tabelle 20: Kreuztabelle absolute und relative Häufigkeiten der verwendeten Stimulationsdosen

Count Row %	<150	150	225	>225	Gesamt
2001	2 4,00	22 44,00	20 40,00	6 12,00	50
2011	9 18,00	15 30,00	25 50,00	1 2,00	50
Gesamt	11	37	45	7	100

Tabelle 21: Quantile Stimulationsdosen 2001 und 2011

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	75	150	150	225	225	300	450
2011	75	108,45	150	212,5	225	225	300

Tabelle 22: Mittelwert und Standardabweichung Stimulationsdosis 2001 und 2011

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	50	199,000	65,6521	9,2846	180,34	217,66
2011	50	182,110	51,0863	7,2247	167,59	196,63

Tabelle 23: Vergleich der verwendeten Stimulationsdosen mittels Fisher's exaktem Test 2011 zu 2001

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Exakter Test nach Fisher	9.660	3		,019
Anzahl der gültigen Fälle	100			

a. 2 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,50.

3.6 Stimulationsdauer

Die Stimulationsdauer bezeichnet hier die Anzahl der Tage, an denen das Stimulationsmedikament verabreicht wurde. Dies ist nicht gleichzusetzen mit der Behandlungsdauer, die bei Verwendung des Agonistenprotokolls grundsätzlich durch den Therapiebeginn bereits am 21. Zyklustag des Vorzyklus länger ist. 2001 betrug die Variationsbreite von 6 bis 17 Tagen mit einer mittleren Dauer von 10,86 Tagen (SD= ±1,93 Tage). 2011 lag die Variationsbreite bei 7 bis 14 Tagen und die mittlere Dauer betrug 11,14 Tage (SD= ±1,41 Tage), siehe dazu auch Tabelle 24 und Tabelle 25. Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen eine Übersicht der Häufigkeitsverteilungen 2001 und 2011.

Mittels t-Test für zwei unabhängige Stichproben lässt sich hier keine Signifikanz zwischen 2001 und 2011 ermitteln (p= 0,41, Tabelle 26), somit liegt keine signifikant längere oder kürzere Stimulationsdauer 2011 gegenüber 2001 vor.

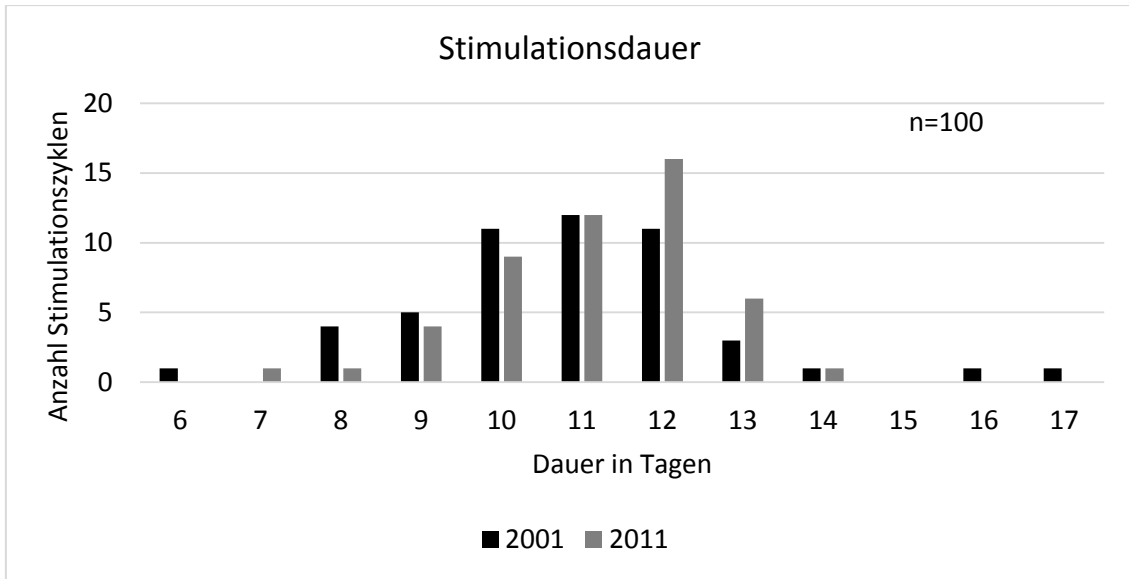


Abbildung 12: Graphische Übersicht der Stimulationsdauer in Tagen 2001 und 2011

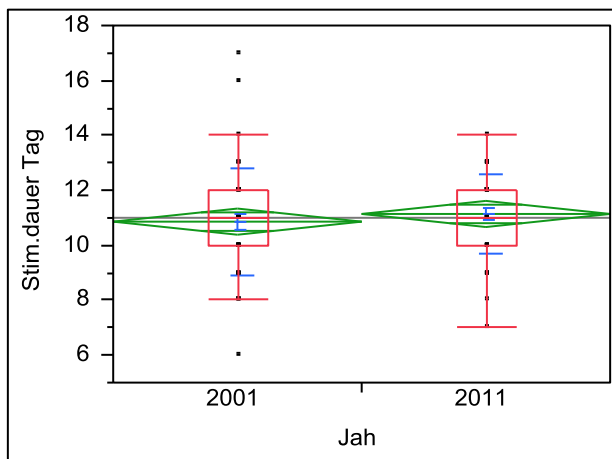


Abbildung 13: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von Stimulationsdauer 2001 zu 2011 in Tagen

Tabelle 24: Quantile Stimulationsdauer 2001 und 2011

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	6	8,1	10	11	12	13	17
2011	7	9	10	11	12	13	14

Tabelle 25: Mittelwert und Standardabweichung Stimulationsdauer 2001 und 2011

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	50	10,8600	1,93791	0,27406	10,309	11,411
2011	50	11,1400	1,41436	0,20002	10,738	11,542

Tabelle 26: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der Stimulationsdauer 2011 zu 2001

Difference	0,28000	t Ratio	0,82525
Std Err Dif	0,33929	DF	98
Upper CL Dif	0,95331	Prob > t	0,4112
Lower CL Dif	-0,39331	Prob > t	0,2056
Confidence	0,95	Prob < t	0,7944

3.7 Gewonnene Eizellen

2001 wurden im Mittel 8,6 Eizellen zur IVF gewonnen (Variationsbreite von 0 bis 20 Eizellen, SD= ±4,9, siehe Tabelle 27 und Tabelle 28). 2011 betrug der Mittelwert 7,4 Eizellen (Variationsbreite von 0 bis 28 Eizellen, SD= ±6,2). Eine Übersicht über die Verteilung 2001 und 2011 findet sich in Abbildung 14 und Abbildung 15, eine logarithmierte Darstellung zur besseren Übersichtlichkeit in Abbildung 16.

Mittels t-Test lässt sich hier keine eindeutige Signifikanz nachweisen (Tabelle 29), allerdings ist sie mit $p=0,071$ grenzwertig.

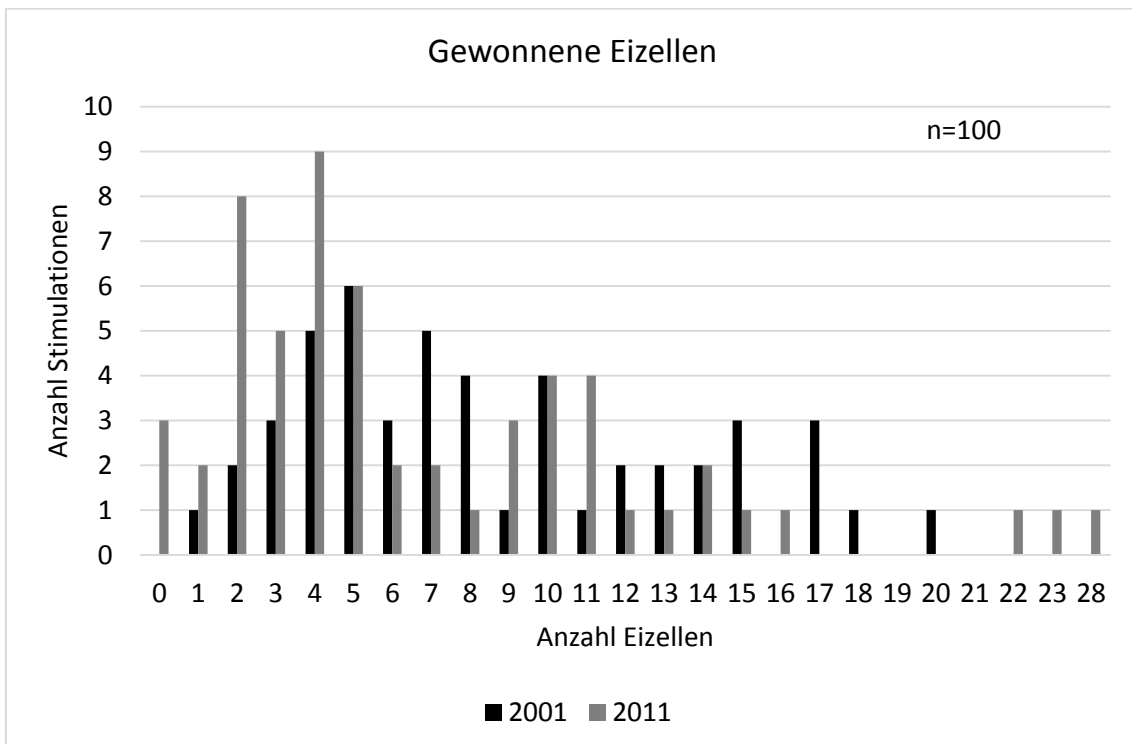


Abbildung 14: Graphische Darstellung absolute Häufigkeiten der durch Punktion gewonnenen Eizellen 2011 und 2001

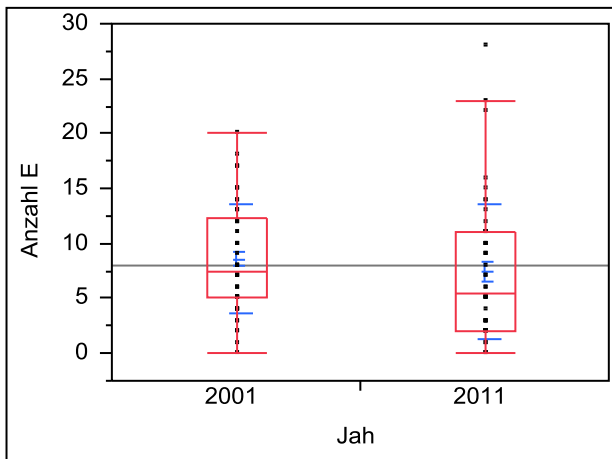


Abbildung 15: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung gewonnener Eizellen 2001 und 2011

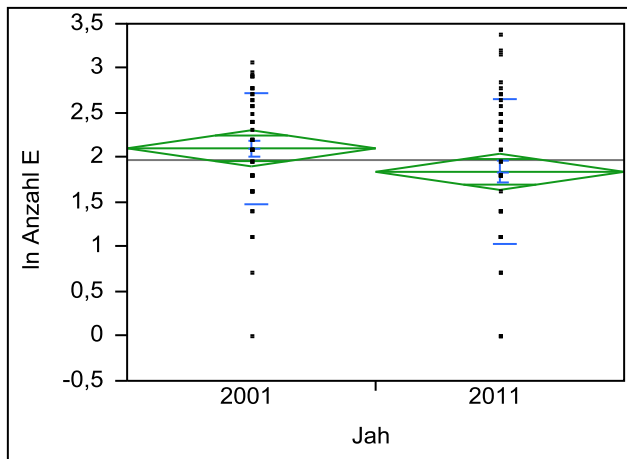


Abbildung 16: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von gewonnenen Eizellen 2001 und 2011 logarithmiert

Tabelle 27: Quantile gewonnene Eizellen 2001 und 2011

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	0	3	5	7,5	12,25	16,8	20
2011	0	1,1	2	5,5	11	14,9	28

Tabelle 28: Mittelwert und Standardabweichung gewonnene Eizellen 2001 und 2011

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	50	8,60000	4,94459	0,69927	7,1948	10,005
2011	50	7,38000	6,17067	0,87266	5,6263	9,134

Tabelle 29: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der gewonnenen Eizellen 2011 zu 2001

Difference	-0,26340	t Ratio	-1,82439
Std Err Dif	0,14438	DF	98
Upper CL Dif	0,02311	Prob > t	0,0711
Lower CL Dif	-0,54992	Prob > t	0,9644
Confidence	0,95	Prob < t	0,0356*

3.8 Befruchtete Eizellen

2001 wurden von den gewonnenen Eizellen im Mittel 3,12 Eizellen erfolgreich befruchtet mit einer Variationsbreite von 0 bis 13 Eizellen ($SD = \pm 3,00$). 2011 waren es im Mittel 3,40 Eizellen, die Variationsbreite betrug 0 bis 20 Eizellen ($SD = \pm 3,53$), siehe dazu Tabelle 30 und Tabelle 31. Eine graphische Übersicht zum Vergleich 2001 und 2011 findet sich in Abbildung 17 und logarithmiert für eine bessere Übersichtlichkeit in Abbildung 18.

Im t-Test zeigt sich mit einem $p = 0,57$ keine statistische Signifikanz im Hinblick auf Unterschiede zwischen den beiden Jahren (Tabelle 32).

Im Jahr 2001 wurden 36% der gewonnenen Eizellen erfolgreich befruchtet, im Jahr 2011 46%. Vergleicht man darüber die befruchteten Eizellen in Abhängigkeit von den gewonnenen Eizellen zeigt sich mit einem $p = 0,036$ ein signifikanter Unterschied 2011 zu 2001 (Tabelle 35). Der Mittelwert befruchtete EZ/gewonnene EZ betrug 2001 39% (Variationsbreite von 0% bis 100%, $SD = \pm 31\%$) und 2011 52% (Variationsbreite 0% bis 100%, $SD = \pm 28\%$), siehe Tabelle 33 und Tabelle 34. Es zeigt sich somit eine signifikante Steigerung der befruchteten Eizellen pro gewonnenen Eizellen im Jahr 2011. Eine graphische Vergleichsübersicht findet sich in Abbildung 19.

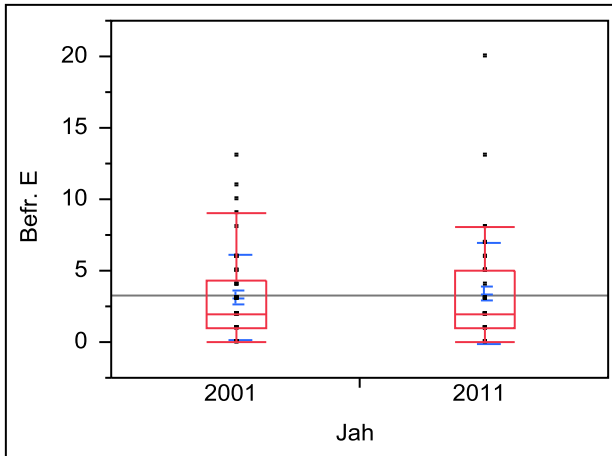


Abbildung 17: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von befruchteten Eizellen 2001 und 2011

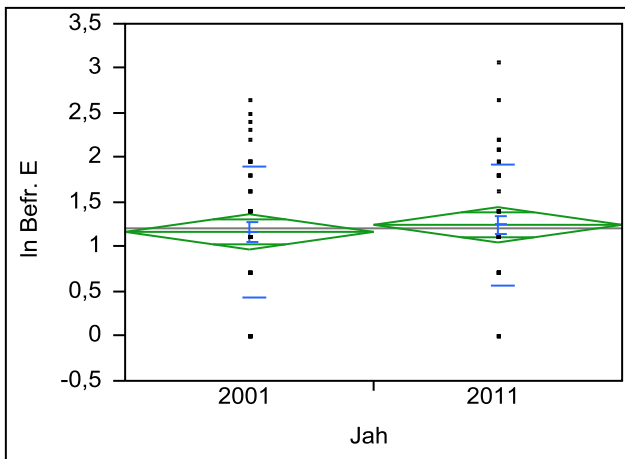


Abbildung 18: Graphische Darstellung zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung von befruchteten Eizellen 2001 und 2011 logarithmiert

Tabelle 30: Quantile Befruchtete Eizellen 2001 und 2011

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	0	0	1	2	4,25	7,8	13
2011	0	0,1	1	2	5	7	20

Tabelle 31: Mittelwert und Standardabweichung befruchtete Eizellen 2001 und 2011

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	50	3,12000	3,00095	0,42440	2,2671	3,9729
2011	50	3,40000	3,53409	0,49980	2,3956	4,4044

Tabelle 32: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der befruchteten Eizellen 2001 und 2011

Difference	0,07891	t Ratio	0,560147
Std Err Dif	0,14088	DF	98
Upper CL Dif	0,35848	Prob > t	0,5767
Lower CL Dif	-0,20065	Prob > t	0,2883
Confidence	0,95	Prob < t	0,7117

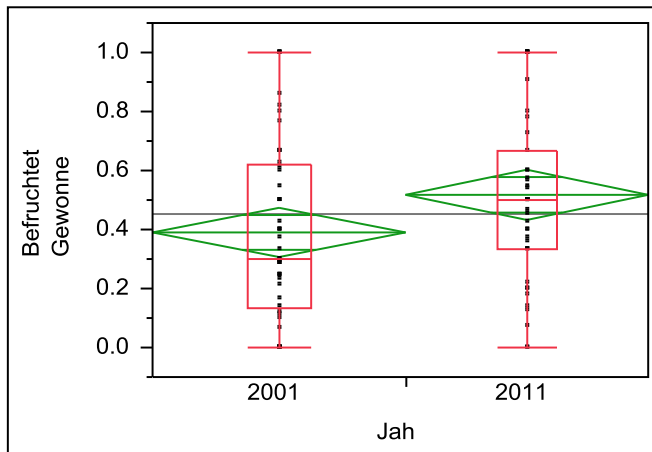


Abbildung 19: Graphische Darstellung befruchtete pro gewonnene Eizelle 2001 und 2011

Tabelle 33: Quantile befruchtete pro gewonnene Eizelle 2001 und 2011

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	0	0	0.130252	0.3	0.620192	0.857143	1
2011	0	0.139286	0.333333	0.5	0.666667	1	1

Tabelle 34: Mittelwert und Standardabweichung befruchtete pro gewonnene Eizelle 2001 und 2011

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	49	0.390175	0.305735	0.04368	0.30236	0.47799
2011	47	0.517588	0.281309	0.04103	0.43499	0.60018

Tabelle 35: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der befruchteten pro gewonnenen Eizellen 2011 zu 2001

Difference	0.127413	t Ratio	2.122382
Std Err Dif	0.060033	DF	94
Upper CL Dif	0.246609	Prob > t	0.0364*
Lower CL Dif	0.008216	Prob > t	0.0182*
Confidence	0.95	Prob < t	0.9818

3.9 Für ICSI verwendete Eizellen

Hier wurden nur die speziell für die ICSI gewonnenen Eizellen, die dann auch tatsächlich für eine ICSI verwendet wurden, untersucht. 2001 betrug die Fallzahl für ICSI-Therapien 16 (32% der untersuchten Zyklen), 2011 waren es 22 (44% der untersuchten Zyklen).

Zuerst wurde untersucht wie sich die Gesamtzahl der für ICSI verwendeten Eizellen 2001 und 2011 unterscheidet. Im Mittel wurden 2001 7,00 Eizellen einer ICSI unterzogen (Variationsbreite von 0 bis 18 Eizellen, $SD = \pm 5,14$ Eizellen) und 2011 6,32 Eizellen (Variationsbreite von 1 bis 17 Eizellen, $SD = \pm 4,40$ Eizellen), siehe Tabelle 36 und Tabelle 37. In Abbildung 20 und Abbildung 21 (logarithmiert) ist zum Vergleich eine Übersicht über die Verteilung der für die ICSI verwendeten Eizellen 2001 und 2011 dargestellt.

Der t-Test zeigt hier keine Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Jahren mit einem $p = 0,998$ (Tabelle 38). Das bedeutet im Prinzip gleichgebliebene Zahlen von den für die ICSI verwendeten Eizellen im Jahr 2011 gegenüber 2001.

Des Weiteren wurde die Anzahl der für die ICSI verwendeten Eizellen gemessen an der Anzahl der nur für die ICSI gewonnenen Eizellen untersucht. Die Ergebnisse von den für ICSI verwendeten EZ pro den für ICSI gewonnenen EZ sind Prozentangaben (ein darstellender Vergleich findet sich in Abbildung 22). 2001 betrug die Anzahl der verwendeten Eizellen pro gewonnenen Eizellen im Mittel 68,4% (Variationsbreite von 0% bis 100%, $SD = \pm 27,28\%$) und 2011 durchschnittlich 75,28% (Variationsbreite 54,55% bis 100%, $SD = \pm 15,10\%$), siehe Tabelle 39 und Tabelle 40.

Da anzunehmen ist, dass keine Normalverteilung vorliegt, wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet (Tabelle 41 und Tabelle 42), bei dem sich mit Normal-Approximation keine Signifikanz nachweisen lässt ($p = 0,840$).

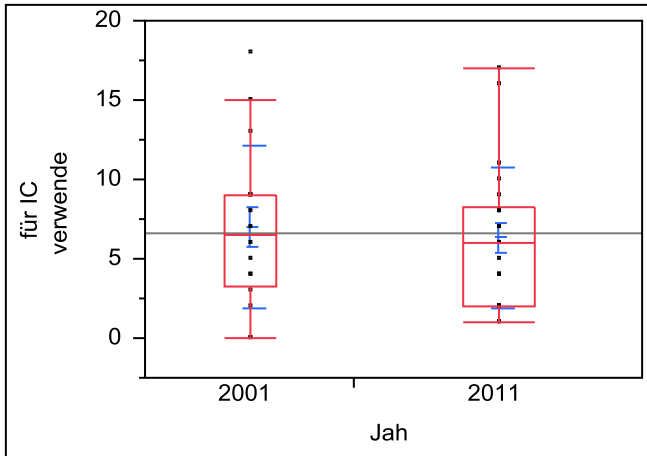


Abbildung 20: Graphische Darstellung Vergleich der Häufigkeitsverteilung von für ICSI verwendeten Eizellen 2001 und 2011

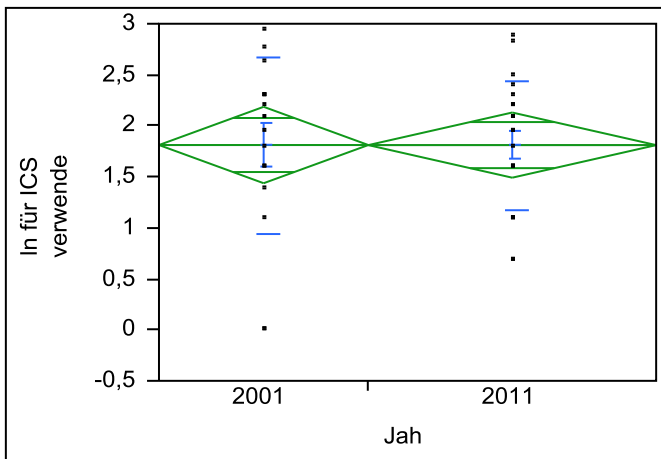


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von für ICSI verwenden Eizellen 2001 und 2011 logarithmiert

Tabelle 36: Quantile von für ICSI verwendete Eizellen 2001 und 2011

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	0	0	3,25	6,5	9	15,9	18
2011	1	1,3	2	6	8,25	14,5	17

Tabelle 37: Mittelwert und Standardabweichung für ICSI verwendete Eizellen 2001 und 2011

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	16	7,00000	5,13809	1,2845	4,2621	9,7379
2011	22	6,31818	4,40115	0,9383	4,3668	8,2695

Tabelle 38: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der für ICSI verwendeten Eizellen 2011 zu 2001

Difference	-0,00072	t Ratio	-0,00296
Std Err Dif	0,24269	DF	36
Upper CL Dif	0,49148	Prob > t	0,9977

Lower CL Dif	-0,49291	Prob > t	0,5012
Confidence	0,95	Prob < t	0,4988

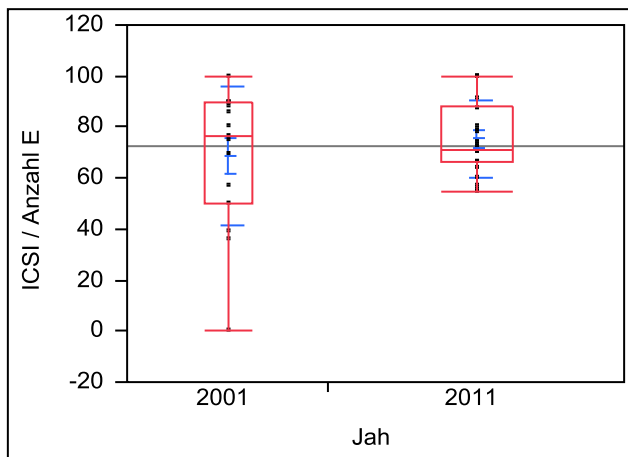


Abbildung 22: Graphische Darstellung Vergleich von für ICSI verwendete Eizellen/Anzahl gewonnene Eizellen

Tabelle 39: Quantile für ICSI verwendete Eizellen/Anzahl gewonnene Eizellen 2001 und 2011

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	0	21,42857	50	76,47059	90	94	100
2011	54,54545	56,03175	66,07143	71,36364	88,35227	100	100

Tabelle 40: Mittelwert und Standardabweichung für ICSI verwendete Eizellen/Anzahl gewonnene Eizellen 2001 und 2011

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	15	68,4265	27,2796	7,0436	53,320	83,533
2011	22	75,2846	15,0977	3,2188	68,591	81,979

Tabelle 41: Wilcoxon –Rangsummen-Test zum Vergleich von für ICSI verwendete Eizellen/Anzahl gewonnene Eizellen 2001 und 2011

Level	Count	Score Sum	Expected Score	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
2001	15	278,000	285,000	18,5333	-0,202
2011	22	425,000	418,000	19,3182	0,202

Tabelle 42: 2-Stichproben Test mit Normal-Approximation des Wilcoxon-Tests von für ICSI verwendete EZ/Anzahl gewonnener EZ

S	Z	Prob> Z
278	-0,20162	0,8402

3.10 Anzahl transferierter Embryonen

Untersucht wurde die Anzahl an Embryonen, welche nach erfolgreicher Fertilisierung mittels IVF oder ICSI der Patientin transferiert wurden. Die maximale Anzahl an transferierten Embryonen beträgt aufgrund der deutschen Rechtslage 3 Embryonen. In Abbildung 23 und Abbildung 24 ist eine graphische Übersicht der Verteilung für die Jahre 2001 und 2011 dargestellt (für genaue Zahlen vergleiche auch Tabelle 43). Die Variationsbreite betrug für beide Jahre 0 bis 3 Embryonen. Im Mittel waren es 2001 1,72 Embryonen ($SD = \pm 1,01$) und 2011 1,78 Embryonen ($SD = \pm 0,91$), siehe Tabelle 44 und Tabelle 45.

Mittels t-Test zeigt sich keine Signifikanz ($p = 0,756$, Tabelle 46), ebenso wenig mittels χ^2 -Test nach Pearson ($p = 0,806$, Tabelle 47). Somit besteht kein signifikanter Unterschied bei der Anzahl der zurückgegebenen Embryonen 2001 zu 2011.

Untersucht man noch die Anzahl an transferierten Embryonen, in denen man die Fälle, bei denen kein Transfer möglich war (wegen fehlgeschlagener Befruchtung oder ausbleibender Entwicklung des Embryos), aus der Statistik heraus nimmt, erhält man eine mittlere Anzahl von 2,02 Embryonen im Jahr 2011 (Variationsbreite von 1 bis 3 Embryonen, $SD = \pm 0,46$) und 2001 eine Anzahl von 2,10 Embryonen (Variationsbreite von 1 bis 3 Embryonen, $SD = \pm 0,46$), siehe Tabelle 48 und Tabelle 49. Es ergibt sich auch hier keine Signifikanz zwischen den beiden Jahren mit einem $p = 0,914$ mittels t-Test (Tabelle 50) und einem $p = 0,871$ mittels χ^2 -Test nach Pearson (Tabelle 52).

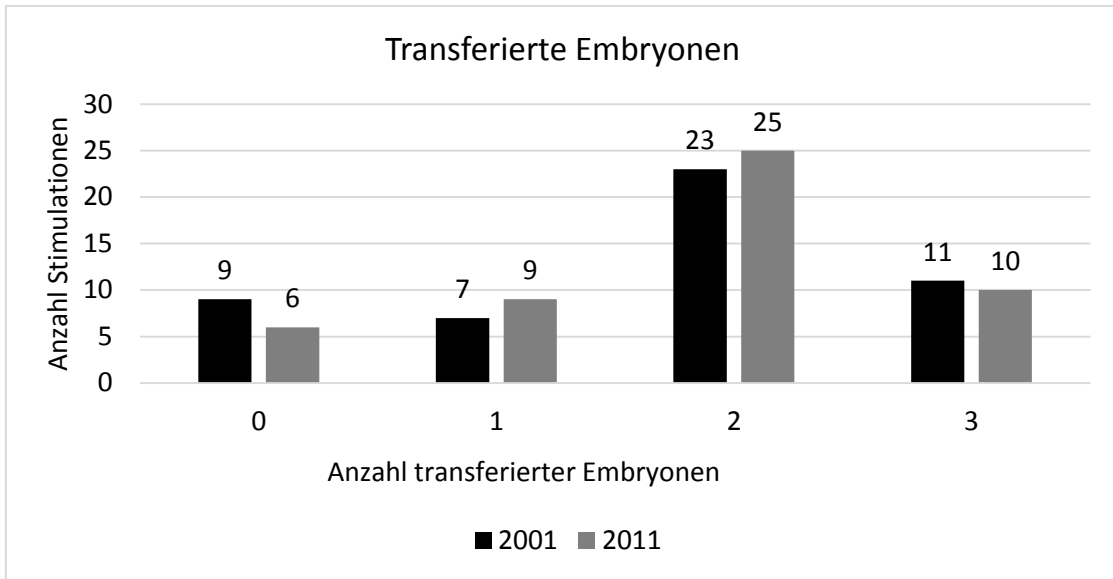


Abbildung 23: Graphische Darstellung der absoluten Häufigkeiten transferierter Embryonen 2001 und 2011

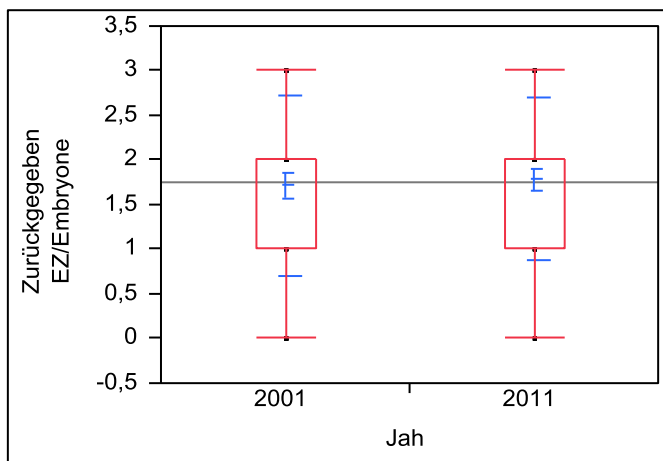


Abbildung 24: Graphischer Darstellung der Häufigkeitsverteilung transferierter Embryonen 2001 und 2011

Tabelle 43: Kreuztabelle absoluter und relativer Anzahl transferierter Embryonen 2001 und 2011

Count	0	1	2	3	Gesamt
Row %					
2001	9 18.00	7 14.00	23 46.00	11 22.00	50
2011	6 12.00	9 18.00	25 50.00	10 20.00	50
Gesamt	15	16	48	21	100

Tabella 44: Quantile transferierte Embryonen 2001 und 2011

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	0	0	1	2	2	3	3
2011	0	0	1	2	2	3	3

Tabella 45: Mittelwert und Standardabweichung transferierter Embryonen 2001 und 2011

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	50	1,72000	1,01096	0,14297	1,4327	2,0073
2011	50	1,78000	0,91003	0,12870	1,5214	2,0386

Tabella 46: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der transferierten Embryonen 2011 zu 2001

Difference	0.06000	t Ratio	0.311908
Std Err Dif	0.19236	DF	98
Upper CL Dif	0.44174	Prob > t	0.7558
Lower CL Dif	-0.32174	Prob > t	0.3779
Confidence	0.95	Prob < t	0.6221

Tabella 47: χ^2 Test nach Pearson zum Vergleich der transferierten Embryonen 2011 zu 2001

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	0.986	0.8047
Pearson	0.981	0.8059

Tabella 48: Quantile transferierte Embryonen 2001 und 2011 ohne missglückte Fälle

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
2001	1	1	1	2	3	3	3
2011	1	1	1	2	3	3	3

Tabella 49: Mittelwert und Standardabweichung transferierte Embryonen 2001 und 2011 ohne missglückte Fälle

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
2001	41	2.09756	2.96730	0.46341	0.10365	4.0915
2011	44	2.02273	3.08036	0.46438	0.02465	4.0208

Tabella 50: T-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Vergleich der transferierte Embryonen 2011 zu 2001 ohne missglückte Fälle

Difference	-0.0748	t Ratio	-0.11399
Std Err Dif	0.6565	DF	4
Upper CL Dif	1.7479	Prob > t	0.9147
Lower CL Dif	-1.8975	Prob > t	0.5426

Confidence	0.95	Prob < t	0.4574
------------	------	----------	--------

Tabelle 51: Kreuztabelle transferierter Embryonen ohne missglückte Fälle 2001 und 2011

Count	1	2	3	Gesamt
Row %				
2001	7 17.07	23 56.10	11 26.83	41
2011	9 20.45	25 56.82	10 22.73	44
Gesamt	16	48	21	85

Tabelle 52: χ^2 Test nach Pearson zum Vergleich der transferierten Embryonen 2011 zu 2001 ohne missglückte Fälle

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	0.276	0.8712
Pearson	0.275	0.8714

3.11 Methoden der IVF

Hier sollte überprüft werden, ob sich an der Methode zur künstlichen Befruchtung zwischen den Jahren 2001 und 2011 ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung („klassische“ IVF vs. ICSI) zeigen lässt.

Die unten stehende Tabelle (Tabelle 54) zeigt die Häufigkeitsverteilung der beiden Methoden getrennt für die untersuchten Fälle in den beiden Erhebungsjahren 2001, bzw. 2011. Der Anteil von IVF hat sich von 71,2 Prozent im Jahr 2001 auf 44,8 Prozent im Jahr 2011 verringert. Der Anteil von ICSI ist von 28,8 Prozent im Jahr 2001 auf 55,2 Prozent im Jahr 2011 gestiegen.

Es ergab sich für das Effektstärkemaß Cramers V ein Wert von $V = 0,253$. Nach Cohen (1988) und Ellis (2010) liegt somit ein kleiner bis mittlerer Effekt vor. Der Fisher-Test wurde mit $p \leq 0,01$ signifikant (siehe Tabelle 55).

Tabelle 53: Graphische Darstellung Häufigkeit IVF/ICSI 2001 und 2011

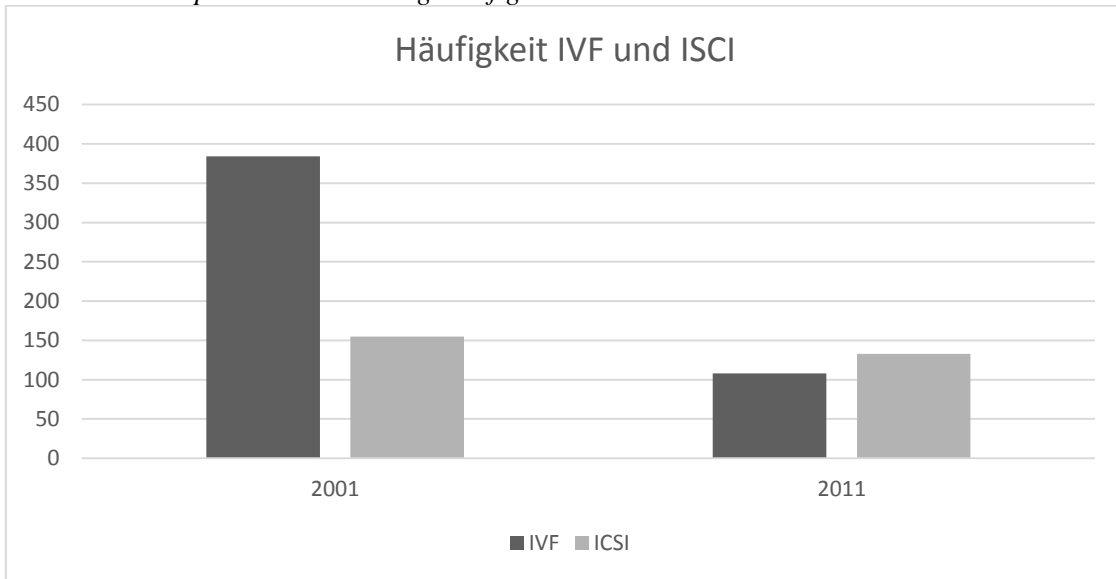


Tabelle 54: Häufigkeitsverteilung IVF und ICSI 2001 zu 2011

Kreuztabelle Jahr*Methode					
		Methode			Gesamtsumme
		IVF	ICSI		
Jahr	2001	Anzahl	384	155	539
		% in Jahr	71,2%	28,8%	100,0%
	2011	Anzahl	108	133	241
		% in Jahr	44,8%	55,2%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	492	288	780
		% in Jahr	63,1%	36,9%	100,0%

Tabelle 55: Häufigkeitsverteilung IVF/ICSI 2001 und 2011 mittels Fisher's Exaktem Test und Cramers V-Test

Fisher's Exact Test	Prob
2-Tail	p <,01*
Cramers V Test	V = 0,253

3.12 Schwangerschaftsraten

Hier werden die klinischen Schwangerschaftsraten hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Jahren 2001 und 2011 untersucht. Die Unterschiedshypothese lautete somit hier: Die Häufigkeitsverteilung der durch IVF und ICSI herbeigeführten Schwangerschaften vs. Nicht-stattgefunder Schwangerschaften unterscheidet

sich zwischen den Jahren 2001 und 2011. Es konnten für diese Analyse alle vorliegenden 780 Fälle verarbeitet werden. Es gab keine fehlenden Werte (Missings).

Die Tabelle 56 zeigt die Häufigkeitsverteilungen von klinischen Schwangerschaftsraten getrennt für 2001 und 2011. Es gibt in der Häufigkeitsverteilung kaum einen Unterschied zwischen den beiden Jahren. Der Anteil von Schwangerschaft = Nein lag 2001 bei 83,3 Prozent und 2011 bei 81,2 Prozent. Der Anteil von Schwangerschaft = Ja lag 2001 bei 16,7 Prozent und 2011 bei 18,6 Prozent.

Es ergab sich für das Effektstärkemaß Cramers V ein Wert von $V = 0,054$ Nach Cohen (1988) und Ellis (2010) liegt damit noch nicht einmal ein kleiner Effekt vor. Auch der Fisher-Test wurde bei zweiseitiger Testung mit $p = 0,158$ nicht signifikant, sodass sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung klinischer Schwangerschaftsraten zwischen den beiden Jahren ergibt.

Tabelle 56: Kreuztabelle der Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaftsraten 2001 zu 2011

		Kreuztabelle Jahr*Schwangerschaft			
		Schwangerschaft		Gesamtsumme	
		Ja	Nein		
Jahr	2001	Anzahl	449	90	539
		% in Jahr	83,3%	16,7%	100,0%
	2011	Anzahl	190	51	241
		% in Jahr	78,8%	21,2%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	639	141	780
		% in Jahr	81,9%	18,1%	100,0%

Tabelle 57: Fisher's Exakter Test und Cramers V-Test zur Feststellung von Änderungen bei der Häufigkeitsverteilung von Schwangerschaftsraten 2001 zu 2011

Fisher's Exact Test	Prob
2-Tail	P = 0,158
Cramers V Test	V = 0,054

3.13 Lebendgeburtenraten

Hier wurde untersucht, ob sich die Lebendgeburtenraten und Fehl-/bzw. Totgeburtenraten nach erfolgter IVF/ICSI 2001 und 2011 signifikant unterscheiden. Es konnten für diese Analyse alle aus der Datenbank des Kinderwunschzentrums der Universitätsklinik Tübingen durchgeführten IVF und ICSI Behandlungen (insgesamt 780 Fälle aus den

Jahren 2001 und 2011 zusammen) –nicht nur stichprobenartig 50 Fälle -verarbeitet werden, es gab keine fehlenden Werte (Missings). Die Kreuztabelle unten zeigt die Lebendgeburten unterteilt nach den Jahren. Der Anteil von Lebendgeburten betrug 2001 91,1 Prozent und 2011 89,6 Prozent. Der Anteil von Fehl- und Totgeburten betrug 2001 8,9 Prozent und 2011 10,4 Prozent.

Der Fisher-Test wurde bei zweiseitiger Testung mit $p \leq 0,509$ nicht signifikant. Es ergab sich für das Effektstärkemaß Cramers V ein Wert von $V = 0,023$ Nach Cohen (1988) und Ellis (2010) liegt somit noch nicht einmal ein kleiner Effekt vor. Daher zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Jahren.

Tabelle 58: Kreuztabelle Häufigkeitsverteilung von Lebend- und Todgeburten 2001 zu 2011

		Kreuztabelle Jahr*Lebendgeburt			
		Lebendgeburten		Gesamtsumme	
Jahr		Ja	Nein		
2001	Anzahl	491	48	539	
	% in Jahr	91,1%	8,9%	100,0%	
2011	Anzahl	216	25	241	
	% in Jahr	89,6%	10,4%	100,0%	
Gesamtsumme	Anzahl	707	73	780	
	% in Jahr	90,6%	9,4%	100,0%	

Tabelle 59: Fisher's Exakter Test und Cramers V-Test zum Vergleich der Häufigkeitsverteilung Lebend- vs. Totgeburten 2001 und 2011

Fisher's Exact Test	Prob
2-Tail	P = 0,509
Cramers V Test	V = 0,023

4 Diskussion

Es wurden Daten aus der Kinderwunschsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Tübingen aus den Jahren 2001 und 2011 ausgewertet und verglichen. Jeweils 50 unabhängige und zufällig ausgewählte Patientinnen aus dem Jahr 2001 und aus dem Jahr 2011, welche sich einer Stimulationsbehandlung mit anschließender IVF-, bzw. ICSI-Behandlung unterzogen haben und es wurde auf die Entwicklungen im Behandlungsregime und der Behandlungserfolge bezüglich IVF- und ICSI-Therapien am Kinderwunschzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen innerhalb von 10 Jahren untersucht. Hinsichtlich der Schwangerschafts- und Geburtenrate wurden jeweils die Zahlen des gesamten Jahres betrachtet.

IVF- und ICSI-Therapien, sowie die ausführenden Zentren verzeichnen laut Deutschem IVF-Register (DIR) in Deutschland seit den 1980er Jahren einen stetig zunehmenden Trend mit einem Plateau seit etwa 2008 aus. So betrug die Zahl an IVF- und ICSI-Behandlungen 2012 in Deutschland ca. 50.000, 2016 waren es ca. 64.000 IVF- und ICSI-Behandlungen. Die Behandlungsdaten des Kinderwunschzentrums der Universitäts-Frauenklinik Tübingen gehen ebenfalls in das DIR ein.

Ebenfalls angestiegen ist die Anzahl an ICSI-Behandlungen gemessen an der Gesamtzahl der ART-Behandlungen in Deutschland von ca. 61% im Jahr 2002 auf etwa 76% 2016 (Deutsches IVF Register 2016). Gründe für den Anstieg der ICSI am Anteil der künstlichen Befruchtungen sind eine sich zunehmend verschlechternde Spermienqualität (Sengupta 2014), eine Ausdehnung der Indikationsstellung auf gemischte, weibliche oder idiopathische Sterilität und eine Änderung des klinischen Behandlungsregimes (Kupka et al. 2014). Weiterhin verringert sich durch die Anwendung des ICSI-Verfahrens das Risiko für ein sogenanntes Fertilisationsversagen, d.h. das Ausbleiben einer Befruchtung bei der „klassischen“ IVF auch bei unauffälligem Spermogramm. Der Anstieg der ICSI-Behandlungen am Kinderwunschzentrum der UFK Tübingen war im Vergleich zu den Daten des DIR jedoch etwas milder ausgefallen mit nur 44% der untersuchten Zyklen 2011 gegenüber 32% 2001.

Einer der Hauptgründe für diesen Trend ist auch das höhere Alter der Elternpaare, vor allem das der Mütter. Das mittlere Alter der behandelten Frauen stieg sowohl an der UFK Tübingen (von 33,7 Jahren 2001 auf 36,3 2011), als auch in Deutschland signifikant an, und zwar bundesweit im Mittel von 32,6 Jahren 1997 auf 35,2 Jahre 2014. Im gleichen Zeitraum fand sich in Deutschland auch ein Altersanstieg der Männer von 35,2 auf 38,6 Jahre (Deutsches IVF-Register 2014).

Eine große Rolle bei der Zunahme an ART spielt höchstwahrscheinlich auch das gestiegene Alter der Patientinnen mit Kinderwunsch und die damit verbundene Abnahme der Fertilität. So waren 2011 in Deutschland die Hälfte der Frauen, welche sich einer IVF- oder ICSI-Therapie unterzogen, mindestens 35 Jahre alt, wohingegen 15 Jahre zuvor nur ein Drittel älter als 35 war (Statistisches Bundesamt 2013b). In Deutschland betragen laut der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) die Anzahl der so behandelten Frauen mit >40 Jahren noch 11% im Jahr 2000 (Raten von 4-20% in Europa) und im Jahr 2010 schon 20,7%. 2010 waren es im europäischen Durchschnitt 16,7% behandelte Frauen >40 Jahren, die höchste Anzahl dieser Gruppe von Patientinnen war dabei in Griechenland (29,5%) und Italien (28,8%) zu verzeichnen (Nyboe Andersen et al. 2004) (Kupka et al. 2014). Auch nach dem Deutschen IVF-Register ist ein stetiger Anstieg des weiblichen (und männlichen) Alters zu verzeichnen. Diese Entwicklung spiegelt sich auch hier in den Ergebnissen der Kinderwunschsprechstunde im Jahr 2011 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen wieder, wo das mittlere Alter der Frauen einen signifikanten Anstieg zeigte.

Es hat sich hier gezeigt, dass die Tendenz der Indikationsstellung in Richtung rein weibliche Fertilitätsstörung geht - mit einem deutlichen Anstieg von erhöhtem mütterlichem Alter als Indikation zur IVF. Auch die sekundäre Sterilität, bei der schon in der Vorgeschichte eine Form der Schwangerschaft vorgelegen hat, hat zugenommen. Allerdings ist retrospektiv unklar, was die genauen Ursachen für die sekundäre Sterilität der Frau sind. Mögliche Gründe können hier ebenfalls eine verminderte ovarielle Reserve bei erhöhtem Alter oder Pathologien der Tuben sein. Wie schon in den Anfängen der IVF ist die Umgehung funktionell veränderter Tuben und des Uterus ein wichtiger Aspekt. So waren die meisten Fälle weiblicher Indikation 2001 und 2011 nach wie vor Tubenpathologien, was sich in etwa mit den Daten des DIR deckt, das 2012 die Häufigkeit von

Tubenpathologien als eine der häufigsten weiblichen Indikationen zur IVF (ohne ICSI) darstellte. Die Indikation „Erhöhtes mütterliches Alter“ ist nicht einzeln im DIR oder ESHRE Report aufgeführt, weswegen man dahingehend keinen direkten Vergleich anstellen kann.

Signifikante Veränderungen finden sich bezüglich der Wahl des Behandlungsregimes. Es findet sich eine Umkehr vom Jahr 2001, in dem fast zwei Drittel der genutzten Protokolle Agonisten-Protokollen waren, gegenüber dem Jahr 2011. Im Einklang zu den erhobenen Daten hat sich in Deutschland laut DIR die Anzahl an Antagonistenprotokollen von 2001 bis 2012 ebenso mehr als verdoppelt.

Für die zunehmende Verwendung des Antagonisten-Protokolls gibt es mehrere Gründe: Im Vergleich zu den GnRH-Agonisten, bei denen schon im Vorzyklus mit der Downregulation begonnen werden muss, entfällt der als belastend empfundene Hormonabfall mit dem Auftreten von klimakterischen Beschwerden. Außerdem ist die Stimulation besser steuerbar, was gerade bei Risikopatientinnen (PCO-Syndrom) das Risiko für das Auftreten eines OHSS beim Antagonistenprotokoll deutlich verringert.

Bezüglich der Schwangerschaftschancen die mit den unterschiedlichen Stimulationsprotokollen erreicht werden fanden sich in Metaanalysen keine signifikanten Unterschiede (Tarlatis et al. 2006). Bei einer weiteren Metaanalyse fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate im Vergleich zum langen GnRH-Agonistenprotokoll (Al-Inany et al. 2011).

In dieser Untersuchung wurde kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Stimulationsdauer zwischen 2011 und 2001 festgestellt. Es wurden IVF und ICSI, sowie Agonisten- und Antagonistenprotokolle gemeinsam betrachtet. Somit wird deutlich, dass sich trotz einer vermehrten Anwendung von Antagonistenprotokollen keine signifikante Änderung der Stimulationsdauer ergeben hat. Leider finden sich keine vergleichbaren Daten zur Dauer der Stimulationsmedikamentengabe in den Jahrbüchern des DIR.

Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Verwendung der Medikamente zur ovariellen Stimulation 2011 gegenüber zehn Jahre zuvor durch eine Abnahme der Verwendung des von rFSH und einer stärkeren Verwendung von hMG-Präparaten.

In einigen Studien hat sich gezeigt, dass hMG bessere Lebendgeburtenraten aufweist als rekombinantes FSH, bei gleichem Risiko eines OHSS (Coomarasamy et al. 2008), was einer der Gründe für den gestiegenen Gebrauch von diesem Präparat erklären kann. Ein weiterer Grund ist in der Zunahme des Anteils der „älteren“ Kinderwunschpatientinnen am Gesamtkollektiv der Patientinnen, denn häufig wird für Patientinnen über einem Alter von 35 Jahren hMG bevorzugt als Stimulationsmedikament verwendet.

Im Vergleich zu 2001 wurde 2011 eine signifikante Reduktion der zur Stimulation verwendeten Gonadotropindosen festgestellt. Es wurde allerdings nicht gesondert für die einzelnen Medikamente untersucht. Wahrscheinlich ist dieser Trend auf die gestiegene Anzahl an verwendeten Antagonistenprotokollen zurückzuführen, welche generell mit geringeren Stimulationsdosen auskommen als solche mit GnRH-Agonisten. Weiterhin haben Daten gezeigt, dass vor allem bei den Patientinnen mit einer eingeschränkten ovariellen Reserve, d.h. vor allem bei Kinderwunschpatientinnen über 35 Jahren, eine Erhöhung der Stimulationsdosis nicht zu einer erhöhten Anzahl an gewonnenen Eizellen führt. Weiterhin wird durch hohe Stimulationsdosen ein negativer Effekt auf die Qualität der Eizellen befürchtet.

Laut Daten des DIR wurden in Deutschland 2012 bei der IVF und bei der ICSI jeweils ca. 1,9 Embryonen pro Zyklus transferiert. Pro Zyklus wurden in Deutschland 2012 durchschnittlich 9,46 Eizellen gewonnen. 2001 wurden in Deutschland bei IVF und ICSI mit durchschnittlich 2,3 Embryonen etwas mehr Embryonen zurückgegeben als 2012. Beim DIR wurden jedoch Zyklen, bei denen kein Transfer möglich war, im Gegensatz zu dieser Erhebung aus der Statistik genommen.

Nimmt man bei den hier erhobenen Daten wie in der DIR Statistik die Fälle, in denen kein Embryo transferiert werden konnte, heraus, ergibt sich hier für 2011 eine mittlere Anzahl von 2,0 transferierten Embryonen 2011 (2001 waren es 2,1). Dies deckt sich fast mit den durchschnittlich in Deutschland transferierten Embryonen (gemäß DIR 2011 waren es bundesweit durchschnittlich 1,99 transferierte Embryonen). Sieht man sich den

deutschlandweiten Trend an, so sanken die Zahlen transferierter Embryonen seit Anfang der Erfassung im DIR 1997 von 2,49 auf 1,84 im Jahr 2012.

Die Anzahl der transferierten Embryonen ist eine individuelle Entscheidung der Patientin und des betreuenden Arztes, die nach ausführlicher Abwägung der individuellen Faktoren wie Alter der Patientin, Qualität der Embryonen und Anzahl von vorausgegangenen fehlgeschlagenen IVF-Behandlungen getroffen wird.

Weltweit lässt sich aus den oben geschilderten Gründen ein Trend zu insgesamt weniger transferierten Embryonen pro Zyklus sehen. So stieg die Anzahl an „Single-Embryo-Transfers“ (SET) 2010 in Europa auf 25,7% (2000 waren es nur 12,1%), auch wenn in Deutschland bisher nur 14,3% der Transfers aus SET bestanden. Anders sieht es in Australien und Neuseeland aus, wo die Rate an SETs fast 70% beträgt (Macaldowie et al. 2012). Dazu muss jedoch gesagt werden, dass dort die gezielte Selektion der und das Verwerfen von Embryonen – im Gegensatz zu Deutschland – erlaubt ist.

5 Fazit

Als Fazit aus den vorliegenden Daten kann gezogen werden, dass bei steigendem Alter und zunehmender weiblicher Indikation, bei welcher jenes gestiegene Alter eine ursächliche Rolle spielt, im Jahr 2011 verglichen mit 10 Jahren zuvor, die Stimulationsprotokolle vom Agonistenprotokoll auf das Antagonistenprotokoll und bei den Medikamenten von rFSH vermehrt HCG zur Stimulation verwendet wurde. Auch kam es zu einem signifikanten Anstieg von ICSI-Behandlungen, was eine verbesserte Fertilisationsrate der gewonnenen Eizellen trotz deutlich gestiegenem Alter der Patientinnen zur Folge hatte. Es zeigt sich auch, dass bei kleineren Stimulationsdosen und verkürzter Behandlungsdauer durch Umstellung auf das Antagonistenprotokoll eine zahlenmäßig gleich gebliebene Ausbeute an für die IVF und ICSI gewonnenen und befruchteten Eizellen (bei aber insgesamt höherer Rate an befruchteten Eizellen pro gewonnenen Eizellen), sowie an transferierten Embryonen besteht. Es kann also gesagt werden, dass auch mit niedrigeren und damit verträglicheren Stimulationsdosen und Umstellung auf das Nebenwirkungs-ärmere Antagonistenprotokoll in 2011 die gleichen Resultate an gewonnenen Eizellen, aber mit gesteigener Fertilisationsrate, erzielt wurden wie 2001.

Tabelle 60: Zusammenfassung der Ergebnisse mit Hinblick auf die Signifikanz

Untersuchtes Merkmal	Signifikanz beim Unterschied der Häufigkeiten 2001 zu 2011 ($\alpha=0,05$)
Alter der Frau	ja
Indikationen gesamt	nein
Indikationen Frau	ja
Indikationen Mann	nein
Stimulationsplan	ja
Medikamente	ja
Stimulationsdosis	ja
Stimulationsdauer	nein
Gewonnene Eizellen	nein
Befruchtete Eizellen	nein

Befruchtete EZ/Gewonnene EZ	ja
Für ICSI gewonnene Eizellen	nein
Für ICSI verwendete Eizellen	nein
Anzahl transferierter Embryonen	nein
Methoden der IVF	ja
Zurückgegebene Embryonen	nein
Schwangerschaftsraten	nein
Lebendgeburtenraten	nein

6 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Kinderwunschzentrum unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Tanja Fehm und Frau PD Dr. Barbara Lawrenz durchgeführt.

Frau Prof. Fehm, Frau Dr. Barbara Lawrenz und Frau Dr. Melanie Henes (Leitende Oberärztin Kinderwunsch/Endokrinologie) von der Universitäts-Frauenklinik Tübingen waren an der Konzeption der Studie beteiligt.

Die Daten wurden von Frau Dr. Henes und Frau Dr. Lawrenz zur Verfügung gestellt.

Die Auswertung der statistischen Daten erfolgte nach Beratung von Herr Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für Biometrie der Universitätsklinik Tübingen und nach Anleitung von Herrn Ralf Grünwald durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir genannten Quellen verwendet zu haben.

7 Danksagung

Ich danke

Frau *Dr. Barbara Lawrenz*

Frau *Dr. Melanie Henes*

den *Mitarbeiterinnen des Kinderwunschzentrums der UFK Tübingen*

sowie Herrn *Dr. Gunnar Blumenstock*

und Herrn *Ralf Grünwald*

für ihre fachliche Begleitung und zielführende Unterstützung meiner Arbeit

und *meinen Eltern*,

die mich auf meinem Weg gestärkt und motiviert haben.

8 Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

Al-Inany, Hesham G.; Youssef, Mohamed Afm; Aboulghar, Mohamed; Broekmans, Frank; Sterrenburg, Monique; Smit, Janine; Abou-Setta, Ahmed M. (2011): Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. In: *Cochrane Database Syst Rev* (5), S. CD001750. DOI: 10.1002/14651858.CD001750.pub3.

Barbieri, R. L. (2014): The endocrinology of the menstrual cycle. In: *Methods Mol. Biol.* 1154, S. 145–169. DOI: 10.1007/978-1-4939-0659-8_7.

Beutel, M.; Kirchmeyer, P.; Weidner, W.; Schroeder-Printzen, I.; Herrero, J. G.; Köhn, F-M et al. (2000): Psychische Belastung bei MESA/TESE-Teilnehmern im Vergleich zu den Partnern von ICSI- und IVF-Teilnehmerinnen. In: *Reproduktionsmedizin* 16 (5), S. 354–361.

Beyer, K.; Henning, K.; Strauß, B. (2004): Ungewollte Kinderlosigkeit. Berlin: Robert Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 20).

Binder, H.; Griesinger, G.; Kiesel, L. (2007): Ovarielles Überstimulationssyndrom. In: *Gynäkologische Endokrinologie* 5 (4), S. 203–211.

Bundesausschuss, Gemeinsamer (2014): Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung ("Richtlinie über künstliche Befruchtung"). In: *Bundesanzeiger BAnz AT 2014 (B3)*. Online verfügbar unter http://www.kvwl.de/arzt/recht/kbv/richtlinien/richtl_kuenstliche_befruucht.pdf, zuletzt geprüft am 18.01.2015.

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2012): Kinderlose Frauen der Geburtsjahrgänge 1937 bis 1972 in West- und Ostdeutschland (Stand: 2012). Mikrozensus 2012. Hg. v. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Online verfügbar unter http://www.bib-demografie.de/DE/ZahlenundFakten/06/Abbildungen/a_06_21_kinderlose_frauen_geburtsjahrgaenge_1937_1972_w_o_2012.html, zuletzt geprüft am 02.06.2014.

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (2016): BiB - Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung - Abbildungen - Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt des 1. Kindes in der bestehenden Ehe in Deutschland, West- und Ostdeutschland, 1960 bis 2015. Hg. v. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. Online verfügbar unter https://www.bib.bund.de/DE/ZahlenundFakten/06/Abbildungen/a_06_18_durchschnittl_alter_muetter_geburt_1kind_best_ehe_d_w_o_ab1960.html, zuletzt geprüft am 02.04.2018.

Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (2012): Familienreport 2012. Online verfügbar unter <http://www.bmfsfj.de/RedaktionBMFSFJ/Broschuerenstelle/Pdf-Anlagen/Familienreport-2012,property=pdf,bereich=bmfsfj,sprache=de,rwb=true.pdf>, zuletzt geprüft am 18.01.2015.

Chiaffarino, Francesca; Baldini, Maria P.; Scarduelli, Claudia; Bommarito, Francesca; Ambrosio, Stefania; D'Orsi, Cristiana et al. (2011): Prevalence and incidence of depressive and anxious symptoms in couples undergoing assisted reproductive treatment in an Italian infertility department. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 158 (2), S. 235–241. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.032.

Cook, R.; Bradley, S.; Golombok, S. (1998): A preliminary study of parental stress and child behaviour in families with twins conceived by in-vitro fertilization. In: *Human Reproduction* 13 (11), S. 3244–3246. DOI: 10.1093/humrep/13.11.3244.

- Coomarasamy, A.; Afnan, M.; Cheema, D.; van der Veen, F.; Bossuyt, P. M. M.; van Wely, Madelon (2008): Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. In: *Hum. Reprod.* 23 (2), S. 310–315. DOI: 10.1093/humrep/dem305.
- Delvigne, A. (2002): Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. In: *Human Reproduction Update* 8 (6), S. 559–577. DOI: 10.1093/humupd/8.6.559.
- Deutsches IVF Register (2015): DIR Jahrbuch 2015 2015. Online verfügbar unter <http://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dir-2015d.pdf>, zuletzt geprüft am 02.04.2018.
- Deutsches IVF Register (2016): DIR_Jahrbuch_2016_DE-RL.indd 2016. Online verfügbar unter <http://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch2016d-2.pdf>, zuletzt geprüft am 02.04.2018.
- Deutsches IVF-Register (2012): DIR Jahrbuch 2012. Online verfügbar unter <http://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch2012-d.pdf>, zuletzt geprüft am 13.08.2014.
- Deutsches IVF-Register (2014): DIR Jahrbuch 2014. Online verfügbar unter <http://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dir-2014-d-1.pdf>, zuletzt geprüft am 16.03.2016.
- Diemer, T.; Schroeder-Printzen, I.; Weidner, W. (2007): Operative Spermengewinnung. In: *Urologe A* 46 (7), S. 789. DOI: 10.1007/s00120-007-1365-y.
- Dorn, C.; Griesinger, G. (2009): GnRH-Analoga in der Reproduktionsmedizin. In: *Gynäkologische Endokrinologie* 7 (3), S. 161–170.
- Elchalal, U.; Schenker, J. G. (1997): The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome--views and ideas. In: *Human Reproduction* 12 (6), S. 1129–1137. DOI: 10.1093/humrep/12.6.1129.
- Friedler, S.; Raziel, A.; Strassburger, D.; Soffer, Y.; Komarovsky, D.; Ron-El, R. (1997): Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. In: *Human Reproduction* 12 (7), S. 1488–1493. DOI: 10.1093/humrep/12.7.1488.
- Gustofson, R. L.; Segars, J. H.; Larsen, F. W. (2006): Ganirelix acetate causes a rapid reduction in estradiol levels without adversely affecting oocyte maturation in women pretreated with leuprolide acetate who are at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. In: *Hum. Reprod.* 21 (11), S. 2830–2837. DOI: 10.1093/humrep/del059.
- Humaidan, P.; Kol, S.; Papanikolaou, E. G. (2011): GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? In: *Hum. Reprod. Update* 17 (4), S. 510–524. DOI: 10.1093/humupd/dmr008.
- Janzen, N.; Goldstein, M.; Schlegel, P. N.; Palermo, G. D.; Rosenwaks, Z. (2000): Use of electively cryopreserved microscopically aspirated epididymal sperm with IVF and intracytoplasmic sperm injection for obstructive azoospermia. In: *Fertility and sterility* 74 (4), S. 696–701. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)01496-5.
- Jayes, F. C. (1997): Role of gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in differential regulation of gonadotropins in the gilt. In: *Biology of Reproduction* 56 (4), S. 1012–1019. DOI: 10.1095/biolreprod56.4.1012.
- Kaarouch, Ismail; Bouamoud, Nouzha; Madkour, Aicha; Louanjli, Noureddine; Saadani, Brahim; Assou, Said et al. (2018): Paternal age. Negative impact on sperm genome decays and

- IVF outcomes after 40 years. In: *Molecular reproduction and development*. DOI: 10.1002/mrd.22963.
- Kedem, P.; Mikulincer, M.; Nathanson, Y. E.; Bartoov, B. (1990): Psychological aspects of male infertility. In: *British Journal of Medical Psychology* 63 (1), S. 73–80. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1990.tb02858.x.
- Kowalcek, I. (2001): Psychische Ursachen und Folgen einer ungewollten Kinderlosigkeit. In: *Der Gynäkologe* 34 (4), S. 291–298.
- Kupka, M. S.; Ferraretti, A. P.; Mouzon, J. de; Erb, K.; D'Hooghe, T.; Castilla, J. A. et al. (2014): Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE†. In: *Hum. Reprod.* DOI: 10.1093/humrep/deu175.
- Macaldowie, A.; Wang, Y. A.; Chambers, G. M.; Sullivan, E. A. (2012): Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2010: AIHW.
- Manolopoulos, K.; Suwandinata, F.; Tinneberg, H. R. (2005): Endometriose und Infertilität. In: *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 2 (5), S. 291–295.
- Mathur, S.; Baker, E. R.; Williamson, H. O.; Derrick, F. C.; Teague, K. J.; Fudenberg, H. H. (1981): Clinical significance of sperm antibodies in infertility. In: *Fertility and sterility* 36 (4), S. 486–495.
- Michelmann, H.; Himmel, W. (2005): Reproduktionsmedizin in Deutschland - Besonderheiten und Dilemmata. In: *Gesundheitswesen* 67 (08/09), S. 605–612. DOI: 10.1055/s-2005-858578.
- Neulen, J. (2001): Das ovarielle Überstimulationssyndrom. In: *Reproduktionsmedizin* 17 (3), S. 149–152.
- Nyboe Andersen, A.; Gianaroli, L.; Nygren, K. G. (2004): Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. In: *Hum. Reprod.* 19 (3), S. 490–503. DOI: 10.1093/humrep/deh129.
- Palmero, G. (1992): Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. In: *The Lancet* 340 (8810), S. 17–18. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92425-F.
- Papanikolaou, Evangelos G.; Humaidan, Peter; Polyzos, Nikos; Kalantaridou, Sofia; Kol, Sahar; Benadiva, Claudio et al. (2011): New algorithm for OHSS prevention. In: *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 9, S. 147. DOI: 10.1186/1477-7827-9-147.
- Schmidt-Matthiesen, H.; Fournier, D. von (2005): Gynäkologie und Geburtshilfe. Lehrbuch für Studium und Praxis : mit 80 Tabellen. 10., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
- Schmidt-Recla, A.; Noack, J. (2011): Reproduktion und Recht. In: *Der Gynäkologe* 44 (6), S. 482–486.
- Schultze-Mosgau, A.; Schill, T.; Strik, D.; Germer, U. (2007): Sterilität und Infertilität. In: *Gynäkologie und Geburtshilfe*, S. 97–122.
- Sengupta, P. (2014): Current Trends of Male Reproductive Health Disorders and the Changing Semen Quality. In: *Int J Prev Med* 5 (1), S. 1–5.
- Statistisches Bundesamt (2013a): Geburtenentwicklung und Familiensituation in Deutschland 2012, S. 31–34. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/Geburtentrends5122203129004.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 18.01.2015.
- Statistisches Bundesamt (2013b): Jede fünfte Frau zwischen 40 und 44 Jahren ist kinderlos. Online verfügbar unter

https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2013/11/PD13_371_126p df.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 14.08.2014.

Statistisches Bundesamt (2015): Staat & Gesellschaft - Geburten - Alter der Mutter - Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Bundesamt. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterBiologischesAlter.html>, zuletzt geprüft am 11.02.2018.

Stauber, M.; Weyerstahl, T. (2007): Gynäkologie und Geburtshilfe. 213 Tabellen ; [mit Video-CD-ROM: Filme zu Spontangeburt und Sectio]. 3., aktualisierte Aufl. mit Video-CD-ROM. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Steptoe, P. C.; Edwards, R. G. (1978): Birth after the reimplantation of a human embryo. In: *The Lancet* 312 (8085), S. 366. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)92957-4.

Stewart, E. A. (2001): Uterine fibroids. In: *The Lancet* 357 (9252), S. 293–298.

Stone, B. A.; Alex, A.; Werlin, L. B.; Marrs, R. P. (2013): Age thresholds for changes in semen parameters in men. In: *Fertil. Steril.* 100 (4), S. 952–958. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.046.

Strowitzki, T. (2006): Reproduktionsmedizin-Fluch oder Segen? IVF, ICSI, PID & Co. In: *Biologie in unserer Zeit* 36 (4), S. 226–232.

Tan, T. Y.; Lau, S. K.; Loh, S. F.; Tan, H. H. (2014): Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. In: *Singapore Med J* 55 (6), S. 1–5. DOI: 10.11622/smedj.2014081.

Tarlatzis, B. C.; Fauser, B. C.; Kolibianakis, E. M.; Diedrich, K.; Rombauts, L.; Devroey, P. (2006): GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. In: *Hum. Reprod. Update* 12 (4), S. 333–340. DOI: 10.1093/humupd/dml001.

Tsujimura, A.; Miyagawa, Y.; Takao, T.; Takada, S.; Koga, M.; Takeyama, M. et al. (2006): Salvage Microdissection Testicular Sperm Extraction After Failed Conventional Testicular Sperm Extraction in Patients With Nonobstructive Azoospermia. In: *The Journal of Urology* 175 (4), S. 1446–1449. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00678-6.

Wallace, W.; Hamish B; Kelsey, Thomas W. (2010): Human ovarian reserve from conception to the menopause. In: *PLoS ONE* 5 (1), S. e8772. DOI: 10.1371/journal.pone.0008772.

Wischmann, T. (2001): Der Traum vom eigenen Kind. In: *Gynäkologische Endokrinologie*, S. 1–6.

World Health Organization (1972): Agents stimulating gonadal function in the human : report of a WHO Scientific Group [meeting held in Geneva from 28 August to 1 September 1972]. In: *World Health Organization technical report series* (514), S. 14–15. Online verfügbar unter <http://www.who.int/iris/handle/10665/38216>, zuletzt geprüft am 12.07.2014.

Xiao, J.; Chen, S.; Zhang, C.; Chang, S. (2013): Effectiveness of GnRH antagonist in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF: a systematic review and meta analysis. In: *Gynecol. Endocrinol.* 29 (3), S. 187–191. DOI: 10.3109/09513590.2012.736561.

Youssef, M. A.; van der Veen, F.; Al-Inany, H. G.; Griesinger, G.; Mochtar, M.; Aboulfoutouh, I. et al. (2011): Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. In: *Cochrane Database Syst Rev* (1), S. CD008046. DOI: 10.1002/14651858.CD008046.pub3.

