

Schwangerschaft und Geburt nach In-vitro Fertilisation

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von Angela Maria Beck
aus Burghausen**

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Leiter: Prof. Dr. Hans-Rudolf Tinneberg
Des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. U. Lang

Gutachter: Prof. Dr. S. Wudy

Tag der Disputation: 15.12.2005

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1.	Ein allgemeiner Überblick	6
1.2.	Störung der Fertilität	6
1.2.1.	Störung der weiblichen Fertilität	7
1.2.2.	Störung der männlichen Fertilität	8
1.3.	Methoden der Sterilitätstherapie	9
1.3.1.	Konservative Sterilitätstherapie	9
1.3.2.	In-vitro Fertilisation	9
1.3.2.1.	Konventionelle IVF	10
1.3.2.2.	PROST und TEST	12
1.3.2.3.	ICSI, MESA und TESE	12
1.4.	Ethische und juristische Aspekte der In-vitro Fertilisation	13
1.5.	Resultate der In-vitro Fertilisation	14
1.5.1.	Schwangerschaftsrate nach In-vitro-Fertilisation	15
1.5.2.	Inzidenz des Aborts und der ektopen Gravidität nach IVF	15
1.5.3.	HCG-Messung als prädiktiver Wert für den Schwangerschaftsverlauf nach In-vitro-Fertilisation	16
1.5.4.	Mehrlingsschwangerschaften	17
1.6.	Ziel der Arbeit	18
2.	Material und Methode	20
2.1.	Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin	20
2.2.	Erhebung der Daten in Gießen	20

2.3.	Der Fragebogen	22
2.4.	Kontrollgruppe: Hessische Perinatalerhebung	22
2.5.	Statistische Auswertung	23
Anhang:	Fragebogen	24
	Perinataler Basiserhebungsbogen	29
3.	Ergebnisse	31
3.1.	Schwangerschaftsverlauf und Geburt der Gießener Patientinnen nach IVF und ICSI im Vergleich zur Hessischen Perinatalerhebung ohne Zustand nach Sterilitätstherapie	31
3.1.1.	Einlingsschwangerschaften	33
3.1.1.1.	Verlauf der Einlingsschwangerschaften	34
3.1.1.2.	Geburten nach Einlingsschwangerschaft	38
3.1.2.	Einlingsschwangerschaften von erstgebärenden 18 bis 34 jährigen Patientinnen mit beziehungsweise ohne Zustand nach IVF/ICSI	46
3.1.3.	Zwillingschwangerschaften	48
3.1.3.1.	Verlauf der Zwillingschwangerschaften	48
3.1.1.2.	Geburten nach Zwillingschwangerschaft	53
3.2.	Schwangerschaften der Gießener IVF- und ICSI Patientinnen - Vergleich von Untergruppen	59
3.2.1.	IVF- und ICSI-Behandlung	59
3.2.1.1.	Schwangerschaftsverlauf nach IVF- und ICSI-Behandlung	59
3.2.1.2.	Geburt nach IVF- und ICSI-Behandlung	61
3.2.2.	PCO-Syndrom	68
3.2.2.1.	Schwangerschaftsverlauf bei Patientinnen mit PCO-Syndrom	68
3.2.2.2.	Geburt bei Patientinnen mit PCO-Syndrom	71
3.2.3.	Schwangerschaft und Geburt bei Patientinnen mit Übergewicht	77
3.2.4.	Schwangerschaft und Geburt bei Patientinnen mit ovariellen Überstimulationssyndrom	81
3.2.5.	Schwangerschaft und Geburt in Abhängigkeit der Qualität der zur Insemination verwendeten Spermatozoen	86
3.2.5.1.	Konzentration der Spermatozoen	86
3.2.5.2.	Morphologie der Spermatozoen	90

3.2.5.2.1.	Schwangerschaftsverlauf bei normaler Spermienmorphologie <10%	90
3.2.5.2.2.	Geburt bei normaler Spermienmorphologie <10%	92
3.2.5.3.	Motilität der Spermatozoen	98
4.	Diskussion	101
4.1.	Schwangerschaft und Geburt nach IVF- oder ICSI und nach spontaner Konzeption	101
4.1.1.	Schwangerschaftsverlauf nach IVF oder ICSI im Vergleich zum Schwangerschaftsverlauf nach spontaner Konzeption bei Einlingsschwangerschaften	102
4.1.2.	Neugeborene nach Einlingsschwangerschaft nach IVF- oder ICSI-Behandlung und nach spontaner Konzeption	107
4.1.3.	Schwangerschaft und Geburt nach IVF- oder ICSI-Behandlung und nach spontaner Konzeption bei Zwillingschwangerschaften	112
4.2.	Einflussfaktoren auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nach IVF- oder ICSI-Behandlung	116
4.2.1.	Die Behandlungsmethode: IVF versus ICSI	117
4.2.2.	Der Einfluss der Qualität der Spermatozoen auf Schwangerschaftsverlauf und Geburt	119
4.2.3.	PCO-Syndrom und Schwangerschaft nach IVF-Behandlung	122
4.2.4.	Der Einfluss von Übergewicht auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt	124
4.2.5.	Das ovarielle Überstimulationssyndrom	125
5.	Zusammenfassung	128
	Summary	130
6.	Literaturverzeichnis	131

1. Einleitung

1.1. Ein allgemeiner Überblick

Unerwünschte Kinderlosigkeit bedeutet für das betroffene Paar eine schwere Belastung in vielerlei Hinsicht. Nach der konservativen Fertilitätstherapie, eröffnete die Befruchtung der mütterlichen Eizelle mit dem väterlichen Samen außerhalb des Körpers, die In-vitro Fertilisation (IVF) und der anschließende Transfer des Embryos (ET), eine Möglichkeit, den physiologischen Eiauffang- und Befruchtungsmechanismus zu umgehen. Mit der Geburt der Louise Brown wurde 1978 in England die erste Schwangerschaft nach In-vitro Fertilisation erfolgreich abgeschlossen (Stephoe et al.1978). In Deutschland wurde das erste Kind nach In-vitro Fertilisation vier Jahre später, 1982, geboren. An der Universitätsfrauenklinik Gießen werden in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin seit Juni 1988 Ehepaare mit Kinderwunsch mit den verschiedenen Methoden des IVF-Programms behandelt. In Februar 1989 wurde das erste Kind nach IVF-Behandlung in Gießen geboren.

1.2. Störungen der Fertilität

Unter Fertilität versteht man die Fähigkeit eines Paares, Nachkommen hervorzubringen. Bei fertilen Partnern kommt es bei regelmäßigem und ungeschütztem Geschlechtsverkehr innerhalb eines Jahres bei etwa 80 bis 85% der Paare zu einer Empfängnis (Breckwoldt und Keck; 2000). Eine Partnerschaft, bei der es unter diesen Bedingungen nach einem Jahr zu keiner Schwangerschaft gekommen ist, wird als steril bezeichnet. Die Sterilität ist das Unvermögen der Frau zu konzipieren oder entsprechend, das Unvermögen des Mannes, eine fertile Frau zu befruchten. Man unterscheidet die primäre Sterilität, bei deren Vorliegen die Patientin noch nie schwanger war, von der sekundären Sterilität, bei der nach einer oder mehreren Schwangerschaften trotz Kinderwunsch und regelmäßiger Kohabitation keine

weitere Schwangerschaft entsteht. Davon abzugrenzen ist die Infertilität, bei der es wohl zu Konzeption kommen kann, die daraus resultierende Schwangerschaft aber gestört verläuft und mit einer Fehlgeburt oder der Geburt eines nicht lebensfähigen Kindes endet. Bei Kinderlosigkeit kann es sich um Sterilität oder um Infertilität handeln. In der Bundesrepublik Deutschland bleiben etwa 10 bis 15 % aller Paare ungewollt kinderlos (Breckwoldt, Keck; 2000). Die Ursache hierfür ist in ungefähr 40 bis 50% der Fälle bei der Frau, in 35 bis 40% der Fälle beim Mann und in 15% der Fälle bei beiden Partnern zu finden. Eine idiopathische Sterilität, bei der die Ursache nicht geklärt werden kann, tritt bei etwa 10 bis 20% der Paare auf (Breckwoldt, Keck; 2000).

1.2.1. Störungen der weiblichen Fertilität

Es gibt viele Ursachen der weiblichen Sterilität. So können zum Beispiel zahlreiche hormonelle Störungen einer Sterilität zugrunde liegen:

- Hypothalamische Ovarialinsuffizienz durch Ausfall oder Störung der Gonadotropin-Releasinghormon-Sekretion, unter anderem durch Tumore des zentralen Nervensystems, intensives körperliches Training bei Athletinnen oder durch Gewichtsverlust bei der Anorexia nervosa
- Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz bei bestehender Hyperprolaktinämie, unter anderem durch Medikamente, durch ein hypophysäre Adenom oder bei primärer Hypothyreose
- Hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz durch erhöhten Androgenspiegel, zum Beispiel beim Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom) oder durch iatrogene Gabe von Anabolika oder Hormontherapie bei Malignomen
- Lutealphaseninsuffizienz, bei der die Lutealphase aufgrund einer Follikelreifungsstörung verkürzt ist (mehr als 15% der Frauen mit Fertilitätsstörung)
- LUF-Syndrom (luteinization of the unruptured follicle): nach normaler Follikelreifung luteinisiert der Follikel ohne zu ruptieren, sonographisch ist eine Follikelpersistenz nachweisbar, die Ätiologie dieses Syndroms ist noch unklar
- Schilddrüsenfunktionsstörungen: bei Hypothyreose durch erhöhten Prolaktinspiegel, darüber hinaus kann eine Hypo- sowie Hyperthyreose Ursache einer Infertilität sein, da es bei beiden Störungen vermehrt zu Fehlgeburten kommt

Des weiteren können tubare Faktoren Ursache einer Sterilität sein (in 30-40% aller Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch), entweder im Rahmen einer infektiösen Genese nach Salpingitis und Adnexitis (vor allem nach Chlamydieninfektion), oder durch eine nichtinfektiöse Genese, unter anderem bei Endometriose oder durch postoperative Adhäsionen mit Beeinträchtigung der Tubenmotilität.

Uterine Faktoren wie angeborene Fehlbildungen des Uterus, Myome oder Funktionsstörungen des Endometriums (zum Beispiel bei Endometritis oder postoperativ nach forcierter Kürettage) können ebenfalls Sterilität und auch Infertilität zur Folge haben.

Auch zervikale Ursachen einer Sterilität sind möglich, unter anderem bei Infektionen oder bei immunologischen Störungen mit lokalen Spermaantikörpern.

1.2.2. Störungen der männlichen Fertilität

Bei der männlichen Infertilität sind vor allem primäre Schädigungen des Hodens durch genetische Ursachen, Entzündungen, Intoxikation oder Wärmeschäden und Störungen im Bereich der Samenwege durch Stenose oder retrograde Ejakulation von Bedeutung. Wichtigstes Kriterium zur Beurteilung der Zeugungsfähigkeit des Mannes ist, neben der Anamnese und klinischen Untersuchung, das Spermogramm (siehe Tabelle 1.1). Bei einer Fertilitätsstörung, die mit einem pathologischen Spermogramm einhergeht, besteht häufig gleichzeitig eine Oligozoospermie (Spermatozoenkonzentration <20 Millionen/ml), Asthenozoospermie (Spermatozoenmotilität <50%) und Teratozoospermie (Spermatozoenmorphologie normal <30%), abgekürzt OAT-Syndrom (Schill, Köhn;1998).

Tabelle 1.1 Spermogramm Normalwerte (nach World Health Organisation)

Volumen (ml)	≥ 2,0
pH	7,2 – 8,0
Spermatozoenkonzentration (Millionen/ml)	≥ 20
Spermatozoenzahl (Millionen/Ejakulat)	≥ 40
Spermatozoenmotilität (%)	≥ 50
Spermatozoenmorphologie (normal %)	≥ 30
Leukozyten (Millionen/ml)	≥ 1

1.3. Methoden der Sterilitätsbehandlung

1.3.1. Konservative Sterilitätstherapie

Ist die Ursache einer Sterilität eine hormonelle Störung der Frau, ist zunächst eine konservative Therapie indiziert. Hierzu wird eine medikamentöse Follikelstimulation und Ovulationsinduktion durchgeführt, die je nach Indikation entweder mit Clomiphencitrat und humanen Choriongonadotropin (hCG) oder mit humanen Menopausengonadotropin (HMG) und hCG erfolgt. Die Ovulation tritt 34 bis 40 Stunden nach der hCG-Gabe ein. Die Konzeption erfolgt durch Geschlechtsverkehr zu diesem Zeitpunkt.

Bei Hyperandrogenämie, zum Beispiel im Rahmen eines PCO-Syndrom, wird vor der Stimulation eine Dexamethason-Basistherapie durchgeführt. Im Fall einer Hyperprolaktinämie kommen die Prolaktinantagonisten Bromocriptin beziehungsweise Lisurid zum Einsatz.

Eine weitere Möglichkeit der konservativen Sterilitätstherapie ist die intrauterine Insemination, bei der sowohl im stimulierten wie auch im spontanen Zyklus nach Ovulationsinduktion ein aufbereitetes Spermatozoenkonzentrat mittels Katheter in das Cavum uteri eingebracht wird. Sie kann indiziert sein bei pathologischer Zervix-Mucus-Interaktion, bei Stenosen des Zervixkanals oder bei leichter bis mäßiger Oligo-Asthenoteratozoospermie.

1.3.2. In-vitro Fertilisation

Im Laufe der letzten Jahre wurden verschiedene Methoden der In-vitro Fertilisation entwickelt. In den Anfängen und in Gießen bis 1989 wurde der intratubare Gametentransfer (GIFT) durchgeführt. Hierbei wurde noch auf die In-vitro Fertilisation verzichtet. Die Gameten, also Eizelle und Spermatozoen, wurden unmittelbar nach ihrer Gewinnung in einen Eileiter transferiert. Der Nachteil dieser Methode besteht darin, dass nicht festgestellt werden kann, ob überhaupt eine Befruchtung der Eizelle stattgefunden hat.

Unter dem Begriff „Assistierte Reproduktion“, abgekürzt ART (assisted reproductive technology) werden die verschiedenen Formen und Maßnahmen der In-vitro Fertilisation zusammengefaßt.

1.3.2.1. Konventionelle IVF

Die konventionelle IVF-Behandlung besteht aus In-vitro Fertilisation und anschließendem Embryonentransfer. Zu Beginn wird mittels einer kontrollierten ovariellen Hyperstimulation versucht, mehrere Follikel zur Reifung zu bringen, um möglichst viele Eizellen zur Verfügung zu haben. Die Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung wird dadurch erhöht. Es gibt mehrere Stimulationsprotokolle für die IVF.

Das „Lang-Protokoll“ wird derzeit am häufigsten und am erfolgreichsten angewandt. Hierbei wird die Hypophyse vor Beginn der HMG-Stimulation (Humanes menopausales Gonadotropin, bestehend aus FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon)) mittels GnRH-Analoga (Gonadotropin-releasing-hormon) desensitiviert. Die Vorbehandlung mit GnRH-Analoga wird entweder in Form einer einmaligen Depotinjektion am 20. Tag des vorherigen Zyklus oder mittels täglicher subkutaner oder perinasaler Applikationen ab dem 20. Zyklustag vorgenommen. Vorteil gegenüber den anderen Protokollen ist in erster Linie die geringere Zahl vorzeitiger Ovulationen und die Selektion einer größeren Anzahl von Follikeln und damit Eizellen für die IVF durch Synchronisation der Follikelreifung. Nachteile der Behandlung mit GnRH-Agonisten im langen Protokoll sind die längere Behandlungszeit, eine erhöhte Gesamtdosis und die zum Teil unangenehmen Nebenwirkungen der Down-Regulation, wie Hitzewallungen und Kopfschmerzen. Die Einführung der GnRH-Antagonisten erlaubt eine verkürzte und nebenwirkungsärmere ovarielle Stimulation. 21 Tage nach Beginn der Medikation mit GnRH-Analoga ist von einer weitestgehenden Blockierung der Hypophyse auszugehen. Die Überprüfung erfolgt durch die Bestimmung des Serumspiegels von Östradiol (E2) und LH. Sind diese ausreichend niedrig, kann mit der HMG-Stimulation begonnen werden. Anstelle von HMG kann die Stimulation auch mit rekombinanten FSH erfolgen. Bei Patientinnen mit PCO-Syndrom oder HMG-Unverträglichkeit wird die Stimulation mit reinem FSH durchgeführt. Ab dem 7. Tag der HMG-Stimulation werden regelmäßig die E2-Serumkonzentration und das Follikelwachstum mittels Vaginalsonographie kontrolliert. Sind mindestens drei ausreichend große Follikel vorhanden (>18mm Durchmesser) oder ist die E2-Serumkonzentration $\geq 1000\text{pg/ml}$, wird zur Ovulationsauslösung HCG injiziert. 34 Stunden später erfolgt die sonographisch gesteuerte transvaginale Follikelpunktion.

Beim „Kurz-Protokoll“ wird die Vorbehandlung mit GnRH-Analoga erst ab dem 1. Zyklustag täglich subkutan oder perinasal verabreicht. Mit der HMG-Stimulation wird am 2. bis 3. Zyklustag begonnen. Die weitere Vorgehensweise entspricht der beim „Lang-Protokoll“.

Bei der Follikelpunktion werden die abgesaugten Eizellen in einem Auffangröhrchen gesammelt und sofort mikroskopisch hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt. Die isolierten Eizellen werden unverzüglich in mit Medium gefüllte Kulturschälchen eingebracht und bis zur Insemination im Brutschrank bei 37°C gelagert.

Nach erfolgreicher Follikelpunktion gewinnt der anwesende Partner Spermia durch Masturbation. Das Ejakulat wird aufbereitet und in die mit Medium gefüllten Kulturschälchen mit den Eizellen zusammengebracht.

16 bis 20 Stunden nach der Insemination wird mikroskopisch überprüft, ob Eizellen befruchtet wurden. Wurden mehrere Eizellen befruchtet, werden maximal drei der Zygoten in frischem Kulturmedium zu Embryonen weiterentwickelt. Die übrigen Eizellen kann man im Pronukleusstadium einfrieren und in einem weiteren Zyklus verwenden. Die Kryokonservierung von Embryonen ist nach dem Embryonenschutzgesetz von 1991 in Deutschland verboten.

40 bis 48 Stunden nach der Insemination wird der Embryonentransfer durchgeführt. Die Embryonen befinden sich zu diesem Zeitpunkt im 4- bis 8-Zell-Stadium. Der Transferkatheter wird unter sterilen Bedingungen durch den Zervikalkanal in das Cavum uteri bis zum Fundus uteri eingeführt. Über eine am Katheterende befestigte Spritze werden maximal drei Embryonen und Kulturmedium in den Uterus transferiert (Müller, Herrero 2001).

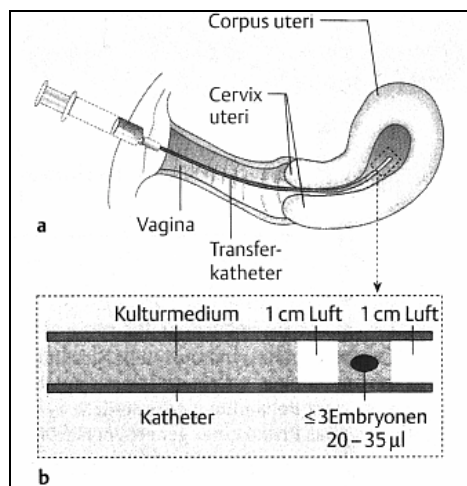


Abb.1.1: a Embryonentransfer b schematische Darstellung des gefüllten Transferkatheters (nach Müller, Herrero 2001)

Die konventionelle IVF-Methode wird heute bei zahlreichen Paaren durchgeführt. Im Jahre 2002 lag die Quote der mittels Ultraschall diagnostizierten Schwangerschaften nach IVF und Embryonentransfer im Deutschen IVF Register, das in diesem Jahr 22.813 IVF-Behandlungen erfasste, bei 26,8%.

1.3.2.2. PROST und TEST

Bis 1994 wurden in Gießen zwei weitere Varianten der IVF-Behandlung durchgeführt, die mit PROST und TEST bezeichnet werden. Unter PROST (Pronukleusstadiumtransfer) versteht man die In-vitro Fertilisation mit laparoskopischem Transfer befruchteter Eizellen im Pronukleusstadium in einen Eileiter, unter TEST (Tubarer Embryonalstadiumtransfer) den tubaren Transfer von Embryonen in einen Eileiter. Da das Vorhandensein eines intakten Eileiters Voraussetzung für diese Methoden ist, wurden vornehmlich Paare mit andrologischer Sterilität, Endometriose sowie idiopathischer Sterilität auf diese Weise behandelt. Heute sind diese Methoden nicht mehr üblich, da der Transfer mittels einer Laparoskopie mit drei Einstichen in allgemeiner Narkose erfolgen muss. Die Schwangerschaftsrate, die derzeit mit konventioneller IVF erreicht wird, ist mit der nach PROST und TEST vergleichbar, so dass das erhöhte Risiko der Patientin durch die Narkose nicht gerechtfertigt ist.

1.3.2.3. ICSI, MESA und TESE

Im Jahre 1992 berichtete Palermo et al. über die ersten Geburten nach Intrazytoplasmaler Spermieninjektion (ICSI). Bei dieser Methode werden Spermatozoen unter dem Mikroskop in eine sehr feine Glaskapillare aufgenommen und direkt in die Eizelle injiziert. Es zeigte sich, dass hierbei auch in schweren Fällen der männlichen Subfertilität (Spermienzahl <10Millionen/ml, Spermatozoen mit normaler Morphologie <10%), eine Befruchtung von Eizellen und Schwangerschaften erzielt werden kann. ICSI ist mittlerweile an den meisten Zentren für assistierte Reproduktion eine etablierte Methode. Sie hat ihren großen Vorteil für Paare, deren unerfüllter Kinderwunsch zu Lasten einer männlichen Sterilität geht. Der Erfolg dieser Behandlung ist mit dem der konventionellen IVF vergleichbar. Im deutschen IVF Register des Jahres 2002 wurden 35.877 ICSI-Behandlungen erfasst. Die Rate an klinischen Schwangerschaften nach ICSI und Embryonentransfer lag bei 27,2%.

Im Falle einer Azoospermie (keine Spermatozoen im Ejakulat) aufgrund eines Verschlusses oder einer Nichtanlage der ableitenden Samenwege können Spermatozoen aus dem Nebenhoden (MESA = microsurgical epididymal sperm aspiration) oder aus Hodenbiopsaten (TESE = testicular sperm extraction) gewonnen werden. Sie werden kryokonserviert und zu einem späteren Zeitpunkt für die IVF-Behandlung mittels ICSI verwendet.



Abb.1.2: Intrazytoplasmale Spermieninjektion

1.4. Ethische und juristische Aspekte der In-vitro Fertilisation

In der Bundesrepublik Deutschland regelt das in das Strafrecht eingebundene Embryonenschutzgesetz seit 1991 den Umgang mit menschlichen Embryonen. Hier werden detaillierte Empfehlungen zu den Methoden der technisch assistierten Reproduktionsmedizin gegeben. Übertretungen werden mit strafrechtlichen Sanktionen geahndet. Dieses Gesetz, das in Deutschland besonders restriktiv ist, soll vor einer missbräuchlichen Anwendung der modernen Fortpflanzungstechniken schützen.

Der britischen Vorstoß zum therapeutischen Klonen, dort ist die Forschung an menschlichen Embryonen innerhalb der ersten 14 Tage zu bestimmten Zwecken seit Januar 2001 erlaubt, hat in Deutschland die Debatte um die Änderung des strengen deutschen Embryonenschutzgesetzes, insbesondere bezüglich der Embryonenforschung und der Präimplantationsdiagnostik, neu entfacht.

Als Embryo im Sinne des Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum entwickeln vermag (Deutsches Embryonenschutzgesetz, §8).

Das Embryonenschutzgesetz schreibt vor, dass pro Zyklus nicht mehr als drei Embryonen zurückgesetzt werden dürfen. Bei überzähligen Embryonen ist die Kryokonservierung gesetzlich verboten. Dies ist jedoch im Pronukleusstadium möglich, um Eizellen durch Einfrierung zu konservieren und in einem späteren Stadium zu transferieren.

Überzählige Embryonen zu Forschungszwecken zu verwenden und die Züchtung von Chimären und Hybriden oder die Klonierung menschlicher Embryonen ist in Deutschland verboten.

Des weiteren untersagt das deutsche Embryonenschutzgesetz, im Gegensatz zu dem anderer Länder, die Präimplantationsdiagnostik und ebenso jeglichen Versuch, durch Genmanipulation die Erbinformation der Zellen der Keimbahn künstlich zu verändern.

1.5. Resultate der In-vitro Fertilisation

Tabelle 1.2: Deutsches IVF Register 2002: Behandlungsergebnisse IVF

	Anzahl		Transfer	Klinische Schwangerschaft
	N	%	%	%
IVF (n)	22.813	100		
Erfolgreiche Fertilisierung	20.446	89,6		
Mind. 1Embryo vorhanden	19.993	87,6		
Transfer durchgeführt	19.974	87,6	100	
Klinische Schwangerschaft	5.362	23,5	26,8	100
Geburt	2.519			48,3
Abort	1.057			19,7
Extrauterin gravidität	148			2,8
Keine Angaben	1.566			29,2

Tabelle 1.3: Deutsches IVF Register 2002: Behandlungsergebnisse ICSI

	Anzahl		Transfer	Klinische Schwangerschaft
	N	%	%	%
ICSI (n)	35.877	100		
Erfolgreiche Fertilisierung	34.681	96,7		
Mind. 1Embryo vorhanden	34.071	95,0		
Transfer durchgeführt	34.036	94,9	100	
Klinische Schwangerschaft	9.261	25,8	27,2	100
Geburt	4.657			50,3
Abort	1.750			18,9
Extrauterin gravidität	178			1,9
Keine Angaben	2.676			28,9

1.5.1. Schwangerschaftsrate nach In-vitro Fertilisation

Das deutsche IVF Register des Jahres 2002, das die Behandlungsergebnisse von 113 reproduktionsmedizinischen Zentren und 88.218 dokumentierten Behandlungszyklen wiedergibt, zeigt nach Embryonentransfer (IVF n=19.974; ICSI n=34.036) eine Schwangerschaftsquote von 26,8% nach IVF-, beziehungsweise 27,2% nach ICSI-Behandlung (siehe Tabelle 1.2 und 1.3). Der ART (assisted reproductiv technology) World Report von 1995 präsentierte nach konventioneller IVF-Behandlung eine Schwangerschaftsrate von 19,9%, bezogen auf die Zahl der durchgeführten Follikelpunktionen (Follikelpunktion n=115314; Schwangerschaften n=22899). In Frankreich lag die Schwangerschaftsrate nach Embryonentransfer im Jahre 1986 bei 21,8% und im Jahre 1990 bei 24,7% (FIVNAT 1991).

1.5.2. Inzidenz des Aborts und der ektopen Gravidität nach IVF

Die spontane Abortrate wird in einem Normalkollektiv mit etwa 10 bis 20% aller Schwangerschaften angegeben (Breckwoldt, Zander;1992). Jedoch liegt sie wahrscheinlich höher, da viele Schwangerschaften bereits vor ihrer Diagnose durch einen sehr frühen spontanen Abort beendet werden. Miller et al.(1980) entdeckten in einer prospektiven Studie mit 197 Frauen eine Abortrate von 43%.

Aufgrund der intensiven Überwachung der Patientinnen die sich einer In-vitro Fertilisation unterziehen, werden Schwangerschaften in Form eines hCG-Anstiegs früh diagnostiziert. Sehr frühe Aborte, die nach Spontankonzeption als etwas verspätete Monatsblutung auffallen würden, werden folglich bei Schwangeren nach In-vitro Fertilisation erkannt und als solche gewertet.

Im deutschen IVF Register 2002 wird die Abortrate bei IVF-Schwangerschaften mit 19,7% und bei ICSI-Schwangerschaften mit 18,9% angegeben. Allerdings ist hier der Anteil der Schwangerschaften, zu denen fortlaufenden Daten bezüglich des weiteren Schwangerschaftsverlaufs fehlen, mit jeweils fast 30%, sehr hoch, so dass die tatsächliche Abortrate höher sein könnte (siehe Tabelle 1.2 und 1.3). Der ART World Report von 1995 berichtet von einer Abortrate von 21,5% vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) und

0,4% zwischen der 20. und 27. SSW. Eine Studie aus Schweden (Wennerholm et al. 2000) stellte bei ICSI-Schwangerschaften eine spontane Abortrate von 21,4% vor der 12.SSW und von 0,1% nach der 12.SSW fest. Der in dieser Arbeit untersuchte Vergleich von ejakulierten Spermatozoen unterschiedlicher Qualität mit epididymalen, testikulären und kryokonservierten Spermatozoen zeigte keinen Einfluss der Spermatozoenqualität auf die Abortrate.

Extrauterine Schwangerschaften sind bei Patientinnen mit konventioneller IVF häufig. Im deutschen IVF Register 2002 wird eine Frequenz von 2,8% angegeben. In einem Normalkollektiv sind dagegen ca. 2,0% der Schwangerschaften extrauterin (Husslein et al. 1993). Nach ICSI ist die Häufigkeit der extrauterinen Gravidität jedoch mit 1,9% im deutschen IVF Register 2002 im Vergleich zur konventionellen IVF niedrig und bewegt sich eher in dem Bereich der Frequenz eines Normalkollektivs. Dies spricht für eine ätiologische Bedeutung des Tubenfaktors, da dieser bei konventioneller IVF häufige Indikation ist, hingegen bei ICSI-Paaren mit vor allem andrologischer Sterilität meist nicht vorhanden ist. Dies bedeutet, dass die pathologischen Verhältnisse im Bereich der Tube bei der Entstehung einer extrauterinen Schwangerschaft eine Rolle spielen könnten.

1.5.3. HCG-Messung als prädiktiver Wert für den Schwangerschaftsverlauf nach In-vitro Fertilisation

Bei einem Teil der Patientinnen nach In-vitro Fertilisation kommt es nur zu einer „biochemischen Schwangerschaft“ (hCG-Anstieg), die im weiteren Verlauf klinisch nicht mehr bestätigt werden kann. Sugantha et al. (2000) versuchte anhand der anfänglichen hCG-Messung eine Vorhersage über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft nach Sterilitätstherapie (Intrauterine Insemination oder In-vitro Fertilisation) zu machen und entdeckte, dass bei einer hCG-Messung von weniger als 50 IU/l am Tag 14 nach intrauteriner Insemination beziehungsweise nach Follikelpunktion und weniger als 200 IU/l am Tag 21 die Wahrscheinlichkeit einer nur biochemischen Schwangerschaft (70%) oder einer Extrauterin gravidität (28%) sehr hoch war. Die Wahrscheinlichkeit einer Geburt war in diesem Fall extrem niedrig (0%). Im Gegensatz dazu war bei einer hCG-Messung von mehr als 50 IU/l am Tag 14 und mehr als 1000 IU/l am Tag 21 die Wahrscheinlichkeit einer Geburt sehr hoch (90%).

1.5.4. Mehrlingsschwangerschaften

Die Rate an Mehrlingsschwangerschaften ist nach In-vitro Fertilisation deutlich erhöht. In einem Normalkollektiv ergibt sie sich aus der Hellin-Regel, die besagt, dass unter 85 Geburten eine Zwillingschwangerschaft (1,18%), unter 85x85 Geburten etwa eine Drillingschwangerschaft (0,014%) zu erwarten ist. Die tatsächliche Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften wird zum einen durch die zunehmende Zahl an Patientinnen mit Sterilitätstherapie beeinflusst, zum anderen weiß man, seitdem bessere sonographische Untersuchungen in der Frühschwangerschaft möglich sind, dass ein großer Anteil der im ersten Trimenon festgestellten Zwillingschwangerschaften bei Geburt nicht mehr nachweisbar sind, da ein Fetus früh verloren gegangen ist („vanishing twin“).

Im deutschen IVF Register 2002 wurde eine Mehrlingsschwangerschaftsrate nach konventioneller IVF von 25,6% angegeben. Zwillingschwangerschaften waren daran mit 23,8% und Drillingschwangerschaften mit 1,8% beteiligt (siehe Tabelle 1.4). In anderen Ländern sind diese Raten vergleichbar hoch. Dies hat vor allem mit der Anzahl der zurückgesetzten Embryonen zu tun. In Deutschland ist sie auf maximal drei Embryonen begrenzt und orientiert sich damit an Ergebnissen aus Australien, die aufzeigten, dass die höchste Schwangerschaftsrate durch die Zurücksetzung von genau drei Embryonen erzielt werden konnte. Somit hatte sich die Vorstellung, durch möglichst viele zurückgesetzte Embryonen möglichst viele Schwangerschaften zu erreichen, als falsch erwiesen (National Perinatal Statistics Unit and the Fertility Society of Australia, 1992).

Tabelle 1.5. Deutsches IVF Register 2001: Mehrlingsgeburten

	IVF		ICSI	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Geburten	4.492	100	4.454	100
Einlinge	3.344	74,4	3.468	77,9
Zwillinge	1.068	23,8	934	20,1
Drillinge	80	1,8	52	1,2
Vierlinge	0	0,0	0	0,0

Für das Auftreten von Schwangerschaftspathologie, für die Tragzeitlänge, die Entbindungsart sowie für die perinatale Mortalität und Morbidität der geborenen Kinder ist die Mehrlingsrate von entscheidender Bedeutung. In der Hessischen Perinatalerhebung der Jahre 1994 bis 1999 waren 2,1% der Einlingsschwangerschaften und 3,6% der Mehrlingsschwangerschaften durch

eine Hypertonie belastet. Die Häufigkeit von vorzeitigen Wehen lag für Einlingsschwangerschaften bei 7,3% und für Zwillingschwangerschaften bei 28,0%, durch Sectio wurden 19,9% der Einlinge und 58,7% der Zwillinge entbunden. Frühgeburten waren bei Einlingsschwangerschaften mit 6,7% und bei Zwillingschwangerschaften mit 52,8% vertreten, und ein Geburtsgewicht unter 2500g besaßen 4,9% der Einlinge und 51,8% der Zwillinge. Die perinatale Mortalität betrug unter Einlingen 0,5% und unter Zwillingen 2,2%. Durch diese Daten wird ersichtlich, wie sehr die hohe Rate an Mehrlingsschwangerschaften nach In-vitro Fertilisation Schwangerschaft und Geburt bei diesen Frauen beeinflusst.

1.6. Ziel der Arbeit

Einige Studien deuteten darauf hin, dass nicht nur die hohe Mehrlingsrate für das gehäufte Auftreten von Frühgeburten, Kindern mit niedrigen Geburtsgewichten und Wachstumsretardierung bei Schwangerschaften nach In-vitro Fertilisation verantwortlich ist. Eine englische Arbeitsgruppe entdeckte bei der Untersuchung von 1267 Schwangerschaften nach IVF oder GIFT zwischen 1978 bis 1987 unter Einlingen eine Frühgeburtenrate von 13% im Vergleich zu 6% in ganz England und Wales. Die Geburtsgewichte dieser Einlinge waren signifikant niedriger als die von allen Einlingen, die in England und Wales geboren wurden. Die Rate an Frühgeburten und Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht war noch höher unter Frauen, die in der Schwangerschaft aufgrund von Blutungen oder Hypertonus stationär behandelt wurden. Der Anteil an Schwangeren mit Blutung beziehungsweise Hypertonus war wiederum auffällig hoch (Blutung 18%; Hypertonie 16%) (Beral et al.1990). In Frankreich wurden insgesamt 1637 Schwangerschaften nach In-vitro Fertilisation zwischen 1987 und 1989 betrachtet. Hier lag die Frühgeburtenrate unter Einlingen bei 12%. 15% der Einlinge waren wachstumsretardiert, definiert als ein auf das Gestationsalter bezogenes Geburtsgewicht unter der 10.Perzentile (Rufat et al.1994). Auch das Australische IVF Register der Jahre 1979 bis 1985 fand eine für Einlinge erhöhte Frühgeburtenrate von 18,8% (Saunders et al.1988).

Diese und weitere Studien beschäftigen sich vor allem mit dem „perinatal outcome“ der geborenen Kinder. Über den Schwangerschaftsverlauf dieser Patientinnen ist weniger bekannt. Einige Studien liefern Hinweise für ein gehäuftes Auftreten von Blutungen, Hypertonie und Gestose (Beral et al.1990; Fiedler et al.1990).

Die vorliegende Untersuchung mit Patientinnen, die nach einer In-vitro Fertilisation in Gießen zwischen 1994 und 1999 entbunden haben, soll neben der Betrachtung der geborenen Kinder vor allem den Schwangerschaftsverlauf dieser Patientinnen untersuchen, um gegebenenfalls spezifische Risiken, die den Schwangerschaftsverlauf nach In-vitro Fertilisation belasten, aufzuzeigen.

2. Material und Methode

2.1. Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin in Gießen

Die Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin in Gießen behandelt seit 1988 Ehepaare mit Kinderwunsch mit den verschiedenen Methoden der In-vitro Fertilisation.

Zwischen dem 01.04.1994 und dem 31.03.1999 wurden hier im Rahmen einer In-vitro Fertilisation insgesamt 3.337 Embryonentransfers durchgeführt. Bei 827 Patientinnen mit Embryonentransfer konnte mittels Ultraschalluntersuchung eine intakte Schwangerschaft festgestellt werden. 639 Schwangerschaften wurden ausgetragen und endeten mit der Geburt eines oder mehrerer Kinder. Darunter befinden sich 19 Patientinnen, die in diesem Zeitraum zweimal gebären. Bei 188 Schwangerschaften kam es zu einem Abort, einer extrauterinen Gravidität oder einem Schwangerschaftsabbruch aufgrund einer medizinischen Indikation.

2.2. Erhebung der Daten in Gießen

Um den Verlauf der Schwangerschaft und der Geburt der Kinder von Patientinnen nach In-vitro Fertilisation zu untersuchen, wurden 620 Patientinnen der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin in Gießen, die zwischen dem 01. April 1994 und 31. März 1999 mit einer der Methoden der In-vitro Fertilisation behandelt wurden und daraufhin entbunden worden waren, retrospektiv befragt. Bei den 19 Patientinnen, die in diesem Zeitraum zweimal gebären, wurde die letzte Schwangerschaft gewertet. Die Befragung wurde mit Hilfe eines Fragebogens durchgeführt, der den Patientinnen zugesendet wurde. Des Weiteren wurde eine Kopie des Mutterschaftspasses angefordert.

Spätaborte wurden ausgeschlossen. Als Einschlusskriterien galten neben einer Antwort, dass entweder die Dauer der Schwangerschaft mindestens 22 Wochen betrug oder ein mindestens 500g schweres Kind geboren wurde oder eine Lebendgeburt vorlag. Diese Kriterien wurden

in Anlehnung an die Definition der Frühgeburt nach der Empfehlung der World Health Organisation (WHO) gefasst. 406 Schwangerschaften erfüllten die Einschlusskriterien und konnten zur Auswertung herangezogen werden.

Informationen über die Indikation zur In-vitro Fertilisation und deren Methode wurden aus den Patientendaten der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin in Gießen gewonnen. Auskünfte über die Qualität der zur Insemination verwendeten Spermatozoen der Partner der behandelten Frauen hinsichtlich Dichte, Morphologie und Motilität wurden ebenfalls aus den Patientendaten entnommen.

Zur Auswertung wurden folgende Konzepte festgelegt: Patientinnen wurden nach den WHO Kriterien als übergewichtig eingestuft, wenn sie vor der In-vitro Fertilisation einen Body-Mass-Index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Körpergewicht/(Körpergröße)²) aufwiesen beziehungsweise als adipös, wenn ein BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bestand. Ein Hypertonus wurde definiert als Hypertonus, der während der untersuchten Schwangerschaft medikamentös therapiert wurde. Ein schwangerschaftsinduzierter Hypertonus wurde definiert als Hypertonus, der oben genannte Kriterien erfüllte und erstmals während der untersuchten Schwangerschaft auftrat. In der HEPE, die als Vergleichsgruppe diente (siehe unten), wurde nicht zwischen dem bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Hypertonus und dem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus unterschieden, so dass beim Vergleich mit der HEPE diese Unterscheidung im Gießener Kollektiv auch nicht getroffen wurde. Beim Vergleich von Untergruppen der Gießener IVF- und ICSI-Patientinnen wurde lediglich der schwangerschaftsinduzierte Hypertonus untersucht. Ein Gestationsdiabetes wurde als vorhanden gewertet, wenn Patientinnen ohne vor der Schwangerschaft bekanntem Diabetes mellitus in der Schwangerschaft mit Insulin oder diätetisch behandelt wurden. Voraussetzung für die Wertung einer Präeklampsie waren die Angaben zur medikamentösen Behandlung eines Hypertonus und das Bestehen einer Proteinurie.

Die Frühgeburt wurde als ein Gestationsalter von weniger als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW), die Übertragung als ein Gestationsalter von mehr als 41 SSW definiert. Ein Geburtsgewicht unter 2500g wurde als niedriges Geburtsgewicht, ein Geburtsgewicht unter 1500g als sehr niedriges Geburtsgewicht eingestuft. Zur Bewertung des intrauterinen Wachstums wurde zu jedem Kind anhand der Angaben zu Geschlecht (aus den Patientendaten), Geburtsgewicht und Gestationsalter in einem Perzentilenschema (Voigt, Schneider und Jährig; 1996) die dazugehörige Perzentile bestimmt. Eine Wachstumsretardierung wurde bei Kindern unter der 10. Perzentile angenommen. Die

perinatale Mortalität wurde definiert als Sterblichkeit zwischen der 22. SSW (oder einem Geburtsgewicht von mehr als 500g) und dem 7. Tag der ersten Lebenswoche.

2.3. Der Fragebogen

Der an die Patientinnen verschickte Fragebogen (siehe Anhang) setzte sich aus 4 Abschnitten zusammen:

- 1. Allgemeine Daten:** hier wurden Geburtsdatum, Körpergröße, Körpergewicht, und anamnestische Daten wie Diabetes, Hypertonie, Erkrankungen der Niere und andere Erkrankungen vor der Schwangerschaft erfragt.
- 2. Schwangerschaft vor IVF/ICSI:** dieser Abschnitt beinhaltete Fragen nach vorausgegangenen Schwangerschaften und Fehlgeburten.
- 3. Schwangerschaft nach IVF/ICSI:** dieser Teil umfasste Fragen zum Schwangerschaftsverlauf. Gefragt wurde unter anderem nach Überstimulation, Krankenhausaufenthalt, Hydramnion, Gestationsdiabetes, Hypertonus, Proteinurie und nach dem Auftreten vorzeitiger Wehen.
- 4. Geburt nach IVF/ICSI:** im letzten Abschnitt wurde nach der Anzahl der geborenen Kinder, der Schwangerschaftsdauer, dem Geburtsjahr, Geburtsgewicht und der Geburtsgröße des oder der Kinder, dem Entbindungsmodus, der Verlegung eines Kindes nach der Geburt, nach Fehlbildungen und danach, ob ein Kind perinatal oder später verstorben war, gefragt.

2.4. Kontrollgruppe: Hessische Perinatalerhebung

Seit 1981 wird in Hessen eine perinatale Erhebung durchgeführt. Hierzu wird bei der Entbindung in der Klinik ein perinatologischer Basis-Erhebungsbogen (siehe Anhang) ausgefüllt, der unter anderem Informationen zur Anamnese der Schwangeren, zu Besonderheiten im Schwangerschaftsverlauf, zum Entbindungsmodus und zu Anzahl, Geschlecht, Geburtsgewicht, Morbidität und Mortalität der geborenen Kinder enthält.

Die statistische Auswertung dieser Bögen erfolgt bei der Kassenärztlichen Vereinigung Hessens, inzwischen bei der GQH (Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen).

Eine Sonderauswertung der Hessische Perinatalerhebung (HEPE), die alle ausgetragenen Schwangerschaften Hessens ohne Schwangerschaftsrisiko „Sterilitätstherapie“ aus den Jahren

1994 bis 1999 berücksichtigt, wurde als Kontrollgruppe herangezogen. Sie umfasste 334.488 Einlingsschwangerschaften, 4.184 Zwillingschwangerschaften und 65 Drillingsschwangerschaften.

Eine weitere Auswertung der HEPE, die für den gleichen Zeitraum alle Schwangerschaften mit Schwangerschaftsrisiko „Sterilitätstherapie“ beinhaltet, wurde zum zusätzlichen Vergleich verwendet. Sie umfasst 6.632 Einlingsschwangerschaften, 739 Zwillingschwangerschaften und 85 Drillingsschwangerschaften, die nach konservativer Sterilitätstherapie beziehungsweise nach den verschiedenen Formen der In-vitro Fertilisation registriert wurden.

2.5. Statistische Auswertung

Die aus den Fragebögen gewonnenen Daten wurden zunächst in einem Datenbankprogramm (Microsoft Access) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SPSS, Microsoft Excel und einer Vierfeldertafelanalyse des Fachbereichs Psychologie der Universität Osnabrück. Ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin in Gießen und der HEPE, und zwischen Untergruppen des Gießener Patientenkollektivs bestehen, wurde anhand des Chi-Quadrat-Test nach Pearson (ein Freiheitsgrad, zweiseitig) errechnet. In wenigen Fällen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit mehreren Freiheitsgraden benutzt, die Anzahl der Freiheitsgrade wurde in diesen Fällen extra angegeben. Bei erwarteten Häufigkeiten unter 5 oder beobachteten Häufigkeiten von 0 wurde die statistische Signifikanz mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher überprüft. Bei der Analyse der Stichprobe wurden Mittelwert und Standardabweichung von Variablen mit Hilfe des t-Test nach Student berechnet. Die statistische Signifikanz wurde für *eine Irrtumswahrscheinlichkeit* $\alpha < 0.05$ festgelegt.

Fragebogen

1 Allgemeine Daten

1.1 Bitte setzen Sie Ihre Daten ein.

Nennen Sie bei der Angabe Körpergewicht das Gewicht, das Sie direkt vor der IVF-Behandlung hatten.

Geburtsdatum	Körpergröße	Körpergewicht
	cm	Kg

1.2 Sind vor der IVF-Schwangerschaft bei Ihnen folgende Erkrankungen aufgetreten?

	Ja	Nein	Weiß nicht
Erhöhter Blutdruck			
Zuckerkrankheit			
Erkrankungen der Nieren			

1.3 Sind vor Ihrer Schwangerschaft andere Erkrankungen aufgetreten?

Ja, folgende Erkrankung	Nein	Weiß nicht

1.4 Sind in Ihrer Familie die folgenden Erkrankungen aufgetreten?

	Ja	Nein	Weiß nicht
Erhöhter Blutdruck			
Zuckerkrankheit			
Erkrankungen der Nieren			

1.5 Litten Sie vor der IVF-Schwangerschaft unter folgenden Beschwerden?

	Ja	Nein	Weiß nicht
Akne			
Vermehrte Körperbehaarung			
Verlängerter Zyklus			
Regelmäßige Periode nur nach Hormontherapie			

2 Schwangerschaften vor IVF-Behandlung

2.1 Haben Sie vor der IVF-Behandlung Kinder geboren? Wenn Sie Kinder geboren haben, bitte Anzahl der Kinder eintragen.

Ja	Anzahl der Kinder	Nein

2.2 Hatten Sie vor der IVF-Behandlung Fehlgeburten?

Ja	Anzahl der Fehlgeburten	Nein	Weiß nicht

3 Schwangerschaft nach IVF-Behandlung

Alle folgenden Fragen beziehen sich nur auf die Schwangerschaft und Geburt Ihres Kindes/ Ihrer Kinder nach der IVF-Behandlung

(Falls Sie mehrere Kinder nach einer IVF-Schwangerschaft haben, beziehen Sie sich bitte nur auf die letzte Schwangerschaft.)

3.1 a) Haben Sie eine Überstimulation am Anfang der Schwangerschaft gehabt?

Ja	Nein	Weiß nicht

b) Wenn Sie eine Überstimulation hatten, mussten Sie deshalb in das Krankenhaus aufgenommen werden?

Ja	Nein	Weiß nicht

3.2 Kam es zu einer Fehlgeburt? Wenn es dazu kam, tragen Sie bitte die Schwangerschaftswoche, in der die Fehlgeburt auftrat, ein.

Ja	Schwangerschaftswoche	Nein	Weiß nicht

3.3 Waren Sie während der Schwangerschaft im Krankenhaus in stationärer Behandlung? Falls ja, geben Sie bitte den Grund für den Krankenhausaufenthalt an.

Ja	Grund	Nein	Weiß nicht

3.4 Wurde während dieser Schwangerschaft eine erhöhte Fruchtwassermenge festgestellt?

Ja	Nein	Weiß nicht

3.5 Wieviel Gewicht haben Sie während der Schwangerschaft zugenommen (Falls Sie in dieser Zeit Gewicht verloren haben, kennzeichnen Sie Ihre Angabe bitte mit einem Minuszeichen)?

Gewichtszunahme			Weiß nicht
1. Drittel	2. Drittel	3. Drittel	
Kg	Kg	Kg	

3.6 a) Wurden bei Ihnen während der Schwangerschaft Blutzuckerbestimmungen durchgeführt?

Ja	Zeitpunkt	Nein	Weiß nicht
	Woche		

b) Wurden dabei erhöhte Blutzuckerwerte festgestellt?

Ja	Zeitpunkt	Nein	Weiß nicht
	Woche		

3.7 Wurde während Ihrer Schwangerschaft ein Blutzuckerbelastungstest durchgeführt?

Ja		Zeitpunkt	Nein	Weiß nicht
Mit normalen Werten	Mit erhöhten Werten	Woche		

3.8 Wurden Sie wegen erhöhter Blutzuckerwerte während dieser Schwangerschaft ärztlich behandelt?

Ja, Behandlung mit...		Nein	Weiß nicht
Insulin	Diät		
I. E.	B.E.		

3.9 Wurden während der Schwangerschaft erstmals erhöhte Blutdruckwerte gemessen?

Ja	Zeitpunkt	Nein	Weiß nicht
	Woche		

**3.10 Wurden Sie wegen Ihres Blutdruckes während der Schwangerschaft behandelt?
Welche Medikamente wurden verwendet?**

Ja	Mit folgendem Medikament	Nein	Weiß nicht

3.11 Traten während dieser Schwangerschaft erstmals folgende Probleme auf?

		Ja	Nein	Weiß nicht
Wassereinlagerung in ...	Beine/ Füße			
	Arme/ Hände			
	Gesicht			
Krampfanfälle				
Erhöhte Eiweißausscheidung im Urin				
Erhöhte Leberwerte				
Verringerung der Anzahl der Blutplättchen				

3.12 Falls Sie Zwillinge oder Drillinge hatten, haben Sie einen der Föten im Verlauf der Schwangerschaft verloren? Falls ja, in welcher Schwangerschaftswoche?

Ja	Schwangerschaftswoche	Nein	Weiß nicht

3.13a) Traten während der Schwangerschaft vorzeitige Wehen auf?

Ja	Nein	Weiß nicht

b) Falls ja, wurden die vorzeitigen Wehen behandelt? Wie wurden Sie behandelt?

Ja	Behandlung mit	Nein	Weiß nicht
	Tabletten		
	Tabletten und Infusionen		

4 Geburt nach IVF-Behandlung

4.1 Wieviele Kinder haben sie durch die IVF-Schwangerschaft geboren?

Ein Kind	Zwillinge	Drillinge

4.2a) Machen Sie bitte Angaben zu der Geburt Ihres Kindes/Ihrer Kinder

	Geburtsjahr	In welcher Schwangerschaftswoche wurde das Kind geboren	Geburtsgewicht des Kindes	Geburtsgröße des Kindes	Weiß nicht
Kind	19	Woche	g	cm	

b) Wenn Sie eine Mehrlingsschwangerschaft hatten, wie war das Geburtsgewicht und die Geburtsgröße des zweiten Kindes/ der anderen Kinder?

g	g
cm	cm

4.3 Traten bei dieser Geburt folgende Komplikationen auf?

Erschwerte Schulterentwicklung	Zangengeburt	Saugglockengeburt	Kaiserschnitt	Nein	Weiß nicht

4.5 War Ihr Kind/ waren Ihre Kinder nach der Geburt zur Behandlung in der Kinderklinik? Falls ja, geben Sie bitte den Grund an.

Ja	Grund	Nein	Weiß nicht

4.6 Ist das Kind mit einer Fehlbildung geboren worden? Falls ja, nennen Sie bitte die Art der Fehlbildung.

Nein	Ja	Folgende Fehlbildung

4.7a) Ist das/ein Kind gestorben oder tot geboren worden? Falls es dazu kam, geben Sie bitte an, wann das passiert ist.

Nein	Kind tot geboren	Kind gestorben	
		In ersten 7 Tagen	
	Schwangerschaftswoche	Im ersten Monat	
		Späterer Zeitpunkt	

4.7b) Welche Ursache lag dem Tod des Kindes zugrunde?

Ursache		Weiß nicht	
---------	--	------------	--

Nationalitätsschlüssel

- 1 Mittel- und Nordeuropa, Nordamerika:
A, CH, F, B, NL, L, GB, DK, S, N, SF
- 2 Mittelmeerländer:
YU, GR, I, E, P, Israel, Malta, Zypern
- 3 Osteuropa:
SU, PL, CS, R, BG, H
- 4 Mittlerer Osten (incl. TR, Afghanistan und Pakistan)
und Nordafrika (arab. Länder)
- 5 Asien (exclus. 4)
- 6 Sonstige Staaten

Berufsschlüssel

- 1 Hausfrau/-mann
- 2 in Ausbildung
- 3 Sozialhilfeempfänger
- 4 un-/angelernte Arbeiter
- 5 Facharbeiter (z. B. Maurer)
einfache Beamte (z. B. Briefträger)
ausführende Angestellte (z. B. Verkäufer, Sekretärin)
- 6 höchstqualifizierte Facharbeiter (z. B. Meister)
mittlere/gehobene Beamte (z. B. Inspektor, Amtmann)
qualifizierte Angestellte (z. B. Kassierer, Sachbearbeiter)
Selbständige mit kleinerem/mittlerem Betrieb
- 7 höhere/leitende Beamte (z. B. Regierungsrat, Oberstudiendirektor)
höchstqualifizierte Angest. (z. B. wiss. Mitarbeiter, Abteilungsleiter)
Selbständige mit größerem Betrieb (incl. freie Berufe)

Katalog A (zu Zeile 27) (identisch mit Mutterpaß)**Anamnese und allgemeine Befunde**

Kennziffer

- 01 Familiäre Belastung (Diabetes, Hypertonie, Mißbildungen, genetische Krankheiten, psychische Krankheiten)
- 02 Frühere eigene schwere Erkrankungen (z. B. Herz, Lunge, Leber, Nieren, ZNS, Psyche)
- 03 Blutungs-/Thrombosenneigung
- 04 Allergie
- 05 Frühere Bluttransfusionen
- 06 Besondere psychische Belastung (z. B. familiäre oder berufliche)
- 07 Besondere soziale Belastung (Integrationsprobleme, wirtsch. Probleme)
- 08 Rhesus-Inkompatibilität (bei vorangegang. Schwangerschaften)
- 09 Diabetes mellitus
- 10 Adipositas
- 11 Kleinwuchs
- 12 Skelettanomalien
- 13 Schwangere unter 18 Jahren
- 14 Schwangere über 35 Jahren
- 15 Vielgebärende (mehr als 4 Kinder)
- 16 Zustand nach Sterilitätsbehandlung
- 17 Zustand nach Frühgeburt (vor Ende der 37. Sswo.)
- 18 Zustand nach Mangelgeburt
- 19 Zustand nach 2 oder mehr Aborten/Abbrüchen
- 20 Totes/geschädigtes Kind in der Anamnese
- 21 Komplikationen bei vorausgegangen. Entbindungen
- 22 Komplikationen post partum
- 23 Zustand nach Sectio
- 24 Zustand nach anderen Uterusoperationen
- 25 Rasche Schwangerschaftsfolge (weniger als 1 Jahr)
- 26 Andere Besonderheiten

Katalog B (zu Zeile 27) (identisch mit Mutterpaß)**Besondere Befunde im Schwangerschaftsverlauf**

Kennziffer

- 27 Behandlungsbedürftige Allgemeinerkrankungen
- 28 Dauermedikation
- 29 Abusus
- 30 Besondere psychische Belastung
- 31 Besondere soziale Belastung
- 32 Blutungen vor der 28. Sswo.
- 33 Blutungen nach der 28. Sswo.
- 34 Placenta praevia
- 35 Mehrlingsschwangerschaft
- 36 Hydramnion
- 37 Oligohydramnie
- 38 Terminunklarheit
- 39 Placenta-Insuffizienz
- 40 Isthmozervikale Insuffizienz
- 41 Vorzeitige Wehentätigkeit
- 42 Anämie
- 43 Harnwegsinfektion
- 44 Indirekter Coombstest positiv
- 45 Risiko aus anderen serologischen Befunden
- 46 Hypertonie (Blutdruck über 140/90)
- 47 Eiweißausscheidung über 1‰
(entsprechend 1000 mg/l) oder mehr
- 48 Mittelgradige - schwere Ödeme
- 49 Hypotonie
- 50 Gestationsdiabetes
- 51 Lageanomalie
- 52 Andere Besonderheiten

Katalog C (zu Zeilen 33, 40, 43)**Indikationen zur Geburtseinleitung und operativen Entbindung, Geburtsrisiken**

Kennziffer

- 60 Vorzeitiger Blasensprung
- 61 Überschreitung des Termins
- 62 Mißbildung, intrauteriner Fruchttod
- 63 Frühgeburt
- 64 Mehrlingsschwangerschaft
- 65 Plazentainsuffizienz (Verdacht auf)
- 66 Gestose/Eklampsie
- 67 RH-Inkompatibilität
- 68 Diabetes mellitus
- 69 Zustand nach Sectio oder anderen Uterusoperationen
- 70 Plazenta praevia
- 71 Vorzeitige Plazentalösung
- 72 Sonstige uterine Blutungen
- 73 Amnion-Infektionssyndrom (Verdacht auf)
- 74 Fieber unter der Geburt
- 75 Mütterliche Erkrankung
- 76 Mangelnde Kooperation der Mutter
- 77 Pathologisches CTG oder auskultatorisch schlechte kindliche Herzöne
- 78 Grünes Fruchtwasser
- 79 Azidose während der Geburt (festgestellt durch Fetalbumanalyse)
- 80 Nabelschnurvorfall
- 81 Verdacht auf sonstige Nabelschnurkomplikationen
- 82 Protrahierte Geburt/Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode
- 83 Protrahierte Geburt/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode
- 84 Absolutes oder relatives Mißverhältnis zwischen kindlichem Kopf und mütterlichem Becken
- 85 Drohende/erfolgte Uterusruptur
- 86 Querlage/Schräglage
- 87 Beckenendlage
- 88 Hintere Hinterhauptslage
- 89 Vorderhauptslage
- 90 Gesichtslage/Stirnlage
- 91 Tiefer Querstand
- 92 Hoher Geradstand
- 93 Sonstige regelwidrige Schädelagen
- 94 Sonstiges

Katalog D (zu Zeilen 58, 61, 65)**Postpartale Krankheiten/Störungen, Verlegungsgründe, Diagnose bei Verstorbenen**

Kennziffer

(ICD9-Ziffer)

- 01 Frühgeburt / Mangelgeburt
 - 02 Asphyxie/Hypoxie/Zyanose (768)
 - 03 Atemnotsyndrom/kardiopulmonale Krankheit (769)
 - 04 andere Atemstörungen (770)
 - 05 Schockzustand (785)
 - 06 Ikterus (774)
 - 07 hämolytische Krankheit (Rh-, ABO-Isoimmunisierung etc.) (773)
 - 08 hämatologische Störung (Anämie, Polyglobulie etc.) (776)
 - 09 Stoffwechselstörung (mütterl. Diabetes, Hypoglykämie, Hypokalzämie, Elektrolytstörung) (775)
 - 10 hereditäre Stoffwechseldefekte (Aminosäuren (270), Galaktose, Fruktose (271), AGS (255), Mukoviszidose (277))
 - 11 Schilddrüsenstörungen (Hypothyreose (243), Struma (246))
 - 12 Blutungskrankheiten (Darm/Nabel) (772)
 - 13 intrakranielle Blutungen
 - 14 Krämpfe, Encephalopathie (Apathie, Hyperexzitabilität, Hemisyndrom) (779)
 - 15 gastrointestinale Störungen (Erbrechen/Durchfall), Ernährungsprobleme (777)
 - 16 Verletzungen/Frakturen/Paresen (767)
 - 17 generalisierte Infektion (TORCH etc. (771), Sepsis (038), Meningitis (320))
 - 18 umschriebene Infektion (Schälblasen, Konjunktivitis etc.) (771)
 - 19 zur Beobachtung
 - 20 Sonstiges
- 25 Chromosomenanomalie (DOWN-, PÄTAU-, EDWARDS-Syndrom etc.) (758)
 - 26 (andere) multiple Mißbildungen (759)
 - 27 Anenzephalus (740)
 - 28 Neuralrohrdefekt (Spina bifida, Zelen) (741)
 - 29 Hydrozephalus, Mikrozephalie, andere zerebrale Anomalien (742)
 - 30 Anomalie Auge (743), Ohr/Hals (744)
 - 31 Anomalie Herz/große Gefäße (745-747)
 - 32 Anomalie Respirationstrakt (Nase bis Lunge) (748)
 - 33 Gaumen- und Lippenspalten (749)
 - 34 Anomalie Ösophagus/Magen (750)
 - 35 Anomalie Darm/Leber/Pankreas (751)
 - 36 Anomalie Niere/Blase/Urethra (753)
 - 37 Anomalie Genitalorgane (752)
 - 38 Anomalie Knochen/Gelenke/Muskeln (755, 756)
 - 39 Zwerchfellmißbildung (7556)
 - 40 Gastroschisis/Omphalozele (75671)
 - 41 Anomalie Körperdecke (Nävi, Ichthyosis etc.) (757)
 - 42 Hernien (550-553)
 - 43 biomechanische Verformung (d. Lage-, Handlungsanomalie, Hüftdysplasie, Hüftluxation) (754)
 - 44 andere Anomalie

3. ERGEBNISSE

3.1. Schwangerschaftsverlauf und Geburt der Gießener

Patientinnen nach IVF und ICSI im Vergleich zur Hessischen Perinatalerhebung ohne Zustand nach Sterilitätstherapie

620 Patientinnen der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin in Gießen, die in den Jahren 1994 bis 1999 durch In-vitro Fertilisation (IVF oder ICSI) behandelt wurden und daraufhin eine Schwangerschaft austrugen, wurden angeschrieben. 406 Patientinnen (65,5%) antworteten und erfüllten die Einschlusskriterien. Diese Schwangerschaften wurden ausgewertet. Darunter fanden sich 300 Einlingsschwangerschaften, 97 Zwillingschwangerschaften und 9 Drillingschwangerschaften. 214 Schwangerschaften wurden nicht erfasst. In diesen Fällen lag entweder keine beziehungsweise eine ungenügenden Antwort vor, oder die Einschlusskriterien wurden nicht erfüllt.

Einige Merkmale, die von jeder der 620 Gießener IVF/ICSI-Patientinnen des untersuchten Zeitraums anhand der Patientenakte bekannt sind, wurden einer Analyse unterzogen, um zu prüfen, ob sich die Patientinnen, die geantwortet haben und die Einschlusskriterien erfüllt haben, von den Patientinnen ohne Antwort unterscheiden. Dies sind das Alter der Patientinnen, Methode der In-vitro Fertilisation, Indikation zur In-vitro Fertilisation, Mehrlingsschwangerschaft sowie Geburtsgewicht und Geburtsgröße der Neugeborenen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen mit Antwort betrug 32,8 Jahre (Standardabweichung $s=3.4939$) und der Patientinnen ohne Antwort 32,9 Jahre (Standardabweichung $s=4.2848$) (t -Test für unabhängige Stichproben $t(617 \text{ Freiheitsgrade}) = 0.360; p=0.719$). Die Methode der In-vitro Fertilisation war bei 35,7% der Patientinnen mit Antwort und 45,3% der Patientinnen ohne Antwort eine konventioneller IVF. Bei 60,3% der Patientinnen mit Antwort und 51,9% der Patientinnen ohne Antwort wurde sie mittels ICSI durchgeführt (*Chi-*

Quadrat (5 Freiheitsgrade) = 9.402; $p=0.094$). Bei dem Großteil aller IVF/ICSI-Patientinnen war eine andrologische Indikation Grund für die Behandlung (Patientinnen mit Antwort 70,4%, Patientinnen ohne Antwort 60,7%, *Chi-Quadrat* = 5.967; $p=0.015$). An zweiter Stelle stand die Indikation aufgrund polyzystischer Ovarien (Patientinnen mit Antwort: 20,4%, Patientinnen ohne Antwort: 21,5%, *Chi-Quadrat* = 0.094; $p=0.759$). Weitere Indikationen waren eine Funktionsstörung der Tuben (Patientinnen mit Antwort: 18,2%, Patientinnen ohne Antwort: 24,8%, *Chi-Quadrat* = 3.680; $p=0.055$), Endometriose (Patientinnen mit Antwort: 9,1%, Patientinnen ohne Antwort: 6,5%, *Chi-Quadrat* = 1.227; $p=0.268$), hormonelle Störung (Patientinnen mit Antwort: 4,2%, Patientinnen ohne Antwort: 4,7%, *Chi-Quadrat* = 0.079; $p=0.778$), Infertilität aufgrund einer uterinen Veränderung (Patientinnen mit Antwort: 2,7%, Patientinnen ohne Antwort: 0,9%, *Chi-Quadrat* = 2.150; $p=0.143$) und idiopathische Sterilität (Patientinnen mit Antwort: 5,9%, Patientinnen ohne Antwort: 4,7%, *Chi-Quadrat* = 0.415; $p=0.520$) (siehe auch Tabelle 3.1.1). 42,4% der Neugeborenen der Gruppe mit Antwort und 48,1% der Neugeborenen der Gruppe ohne Antwort wurden nach Mehrlingsschwangerschaft geboren (*Chi-Quadrat* = 2.428; $p=0.119$). Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder der Gruppe mit Antwort lag bei 2651g (Standardabweichung $s=839.19$) und der Kinder der Gruppe ohne Antwort bei 2619g (Standardabweichung $s=845.63$) (*t*-Test für unabhängige Stichproben t (798 Freiheitsgrade) = -0.509; $p=0.611$), die durchschnittliche Geburtsgröße der Kinder der Gruppe mit Antwort bei 48,0cm (Standardabweichung $s=5.4980$) und der Kinder der Gruppe ohne Antwort bei 47,6cm (Standardabweichung $s=5.2146$) (*t*-Test für unabhängige Stichproben t (768 Freiheitsgrade) = -0.881; $p=0.378$). Patientinnen, die geantwortet haben und deren Schwangerschaften ausgewertet werden konnten, unterscheiden sich folglich hinsichtlich der verfügbaren Vergleichsmerkmale, ausgenommen der andrologischen Indikation zur In-vitro Fertilisation, nicht signifikant von Patientinnen, die aufgrund einer fehlenden Antwort nicht erfasst wurden.

Der überwiegende Anteil der untersuchten Patientinnen aus Gießen wurde mit ICSI behandelt ($n=245$). Eine konventionelle IVF wurde bei 145 Patientinnen durchgeführt. Bei je 6 Patientinnen wurden die Methoden MESA und TESE angewendet. 3 weitere Patientinnen wurden mit PROST und eine Patientin mit TEST therapiert (siehe Tabelle 3.1.1).

Als Kontrollgruppe der Einlings- und Zwillingschwangerschaften der Gießener IVF/ICSI-Patientinnen wurden Einlings- und Zwillingschwangerschaften der Hessischen Perinatalerhebung ohne Zustand nach Sterilitätstherapie aus den Jahren 1994 bis 1999 verwendet.

Tab.3.1.1: Indikation und Methode der In-vitro Fertilisation

Gesamt	Untersuchte Schwangerschaften	
	n=406	%
Indikation zur In-vitro Fertilisation:		
Andrologische Sterilität	286	70,4
PCO-Syndrom	83	20,4
Funktionsstörung der Tuben	74	18,2
Endometriose	37	9,1
Hormonelle Störung	17	4,2
Uterine Veränderung	11	2,7
Idiopathische Sterilität	24	5,9
Methode der In-vitro Fertilisation:		
Konventionelle IVF	145	35,7
PROST	3	0,7
TEST	1	0,2
ICSI	245	60,3
MESA	6	1,5
TESE	6	1,5

3.1.1. Einlingsschwangerschaften

300 Einlingsschwangerschaften der Gießener IVF/ICSI-Gruppe wurden mit 334.488 Einlingsschwangerschaften der HEPE ohne das Schwangerschaftsrisiko „Sterilitätstherapie“ verglichen. Dabei wurde das Alter der Schwangeren, vorausgegangene Schwangerschaften und Aborte, Adipositas und bekannter Diabetes mellitus, Krankenhausaufenthalte während der Schwangerschaft, Schwangerschaftskomplikationen wie vaginale Blutung, Zervixinsuffizienz, Hypertonus, Gestationsdiabetes, Präeklampsie und vorzeitige Wehentätigkeit, Entbindungsmodus, Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Geschlecht, intrauterines Wachstum und die perinatale Mortalität der Kinder berücksichtigt. Eine dritte Gruppe mit 6.632 Einlingsschwangerschaften mit dem Schwangerschaftsrisiko „Sterilitätstherapie“ der HEPE wurde zum zusätzlichen Vergleich angefügt. Das Schwangerschaftsrisiko „Sterilitätstherapie“ der HEPE subsummiert Schwangerschaften nach konservativer Sterilitätstherapie (zum Beispiel die medikamentöse Follikelstimulation und Ovulationsinduktion, siehe auch Kapitel 1.3.1.) als auch Schwangerschaften nach In-vitro Fertilisation.

3.1.1.1. Verlauf der Einlingsschwangerschaften

Im Folgenden wurden die Variablen Alter der Schwangeren, Adipositas, Diabetes mellitus vorbekannt, Parität, vorausgegangene Fehlgeburten, Krankenhausaufenthalt während der Schwangerschaft und die Schwangerschaftskomplikationen Zervixinsuffizienz, vaginale Blutung, Hypertonus, Präeklampsie, Hydramnion, Gestationsdiabetes und vorzeitige Wehen überprüft. Die untersuchte Gruppe ist die der Gießener Schwangerschaften nach IVF oder ICSI, (entspricht in den folgenden Abbildungen dem schwarzen Balken), als Kontrollgruppe dient die HEPE mit Schwangerschaften ohne Zustand nach Sterilitätstherapie (entspricht in den folgenden Abbildungen dem weißen Balken). Die dritte Gruppe mit Schwangerschaften der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie dient nicht als Kontrollgruppe.

Der Vergleich des Alters zeigt, dass zum Zeitpunkt der Entbindung 69,0% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=207) und 84,8% der Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie zwischen 18 und 34 Jahre alt waren (*Chi-Quadrat* = 58.092; $p < 0.001$). 28,3% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=85) und 12,5% der Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie waren zwischen 35 und 39 Jahre alt (*Chi-Quadrat* = 68.045; $p < 0.001$). Der Prozentsatz der Frauen, die zu diesem Zeitpunkt älter als 39 Jahre alt waren, betrug in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe 2,7% (n=8) und lag in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie bei 2,1%. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie waren 76,5% der Frauen zwischen 18 und 34 Jahren alt, 19,9% der Frauen zwischen 35 und 39 Jahren alt und 3,5% der Frauen über 39 Jahre alt (siehe Abb.3.1.1.1).

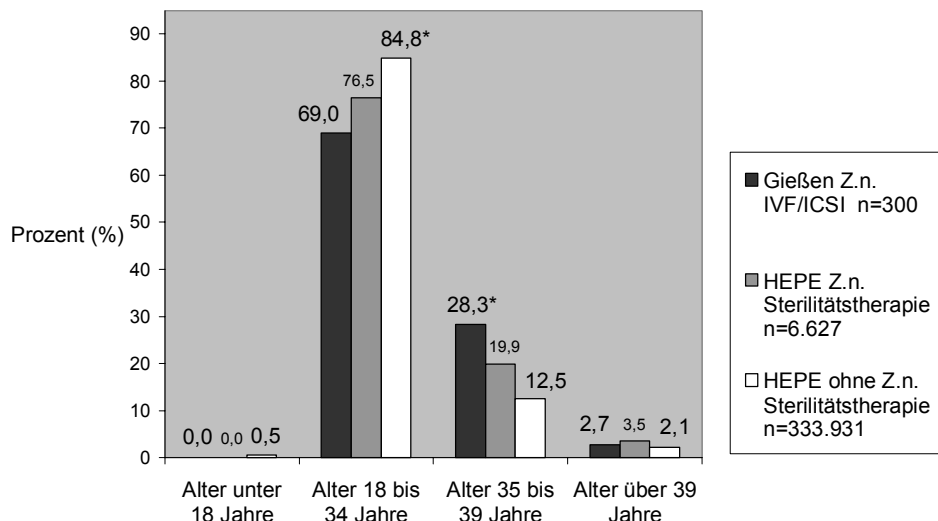


Abb.3.1.1.1: Alter der Mütter – Einlingsschwangerschaften (* $p < 0,05$)

9,3% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=28) und 6,9% der Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wurden zu Beginn der Schwangerschaft als adipös eingestuft (*Chi-Quadrat* = 2.836; *p*=0.092). In der Gießener IVF/ICSI-Gruppe waren 0,7% der Frauen (n=2) bereits vor der Schwangerschaft an Diabetes mellitus erkrankt. Dieser Prozentsatz lag in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie bei 0,4%. 84,7% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=254) und 47,6% der Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie waren Erstgebärende (*Chi-Quadrat* = 164.823; *p*<0.001). Bei 17,0% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=51) und 16,8% der Frauen der HEPE war mindestens ein Abort in der Vorgeschichte bekannt. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie waren 10,7% der Frauen zu Beginn der Schwangerschaft adipös, bei 0,4% der Frauen war ein Diabetes mellitus vorbekannt, 73,0% der Frauen waren Erstgebärende, und bei 19,3% der Frauen war mindestens ein Abort in der Vorgeschichte aufgetreten (siehe Abb.3.1.1.2).

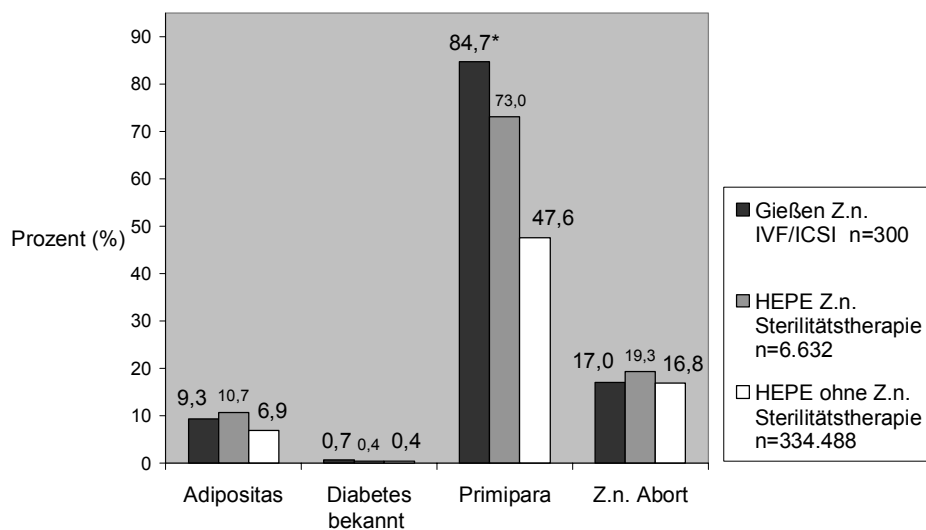


Abb.3.1.1.2: Anamnese: Adipositas, Diabetes mellitus, Parität und vorausgegangene Fehlgeburten – Einlingsschwangerschaften (p*<0,05)**

40,7% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=122) berichteten von einem Krankenhausaufenthalt während der Schwangerschaft. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wurden dagegen 16,5% der Frauen stationär aufgenommen (*Chi-Quadrat* = 127.119; *p*<0.001). Bei 3,3% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=10) führte eine zervikale Insuffizienz zum Krankenhausaufenthalt. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie betrug die Häufigkeit von Schwangeren mit Zervixinsuffizienz 2,4%. Eine vaginale Blutung war bei 15,7% aller IVF/ICSI-Patientinnen (n=47) Grund eines Krankenhausaufenthaltes. Die Angaben zu Blutungen sind in der HEPE in Blutungen vor und nach der 28. SSW unterteilt

worden. Nach Aufsummierung beider Angaben (wobei hier die Möglichkeit der Doppelnennung einer Schwangeren vorhanden ist und daher der Vergleichswert kleiner sein könnte) lag der Prozentsatz der Schwangeren mit vaginaler Blutung während der Schwangerschaft bei 2,5% (*Chi-Quadrat* = 219.258; $p < 0.001$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie war bei 23,9% der Frauen während der Schwangerschaft ein Krankenhausaufenthalt nötig, bei 3,7% der Frauen lag eine Zervixinsuffizienz vor, bei 4,8% der Frauen trat während der Schwangerschaft eine vaginalen Blutung auf (siehe Abb.3.1.1.3).

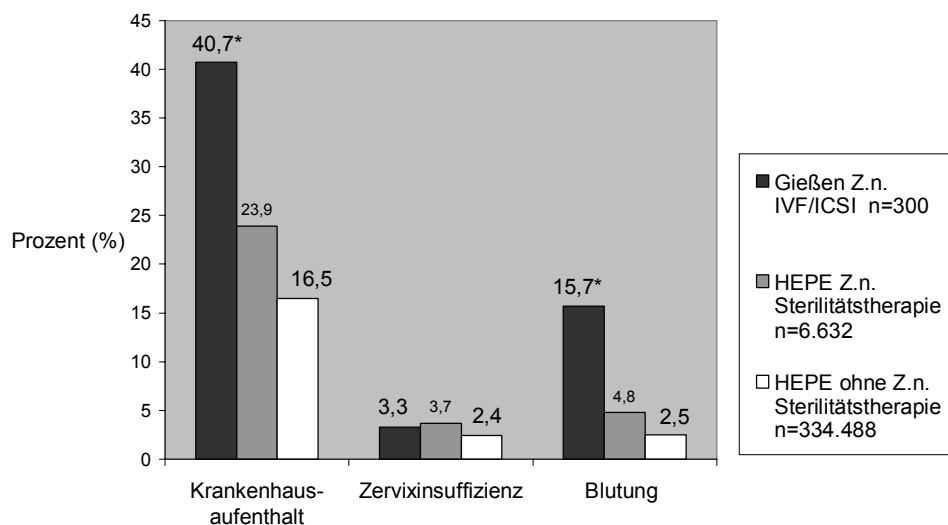


Abb.3.1.1.3: Stationäre Aufnahme, Zervixinsuffizienz und vaginale Blutung – Einlingsschwangerschaften (* $p < 0,05$)

Bei 6,3% der IVF/ICSI-Patientinnen ($n=19$) bestand in der Schwangerschaft ein Hypertonus. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie betrug die Häufigkeit von Schwangeren mit Hypertonus 2,1% (*Chi-Quadrat* = 25.054; $p < 0.001$). 4,3% der IVF/ICSI-Patientinnen ($n=13$) erkrankten daran erstmals in der Schwangerschaft. 3,0% der IVF/ICSI-Patientinnen ($n=9$) entwickelten eine Präeklampsie. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie waren 0,4% der Frauen von einer Präeklampsie betroffen (*Chi-Quadrat* = 45.711; $p < 0.001$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie bestand bei 2,8% der Frauen ein Hypertonus und 0,5% der Frauen entwickelten eine Präeklampsie (siehe Abb.3.1.1.4).

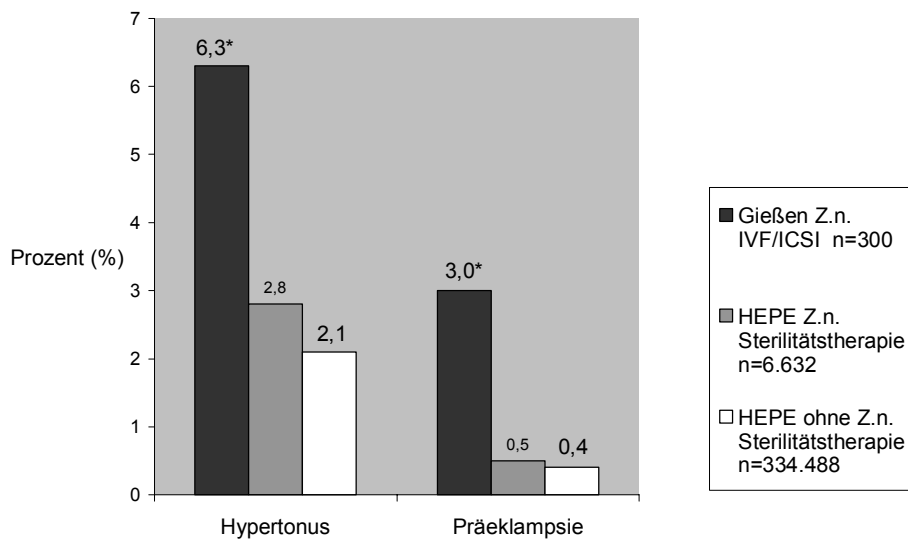


Abb.3.1.1.4: Hypertonus und Präeklampsie – Einlingsschwangerschaften (*p<0,05)

Bei 3,7% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=11) und 0,2% der Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wurde ein Hydramnion festgestellt, welches häufig in Kombination mit Diabetes auftritt (*Chi-Quadrat* = 157.787; $p < 0.001$). 3,7% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=11) entwickelten einen Gestationsdiabetes. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie bestand bei 0,8% der Schwangeren ein Gestationsdiabetes. (*Chi-Quadrat* = 30.199; $p < 0.001$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie hatten 0,2% der Frauen ein Hydramnion entwickelt und 1,4% der Frauen einen Gestationsdiabetes (siehe Abb.3.1.1.5).

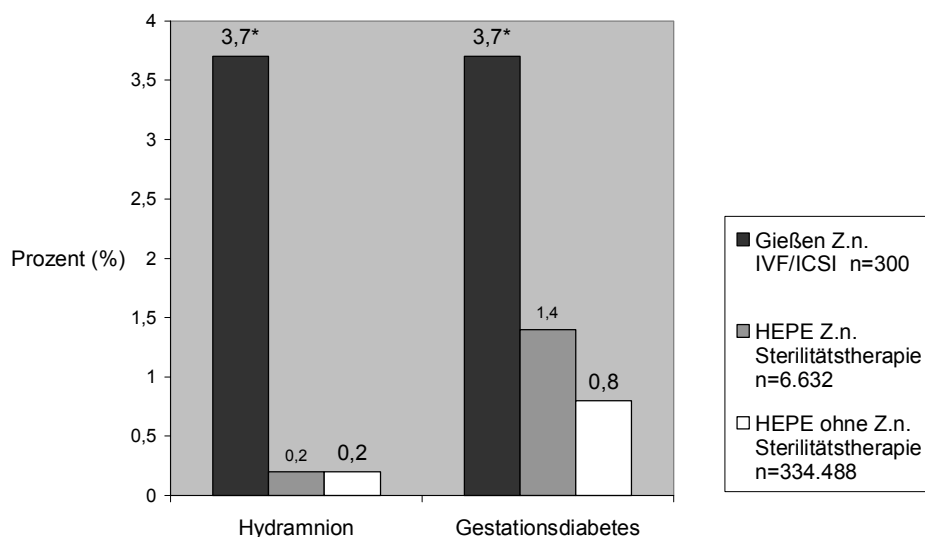


Abb.3.1.1.5: Hydramnion und Gestationsdiabetes – Einlingsschwangerschaften (*p<0,05)

Bei 25,7% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=77) kam es im Schwangerschaftsverlauf zu vorzeitiger Wehentätigkeit. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie entwickelten 7,3% der Frauen vorzeitige Wehen (*Chi-Quadrat* = 149.194; $p < 0.001$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie hatten 8,9% der Frauen vorzeitige Wehen (siehe Abb.3.1.1.6).

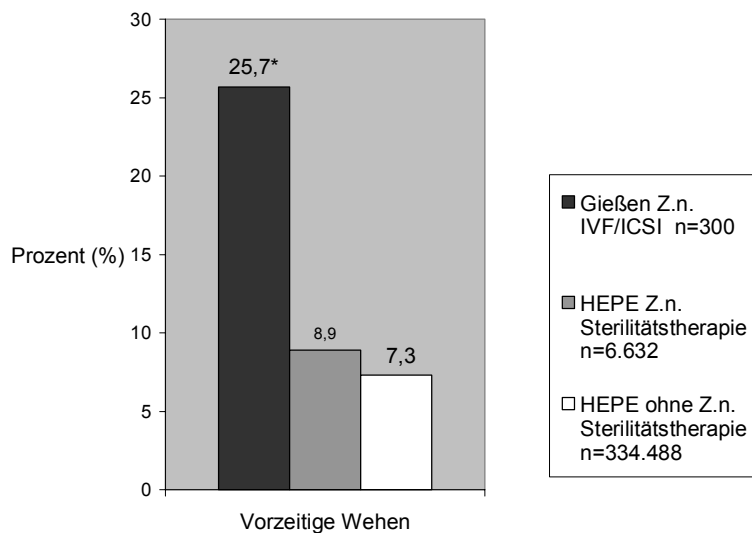


Abb.3.1.1.6: Vorzeitige Wehentätigkeit – Einlingsschwangerschaften (* $p < 0,05$)

3.1.1.2. Geburten nach Einlingsschwangerschaft

In der Gießener Gruppe mit Schwangerschaften nach IVF/ICSI wurden 300 Kinder nach Einlingsschwangerschaft geboren. In der Kontrollgruppe der Hessischen Perinatalerhebung ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wurden 334.488 Kinder nach Einlingsschwangerschaft erfasst. Nun wurden die Variablen Geburtsmodus, Geschlecht des Neugeborenen, Tragzeitlänge, Geburtsgewicht, Geburtsgröße, intrauterines Wachstum, Verlegung nach Geburt und die perinatale Mortalität überprüft. Auch hier wurde die dritte Gruppe mit Einlingsschwangerschaften der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie angefügt, in der 6.632 Kinder geboren wurden.

Die Sectiorate lag in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe bei 35,7% (n=107) und in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie bei 19,9% (*Chi-Quadrat* = 46.385; $p < 0.001$). 7,3% der Kinder nach IVF/ICSI (n=22) und 6,0% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wurden mit Hilfe von Forceps- oder Vakuumentextraktion geboren. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie lag die Sectiorate bei 31,0% und die

Rate an Kindern, die mit Hilfe von Forceps- oder Vakuumentextraktion geboren wurden, bei 8,5% (siehe Abb.3.1.1.7).

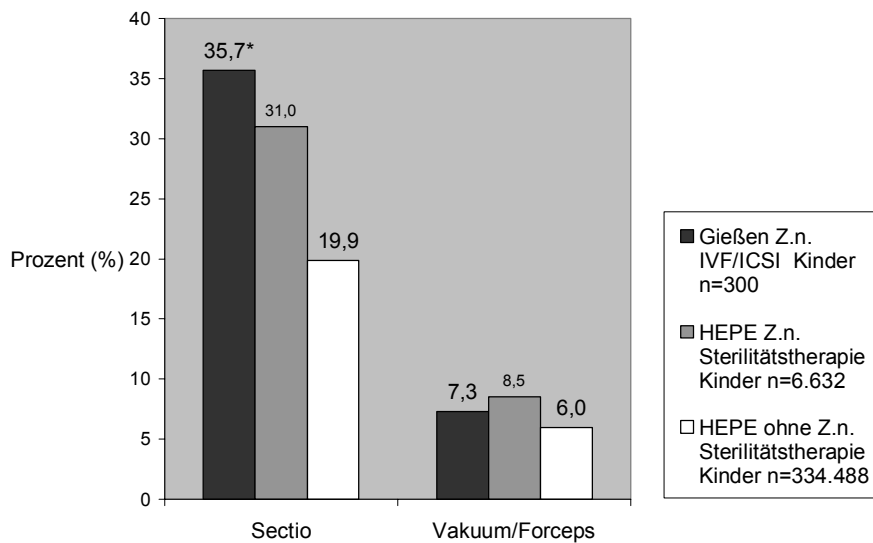


Abb. 3.1.1.7: Sectiorate und Vakuum- oder Forcepsextraktion – Einlinge (*p<0,05)

In der Gießener IVF/ICSI-Gruppe waren 48,3% der Kinder Jungen und 50,7% der Kinder Mädchen. Zu drei Kindern aus dieser Gruppe fehlten die Angaben bezüglich des Geschlechts. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie waren Jungen mit 51,6% und Mädchen mit 48,4% vertreten (siehe Tabelle 3.1.1.1).

Tab.3.1.1.1: Geschlecht – Einlinge

Gesamt	Gießen, IVF/ICSI		HEPE, ohne Z.n. Sterilitätstherapie	
	N =300	100%	n=334.488	100%
Männlich	145	48,3	17.243	51,6
Weiblich	152	50,7	162.015	48,4
Keine Angaben	3	1,0	39	0,0

Bezüglich der Tragzeitlänge ergibt sich folgende Verteilung: Die Frühgeburtenrate der Gießener IVF/ICSI-Gruppe nach Einlingsschwangerschaft, das heißt der Anteil der Kinder, der vor der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren wurde, betrug 20,3% (n=61). In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie sind 6,6% der Einlinge Frühgeborene (*Chi-Quadrat* = 89.461; *p*<0.001). Termingerecht geborene Kinder zwischen der 37. und 41. SSW waren in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe mit 74,7% (n=224) und in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie mit 91,0% vertreten (*Chi-Quadrat* = 98.730; *p*<0.001). Nach der 41. SSW wurden 5,0% der Kinder nach IVF/ICSI (n=15) geboren. In der HEPE ohne Zustand

nach Sterilitätstherapie lag dieser Anteil bei 2,3% (*Chi-Quadrat* = 10.147; $p=0.001$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie waren 10,2% der Kinder Frühgeborene, 88,1% der Kinder besaßen eine Tragzeit zwischen 37 und 41 Wochen und 1,7% der Neugeborenen eine Tragzeit über 41 Wochen (siehe Abb.3.1.1.8).

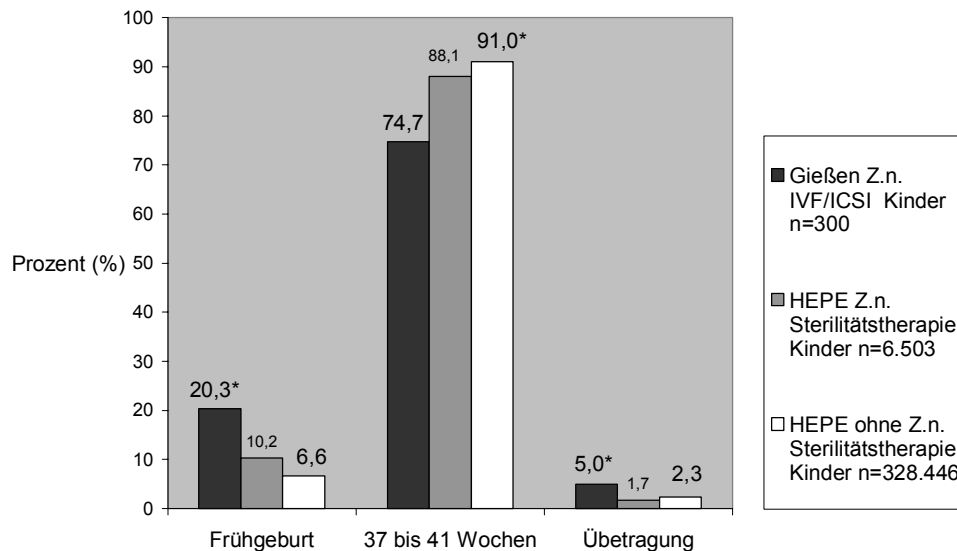


Abb.3.1.1.8: Tragzeit – Einlinge (* $p<0,05$)

Die genaue Analyse der Frühgeburten zeigt, dass 15,3% der Kinder nach IVF/ICSI ($n=46$) und 5,7% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie eine Tragzeit zwischen 32 und 36 Wochen hatten (*Chi-Quadrat* = 50.639; $p<0.001$). Eine Tragzeit von 29 bis 31 Wochen besaßen 2,3% der Kinder nach IVF/ICSI ($n=7$) und 0,5% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie (*Chi-Quadrat* = 21.841; $p<0.001$). Mit höchsten 28 Wochen Tragzeit wurden 2,7% der Kinder nach IVF/ICSI ($n=8$) und 0,4% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie geboren (*Chi-Quadrat* = 32.575; $p<0.001$) (siehe Tabelle 3.1.1.2).

Tab.3.1.1.2: Verteilung der Frühgeburten – Einlinge

Gesamt	Gießen, IVF/ICSI		HEPE, ohne Z.n. Sterilitätstherapie	
	n=300	100%	n=328.446	100%
Frühgeburten gesamt	61	20,3*	21.942	6,6
32 bis 36 Wochen	46	15,3*	18.900	5,7
29 bis 31 Wochen	7	2,3*	1.559	0,5
bis 28 Wochen	8	2,7*	1.483	0,4

* *Chi-Quadrat-Test*: $p<0,05$

Die Untersuchung der Geburtsgewichte der Einlinge zeigt folgendes Ergebnis: Bei Geburt wogen 15,4% der Kinder nach IVF/ICSI (n=12) weniger als 2500g. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie lag der Anteil der Kinder mit weniger als 2500g Geburtsgewicht bei 4,9% (*Chi-Quadrat* = 71.908; $p < 0.001$). 78,1% der Kinder nach IVF/ICSI (n=233) und 83,9% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wiesen ein Geburtsgewicht zwischen 2500g und 3999g auf (*Chi-Quadrat* = 7.270; $p = 0.007$). Über 3999g Geburtsgewicht hatten 6,4% der Kinder nach IVF/ICSI (n=19) und 11,2% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie (*Chi-Quadrat* = 6.999; $p = 0.008$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie hatten 8,2% der Kinder ein Geburtsgewicht unter 2500g, 82,0% der Kinder ein Geburtsgewicht zwischen 2500 und 3999g und 9,8% der Kinder ein Geburtsgewicht über 3999g (siehe Abb.3.1.1.9).

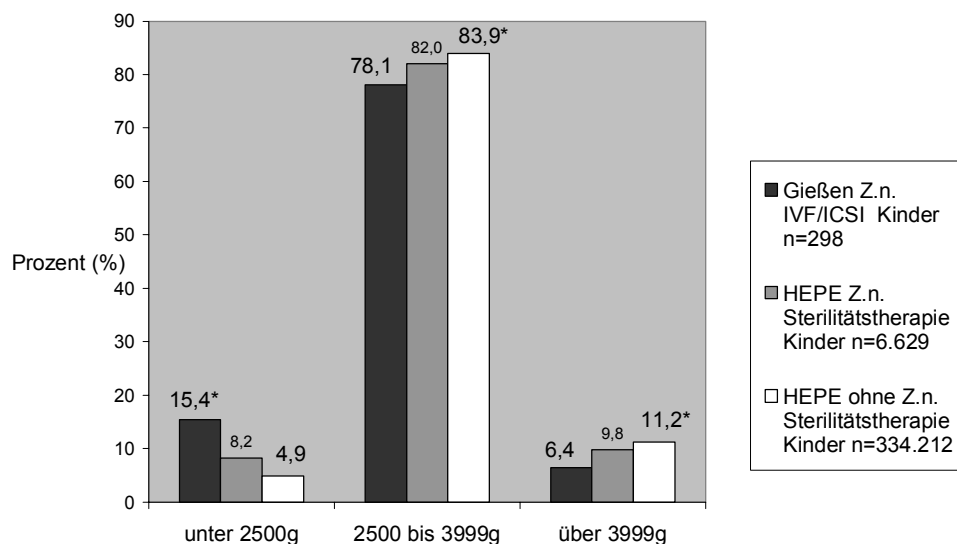


Abb.3.1.1.9: Geburtsgewicht – Einlinge (* $p < 0,05$)

Die Aufgliederung der Geburten unter 2500g zeigt, dass 4,0% der Einlinge der Gießener IVF/ICSI-Gruppe beziehungsweise 0,9% der Einlinge der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie ein Geburtsgewicht unter 1500g aufwiesen (*Chi-Quadrat* = 35.419; $p < 0.001$). Neugeborenen mit einem Gewicht zwischen 1500g und 2499g waren in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe mit 11,4% und in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie mit 4,0% vertreten (*Chi-Quadrat* = 42.334; $p < 0.001$) (siehe Tabelle 3.1.1.3).

Tab.3.1.1.3: Geburtsgewichte unter 2500g – Einlinge

gesamt	Gießen, IVF/ICSI		HEPE, ohne Z.n. Sterilitätstherapie	
	n=300	100%	n=334.212	100%
unter 2500g gesamt	46	15,4*	16.241	4,9
1500 bis 2500g	34	11,4*	13.394	4,0
unter 1500g	12	4,0*	2.847	0,9

* Chi-Quadrat-Test: $p < 0,05$

1,7% der Kinder nach IVF/ICSI (n=5) und 0,3% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie besaßen eine Geburtsgröße von weniger als 35cm. Zwischen 35cm und 49cm maßen 32,0% der Kinder nach IVF/ICSI (n=95) und 17,8% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie (*Chi-Quadrat* = 41.107; $p < 0.001$). 53,2% der Kinder nach IVF/ICSI (n=158) wiesen eine Geburtsgröße zwischen 50cm und 53cm auf. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie lag der Anteil dieser Kindern bei 58,0%. Bei 9,4% der Kinder nach IVF/ICSI (n=28) und 16,8% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie betrug die Geburtsgröße 54 bis 55 cm (*Chi-Quadrat* = 11.676; $p < 0.001$). Mehr als 55cm Geburtsgröße hatten 3,7% der Kinder nach IVF/ICSI (n=11) und 7,1% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie (*Chi-Quadrat* = 5.168; $p = 0.023$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie waren 0,5% der Neugeborenen kleiner als 35cm, 22,2% der Neugeborenen zwischen 35 und 49cm, 55,8% der Neugeborenen zwischen 50 und 53cm und 14,9% der Neugeborenen zwischen 54 und 55cm groß und 6,6% der Neugeborenen größer als 55cm (siehe Abb.3.1.1.10).

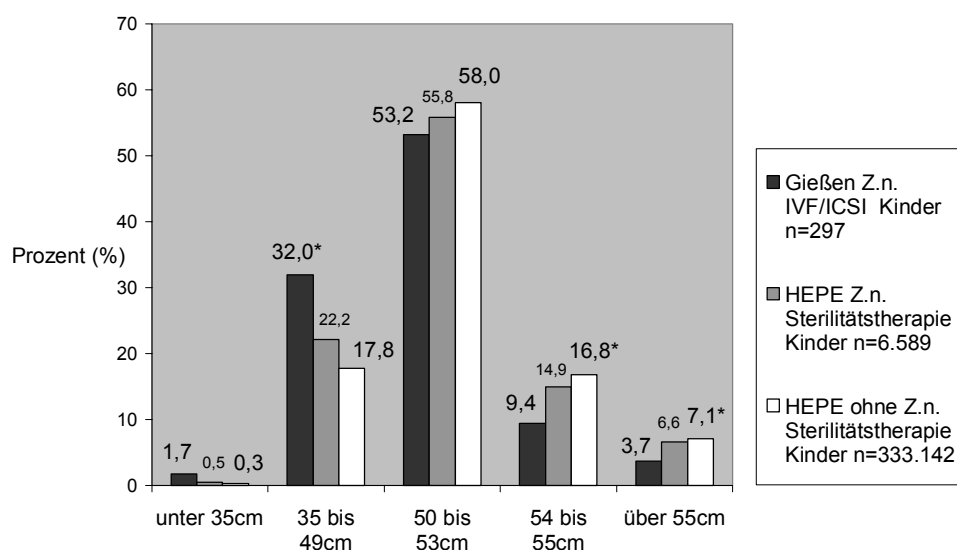


Abb.3.1.1.10: Geburtgröße – Einlinge (* $p < 0,05$)

Zur Beurteilung des intrauterinen Wachstums wurden die Geburtsgewichte der Neugeborenen in Abhängigkeit der Tragzeit in Perzentile eingeteilt. Nach dem Perzentilenschema von Voigt, Schneider und Jährig (1996), welches das Geburtsgewicht in Relation zum Gestationsalter, das heißt zur Tragzeitlänge setzt, waren 16,8% der Kinder nach IVF/ICSI (n=50) und 9,5% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie unter der 10. Perzentile (*Chi-Quadrat* = 18.628; $p < 0.001$), 75,8% der Kinder nach IVF/ICSI (n=225) und 80,0% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie zwischen der 10. und 90. Perzentile, und 7,4% der Kinder nach IVF/ICSI (n=22) beziehungsweise 10,5% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie über der 90. Perzentile gelegen. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie waren 11,9% der Kinder unter der 10. Perzentile, 78,8% der Kinder zwischen der 10. und 90. Perzentile und 9,3% der Kinder über der 90. Perzentile gelegen (siehe Abb.3.1.1.11).

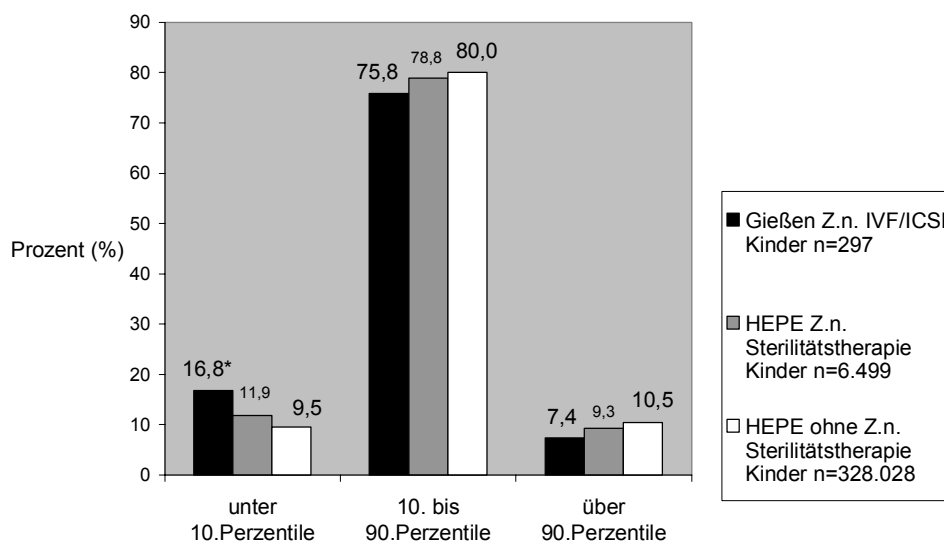


Abb.3.1.1.11: Perzentile für Gestationsalter und Geburtsgewicht – Einlinge (* $p < 0,05$)

21,3% der Einlinge nach IVF/ICSI (n=64) und 8,2% der Einlinge der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wurden nach der Geburt zur weiterführenden kinderärztlichen Betreuung auf eine pädiatrische Station verlegt (*Chi-Quadrat* = 69.996; $p < 0.001$). In der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie wurden 11,7% der Neugeborenen auf eine pädiatrische Station verlegt (siehe Abb.3.1.1.12).

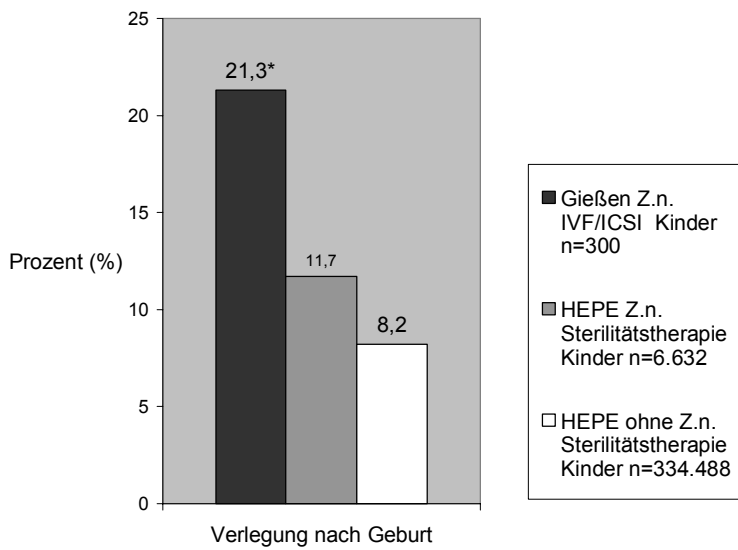


Abb.3.1.1.12: Stationäre pädiatrische Betreuung nach Geburt – Einlinge (*p<0,05)

Die perinatale Mortalität betrug in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe 1,0% (n=3). In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie lag sie bei 0,5% (*Chi-Quadrat* = 1.252; *p*=0.263). In der Gießener IVF/ICSI-Gruppe waren unter den drei perinatal verstorbenen Kinder zwei Totgeburten (0,7%). Ein Kind (0,3%) verstarb innerhalb der ersten sieben Lebenstage. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie lag die Häufigkeit des intrauterinen Fruchttodes bei 0,4% und die Mortalität innerhalb der ersten sieben Lebenstage bei 0,1%. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie betrug die perinatale Mortalität 0,5%, die Häufigkeit des intrauterinen Fruchttodes 0,4% und die Sterblichkeit in den ersten sieben Lebenstagen 0,1% (siehe Abb.3.1.1.13).

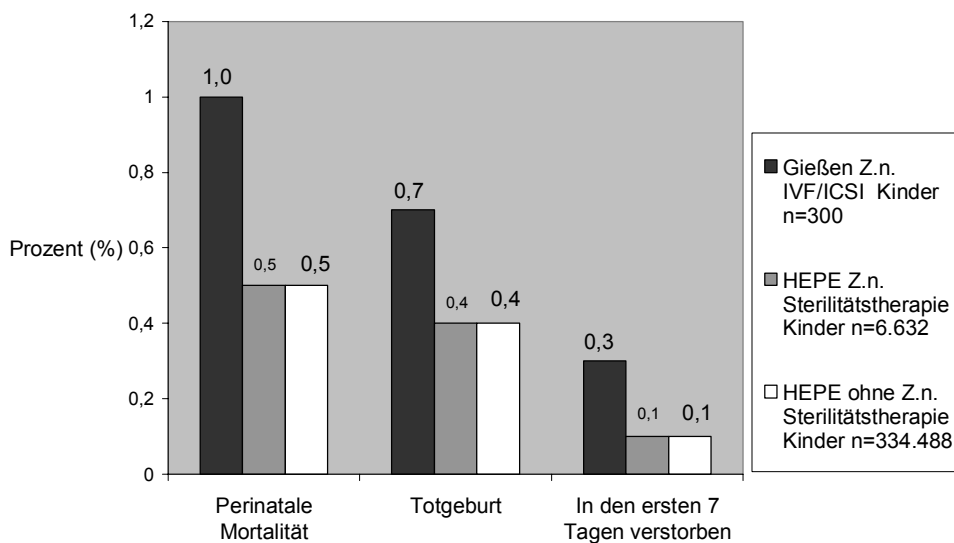


Abb.3.1.1.13: Perinatale Mortalität – Einlinge

Das in den ersten sieben Tagen verstorbene Neugeborene aus der Gießener IVF/ICSI-Gruppe wurde mit 26 SSW und einem Geburtsgewicht von 760g geboren. Zu den zwei Fällen eines intrauterinen Fruchttodes kam es in der 25. beziehungsweise 26. SSW. Das Gewicht dieser Kinder ist nicht bekannt. Folglich betrug die perinatale Mortalität in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe unter Kindern mit einer Tragzeit von höchstens 28 SSW 37,5% (3/8). Unter den Kindern mit einer Tragzeit von mehr als 28 SSW verstarb dagegen kein Kind perinatal. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie betrug die perinatale Mortalität unter Kindern mit einer Tragzeit von höchstens 28 SSW 35,4%, unter Kindern mit 29 bis 36 SSW Tragzeit 3,0%, und unter Kindern mit mindestens 37 SSW Tragzeit 0,2% (siehe Tabelle 3.1.1.4).

Tabelle 3.1.1.4: Perinatale Mortalität in Abhängigkeit der Tragzeit – Einlinge

	Gießen IVF/ICSI		HEPE ohne Z.n. Sterilitätstherapie	
	n	%	n	%
gesamt	300	100	334.488	100
perinatale Mortalität	3	1,0	1.774	0,5
bis 28 Wochen Tragzeit	8	100	1.483	100
perinatale Mortalität	3	37,5	525	35,4
29 bis 36 Wochen Tragzeit	53	100	20.459	100
perinatale Mortalität	0	0,0	606	3,0
mindestens 37 Wochen Tragzeit	239	100	306.504	100
perinatale Mortalität	0	0,0	587	0,2

3.1.2 Einlingsschwangerschaften von erstgebärenden 18 bis 34 jährigen Frauen mit beziehungsweise ohne Zustand nach IVF/ICSI

Um einen Vergleich von Schwangerschaften mit beziehungsweise ohne Zustand nach IVF- oder ICSI-Behandlung durchzuführen, die sich bezüglich des Alters und der Parität nicht unterscheiden, wurde eine weitere Analyse vorgenommen, in der nur die Gießener IVF/ICSI-Patientinnen mit Einlingsschwangerschaft beziehungsweise Schwangere der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie mit Einlingsschwangerschaft berücksichtigt wurden, die bei Entbindung zwischen 18 und 34 Jahren alt und erstgebärend waren.

Die Gießener Untersuchungsgruppe umfasst 183 Schwangerschaften, die diese Kriterien erfüllt haben. In der Kontrollgruppe der HEPE wurden 143.210 Einlingsschwangerschaften von erstgebärenden 18 bis 34 jährigen Frauen ohne Zustand nach Sterilitätstherapie erfasst.

Die Ergebnisse dieser Analyse werden in Tabelle 3.1.2 dargestellt.

IVF/ICSI-Patientinnen waren im Vergleich zu Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie im Verlauf der Schwangerschaft häufiger stationär betreut worden (IVF/ICSI 41,5% versus HEPE 18,6%, *Chi-Quadrat* = 63.121; $p < 0.001$). Schwangerschaftskomplikationen wie vaginale Blutungen (IVF/ICSI 17,5% versus HEPE 2,7%, *Chi-Quadrat* = 149.260; $p < 0.001$), Hypertonus (IVF/ICSI 5,5% versus HEPE 2,8%, *Chi-Quadrat* = 4.646; $p = 0.031$) und vorzeitige Wehen (IVF/ICSI 25,1% versus HEPE 8,8%, *Chi-Quadrat* = 60.179; $p < 0.001$) waren in der Gruppe der IVF/ICSI-Patientinnen häufiger aufgetreten als in der Gruppe der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie. Hinsichtlich der Entwicklung einer Zervixinsuffizienz (IVF/ICSI 3,8% versus HEPE 2,6%, *Chi-Quadrat* = 1.156; $p = 0.283$) und eines Gestationsdiabetes (IVF/ICSI 1,6% versus HEPE 0,7%, *Chi-Quadrat* = 2.234; $p = 0.135$) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings wurde ein Hydramnion in der Gruppe der IVF/ICSI-Patientinnen deutlich häufiger beobachtet als unter Schwangeren der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie (IVF/ICSI 3,8% versus HEPE 0,2%, *Chi-Quadrat* = 153.670; $p < 0.001$).

Bei der Geburt der Kinder sind wiederum merkliche Differenzen zwischen den Gruppen deutlich. Nach IVF/ICSI-Schwangerschaft lag die Sectiorate signifikant höher als in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie (IVF/ICSI 33,9% versus HEPE 23,4%, *Chi-Quadrat* = 11.288; $p < 0.001$). Frühgeburten (IVF/ICSI 21,3% versus HEPE 7,5%, *Chi-Quadrat* = 49,612; $p < 0.001$) und Übertragungen (IVF/ICSI 6,6% versus HEPE 2,6%, *Chi-*

Quadrat = 10.628; $p < 0.001$) waren in der IVF/ICSI-Gruppe häufiger zu finden als in der Gruppe der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie. Kinder nach IVF/ICSI-Schwangerschaft wiesen häufiger Geburtsgewichte unter 1500g (IVF/ICSI 5,5% versus HEPE 0,9%, *Chi-Quadrat* = 40.708; $p < 0.001$) beziehungsweise Geburtsgewichte zwischen 1500 und 2999g (IVF/ICSI 29,1% versus HEPE 22,7%, *Chi-Quadrat* = 4.210; $p = 0.040$) auf als Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie. Die perinatale Mortalität unterscheidet sich in den Gruppen hingegen nicht signifikant voneinander (IVF/ICSI 1,1% versus HEPE 0,5%, *Chi-Quadrat* = 1.242; $p = 0.265$).

**Tab.3.1.2: Schwangerschaftsverlauf und Geburt bei Einlingsschwangerschaft;
Schwangere/Mütter 18 bis 34 Jahre und erstgebärend**

Gesamt	Gießen IVF/ICSI		HEPE ohne Z.n. Sterilitätstherapie		P
	n=183	100%	n=143.210	100%	
Schwangerschaftsverlauf:					
präpartaler Klinikaufenthalt	76	41,5	26.685	18,6	<0,001
Blutung	32	17,5	3.902	2,7	<0,001
Zervixinsuffizienz	7	3,8	3.676	2,6	0,283
Hypertonus	10	5,5	4.042	2,8	0,031
Hydramnion	7	3,8	223	0,2	<0,001
Gestationsdiabetes	3	1,6	1.017	0,7	0,135
Vorzeitige Wehen	46	25,1	12.652	8,8	<0,001
Geburt:	n=183	100%	n=143.210	100%	
Sectio	62	33,9	33.457	23,4	<0,001
Tragzeit:					
Frühgeburt	39	21,3	10.493	7,5	<0,001
37 bis 41 Wochen	132	72,1	126.208	89,9	<0,001
Übertragung	12	6,6	3.747	2,6	<0,001
Geburtsgewicht:					
unter 1500g	10	5,5	1.334	0,9	<0,001
1500 bis 2999g	53	29,1	32.538	22,7	0,040
3000 bis 3999g	106	58,2	97.676	68,3	<0,001
über 3999g	13	7,1	11.531	8,1	0,650
Perinatale Mortalität	2	1,1	726	0,5	0,265

3.1.3. Zwillingschwangerschaften

Die Gießener IVF/ICSI-Gruppe umfasst 97 Zwillingschwangerschaften. Diese wurden mit 4.184 Zwillingschwangerschaften ohne dem Schwangerschaftsrisiko „Sterilitätstherapie“ der HEPE verglichen. Es wurde, wie beim Vergleich der Einlingsschwangerschaften, geprüft, inwieweit Unterschiede bezüglich der Anamnese der Schwangeren, des Schwangerschaftsverlaufs und der Geburt der Kinder nach Zwillingschwangerschaft bestehen. Auch hier wurde, wie beim Vergleich der Einlingsschwangerschaften, eine dritte Gruppe mit 739 Zwillingschwangerschaften mit dem Schwangerschaftsrisiko „Sterilitätstherapie“ der HEPE (nach konservativer Sterilitätstherapie beziehungsweise nach In-vitro Fertilisation) angefügt.

3.1.3.1. Verlauf der Zwillingschwangerschaften

Bei der Analyse der Zwillingschwangerschaften wurden die gleichen Variablen wie bei der Untersuchung der Einlingsschwangerschaften überprüft. Das untersuchte Kollektiv ist die Gruppe der Gießener Zwillingschwangerschaften nach IVF/ICSI, als Kontrollgruppe fungiert die HEPE mit Zwillingschwangerschaften ohne Zustand nach Sterilitätstherapie. Die dritte Gruppe mit Zwillingschwangerschaften der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie ist nicht Kontrollgruppe.

Hinsichtlich des Alters der Mütter zum Zeitpunkt der Entbindung zeigt sich folgende Verteilung: zwischen 18 und 34 Jahre alt waren 84,5% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=82) und 82,6% der Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie. 15,5% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=15) und 15,2% der Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie waren zwischen 35 und 39 Jahren alt. Keine IVF/ICSI-Patientin war älter als 39 Jahre. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie betrug der Prozentsatz dieser Frauen 2,0%. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie waren 74,8% der Frauen zwischen 18 und 34 Jahren alt, 22,5% der Frauen zwischen 35 und 39 Jahren und 2,7% der Frauen über 39 Jahre alt (siehe Abb.3.1.3.1).

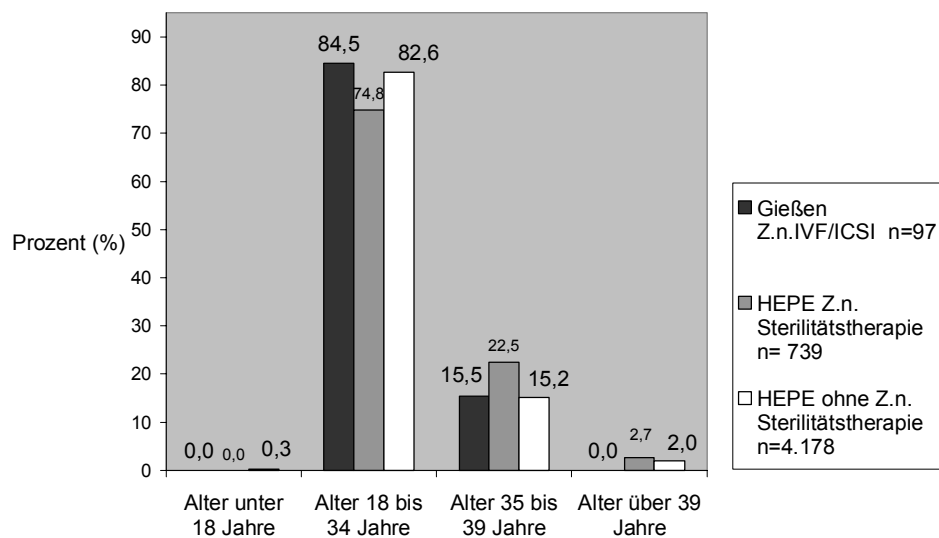


Abb.3.1.3.1: Alter der Mütter – Zwillingsschwangerschaften

7,2% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=7) und 8,0% der Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie waren zu Beginn der Schwangerschaft adipös. Keine Patientin der IVF/ICSI-Gruppe war vor der Schwangerschaft an Diabetes mellitus erkrankt. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie lag der Anteil der Frauen mit vorbestehendem Diabetes mellitus bei 0,3%. Unter Schwangeren der Gießener IVF/ICSI-Gruppe waren 84,5% der Patientinnen (n=82) Erstgebärende, in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie traf dies auf 46,2% der Frauen zu (*Chi-Quadrat* = 55.851; $p < 0.001$). Die Häufigkeit von Schwangeren mit mindestens einem Abort in der Anamnese betrug in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe 12,4% (n=12) und in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie 17,9% (*Chi-Quadrat* = 1.984; $p = 0.159$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie waren 9,7% der Frauen zu Beginn der Schwangerschaft adipös, bei 0,1% der Frauen war ein Diabetes mellitus vorbekannt, 78,6% der Frauen waren Erstgebärende und ein Abort in der Vorgeschichte war bei 15,2% der Frauen aufgetreten (siehe Abb.3.1.3.2).

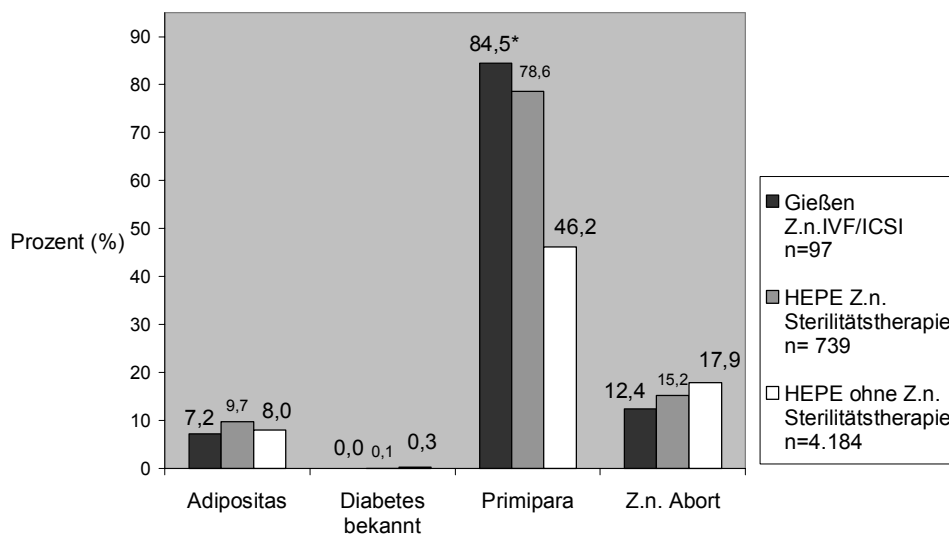


Abb.3.1.3.2: Anamnese: Adipositas, Diabetes mellitus, Parität und vorausgegangene Fehlgeburten – Zwillingsschwangerschaften (*p<0,05)

Ein Krankenhausaufenthalt in der Schwangerschaft wurde von 64,9% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=63) angegeben. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wurden 33,3% der Frauen im Verlauf der Schwangerschaft stationär aufgenommen (*Chi-Quadrat* = 42.326; $p < 0.001$). In der Gießener IVF/ICSI-Gruppe war bei 15,5% der Patientinnen (n=15) eine Zervixinsuffizienz der Grund des Krankenhausaufenthaltes und in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie entwickelte sich bei 11,8% der Frauen eine zervikale Insuffizienz. Bei 20,6% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=20) führte eine Blutung zum Krankenhausaufenthalt. Nach Aufsummierung der Angaben für Blutungen vor und nach der 28. SSW betrug der Anteil der Schwangeren mit Blutung in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie 4,0% (*Chi-Quadrat* = 66.931; $p < 0.001$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie kam es bei 41,0% der Frauen während der Schwangerschaft zu einem Krankenhausaufenthalt, bei 15,0% trat eine Zervixinsuffizienz auf und bei 6,4% der Frauen eine vaginale Blutung während der Schwangerschaft (siehe Abb.3.1.3.3).

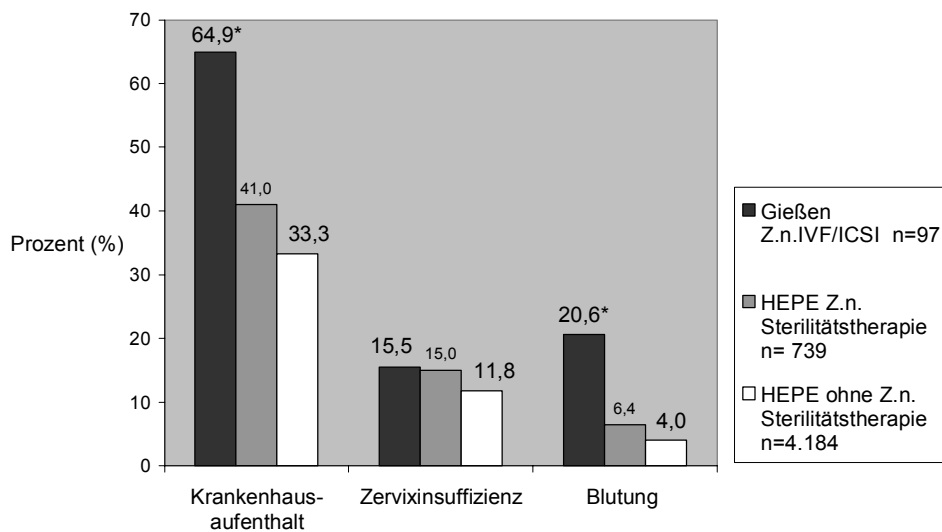


Abb.3.1.3.3: Stationärer Aufenthalt, Zervixinsuffizienz und vaginale Blutung – Zwillingschwangerschaften (*p<0,05)

Bei 9,3% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=9) bestand in der Schwangerschaft ein Hypertonus. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wiesen dagegen 3,6% der Frauen das Schwangerschaftsrisiko Hypertonus auf (*Chi-Quadrat* = 8.718; *p*=0.003). Bei jeder der 9 IVF/ICSI-Patientinnen mit Hypertonus war dieser erstmals in der Schwangerschaft aufgefallen. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie hatten 4,3% der Frauen einen Hypertonus (siehe Abb.3.1.3.4).

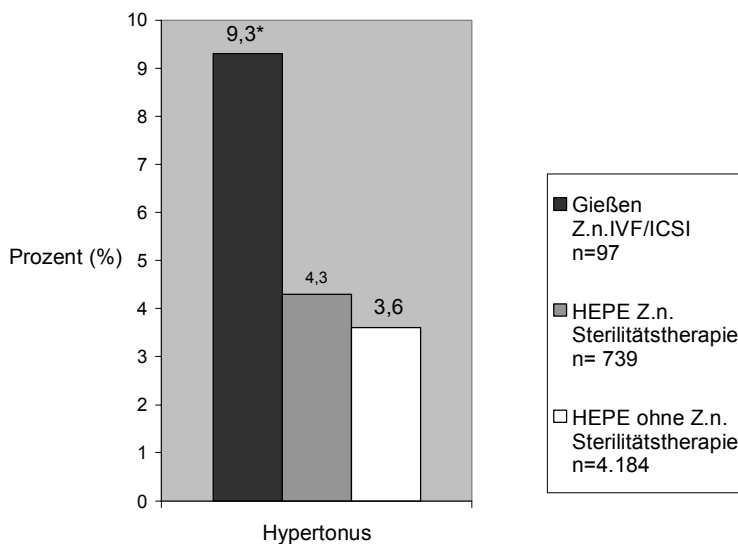


Abb.3.1.3.4: Hypertonus – Zwillingschwangerschaften (*p<0,05)

Die Häufigkeit eines Hydramnions lag in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe bei 2,1% (n=2) und in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie bei 0,8% (*Chi-Quadrat* = 2.024; *p*=0.155).

7,2% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=7) entwickelten im Laufe der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie erkrankten 1,4% der Frauen an Gestationsdiabetes (*Chi-Quadrat* = 30.055; $p < 0.001$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie entwickelte sich bei 0,7% der Frauen ein Hydramnion und bei 1,6% der Frauen ein Gestationsdiabetes (siehe Abb.3.1.3.5).

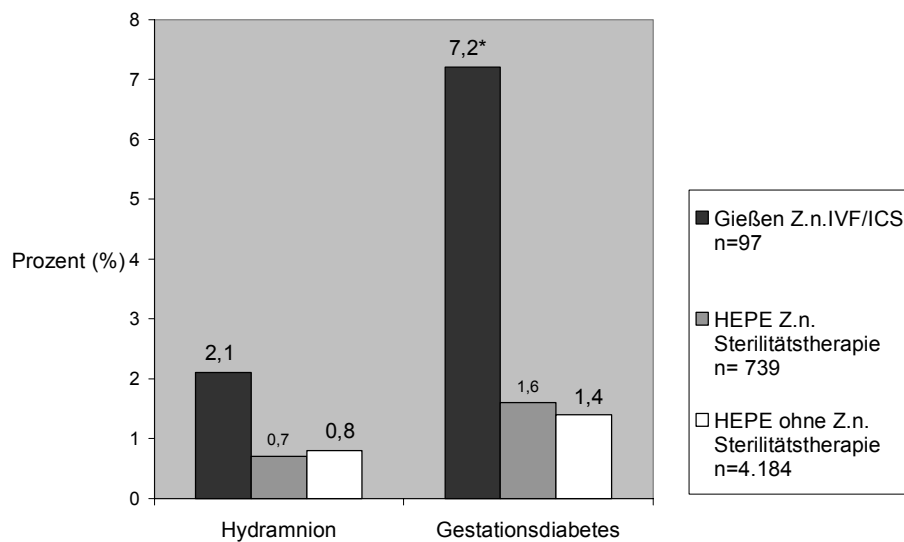


Abb.3.1.3.5: Hydramnion und Gestationsdiabetes – Zwillingschwangerschaften (* $p < 0,05$)

Bei 56,7% der IVF/ICSI-Patientinnen (n=55) und 28,0% der Frauen der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie traten im Verlauf der Schwangerschaft vorzeitige Wehen auf (*Chi-Quadrat* = 38.081; $p < 0.001$). In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie kam es bei 31,1% der Frauen zu vorzeitigen Wehen (siehe Abb.3.1.3.6).

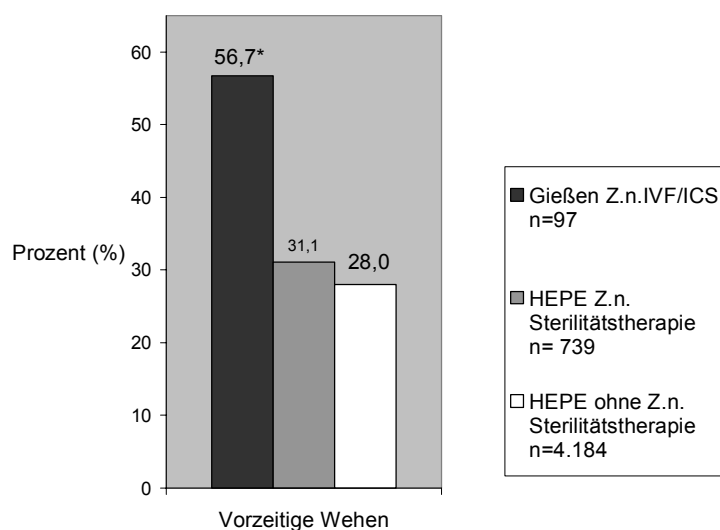


Abb.3.1.3.6: Vorzeitige Wehentätigkeit – Zwillingschwangerschaften (* $p < 0,05$)

3.1.3.2. Geburten nach Zwillingschwangerschaft

In der Gießener IVF/ICSI-Gruppe wurden 194 Kinder nach Zwillingschwangerschaft geboren. Die Kontrollgruppe der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie hat 8.368 Kinder nach Zwillingschwangerschaft erfasst. Wiederum wurden die gleichen Variablen bezüglich der Geburt wie bei den Einlingsschwangerschaften untersucht und die dritte Gruppe mit Zwillingschwangerschaften der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie mit 1.478 Kindern angefügt.

74,2% der IVF/ICSI-Kinder (n=144) und 57,7% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wurden durch Sectio entbunden (*Chi-Quadrat* = 21.309; $p < 0.001$). Mit Hilfe von Forceps- oder Vakuumentextraktion wurden 5,2% der IVF/ICSI-Kinder (n=10) und 6,6% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie geboren. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie lag die Sectiorate bei 69,8% und die Rate an Kindern, die mittels Forceps- oder Vakuumentextraktion geboren wurden, bei 5,7% (siehe Abb.3.1.3.7).

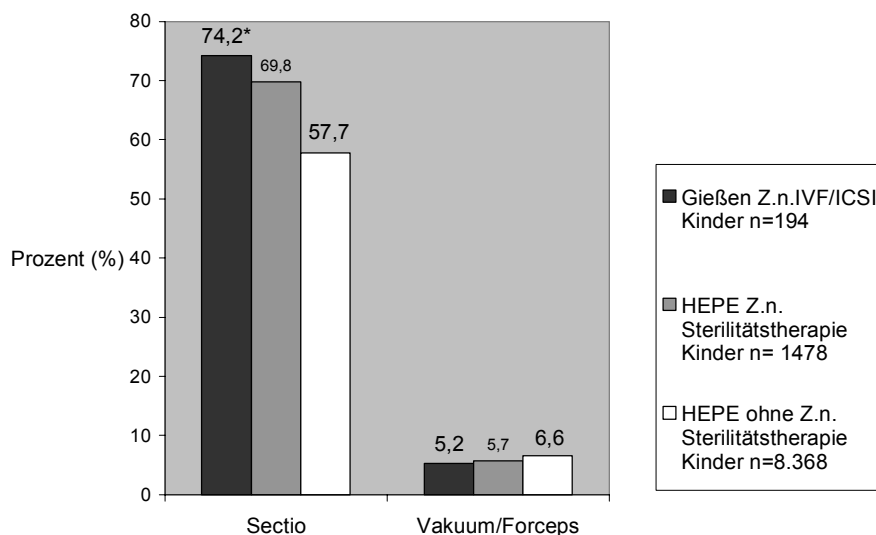


Abb.3.1.3.7: Sectiorate, Vakuument- und Forcepsentextraktion – Zwillinge (* $p < 0,05$)

Die Frühgeburtenrate der Gießener IVF/ICSI-Gruppe nach Zwillingschwangerschaft betrug 67,0% (n=130). In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie lag die Frühgeburtenrate dagegen bei 51,6% (*Chi-Quadrat* = 15.341; $p < 0.001$). Zwischen der 37. und 41. SSW wurden 32,0% der IVF/ICSI-Kinder (n=62) und 47,0% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach

Sterilitätstherapie geboren (*Chi-Quadrat* = 17.291; $p < 0.001$). Mehr als 41 Wochen Tragzeit besaßen 1,0% der IVF/ICSI-Kinder ($n=2$), und 0,1% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie waren 62,2% der Kinder Frühgeborene, 37,6% der Kinder wurden zwischen der 37. und 41. SSW geboren und übertragen wurden 0,2% der Kinder (siehe Abb.3.1.3.8).

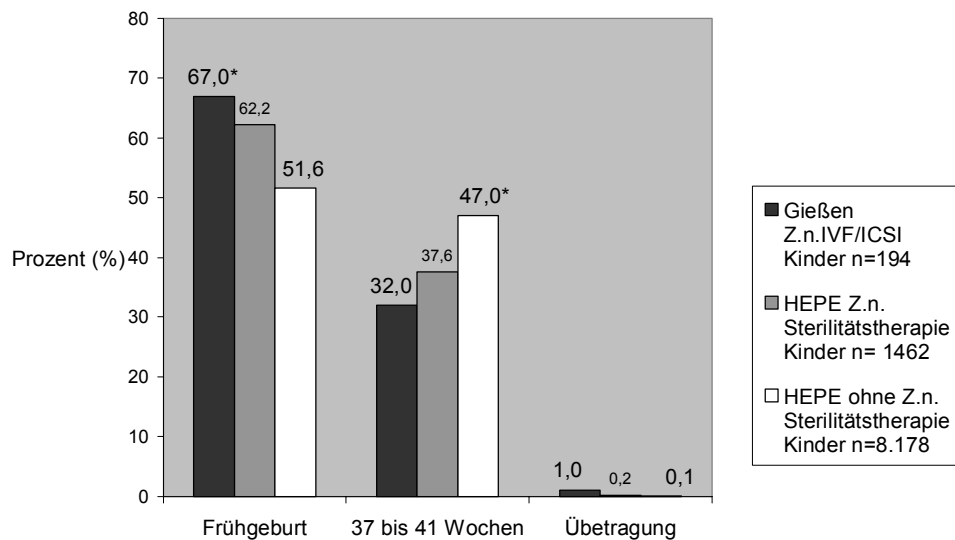


Abb.3.1.3.8: Tragzeit – Zwillinge (* $p < 0,05$)

Die Frühgeburten zeigen hinsichtlich des Gestationsalters folgende Verteilung: 51,5% der IVF/ICSI-Kinder ($n=100$) und 44,4% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie besaßen eine Tragzeit von 32 bis 36 Wochen (*Chi-Quadrat* = 3.904; $p=0.048$). Mit 29 bis 31 Wochen Tragzeit wurden 10,3% der IVF/ICSI-Kinder ($n=20$) und 5,0% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie geboren (*Chi-Quadrat* = 10.834; $p=0.001$). 5,2% der IVF/ICSI-Kinder ($n=10$) und 3,5% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wiesen eine Tragzeit von höchstens 28 Wochen auf (siehe Tab.3.1.3.1).

Tab.3.1.3.1: Verteilung der Frühgeburten – Zwillinge

Gesamt	Gießen, IVF/ICSI		HEPE, ohne Z.n. Sterilitätstherapie	
	n=194	100%	n=8.178	100%
Frühgeburten gesamt	130	67,0 *	4.319	51,6
32 bis 36 Wochen	100	51,5 *	3.632	44,4
29 bis 31 Wochen	20	10,3 *	411	5,0
bis 28 Wochen	10	5,2	285	3,5

* Chi-Quadrat-Test: $p < 0,05$

Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500g waren in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe mit einer Häufigkeit von 66,7% und in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie mit 51,8%

vertreten ($Chi\text{-}Quadrat = 16.562; p < 0.001$). 33,3% der IVF/ICSI-Kinder (n=64) und 48,0% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie wogen bei Geburt zwischen 2500g und 3999g ($Chi\text{-}Quadrat = 16.247; p < 0.001$). Über 3999g schwer war kein IVF/ICSI-Kind und 0,1% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie hatten 58,8% der Kinder ein Geburtsgewicht unter 2500g, 41,2% der Kinder ein Geburtsgewicht zwischen 2500 und 3999g und 0,0% der Kinder ein Geburtsgewicht über 3999g (siehe Abb.3.1.3.9).

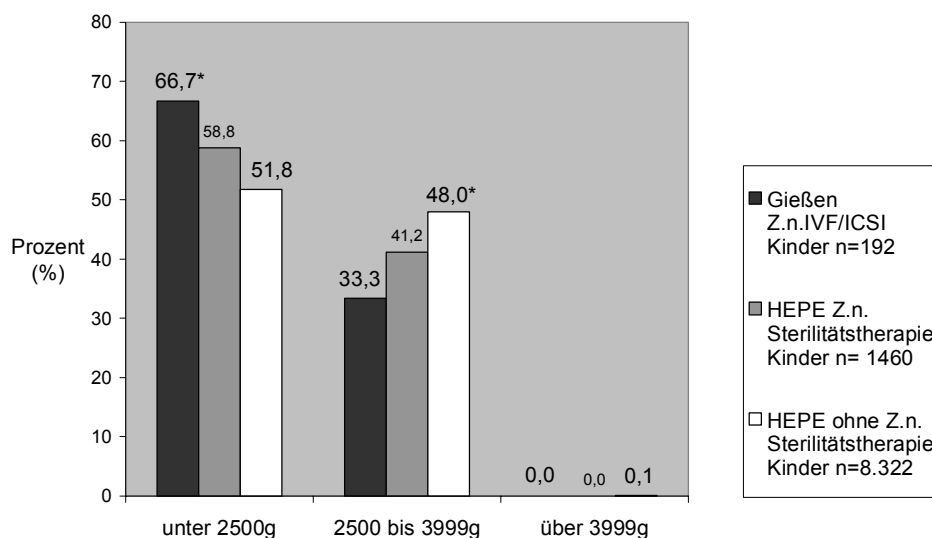


Abb.3.1.3.9: Geburtsgewicht – Zwillinge (*p<0,05)

Bei der Analyse der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500g zeigt sich, dass 13,0% der IVF/ICSI-Kinder (n=25) und 8,2% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie weniger als 1500g wogen ($Chi\text{-}Quadrat = 5.632; p = 0.018$). Ein Geburtsgewicht zwischen 1500g und 2499g besaßen 53,6% der IVF/ICSI-Kinder (n=103) und 43,6% der Kinder der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie ($Chi\text{-}Quadrat = 7.700; p = 0.006$) (siehe Tab.3.1.3.2).

Tab.3.1.3.2: Geburtsgewichte unter 2500g – Zwillinge

gesamt	Gießen, IVF/ICSI		HEPE, ohne Z.n. Sterilitätstherapie	
	n=192	100%	n=8.322	100%
unter 2500g gesamt	128	66,7 *	4.313	51,8
1500 bis 2500g	103	53,6 *	3.628	43,6
unter 1500g	25	13,0 *	685	8,2

* Chi-Quadrat-Test: p<0,05

In dem Perzentilenschema von Voigt et al. (1996) für das Geburtsgewicht in Relation zum Gestationsalter waren 38,2% der Zwillinge nach IVF/ICSI (n=71) und 30,8% der Zwillinge der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie unter der 10. Perzentile ($Chi\text{-}$

$Quadrat = 4.564$; $p=0.033$), 61,3% der Zwillinge nach IVF/ICSI (n=114) und 67,7% der Zwillinge der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie zwischen der 10. und der 90. Perzentile und 0,5% der Zwillinge nach IVF/ICSI (n=1) beziehungsweise 1,5% der Zwillinge HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie über der 90. Perzentile zu finden. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie lagen 27,5% der Kinder unter der 10. Perzentile, 71,3% der Kinder zwischen der 10. und der 90. Perzentile und 1,2% der Kinder über der 90. Perzentile (siehe Abb.3.1.3.10).

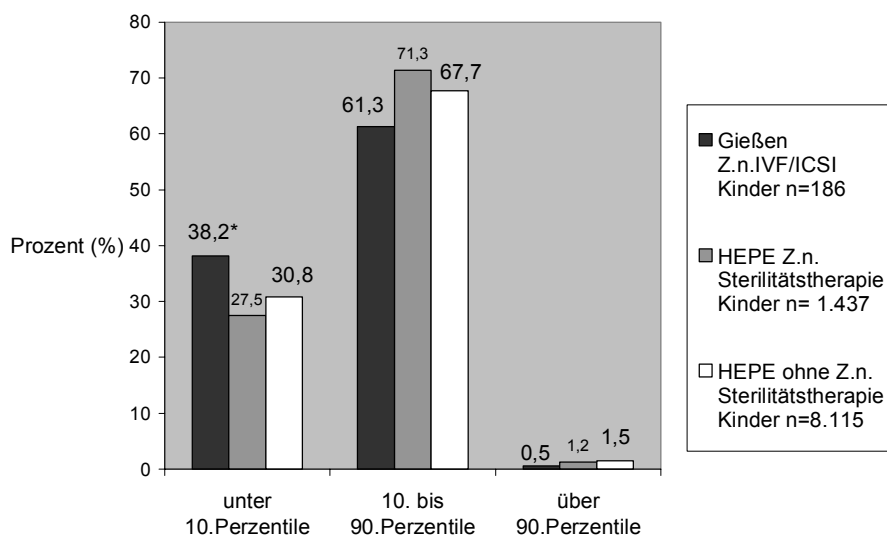


Abb.3.1.3.10: Perzentile für Gestationsalter und Geburtsgewicht – Zwillinge (* $p<0,05$)

Unter Kindern nach Zwillingsschwangerschaft betrug die perinatale Mortalität in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe 3,1% (n=6) beziehungsweise 2,2,% in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie ($Chi-Quadrat = 0.721$; $p=0.396$). 1,0% der Kinder der Gießener IVF/ICSI-Gruppe (n=2) wurden tot geboren. 2,1% der IVF/ICSI-Kinder (n=4) verstarben innerhalb der ersten sieben Lebenstage. In der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie lag die Häufigkeit des intrauterinen Fruchttodes bei 1,2%. Die Mortalität innerhalb der ersten sieben Lebenstage betrug 1,0%. In der Gruppe der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie betrug die perinatale Mortalität 1,9%, die Häufigkeit des intrauterinen Fruchttodes lag bei 0,9%, die Mortalität in den ersten sieben Lebenstagen bei 1,0% (siehe Abb.3.1.3.11).

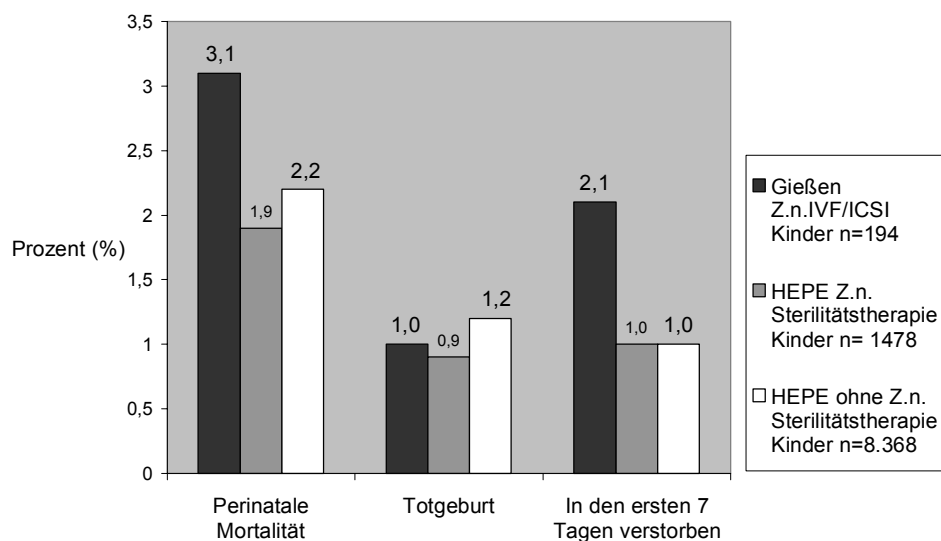


Abb.3.1.3.11: Perinatale Mortalität – Zwillinge

In der Gießener IVF/ICSI-Gruppe kam es bei zwei Zwillingsschwangerschaften mit 28 beziehungsweise 30 SSW zum intrauterinem Fruchttod jeweils eines Feten. Die Geburtsgewichte sind nicht bekannt. Eine Zwillingsschwangerschaft endete in der 22 SSW. Beide Kinder, mit jeweils einem Geburtsgewicht von 400g, verstarben innerhalb der ersten sieben Lebenstage. Zwei weitere Kinder, die mit 29 beziehungsweise 32 SSW geboren wurden und zu diesem Zeitpunkt 940g beziehungsweise 1760g wogen, verstarben innerhalb der ersten sieben Lebenstage.

Die perinatale Mortalität unter Zwillingen mit höchstens 28 Wochen Tragzeit betrug 30,0% in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe und 36,1% in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie. Unter Kindern mit 29 bis 36 Wochen Tragzeit lag sie bei 2,5% in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe und bei 1,5% in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie, unter Kindern mit mindestens 37 Wochen Tragzeit bei 0,0% in der Gießener IVF/ICSI-Gruppe und bei 0,3% in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie (siehe Tab.3.1.3.3).

Tabelle 3.1.3.3: Verteilung der perinatale Mortalität in Abhängigkeit der Tragzeit - Zwillinge

	Gießen, IVF/ICSI		HEPE, ohne Z.n. Sterilitätstherapie	
	n	%	n	%
Gesamt	194	100	8368	100
perinatale Mortalität	6	3,1	183	2,2
bis 28 Wochen	10	100	285	100
perinatale Mortalität	3	30,0	103	36,1
29 bis 36 Wochen	120	100	4034	100
perinatale Mortalität	3	2,5	61	1,5
mindestens 37 Wochen	64	100	3855	100
perinatale Mortalität	0	0,0	12	0,3

3.2. Schwangerschaften der Gießener IVF- und ICSI-Patientinnen – Vergleich von Untergruppen

Neben dem Vergleich mit Schwangerschaften der Hessischen Perinatalerhebung, wurden die 406 ausgewerteten Schwangerschaften nach IVF/ICSI-Behandlung in Gießen Gruppen nach festgelegten Kriterien zugeordnet, die einander wiederum bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs und der Geburt der Kinder gegenübergestellt wurden, um so eventuelle Risikofaktoren, die den Schwangerschaftsverlauf nach IVF/ICSI-Behandlung belasten, ausfindig zu machen. Bei der Bildung der Gruppen wurden folgende Merkmale berücksichtigt: Methode der In-vitro Fertilisation, Vorhandensein eines PCO-Syndrom, Übergewicht der Patientin, Überstimulation im Verlauf der Schwangerschaft und Spermienqualität der zur Insemination verwendeten Spermatozoen.

3.2.1. IVF- und ICSI-Behandlung

96,1% der erfassten Patientinnen (n=390) wurden mittels konventioneller IVF oder mittels ICSI behandelt. Bei 145 Patientinnen wurde eine konventionelle IVF-Behandlung und bei 245 Patientinnen eine ICSI durchgeführt. Die Gruppe der Patientinnen, die mittels der restlichen IVF-Methoden behandelt wurden, war für einen Vergleich der Schwangerschaftsverläufe zu klein. Dies sind je 6 MESA- und TESE-Patientinnen, 3 PROST-Patientinnen und 1 TEST-Patientin.

Schwangerschaften nach IVF- und ICSI-Behandlung wurden miteinander verglichen. Dabei wurde, wie schon beim Vergleich der Gießener IVF/ICSI-Gruppe mit der HEPE, das Alter der Schwangeren, vorausgegangene Schwangerschaften, die Schwangerschaftsrisiken Hypertonus und Gestationsdiabetes, das Auftreten von vorzeitigen Wehen, Entbindungsmodus, Tragzeit, Geburtsgewicht, Wachstumsretardierung und die perinatale Mortalität der Kinder berücksichtigt.

3.2.1.1. Schwangerschaftsverlauf nach IVF- und ICSI-Behandlung

70,3% der IVF-Patientinnen (n=102) und 74,3% der ICSI-Patientinnen (n=182) waren zum Zeitpunkt der Entbindung unter 35 Jahre alt. Zwischen 35 und 39 Jahren lag das Alter von

24,1% der IVF-Patientinnen (n=35) und 25,7% der ICSI-Patientinnen (n=63). 5,5% der IVF-Patientinnen (n=8) und keine ICSI-Patientin war älter als 39 Jahre (siehe Abb.3.2.1.1).

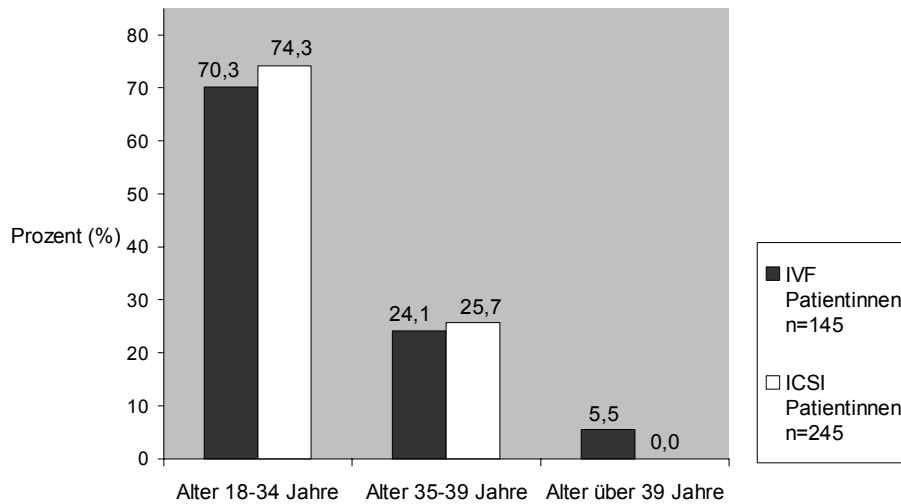


Abb.3.2.1.1: Alter der Mütter – IVF und ICSI Patientinnen

Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Abort in der Anamnese betrug 24,8% in dem IVF-Kollektiv (n=36) und 10,6% in dem ICSI-Kollektiv (n=26) (*Chi-Quadrat* = 13.767; $p < 0.001$) (siehe Abb.3.2.1.2).

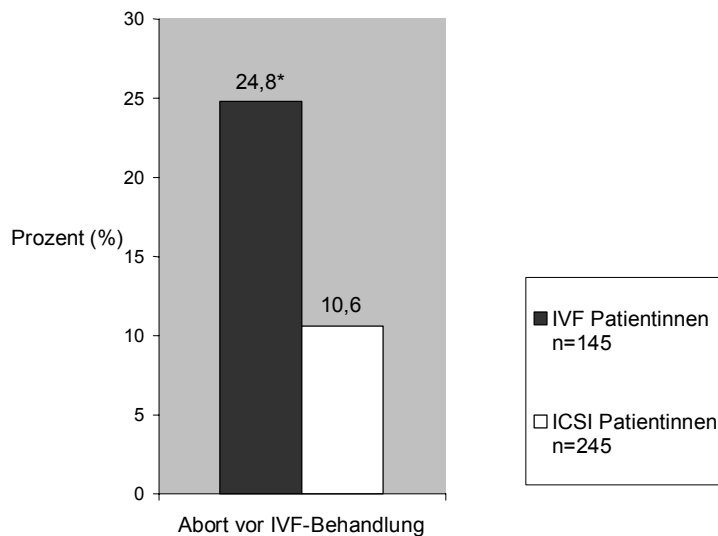


Abb.3.2.1.2: Vorausgegangener Abort – IVF und ICSI Patientinnen (* $p < 0,05$)

Im Schwangerschaftsverlauf bestand bei 6,2% der IVF-Patientinnen (n=9) und 4,1% der ICSI-Patientinnen (n=10) ein erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierter Hypertonus (*Chi-Quadrat* = 0.888; $p = 0.346$). 6,2% der IVF-Patientinnen (n=9) und 4,5% der ICSI-Patientinnen (n=11) entwickelten im Laufe der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes

(*Chi-Quadrat* = 0.552; *p*=0.457). Zu vorzeitigen Wehen kam es bei 37,9% der IVF-Patientinnen (n=55) und bei 33,5% der ICSI-Patientinnen (n=82) (*Chi-Quadrat* = 0.796; *p*=0.372) (siehe Tab.3.2.1.1).

Tab.3.2.1.1: Schwangerschaftskomplikationen – IVF und ICSI Patientinnen

	IVF-Patientinnen		ICSI-Patientinnen	
	n=145	100%	n=245	100%
Schwangerschaftskomplikationen:				
Hypertonus	9	6,2	10	4,1
Gestationsdiabetes	9	6,2	11	4,5
Vorzeitige Wehentätigkeit	55	37,9	82	33,5

3.2.1.2. Geburt nach IVF- und ICSI-Behandlung

Der Gruppe der Patientinnen nach konventioneller IVF-Behandlung wurden 184 Kinder, der Gruppe der Patientinnen nach ICSI-Behandlung wurden 319 Kinder zugeordnet.

40,8% der Kinder der IVF-Gruppe (n=75) und 44,5% der Kinder der ICSI-Gruppe (n=142) wurden nach Mehrlingsschwangerschaft geboren (siehe Abb.3.2.1.3).

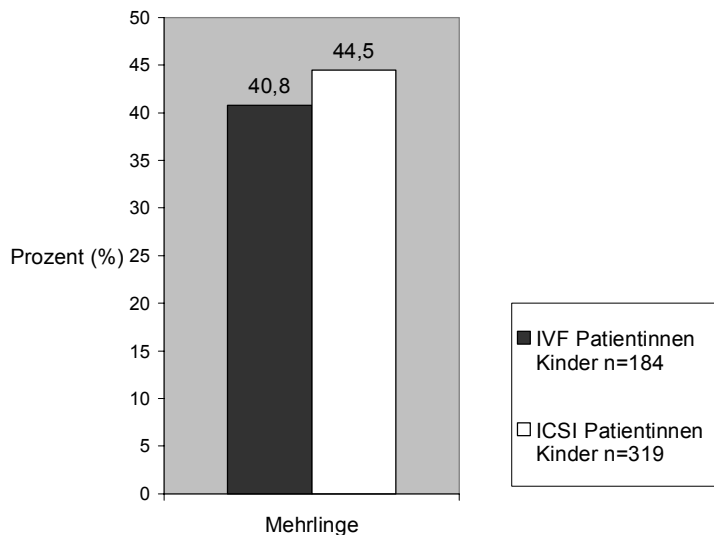


Abb.3.2.1.3: Kinder nach Mehrlingsschwangerschaft - IVF und ICSI Patientinnen

Die Sectiorate lag unter Kindern nach konventioneller IVF-Schwangerschaft bei 48,4% (n=89) und unter Kindern nach ICSI-Schwangerschaft bei 55,2% (n=176) (*Chi-Quadrat* = 2.166; *p*=0.141). Die Häufigkeit der Vakuum- und Forcepsextraktionen betrug bei

Kindern nach IVF-Schwangerschaft 10,3% (n=19) und nach ICSI-Schwangerschaft 4,1% (n=13) (*Chi-Quadrat* = 7.654; *p*=0.006) (siehe Tab.3.2.1.2).

Tab.3.2.1.2: Sectiorate, Vakuum- und Forcepsextraktion – Kinder von IVF und ICSI Patientinnen

	IVF-Patientinnen		ICSI-Patientinnen	
	Kinder N=145	100%	Kinder n=245	100%
Sectio	89	48,4	176	55,2
Vakuum- oder Forcepsextraktion	19	10,3*	13	4,1

* Chi-Quadrat-Test: *p*<0,05

Die Frühgeburtenrate lag unter Kindern nach IVF-Schwangerschaft bei 43,5% (n=80) und unter Kindern nach ICSI-Schwangerschaft bei 42,3% (n=135). Termingerecht geboren mit 37 bis 41 Wochen Tragzeit wurden nach IVF-Schwangerschaft 54,3% (n=100) der Kinder beziehungsweise nach ICSI-Schwangerschaft 54,2% (n=173) der Kinder. 2,2% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft (n=4) und 3,4% der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft (n=11) wurden nach der 41. SSW geboren (*Chi-Quadrat* (2 Freiheitsgrade) = 0.672; *p*=0.714) (siehe Abb.3.2.1.4).

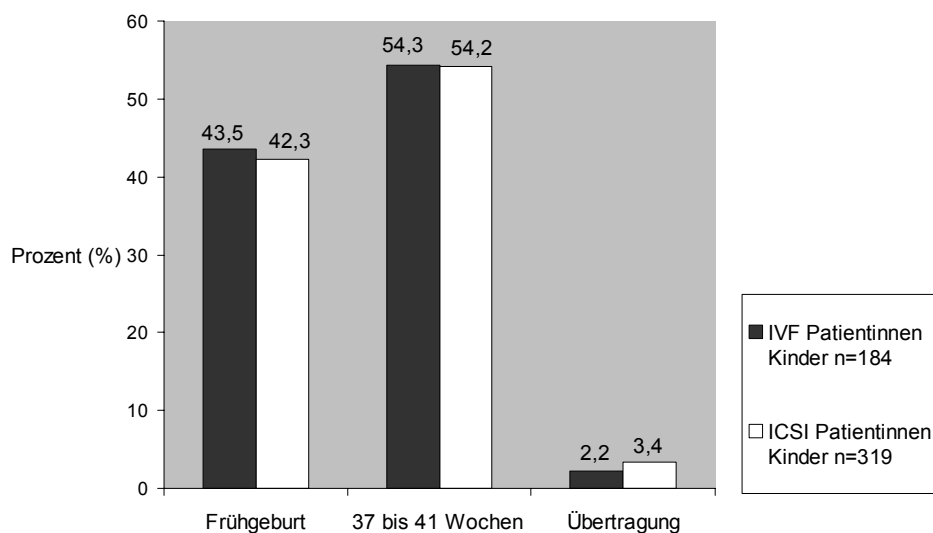


Abb.3.2.1.4: Tragzeit der Kinder von IVF und ICSI Patientinnen

Bezüglich des Geburtsgewichtes der Neugeborenen zeigt sich folgende Verteilung: 9,9% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft (n=18) und 10,7% der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft (n=34) besaßen ein Geburtsgewicht unter 1500g. 29,3% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft (n=53) und 28,9% der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft (n=92) wogen bei Geburt zwischen 1500g und 2499g. Ein Geburtsgewicht zwischen 2500g und 3999g hatten

56,4% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft (n=102) und 57,9% der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft (n=184). 4,4% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft (n=8) und 2,5% der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft (n=8) wogen bei Geburt mehr als 3999g (siehe Abb.3.2.1.5).

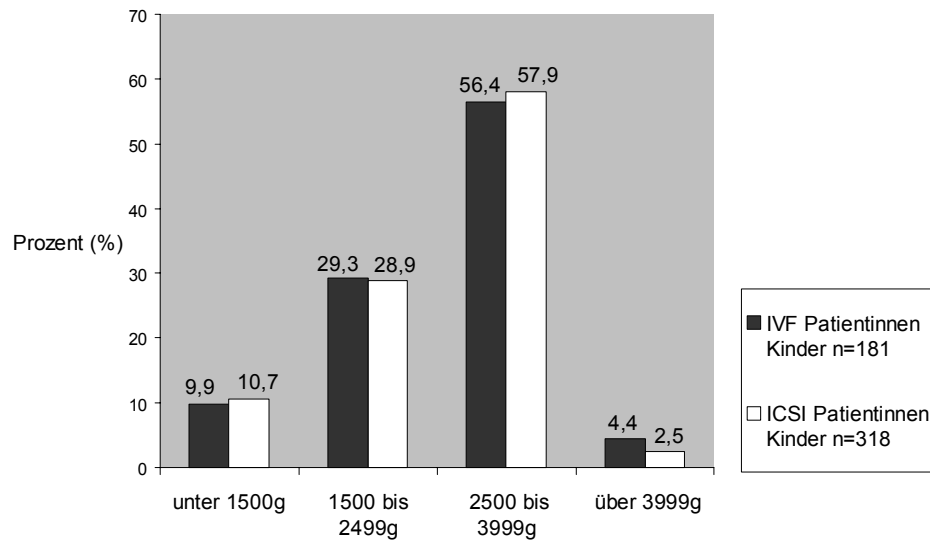


Abb.3.2.1.5: Geburtsgewichte der Kinder von IVF und ICSI Patientinnen

Um das intrauterine Wachstum zu beurteilen, wurde für jedes Neugeborene nach dem Perzentilenschema von Voigt et al. (1996) für Geburtsgewicht und Gestationsalter die zugehörige Perzentile bestimmt. 8,0% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft (n=14) beziehungsweise 9,5% der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft (n=30) waren unter der 3. Perzentile und 18,9% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft (n=33) beziehungsweise 15,9% der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft (n=50) zwischen der 3. und 10. Perzentile zu finden. Zwischen der 10. und 90. Perzentile lagen 67,4% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft (n=118) und 71,1% der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft (n=224). 5,7% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft (n=10) und 3,5% der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft (n=11) befanden sich über der 90. Perzentile (siehe Abb.3.2.1.6).

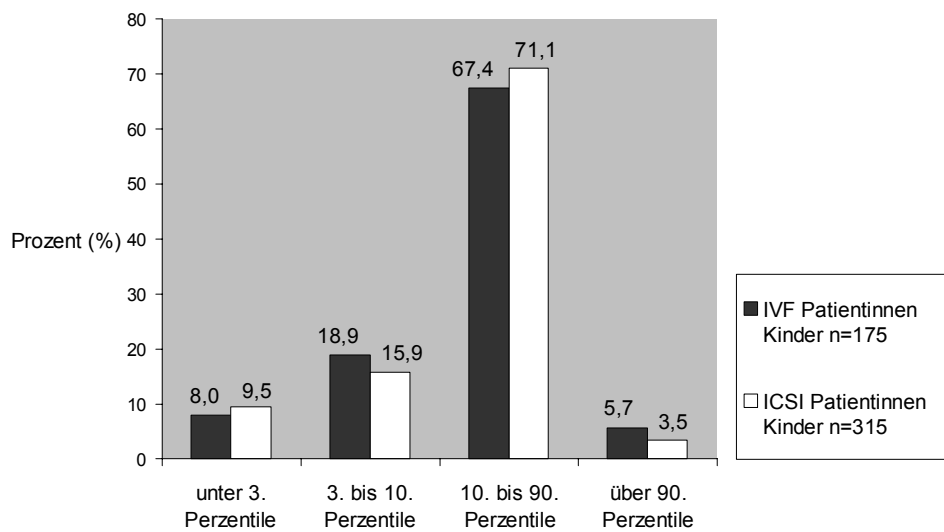


Abb.3.2.1.6: Perzentilen für Gestationsalter und Geburtsgewicht - Kinder von IVF und ICSI Patientinnen

Die perinatale Mortalität betrug in der IVF-Gruppe 4,3% (n=8) und in der ICSI-Gruppe 0,6% (n=2) (*Fisher-Test*; $p=0.006$) (siehe Abb.3.2.1.7).

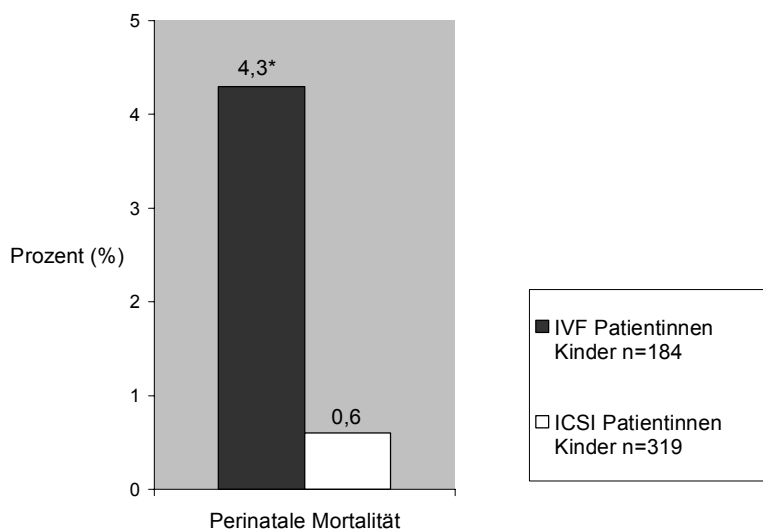


Abb.3.2.1.7: Perinatale Mortalität nach IVF- und ICSI-Schwangerschaft (* $p<0,05$)

Nach IVF-Schwangerschaft wurden 8 Kinder mit einer Tragzeit von höchstens 28 Wochen geboren, 4 davon verstarben perinatal (50%). In der Gruppe der Kinder nach ICSI-Schwangerschaft wurden 12 Kinder mit einer Tragzeit von höchstens 28 Wochen geboren, davon verstarb kein Kind perinatal (0,0%) (*Fisher-Test*; $p=0.014$). Die perinatale Mortalität unter Kindern mit einer Tragzeit von mehr als 28 Wochen betrug nach IVF-Schwangerschaft 2,3% (4/176) und nach ICSI-Schwangerschaft 0,7% (2/307) (*Fisher-Test*; $p=0.197$) (siehe Tab.3.2.1.3).

Tab.3.2.1.3: Perinatale Mortalität nach IVF- und ICSI-Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Tragzeit der Neugeborenen

	Kinder nach IVF-Schwangerschaft		Kinder nach ICSI-Schwangerschaft	
	n	%	n	%
gesamt	184	100	319	100
perinatale Mortalität	8	4,6*	2	0,6
Tragzeit bis 28 Wochen	8	100	12	100
perinatale Mortalität	4	50,0*	0	0,0
Tragzeit über 28 Wochen	176	100	307	100
perinatale Mortalität	4	2,3	2	0,7

* Fisher-Test: $p < 0,05$

In der Gruppe der Schwangerschaften nach konventioneller IVF, in der insgesamt 8 Neugeborene perinatal verstarben, wurden folgende Ursachen gefunden: Bei einer Zwillingschwangerschaft kam es in der 22. Schwangerschaftswoche nach vorzeitigen Wehen zur Spontangeburt. Die Neugeborenen, beide 400g schwer, verstarben aufgrund ihrer Unreife innerhalb der ersten Lebenswoche. Bei einer Einlingsschwangerschaft kam es in der 26. Schwangerschaftswoche zum intrauterinen Fruchttod. Hier bestand eine Plazentainsuffizienz. Bei einer weiteren Einlingsschwangerschaft musste in der 27. Schwangerschaftswoche aufgrund einer stielgedrehten Ovarialzyste eine Operation vorgenommen werden, die den Verlust des Feten zur Folge hatte. Bei einer weiteren Zwillingschwangerschaft, in deren Verlauf die Patientin eine Gestose und eine Erhöhung der Leberenzyme entwickelte, kam es in der 30. Schwangerschaftswoche zum intrauterinen Fruchttod eines Feten. Der zweite Fetus wurde in der 33. Schwangerschaftswoche mit einem Herzfehler per Sectio geboren. Nach vorzeitigen Wehen wurde eine weitere Zwillingschwangerschaft per Sectio in der 32. Schwangerschaftswoche beendet. Eines der beiden Neugeborenen verstarb in der ersten Lebenswoche aufgrund einer nekrotisierenden Enterokolitis. Eine Drillingsschwangerschaft, deren Verlauf durch Hypertonie, Ödeme und vorzeitige Wehen belastet war, wurde in der 30. Schwangerschaftswoche per Sectio beendet. 2 der 3 Neugeborenen verstarben innerhalb der ersten Lebenswoche, ebenfalls aufgrund einer nekrotisierenden Enterokolitis.

In der Gruppe der Schwangerschaften nach ICSI verstarben 2 Neugeborene perinatal. Bei einer Zwillingschwangerschaft kam es in der 28. Schwangerschaftswoche zum intrauterinen Fruchttod eines Feten. Der Grund hierfür ist nicht bekannt. Der zweite Fetus wurde in der 40. Schwangerschaftswoche gesund geboren. Eine weitere Zwillingschwangerschaft wurde in

der 29. Schwangerschaftswoche nach vorzeitigen Wehen per Sectio beendet. Eines der beiden Neugeborenen verstarb innerhalb der ersten Lebenswoche an einer Sepsis.

Betrachtet man nur die Kinder, die nach Einlingsschwangerschaft nach IVF- oder nach ICSI-Behandlung geboren wurden, finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Einlingen nach IVF- beziehungsweise nach ICSI-Behandlung (siehe Tabelle 3.2.1.4).

Tab.3.2.1.4: Einlinge nach IVF- und ICSI-Behandlung

	IVF-Patientinnen		ICSI-Patientinnen	
	Einlinge n=109	100%	Einlinge n=177	100%
Sectio	36	33,0	62	35,0
Tragzeit:				
Frühgeburt	25	22,9	35	19,8
37 bis 41 Wochen	80	73,4	133	75,1
Übertragung	4	3,7	9	5,1
Geburtsgewicht:				
unter 1500g	5	4,7	6	3,4
1500 bis 2499g	12	11,2	21	11,9
2500 bis 3999g	82	76,6	142	80,2
über 3999g	8	7,5	8	4,5
Perzentilen:				
unter der 3. Perzentile	5	4,7	8	4,5
unter der 10. Perzentile	16	15,0	32	18,2
Perinatale Mortalität	2	1,8	0	0,0

Beim Vergleich der Mehrlinge nach IVF- oder nach ICSI-Behandlung findet sich, wie schon beim Vergleich aller Kinder nach IVF- oder nach ICSI-Behandlung, wiederum eine signifikant höhere perinatale Mortalität nach IVF-Schwangerschaft (IVF: 8,0% versus ICSI: 1,4%; *Fisher-Test*; $p=0.022$). Bezüglich der restlichen untersuchten Variablen finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mehrlingen nach IVF- beziehungsweise nach ICSI-Schwangerschaft (siehe Tab.3.2.1.5).

Tab.3.2.1.5: Mehrlinge nach IVF- und ICSI-Behandlung

	IVF-Patientinnen		ICSI-Patientinnen	
	Mehrlinge		Mehrlinge	
	n=75	100%	n=142	100%
Sectio	53	70,7	114	80,3
Tragzeit:				
Frühgeburt	55	73,3	100	70,4
37 bis 41 Wochen	20	26,7	40	28,2
Übertragung	0	0,0	2	1,4
Geburtsgewicht:				
unter 1500g	13	17,6	28	19,9
1500 bis 2499g	41	55,4	71	50,4
2500 bis 3999g	20	27,0	42	29,8
über 3999g	0	0,0	0	0,0
Perzentilen:				
unter der 3. Perzentile	9	13,2	22	15,8
unter der 10. Perzentile	31	45,6	48	34,5
Perinatale Mortalität	6	8,0*	2	1,4

* Fisher Test: $p < 0,05$

3.2.2. PCO-Syndrom

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom) ist endokrinologisch durch eine chronisch erhöhte ovarielle Produktion und folglich erhöhter Serumkonzentration der Androgene charakterisiert. Meist ist auch das LH beziehungsweise der LH/FSH-Quotient erhöht. Sonographisch lässt sich eine periphere polyzystische Veränderung der Ovarien mit zusätzlicher Stromahyperplasie und verdickter Kapselstruktur nachweisen. Frauen mit PCO-Syndrom sind häufig adipös und zeigen Androgenisierungserscheinungen wie Hirsutismus und Akne. Mit zunehmender Veränderung der Ovarien treten instabile und anovulatorische Zyklen auf, die zu Dys- oder Amenorrhoe führen. Das PCO-Syndrom tritt, vor allem bei adipösen Patientinnen, häufig in Kombination mit einer Insulinresistenz und resultierender Hyperinsulinämie auf (Gips, 1993).

Im Rahmen der Indikationsabklärung wurde aus der Gruppe der 406 Patientinnen der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin Gießen bei 83 Patientinnen (20,4%) die Diagnose PCO-Syndrom gestellt. Bei 323 Patientinnen wurde die IVF/ICSI-Behandlung ausschließlich aufgrund anderer Indikationen durchgeführt. Um den Einfluss eines PCO-Syndroms auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt zu untersuchen, wurden Schwangerschaften von Patientinnen mit und ohne PCO-Syndrom miteinander verglichen.

3.2.2.1. Schwangerschaftsverlauf bei Patientinnen mit PCO-Syndrom

68,7% der PCO-Patientinnen (n=57) und 74,3% der Patientinnen ohne PCO (n=240) waren zum Zeitpunkt der Entbindung weniger als 35 Jahre alt. Zwischen 35 und 39 Jahren alt waren 28,9% der PCO-Patientinnen (n=24) und 23,8% der Patientinnen ohne PCO (n=77). Älter als 39 waren 2,4% der PCO-Patientinnen (n=2) beziehungsweise 1,9% der Patientinnen ohne PCO (n=6) (*Chi-Quadrat* (2 Freiheitsgrade) = 1.072; $p=0.585$) (siehe Abb.3.2.2.1).

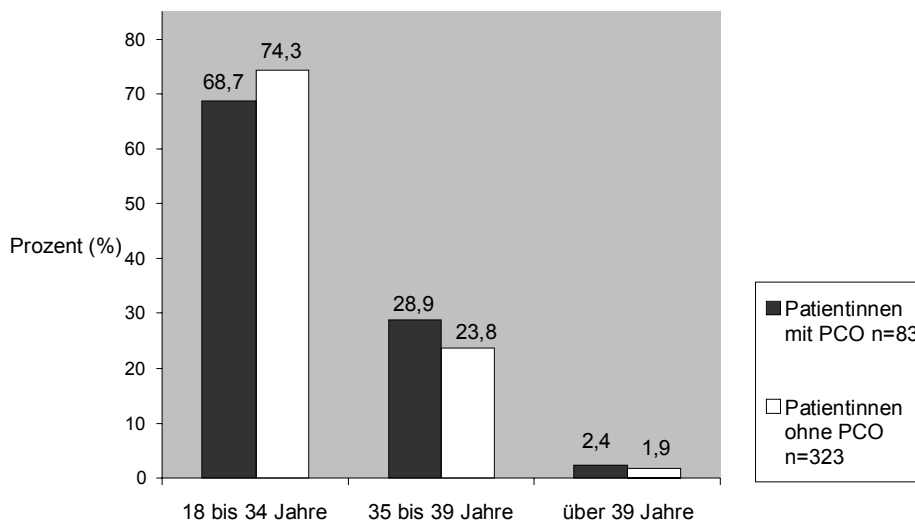


Abb.3.2.2.1: Alter der Mütter – Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom

Übergewicht wird nach den Richtlinien der WHO als Body-Mass-Index (BMI) ≥ 25 kg/m² definiert. Zu Beginn der Schwangerschaft waren 38,6% der PCO-Patientinnen (n=32) und 25,2% der Patientinnen ohne PCO (n=79) übergewichtig (*Chi-Quadrat* = 5.848; *p*=0.016) (siehe Abb.3.2.2.2).

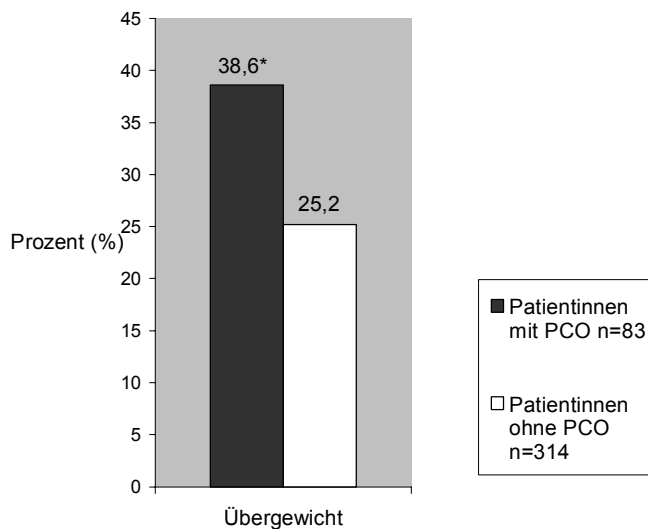


Abb.3.2.2.2: Übergewicht – Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom (p*<0,05)**

31,3% der PCO-Patientinnen (n=26) entwickelten zu Beginn der Schwangerschaft ein ovarielles Überstimulationssyndrom und wurden aus diesem Grund vorübergehend stationär betreut. Bei Patientinnen ohne PCO-Syndrom kam es bei 15,2% der Frauen (n=49) aufgrund einer Überstimulation zum stationären Aufenthalt (*Chi-Quadrat* = 11.443; *p*=0.001) (siehe Abb.3.2.2.3).

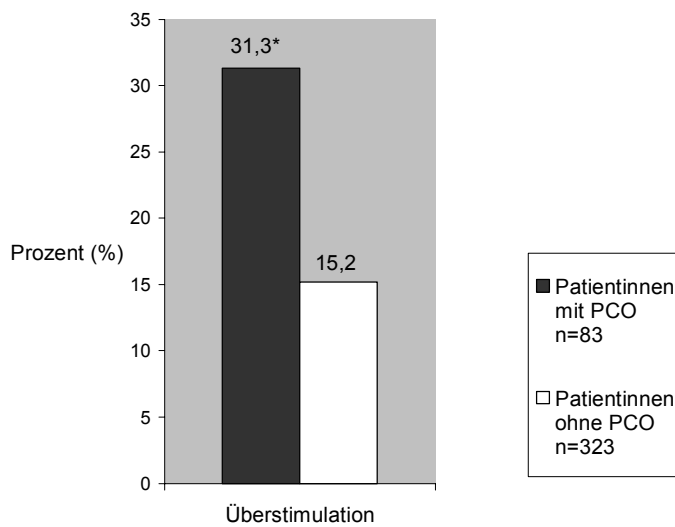


Abb.3.2.2.3: Überstimulation mit stationärer Betreuung – Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom (*p<0,05)

Ein Hypertonus trat bei 9,6% der PCO-Patientinnen (n=8) und bei 4,3% der Patientinnen ohne PCO (n=14) erstmals in der Schwangerschaft auf (*Fisher-Test*; p=0.097) (siehe Abb.3.2.2.4).

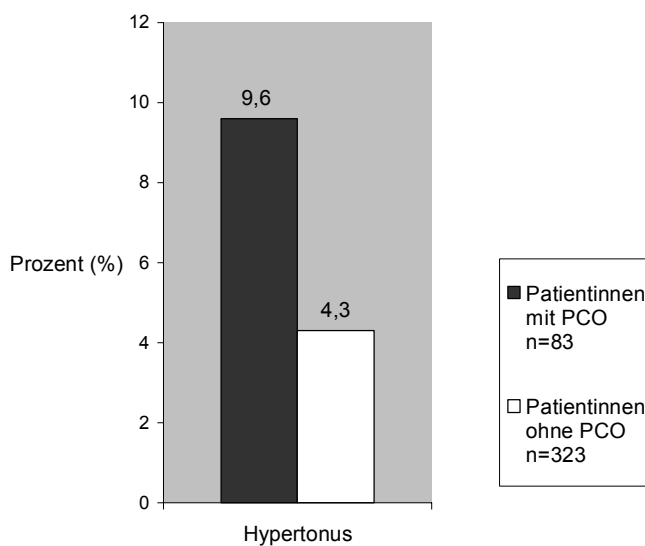


Abb.3.2.2.4: Hypertonus – Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom

Bei 9,6% der PCO-Patientinnen (n=8) beziehungsweise 3,7% der Patientinnen ohne PCO (n=12) entwickelte sich im Laufe der Schwangerschaft ein Gestationsdiabetes (*Fisher-Test*; p=0,042) (siehe Abb.3.2.2.5).

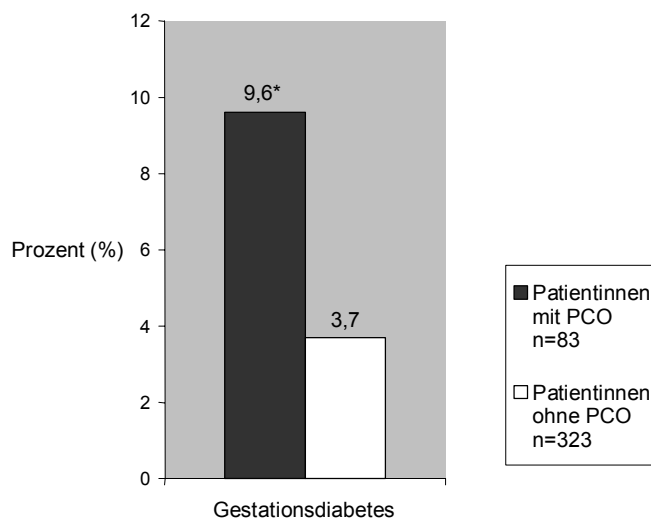


Abb.3.2.2.5: Gestationsdiabetes – Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom (*p<0,05)

Zu vorzeitigen Wehen kam es bei 39,8% der PCO-Patientinnen (n=33) und 33,1% der Patientinnen ohne PCO (n=107) (*Chi-Quadrat* = 1.286; *p*=0.257) (siehe Tab.3.2.2.1).

Tab.3.2.2.1: Vorzeitige Wehentätigkeit bei Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom

	Patientinnen mit PCO		Patientinnen ohne PCO	
	N=83	100%	n=323	100%
vorzeitige Wehen	33	39,8	107	33,1

3.2.2.2. Geburt bei Patientinnen mit PCO-Syndrom

In der Gruppe der PCO-Patientinnen wurden 111 Kinder, in der Gruppe mit Patientinnen ohne PCO-Syndrom 410 Kinder erfasst. 47,7% der Kinder der PCO-Gruppe (n=53) und 41,0% Kinder der Gruppe ohne PCO (n=168) wurden nach Mehrlingsschwangerschaft geboren (*Chi-Quadrat* = 1.640; *p*=0.200). Die Sectiorate lag in der PCO-Gruppe bei 61,3% (n=68) und in der Gruppe ohne PCO bei 51,2% (n=210) (*Chi-Quadrat* = 3.539; *p*=0.060) (siehe Tab.3.2.2.2).

Tab.3.2.2.2: Mehrlings- und Sectiorate der Kinder von Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom

	Patientinnen mit PCO		Patientinnen ohne PCO	
	Kinder N=111	100%	Kinder n=410	100%
Mehrlinge	53	47,7	168	41,0
Sectio	68	61,3	210	51,2

Hinsichtlich des Gestationsalters der Kinder ergibt sich folgende Verteilung: 45,0% der Kinder der PCO-Gruppe (n=50) und 41,0% der Kinder der Gruppe ohne PCO (n=168) wurden vor der 37. SSW geboren. Der Anteil der Kinder mit einer Tragzeit von 37 bis 41 Wochen betrug in der PCO-Gruppe 52,3% (n=58) und in der Gruppe ohne PCO 55,6% (n=228). 2,7% der Kinder der PCO-Gruppe (n=3) und 3,4% der Kinder der Gruppe ohne PCO (n=14) wurden nach der 41. SSW geboren (*Chi-Quadrat* (2 Freiheitsgrade) = 0.661; $p=0.719$) (siehe Abb.3.2.2.6).

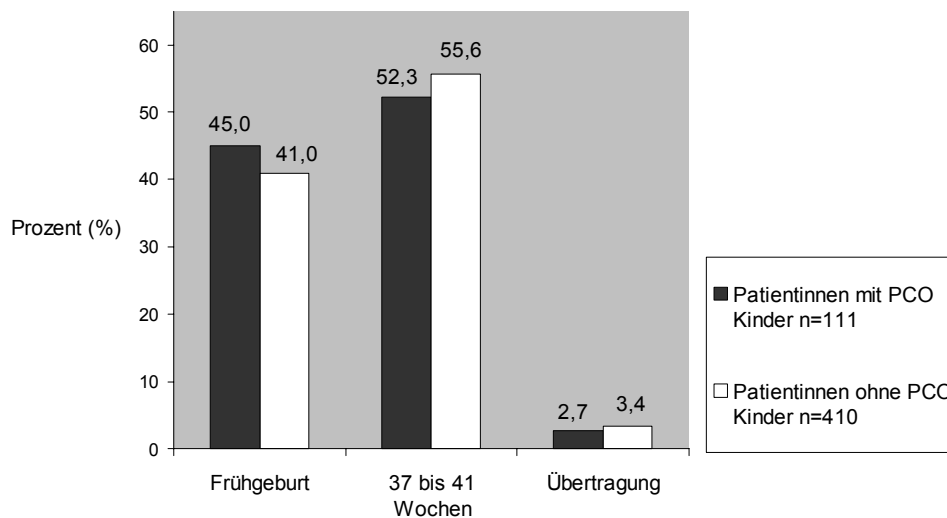


Abb.3.2.2.6: Tragzeit der Kinder von Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom

Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g waren in der PCO-Gruppe mit 16,2% (n=18) und in der Vergleichsgruppe mit 8,6% (n=35) vertreten (*Chi-Quadrat* = 5.466; $p=0.019$). Der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500g und 2499g betrug in der PCO-Gruppe 30,6% (n=34) und in der Gruppe ohne PCO 28,1% (n=114). Ein Geburtsgewicht zwischen 2500g und 3999g besaßen 50,5% der Kinder der PCO-Gruppe (n=56) und 59,4% der Kinder der Gruppe ohne PCO (n=241). 2,7% der Kinder der PCO-

Gruppe (n=3) und 3,9% der Kinder der Gruppe ohne PCO (n=16) wogen über 3999g (siehe Abb.3.2.2.7).

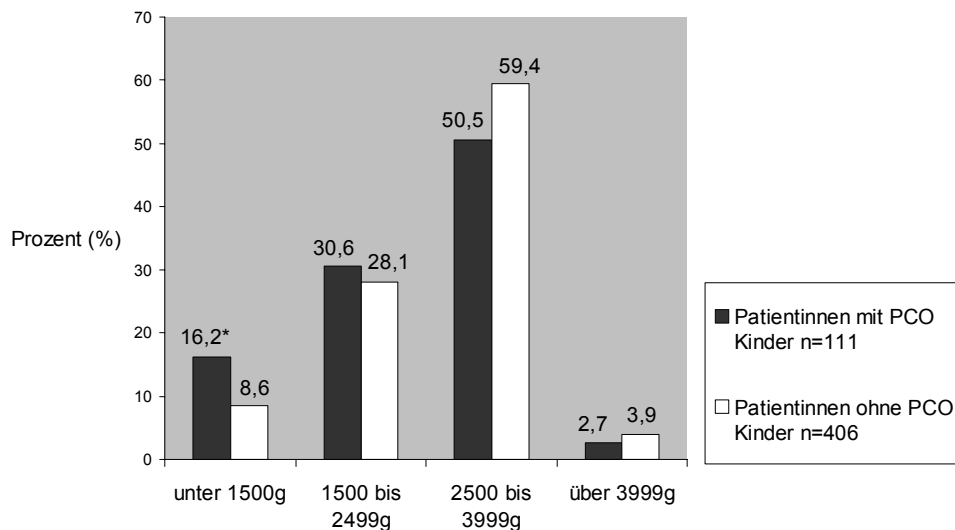


Abb.3.2.2.7: Geburtsgewicht der Kinder von Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom (*p<0,05)

Hinsichtlich des intrauterinen Wachstums waren in dem Perzentilenschema für Geburtsgewicht und Gestationsalter 27,8% der Kinder der PCO-Gruppe (n=30) und 25,0% der Kinder der Gruppe ohne PCO (n=100) unterhalb der 10. Perzentile zu finden. Der Anteil der Kinder, die sich zwischen der 10. bis 90. Perzentile befanden, betrug in der PCO-Gruppe 69,4% (n=75) und in der Gruppe ohne PCO 70,0% (n=280). Über der 90. Perzentile lagen 2,8% der Kinder der PCO-Gruppe (n=3) und 5,0% der Kinder der Gruppe ohne PCO (n=20) (siehe Abb.3.2.2.8).

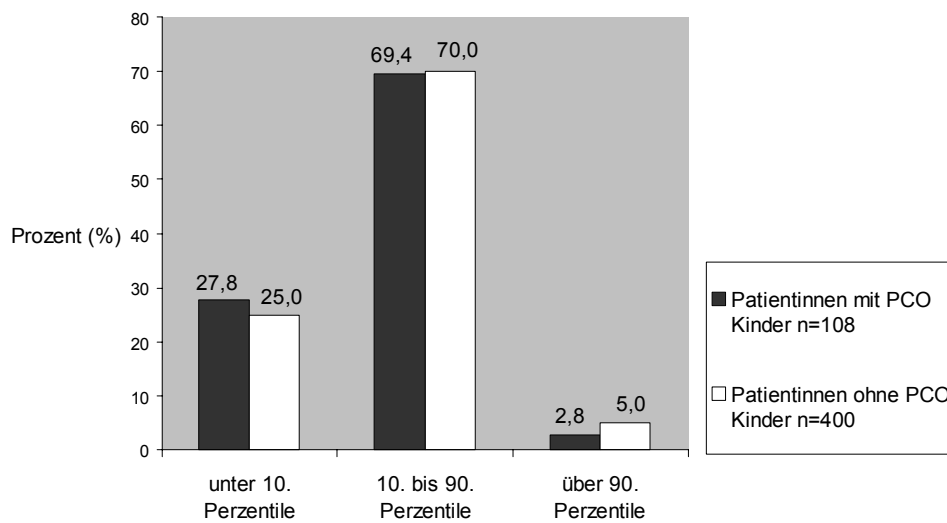


Abb.3.2.2.8: Perzentilen für Gestationsalter und Geburtsgewicht - Kinder von Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom

Die perinatale Mortalität lag in der PCO-Gruppe bei 2,7% (n=3) und in der Gruppe ohne PCO bei 2,0% (n=8) (siehe Tab.3.2.2.3).

Tab.3.2.2.3: Perinatale Mortalität – Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom

	Patientinnen mit PCO		Patientinnen ohne PCO	
	Kinder N=111	100%	Kinder n=410	100%
perinatale Mortalität	3	2,7	8	2,0

Betrachtet man nur die Einlinge der IVF/ICSI-Patientinnen, finden sich bezüglich der untersuchten Variablen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Einlingen von Patientinnen mit beziehungsweise ohne PCO-Syndrom (siehe Tab.3.2.2.4).

Tab.3.2.2.4: Einlinge - Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom

	Patientinnen mit PCO-Syndrom		Patientinnen ohne PCO-Syndrom	
	Einlinge		Einlinge	
	n=58	100%	n=240	100%
Sectio	25	43,1	82	33,9
Tragzeit:				
Frühgeburt	11	19,0	50	20,7
37 bis 41 Wochen	44	75,9	180	74,4
Übertragung	3	5,2	12	5,0
Geburtsgewicht:				
unter 1500g	4	6,9	8	3,3
1500 bis 2499g	7	12,1	27	11,3
2500 bis 3999g	44	75,9	189	78,8
über 3999g	3	5,2	16	6,7
Perzentilen:				
unter der 3. Perzentile	3	5,3	10	4,2
unter der 10. Perzentile	9	15,8	41	17,1
Perinatale Mortalität	1	1,7	2	0,8

Auch beim Vergleich der Mehrlinge finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mehrlingen von Patientinnen mit beziehungsweise ohne PCO-Syndrom (siehe Tab.3.2.2.5).

Tab.3.2.2.5: Mehrlinge – Patientinnen mit/ohne PCO-Syndrom

	Patientinnen mit PCO-Syndrom		Patientinnen ohne PCO-Syndrom	
	Mehrlinge		Mehrlinge	
	n=53	100%	n=168	100%
Sectio	43	81,1	128	76,2
Tragzeit:				
Frühgeburt	39	73,6	118	70,2
37 bis 41 Wochen	14	26,4	48	28,6
Übertragung	0	0,0	2	1,2
Geburtsgewicht:				
unter 1500g	14	26,4	27	16,3
1500 bis 2499g	27	50,9	87	52,4
2500 bis 3999g	12	22,6	52	31,3
über 3999g	0	0,0	0	0,0
Perzentilen:				
unter der 3. Perzentile	8	15,7	23	14,4
unter der 10. Perzentile	21	41,2	59	36,9
Perinatale Mortalität	2	3,8	6	3,6

3.2.3. Schwangerschaft und Geburt bei Patientinnen mit Übergewicht

Um zu prüfen, ob das Vorhandensein von Übergewicht Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf nimmt, wurden Schwangerschaften der Patientinnen mit und ohne Übergewicht verglichen. Nach den Richtlinien der WHO wurde Übergewicht mit Hilfe des Body-Mass-Index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ definiert. Unter den Patientinnen der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin fanden sich 111 Patientinnen mit Übergewicht und 286 Patientinnen ohne Übergewicht, jeweils zum Zeitpunkt vor Beginn der Schwangerschaft. Bei 9 Patientinnen konnte aufgrund fehlender Angaben zu Körpergewicht und Körpergröße der BMI nicht bestimmt werden. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 3.2.3 dargestellt.

72,1% der Patientinnen mit Übergewicht und 72,7% der Patientinnen ohne Übergewicht waren 18 bis 34 Jahre alt. 35 Jahre oder älter waren 27,9% der Patientinnen mit Übergewicht und 27,3% der Patientinnen ohne Übergewicht. Im Schwangerschaftsverlauf lag die Häufigkeit für einen erstmals diagnostizierten Hypertonus unter Patientinnen mit Übergewicht bei 9,9% und unter Patientinnen ohne Übergewicht bei 3,8% (*Chi-Quadrat* = 5.617; $p=0.018$). Gestationsdiabetes trat bei 4,5% der Patientinnen mit Übergewicht beziehungsweise bei 5,2% der Patientinnen ohne Übergewicht auf. Vorzeitige Wehen entwickelten 18,9% der Patientinnen mit Übergewicht und 40,9% der Patientinnen ohne Übergewicht. (*Chi-Quadrat* = 17.051; $p<0.001$).

Die Gruppe der Patientinnen mit Übergewicht gebar 140 Kinder, die Gruppe der Patientinnen ohne Übergewicht 369 Kinder. 40,0% der Kinder der Gruppe mit Übergewicht und 43,4% der Kinder der Vergleichsgruppe wurden nach Mehrlingsschwangerschaft geboren. Die Sectiorate lag in der Gruppe mit Übergewicht bei 52,1% und in der Vergleichsgruppe bei 55,0%. In der Gruppe mit Übergewicht waren 30,7% der Kinder Frühgeburten. Die Frühgeburtenrate der Gruppe ohne Übergewicht betrug dagegen 46,6% (*Chi-Quadrat* = 10.514; $p=0.001$). Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500g waren in der Gruppe mit Übergewicht mit 33,1% und in der Vergleichsgruppe mit 41,5% vertreten (*Chi-Quadrat* = 3.008; $p=0.083$). Der Anteil der Kinder, die bei der Geburt mehr als 3999g wogen, lag in der Gruppe mit Übergewicht bei 7,2% gegenüber einem Anteil von 1,9% in der Vergleichsgruppe (*Fisher-Test*; $p=0.010$). 24,6% der Kinder der Gruppe mit Übergewicht und 26,0% der Kinder der Vergleichsgruppe waren unter der 10. Perzentile zu finden. Über der 90. Perzentile lagen 7,2% der Kinder der Gruppe mit Übergewicht und 3,1% der Kinder der Gruppe ohne Übergewicht (*Chi-*

$Quadrat = 4.279$; $p=0.039$). Die perinatale Mortalität betrug in der Gruppe mit Übergewicht 0,7% und in der Gruppe ohne Übergewicht 2,7% (*Fisher-Test*; $p=0.304$).

Tab. 3.2.3.1: Alter, Schwangerschaftsverlauf und Geburt – Patientinnen mit/ohne Übergewicht

	Patientinnen mit Übergewicht n = 111 100%		Patientinnen ohne Übergewicht n = 286 100%	
Alter:				
bis 34 Jahre	80	72,1	208	72,7
über 34 Jahre	31	27,9	78	27,3
Schwangerschaftsverlauf:				
Hypertonus	11	9,9*	11	3,8
Gestationsdiabetes	5	4,5	15	5,2
Vorzeitige Wehen	21	18,9	117	40,9*
	Kinder n = 140 100%		Kinder n = 369 100%	
Mehrlinge	56	40,0	160	43,4
Sectio	73	52,1	203	55,0
Tragzeit:				
Frühgeburt	43	30,7	172	46,6*
37 bis 41 Wochen	93	66,4	185	50,1
Übertragung	4	2,9	12	3,3
Geburtsgewicht:	(n = 139)		(n = 366)	
unter 2500g	46	33,1	152	41,5
2500 bis 3999g	83	59,7	207	56,6
über 3999g	10	7,2**	7	1,9
Perzentilen:	(n = 138)		(n = 358)	
unter der 10. Perzentile	34	24,6	93	26,0
unter der 3. Perzentile	12	8,7	32	8,9
über der 90. Perzentile	10	7,2*	11	3,1
Perinatale Mortalität	1	0,7	10	2,7

* Chi-Quadrat-Test: $p < 0,05$

** Fisher-Test: $p < 0,05$

Die Analyse der Einlinge von Patientinnen mit beziehungsweise ohne Übergewicht zeigt eine signifikant niedrigere Frühgeburtenrate in der Gruppe mit übergewichtigen Patientinnen (Übergewicht: 10,7% versus kein Übergewicht: 24,9%, *Chi-Quadrat* = 7.294; $p=0.007$) und eine signifikant erhöhte Rate an Einlingen mit einem Geburtsgewicht über 3999g (Übergewicht: 12,0% versus kein Übergewicht: 3,4%, *Fisher-Test*; $p=0.01$). Des weiteren

finden sich in der Gruppe mit Übergewicht signifikant mehr Einlinge die in der Wachstumskurve über der 90. Perzentile lagen (Übergewicht: 12,0% versus kein Übergewicht: 4,8%, *Chi-Quadrat* = 4.806; *p*=0.028) (siehe Tab.3.2.3.2).

Tab.3.2.3.2: Einlinge – Patientinnen mit/ohne Übergewicht

	Patientinnen mit Übergewicht		Patientinnen ohne Übergewicht	
	Einlinge		Einlinge	
	n=84	100%	n=209	100%
Sectio	33	39,3	73	34,9
Tragzeit:				
Frühgeburt	9	10,7*	52	24,9
37 bis 41 Wochen	71	84,5	147	70,3
Übertragung	4	4,8	10	4,8
Geburtsgewicht:	(n = 83)		(n = 208)	
unter 2500g	9	10,8	37	17,8
2500 bis 3999g	64	77,1	164	78,8
über 3999g	10	12,0**	7	3,4
Perzentilen:	(n = 83)		(n = 207)	
unter der 10. Perzentile	14	16,9	35	16,9
über der 90. Perzentile	10	12,0*	10	4,8
Perinatale Mortalität	1	1,2	2	1,0

* *Chi-Quadrat-Test: p*<0,05

** *Fisher-Test: p*<0,05

Beim Vergleich der Mehrlinge zeigt sich wiederum eine signifikant erniedrigte Frühgeburtenrate in der Gruppe der Patientinnen mit Übergewicht (Übergewicht: 60,7% versus kein Übergewicht: 75,2%, *Chi-Quadrat* = 4.246; *p*=0.039). Die weiteren Resultate sind ohne signifikante Differenz zwischen den Gruppen. Auch die perinatale Mortalität unterscheidet sich nicht signifikant voneinander (Übergewicht: 0,0% versus kein Übergewicht: 5,0%, *Fisher-Test: p*=0.116) (siehe Tab.3.2.3.3).

Tab.3.2.3.3: Mehrlinge – Patientinnen mit/ohne Übergewicht

	Patientinnen mit Übergewicht		Patientinnen ohne Übergewicht	
	Mehrlinge		Mehrlinge	
	n=56	100%	n=161	100%
Sectio	40	71,4	131	81,4
Tragzeit:				
Frühgeburt	34	60,7*	121	75,2
37 bis 41 Wochen	22	39,3	38	23,6
Übertragung	0	0,0	2	1,2
Geburtsgewicht:	(n = 56)		(n = 159)	
unter 2500g	37	66,1	116	73,0
2500 bis 3999g	19	33,9	43	27,0
Perzentilen:	(n = 55)		(n = 152)	
unter der 10. Perzentile	20	36,4	58	38,2
über der 90. Perzentile	0	0,0	1	0,7
Perinatale Mortalität	0	0,0	8	5,0

* Chi-Quadrat-Test: $p < 0,05$

3.2.4. Schwangerschaft und Geburt bei Patientinnen mit ovariellen Überstimulationssyndrom

Nach erfolgreicher IVF/ICSI-Behandlung kann es in einigen Fällen im frühen Verlauf der Schwangerschaft zum ovariellen Überstimulationssyndrom kommen. Dieses Krankheitsbild ist iatrogenen Genese, geht mit polyzystischer Vergrößerung der Ovarien einher und kann zu Aszitesbildung und Hydrothorax führen. In schweren Fällen kann eine Hämokonzentration mit Elektrolytverschiebungen und mit der Gefahr einer intravasalen Gerinnung die Folge sein. In dem ausgewerteten Kollektiv der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin in Gießen mit 406 Schwangerschaften entwickelte sich bei 75 Patientinnen (18,5%) zu Beginn der Schwangerschaft ein ovariell Überstimulationssyndrom, das eine stationäre Behandlung nötig machte. 331 Patientinnen waren davon nicht betroffen oder entwickelten eine leichte Überstimulation, die nicht stationär behandelt werden musste. Um zu prüfen, ob ein ovariell Überstimulationssyndrom Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nimmt, wurden Schwangerschaften der Patientinnen mit Überstimulation und konsekutiver stationärer Behandlung mit Schwangerschaften der Patientinnen ohne oder mit leichter Überstimulation verglichen. Die Ergebnisse werden in den Tabellen 3.2.4.1 und 3.2.4.2 dargestellt.

85,3% der Patientinnen mit Überstimulation und 70,4% der Patientinnen ohne Überstimulation waren zum Zeitpunkt der Entbindung maximal 34 Jahre alt. 14,7% der Patientinnen mit Überstimulation und 29,6% der Patientinnen ohne Überstimulation waren hingegen älter als 34 Jahre (*Chi-Quadrat* = 6.950; *p*=0.008). Übergewichtig waren vor der Schwangerschaft 23,3% der Patientinnen mit Überstimulation und 29,0% der Patientinnen ohne Überstimulation (*Chi-Quadrat* = 0.969; *p*=0.325). Unter Patientinnen mit Überstimulation lag der Anteil der Frauen mit PCO-Syndrom bei 34,7%. Im Vergleich dazu war bei 17,2% der Patientinnen ohne Überstimulation die Diagnose PCO-Syndrom gestellt worden (*Chi-Quadrat* = 11.443; *p*=0.001). Bei 5,3% der Patientinnen mit Überstimulation und 5,4% der Patientinnen ohne Überstimulation bestand ein erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierter Hypertonus. 8,0% der Patientinnen mit Überstimulation und 4,2% der Patientinnen ohne Überstimulation entwickelten einen Gestationsdiabetes (*Fisher-Test*; *p*=0.231). Zu vorzeitigen Wehen kam es bei 41,3% der Patientinnen mit Überstimulation und 32,9% der Patientinnen ohne Überstimulation (*Chi-Quadrat* = 1.911; *p*=0.167).

Tab.3.2.4.1: Alter, PCO-Syndrom, Schwangerschaftsverlauf und Geburt bei Patientinnen mit und ohne Überstimulation

	Überstimulation		keine Überstimulation	
	Patientinnen		Patientinnen	
	n=75	100%	n=331	100%
Alter				
18 bis 34 Jahre	64	85,3*	233	70,4
über 34 Jahre	11	14,7	98	29,6
Übergewicht	17	23,3	94	29,0
PCO-Syndrom	26	34,7*	57	17,2
Schwangerschaftsverlauf:				
Hypertonus	4	5,3	18	5,4
Gestationsdiabetes	6	8,0	14	4,2
Vorzeitige Wehentätigkeit	31	41,3	109	32,9
	Kinder		Kinder	
	n=106	100%	n=415	100%
Mehrlinge	60	56,6*	161	38,8
Sectio	62	58,5	216	52,0
Tragzeit:				
Frühgeburt	57	53,8*	161	38,8
37 bis 41 Wochen	45	42,5	241	58,1*
Übetragung	4	3,8	13	3,1
Geburtsgewicht:	(n = 105)		(n = 412)	
unter 1500g	25	23,8*	28	6,8
1500 bis 2500g	26	24,8	122	29,6
2500 bis 3999g	50	47,6	247	60,0*
über 3999g	4	3,8	15	3,6
Perzentilen:	(n = 100)		(n = 408)	
unter der 3. Perzentile	5	5,0	39	9,6
unter der 10. Perzentile	22	22,0	108	26,5
Perinatale Mortalität	4	3,8	7	1,7

* Chi-Quadrat-Test: $p < 0,05$

In der Gruppe der Patientinnen mit Überstimulation wurden 106 Kinder, in der Gruppe der Patientinnen ohne Überstimulation 415 Kinder geboren. 56,6% der Kinder der Gruppe mit Überstimulation und 38,8% der Kinder der Vergleichsgruppe wurden nach Mehrlingsschwangerschaft geboren ($Chi\text{-}Quadrat = 10.963; p=0.001$). 58,5% der Kinder der Gruppe mit Überstimulation und 52,0% der Kinder der Gruppe ohne Überstimulation wurden durch Sectio entbunden. In der Gruppe mit Überstimulation betrug die Frühgeburtenrate

53,8%. In der Gruppe ohne Überstimulation lag der Anteil der Frühgeburten dagegen bei 38,8% (*Chi-Quadrat* = 7.784; $p=0.005$). 42,5% der Kinder der Gruppe mit Überstimulation und 58,1% der Kinder der Gruppe ohne Überstimulation besaßen eine Tragzeit von 37 bis 41 Wochen. 3,8% der Kinder der Gruppe mit Überstimulation und 3,1% der Kinder der Gruppe ohne Überstimulation wurden nach der 41. SSW geboren. Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g waren in der Gruppe mit Überstimulation mit 23,8% und in der Vergleichsgruppe mit 6,8% vertreten (*Chi-Quadrat* = 26.325; $p<0.001$). 24,8% der Kinder der Gruppe mit Überstimulation und 29,6% der Kinder der Gruppe ohne Überstimulation besaßen ein Geburtsgewicht zwischen 1500g und 2499g. 2500g bis 3999g wogen 47,6% der Kinder der Gruppe mit Überstimulation und 60,0% der Kinder der Gruppe ohne Überstimulation. Ein Geburtsgewicht von mehr als 3999g wiesen 3,8% der Kinder der Gruppe mit Überstimulation und 3,6% der Kinder der Gruppe ohne Überstimulation auf. Im Perzentilenschema für Geburtsgewicht und Gestationsalter waren 5,0% der Kinder der Gruppe mit Überstimulation und 9,6% der Kinder der Gruppe ohne Überstimulation unter der 3. Perzentile zu finden (*Chi-Quadrat* = 2.110; $p=0.146$). Der Anteil der Kinder unter der 10. Perzentile lag in der Gruppe mit Überstimulation bei 22,0% und in der Vergleichsgruppe bei 26,5% (*Chi-Quadrat* = 0.843; $p=0.359$). In der Gruppe der Patientinnen mit Überstimulation verstarben 3,8% der Kinder, in der Vergleichsgruppe 1,7% der Kinder perinatal (*Fisher-Test*; $p=0.246$).

Die Analyse der Einlinge zeigt eine Sectionrate von 43,5% in der Gruppe mit Patientinnen mit Überstimulation und von 34,3% in der Gruppe mit Patientinnen ohne Überstimulation (*Chi-Quadrat* = 1.445; $p=0.229$). Die Frühgeburtenrate lag unter Einlingen von Patientinnen mit Überstimulation bei 19,6% und in der Vergleichsgruppe bei 20,5%. 4,4% der Einlinge aus der Gruppe mit Überstimulation beziehungsweise 4,0% der Einlinge aus der Gruppe ohne Überstimulation besaßen ein Geburtsgewicht unter 1500g. In der Wachstumskurve befanden sich 0,0% der Einlinge der Patientinnen mit Überstimulation und 5,2% der Einlinge der Patientinnen ohne Überstimulation unter der 3. Perzentile (*Fisher-Test*; $p=0.229$) und 13,3% der Einlinge der Gruppe mit Überstimulation beziehungsweise 17,5% der Einlinge der Vergleichsgruppe unter der 10. Perzentile (*Chi-Quadrat* = 0.464; $p=0.496$). Auch die perinatale Mortalität unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Überstimulation: 2,2% versus keine Überstimulation: 0,8%, *Fisher-Test*; $p=0.394$) (siehe Tab.3.2.4.2).

Tab.3.2.4.2: Einlinge - Patientinnen mit und ohne Überstimulation

	Patientinnen mit Überstimulation		Patientinnen ohne Überstimulation	
	Einlinge		Einlinge	
	n=46	100%	n=246	100%
Sectio	20	43,5	87	34,3
Tragzeit:				
Frühgeburt	9	19,6	52	20,5
37 bis 41 Wochen	35	76,1	189	74,4
Übertragung	2	4,3	13	5,1
Geburtsgewicht:	(n = 45)		(n = 253)	
unter 1500g	2	4,4	10	4,0
1500 bis 2499g	4	8,9	30	11,9
2500 bis 3999g	198	77,8	198	78,3
über 3999g	15	8,9	15	5,9
Perzentilen:	(n = 45)		(n = 252)	
unter der 3. Perzentile	0	0,0	13	5,2
unter der 10. Perzentile	6	13,3	44	17,5
Perinatale Mortalität	1	2,2	2	0,8

* Chi-Quadrat-Test: $p < 0,05$

Der Vergleich von Mehrlingen von Patientinnen mit beziehungsweise ohne Überstimulation zeigt signifikante Unterschiede bei der Tragzeit der Mehrlinge bezüglich der Kinder, die eine Tragzeit von 37 bis 41 Wochen besaßen (Überstimulation: 16,7% versus keine Überstimulation: 32,3%, *Chi-Quadrat* = 5.292; $p=0.021$), die Frühgeburtenrate unterscheidet sich hingegen nicht signifikant voneinander (Überstimulation: 80,0% versus keine Überstimulation: 67,7%, *Chi-Quadrat* = 3.213; $p=0.073$). Des Weiteren finden sich in der Gruppe mit Überstimulation signifikant mehr Mehrlinge mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (Überstimulation: 38,3% versus keine Überstimulation: 11,3%, *Chi-Quadrat* = 20.889; $p < 0.001$) und signifikant weniger Mehrlinge mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500 und 2499g (Überstimulation: 36,7% versus keine Überstimulation: 57,9%, *Chi-Quadrat* = 7.841; $p=0.005$). Die restlichen Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tab.3.2.4.3).

Tab.3.2.4.3: Mehrlinge - Patientinnen mit und ohne Überstimulation

	Patientinnen mit Überstimulation		Patientinnen ohne Überstimulation	
	Mehrlinge		Mehrlinge	
	n=60	100%	n=161	100%
Sectio	42	70,0	129	80,1
Tragzeit:				
Frühgeburt	48	80,0	109	67,7
37 bis 41 Wochen	10	16,7*	52	32,3
Übertragung	2	3,3	0	0,0
Geburtsgewicht:	(n = 60)		(n = 159)	
unter 1500g	23	38,3*	18	11,3
1500 bis 2499g	22	36,7*	92	57,9
2500 bis 3999g	15	25,0	49	30,8
über 3999g	0	0,0	0	0,0
Perzentilen:	(n = 55)		(n = 156)	
unter der 3. Perzentile	5	9,1	26	16,7
unter der 10. Perzentile	16	29,1	64	41,0
Perinatale Mortalität	3	5,0	5	3,1

* Chi-Quadrat-Test: $p < 0,05$

3.2.5. Schwangerschaft und Geburt in Abhängigkeit der Qualität der zur Insemination verwendeten Spermatozoen

Im Rahmen der IVF/ICSI-Behandlung in Gießen wurde von den Partnern der behandelten Patientinnen zur Beurteilung der Spermatozoenqualität Spermioogramme aus den zur Insemination verwendeten Spermaproben erstellt.

Um zu untersuchen, ob die Spermatozoenqualität Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nimmt, wurden die Ergebnisse der nativen Spermioogramme aus den Patientendaten der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin begutachtet. Die Schwangerschaften der Gießener IVF/ICSI-Patientinnen wurden in Abhängigkeit von der Konzentration, der Morphologie und der Motilität der verwendeten Spermatozoen analysiert.

3.2.5.1. Konzentration der Spermatozoen

Bei einem gesunden fertilen Mann beträgt der Normalwert der Spermatozoenkonzentration mindestens 20 Millionen/ml Ejakulat. Liegt die Spermatozoenkonzentration unter 20 Millionen/ml, spricht man von einer Oligozoospermie. Die Kryptozoospermie wird nach den Richtlinien der WHO als eine Spermatozoenkonzentration unter 1 Millionen/ml Ejakulat definiert.

Unter den Patientinnen der Gießener IVF/ICSI-Gruppe fanden sich 91 Patientinnen, deren Partner im nativen Spermioogramm der zur Insemination verwendeten Spermaprobe eine Kryptozoospermie aufwies. Bei 271 Patientinnen lag die Spermatozoenkonzentration bei über 1 Millionen/ml. Zu 32 Patientinnen, die mit konventioneller IVF behandelt wurden, fehlten die Ergebnisse des nativen Spermioogramms. 12 Patientinnen waren mittels MESA beziehungsweise TESE behandelt worden und wurden, da diese Spermatozoen nicht durch Ejakulation gewonnen werden, nicht gewertet.

Um den Einfluss einer niedrigen Spermatozoenkonzentration zu untersuchen, wurden Schwangerschaften der Patientinnen mit und ohne Kryptozoospermie der verwendeten Spermatozoen miteinander verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2.5.1 dargestellt:

**Tab. 3.2.5.1: Inseminationsart, Schwangerschaftsverlauf und Geburt – Kryptozoospermie
(Spermatozoenkonzentration <1Millionen/ml)**

	Kryptozoospermie		Keine Kryptozoospermie	
	Patientinnen n =91	100%	Patientinnen n =271	100%
Alter:				
18 bis 34 Jahre	66	72,5	194	71,6
über 34 Jahre	25	27,5	77	28,4
Inseminationsart:				
ICSI	91	100,0	154	56,8
Konventionelle IVF	0	0,0	117	43,2
Schwangerschaftsverlauf:				
Überstimulation	23	25,3*	41	15,1
Hypertonus	5	5,5	13	4,8
Gestationsdiabetes	2	2,2	17	6,3
Vorzeitige Wehen	29	31,9	95	35,1
	Kinder n = 121	100%	Kinder n = 348	100%
Mehrlinge	60	49,6	147	42,2
Sectio	70	57,9	175	50,3
Tragzeit:				
Frühgeburt	50	41,3	152	43,7
37 bis 41 Wochen	66	54,5	187	53,7
Übertragung	5	4,1	9	2,6
Geburtsgewicht: (n = 121) (n = 344)				
unter 2500g	47	38,8	136	39,5
2500 bis 3999g	70	57,9	198	57,6
über 3999g	4	3,3	10	2,9
Perzentilen: (n = 119) (n = 337)				
unter der 3. Perzentile	7	5,9	33	9,8
unter der 10. Perzentile	31	26,1	86	25,5
Perinatale Mortalität	1	0,8	8	2,3

* Chi-Quadrat-Test: p<0,05

Alle Patientinnen der Gruppe mit Kryptozoospermie waren mittels ICSI behandelt worden. Patientinnen der Vergleichsgruppe waren zu 56,8% mit ICSI und zu 43,2% mit konventioneller IVF behandelt worden. In der Gruppe mit Kryptozoospermie waren 72,5% der Patientinnen und in der Vergleichsgruppe 71,6% der Patientinnen maximal 34 Jahre alt.

Zu einer Überstimulation mit konsekutiver stationärer Behandlung kam es bei 25,3% der Patientinnen der Gruppe mit Kryptozoospermie und bei 15,1% der Patientinnen der Vergleichsgruppe (*Chi-Quadrat* = 4.818; $p=0.028$). Bei 5,5% der Patientinnen der Gruppe mit Kryptozoospermie und bei 4,8% der Patientinnen der Vergleichsgruppe bestand erstmals in der Schwangerschaft ein Hypertonus. Gestationsdiabetes entwickelten 2,2% der Patientinnen der Gruppe mit Kryptozoospermie und 6,3% der Patientinnen der Vergleichsgruppe (*Fisher-Test*; $p=0.177$). Vorzeitige Wehen traten bei 31,9% der Patientinnen der Gruppe mit Kryptozoospermie und 35,1% der Patientinnen der Vergleichsgruppe auf.

In der Gruppe mit Kryptozoospermie wurden 49,6% der Kinder nach Mehrlingsschwangerschaft, in der Gruppe ohne Kryptozoospermie 42,2% der Kinder nach Mehrlingsschwangerschaft geboren. Die Sectiorate lag in der Gruppe mit Kryptozoospermie bei 57,9% und in der Vergleichsgruppe bei 50,3%. Frühgeburten waren in der Gruppe mit Kryptozoospermie mit 41,3% und in der Vergleichsgruppe mit 43,7% vertreten. 38,8% der Kinder der Gruppe mit Kryptozoospermie und 39,5% der Kinder der Vergleichsgruppe wogen bei Geburt weniger als 2500g. Unter der 10. Perzentile lagen 26,1% der Kinder der Gruppe mit Kryptozoospermie und 25,5% der Kinder der Vergleichsgruppe. Die perinatale Mortalität betrug in der Gruppe mit Kryptozoospermie 0,8% und in der Vergleichsgruppe 2,3% (*Fisher-Test*; $p=0.458$).

Die Analyse der Einlinge der Gruppen mit beziehungsweise ohne Kryptozoospermie zeigt eine Sectiorate von 42,6% in der Gruppe mit Kryptozoospermie und von 29,9% in der Gruppe ohne Kryptozoospermie (*Chi-Quadrat* = 3.462; $p=0.063$). Auch die restlichen Ergebnisse der Einlinge weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (siehe Tab.3.2.5.2).

Beim Vergleich der Mehrlinge findet sich in der Gruppe mit Kryptozoospermie eine niedrigere Frühgeburtenrate als in der Gruppe ohne Kryptozoospermie (Kryptozoospermie: 63,3% versus keine Kryptozoospermie 76,9%, *Chi-Quadrat* = 3.957; $p=0.047$). Die übrigen untersuchten Variablen der Mehrlinge zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tab.3.2.5.3).

Tab. 3.2.5.2: Einlinge – Kryptozoospermie (Spermatozoenkonzentration <1Millionen/ml)

	Kryptozoospermie		Keine Kryptozoospermie	
	Einlinge		Einlinge	
	n=61	100%	n=201	100%
Sectio	26	42,6	60	29,9
Tragzeit:				
Frühgeburt	12	19,7	39	19,4
37 bis 41 Wochen	44	72,1	155	77,1
Übertragung	5	8,2	7	3,5
Geburtsgewicht:	(n = 61)		(n = 199)	
unter 2500g	5	8,2	33	16,6
2500 bis 3999g	52	85,2	156	78,4
über 3999g	4	6,6	10	5,0
Perzentilen:	(n = 61)		(n = 198)	
unter der 3. Perzentile	1	1,6	9	4,5
unter der 10. Perzentile	10	16,4	34	17,2
Perinatale Mortalität	0	0,0	2	1,0

Tab. 3.2.5.3: Mehrlinge – Kryptozoospermie (Spermatozoenkonzentration <1Millionen/ml)

	Kryptozoospermie		Keine Kryptozoospermie	
	Mehrlinge		Mehrlinge	
	n=60	100%	n=147	100%
Sectio	44	73,3	115	78,2
Tragzeit:				
Frühgeburt	38	63,3*	113	76,9
37 bis 41 Wochen	22	36,7	32	21,8
Übertragung	0	0,0	2	1,4
Geburtsgewicht:	(n = 60)		(n = 145)	
unter 2500g	42	70,0	103	71,0
2500 bis 3999g	18	30,0	42	29,0
über 3999g	0	0,0	0	0,0
Perzentilen:	(n = 58)		(n = 139)	
unter der 3. Perzentile	6	10,3	24	17,3
unter der 10. Perzentile	21	36,2	52	37,4
Perinatale Mortalität	1	1,7	6	4,1

* Chi-Quadrat-Test: p<0,05

3.2.5.2. Morphologie der Spermatozoen

Nach den Richtlinien der WHO spricht man von einer Teratozoospermie, wenn in einem Ejakulat der Anteil an abnormalen Spermatozoen über 70% liegt.

Neben der Spermatozoenkonzentration wurde bei den Partnern der mit IVF/ICSI behandelten Patientinnen auch die Morphologie der zur Insemination verwendeten Spermatozoen anhand eines nativen Spermioграмms untersucht. Um zu prüfen, ob ein hoher Anteil an abnormalen Spermatozoen einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt der Kinder nimmt, wurden Schwangerschaften von Patientinnen, deren Partner sich durch eine „gute“ Morphologie auszeichneten, mit Schwangerschaften von Patientinnen, deren Partner eine „schlechtere“ Morphologie aufwies, verglichen. Es wurde eine Gruppe, in der im nativen Spermioграмm mindestens 10% der Spermatozoen eine normale Morphologie besaßen (Gruppe A) und eine zweite Gruppe, in der weniger als 10% der Spermatozoen eine normale Morphologie aufwies (Gruppe B), gebildet. In der Gießener IVF/ICSI-Gruppe der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin fanden sich 237 Patientinnen, die zur Gruppe A mit guter Spermienmorphologie der Patienten, und 34 Patientinnen, die zur Gruppe B mit schlechter Spermienmorphologie der Patienten zugeordnet werden konnten. Im Falle einer Kryptozoospermie, die bei 91 Partnern von Patientinnen, die mittels ICSI behandelt wurden, vorhanden war, konnte über die Qualität der Morphologie keine Aussage getroffen werden. Bei 32 Patientinnen (konventionelle IVF) fehlten die Angaben zur Morphologie der verwendeten Spermatozoen und bei 12 Patientinnen (6 MESA- und 6 TESE-Patientinnen) war kein natives Spermioграмm vorhanden.

33 der 34 Patientinnen der Gruppe B (97,1%) mit einer normalen Spermienmorphologie $< 10\%$ waren mittels ICSI behandelt worden. In der Gruppe A mit einer normalen Spermienmorphologie $\geq 10\%$ waren etwa gleich viele Patientinnen mittels konventioneller IVF (48,9%, n=116) beziehungsweise mittels ICSI (51,1%, n=121) behandelt worden. Schwangerschaften der Gruppe A und der Gruppe B wurden miteinander verglichen.

3.2.5.2.1. Schwangerschaftsverlauf bei normaler Spermienmorphologie $< 10\%$

70,6% der Patientinnen der Gruppe B mit normaler Spermienmorphologie $< 10\%$ der Partner (n=24) und 71,7% der Patientinnen der Gruppe A mit normaler Spermienmorphologie $\geq 10\%$ (n=170) waren zwischen 18 und 34 Jahre alt. Zwischen 35 und 39 Jahren alt waren 29,4% der Patientinnen der Gruppe B (n=10) und 24,9% der Patientinnen der Gruppe A (n=59). Älter als

39 Jahre war keine Patientin der Gruppe B und waren 3,4% der Patientinnen der Gruppe A (n=8) (siehe Abb.3.2.5.1).

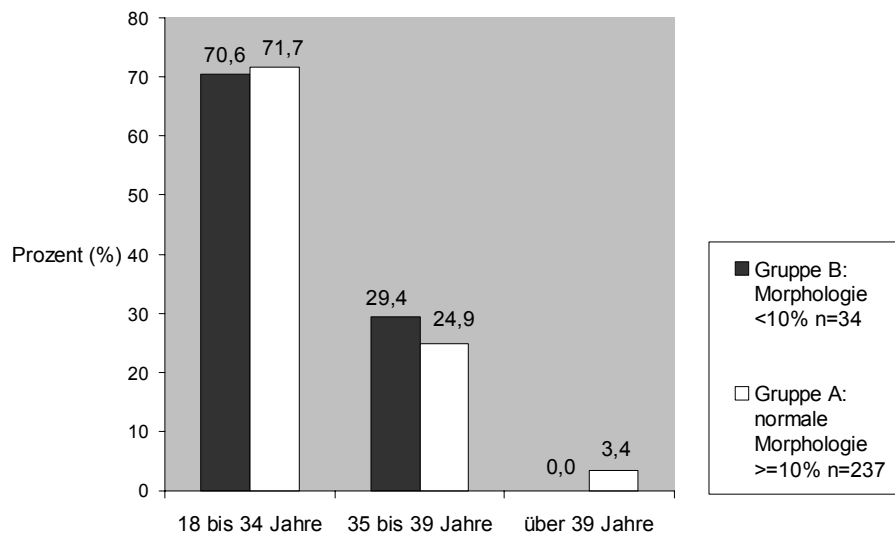


Abb.3.2.5.1: Alter der Mütter – Morphologie der Spermatozoen

In der Gruppe B bestand bei 8,8% der Patientinnen (n=3) ein erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierter Hypertonus. In der Gruppe A war dies bei 4,2% der Patientinnen (n=10) der Fall (*Fisher-Test*; $p=0.214$) (siehe Abb.3.2.5.2).

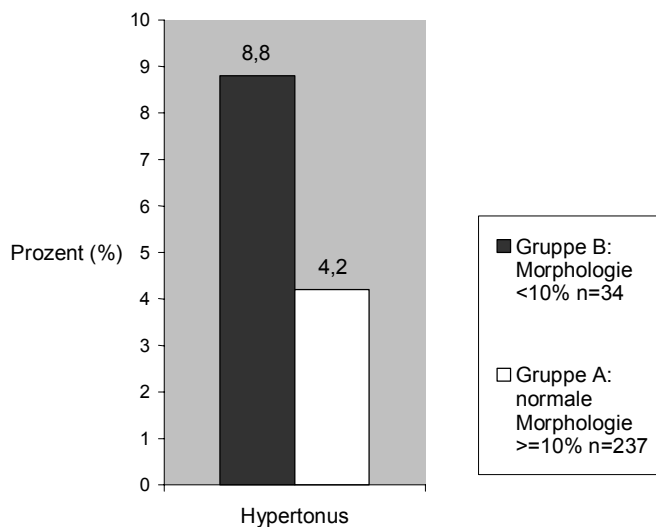


Abb.3.2.5.2: Hypertonus – Morphologie der Spermatozoen

Gestationsdiabetes entwickelten 11,8% der Patientinnen der Gruppe B mit normaler Spermienmorphologie < 10% der Partner (n=4) und 5,5% der Patientinnen der Gruppe A mit normaler Spermienmorphologie \geq 10% (n=13) (*Fisher-Test*; $p=0.244$) (siehe Abb.3.2.5.3).

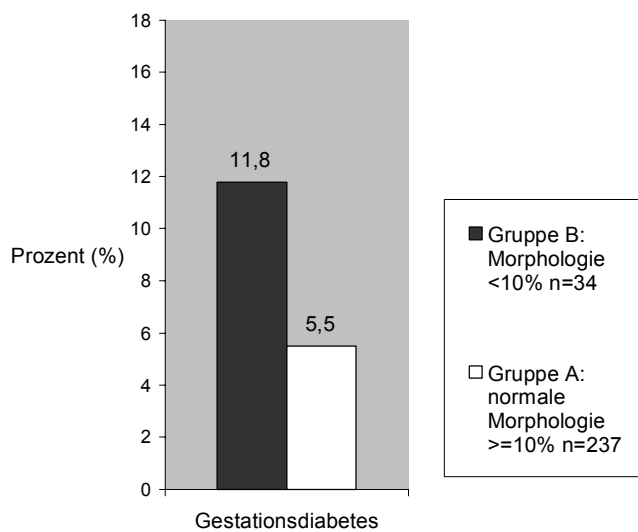


Abb.3.2.5.3: Gestationsdiabetes – Morphologie der Spermatozoen

Zu vorzeitigen Wehen kam es bei 29,4% der Patientinnen der Gruppe B (n=10) und 35,9% der Patientinnen der Gruppe A (n=85) (*Chi-Quadrat* = 0.544; *p*=0.461) (siehe Abb.3.2.5.4).

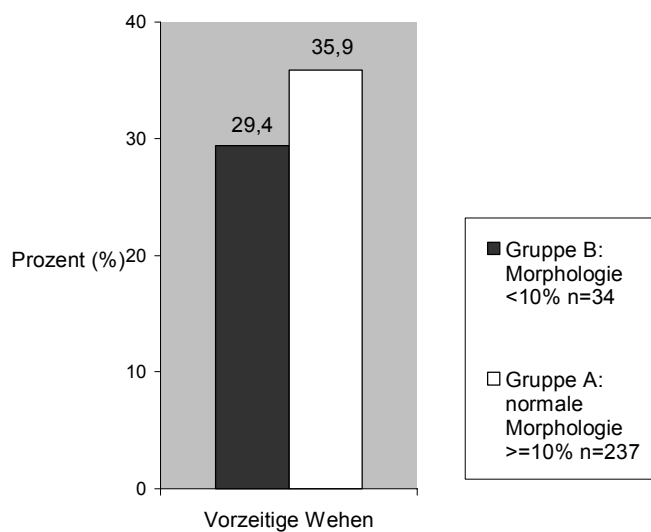


Abb.3.2.5.4: Vorzeitige Wehentätigkeit – Morphologie der Spermatozoen

3.2.5.2.2. Geburt bei normaler Spermienmorphologie < 10%

In der Gruppe B mit normaler Spermienmorphologie < 10% wurden 40 Kinder, in der Gruppe A mit normaler Spermienmorphologie ≥ 10% 308 Kinder erfasst. 30,0% der Kinder der

Gruppe B (n=12) und 43,8% der Kinder der Gruppe A (n=135) wurden nach Mehrlingsschwangerschaft geboren ($Chi\text{-}Quadrat = 2.776; p=0.096$) (siehe Abb.3.2.5.5).

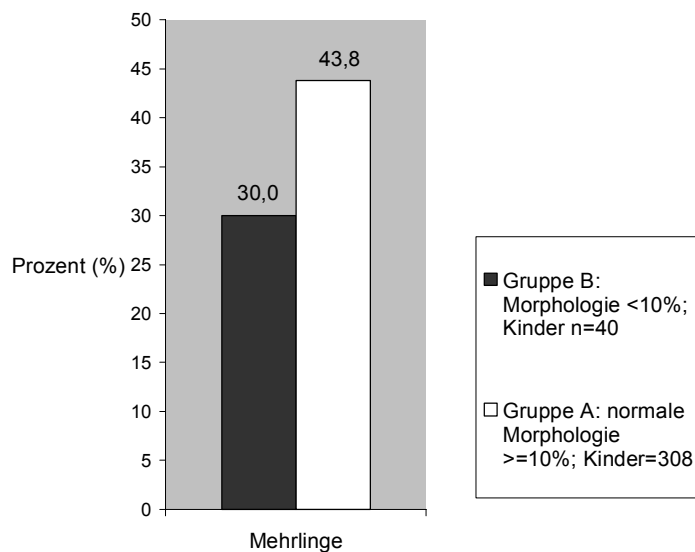


Abb.3.2.5.5: Kinder nach Mehrlingsschwangerschaft – Morphologie der Spermatozoen

Die Sectorrate lag in der Gruppe B mit normaler Spermienmorphologie < 10% bei 42,5% (n=17) und in der Gruppe A mit normaler Spermienmorphologie \geq 10% bei 51,3% (n=158) ($Chi\text{-}Quadrat = 1.096; p=0.295$) (siehe Abb.3.2.5.6).

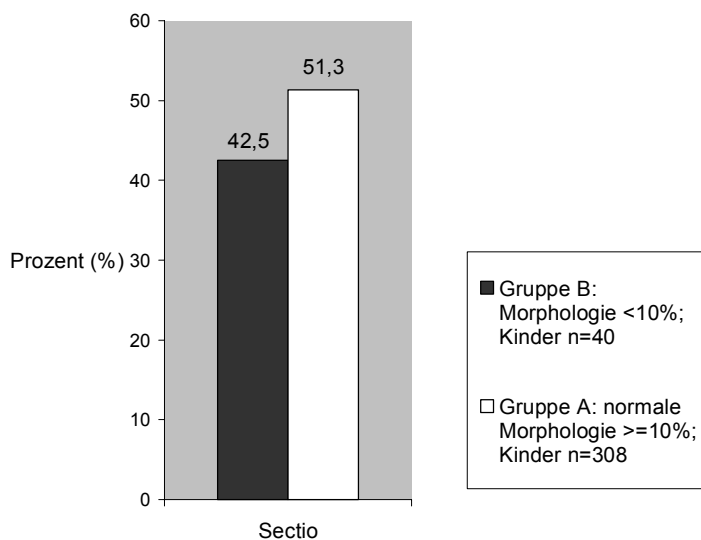


Abb.3.2.5.6: Sectorate – Morphologie der Spermatozoen

Der Anteil der Frühgeburten lag in der Gruppe B bei 17,5% (n=7). Die Frühgeburtenrate der Gruppe A betrug dagegen 47,1% (n=145) ($Chi\text{-}Quadrat = 12.590; p<0.001$). 72,5% der Kinder der Gruppe B (n=29) und 51,3% der Kinder der Gruppe A (n=158) wurden mit einer Tragzeit von 37 bis 41 Wochen geboren. Nach der 41. SSW geboren wurden 10,0% der

Kinder der Gruppe B (n=4) und 1,6% der Kinder der Gruppe A (n=5) (*Fisher-Test; p=0.012*) (siehe Abb.3.2.5.7).

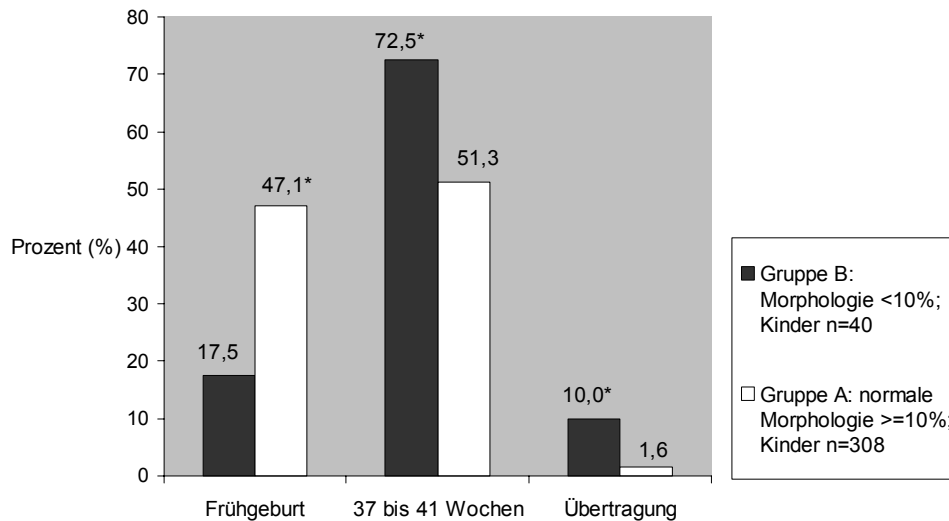


Abb.3.2.5.7: Tragzeit – Morphologie der Spermatozoen (*p<0,05)

Unter den Kindern der Gruppe B war kein Kind bei Geburt leichter als 1500g, in der Gruppe A waren 10,8% der Kinder (n=33) bei Geburt leichter als 1500g (*Fisher-Test; p=0.022*). 30,8% der Kinder der Gruppe B (n=12) und 29,8% der Kinder der Gruppe A (n=91) wogen zwischen 1500g und 2499g. Ein Geburtsgewicht zwischen 2500g und 3999g wiesen 66,7% der Kinder der Gruppe B (n=26) und 56,4% der Kinder der Gruppe A (n=172) auf. Über 3999g Geburtsgewicht hatten 2,6% der Kinder der Gruppe B (n=1) und 3,0% der Kinder der Gruppe A (n=9) (siehe Abb.3.2.5.8).

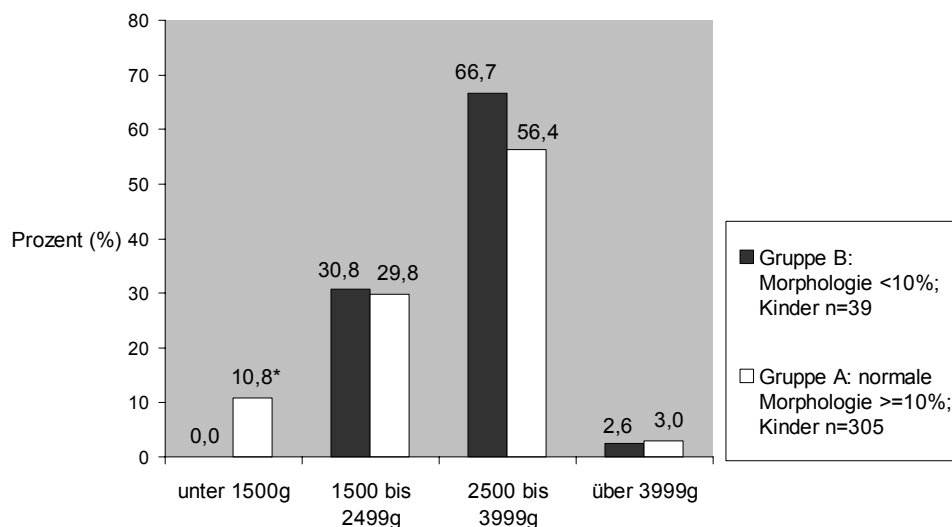


Abb.3.2.5.8: Geburtsgewicht – Morphologie der Spermatozoen (*p<0,05)

Im Perzentilenschema für Geburtsgewicht und Tragzeit befanden sich 25,6% der Kinder der Gruppe B (n=10) unter der 3. Perzentile. In der Gruppe A waren dagegen 7,7% der Kinder (n=23) unter der 3. Perzentile zu finden (*Fisher-Test*; $p=0.002$). Zwischen der 3. und 10. Perzentile lagen 12,8% der Kinder der Gruppe B (n=5) und 16,1% der Kinder der Gruppe A (n=48). Insgesamt lag der Anteil der Kinder unter der 10. Perzentile in der Gruppe B bei 38,5% (n=15) und in der Gruppe A bei 23,8% (n=71) (*Chi-Quadrat* = 3.887; $p=0.049$). Zwischen der 10. und 90. Perzentile befanden sich 59,0% der Kinder der Gruppe B (n=23) und 72,5% der Kinder der Gruppe A (n=216). 2,6% der Kinder der Gruppe B (n=1) und 3,7% der Kinder der Gruppe A (n=11) lagen über der 90. Perzentile (siehe Abb.3.2.5.9).

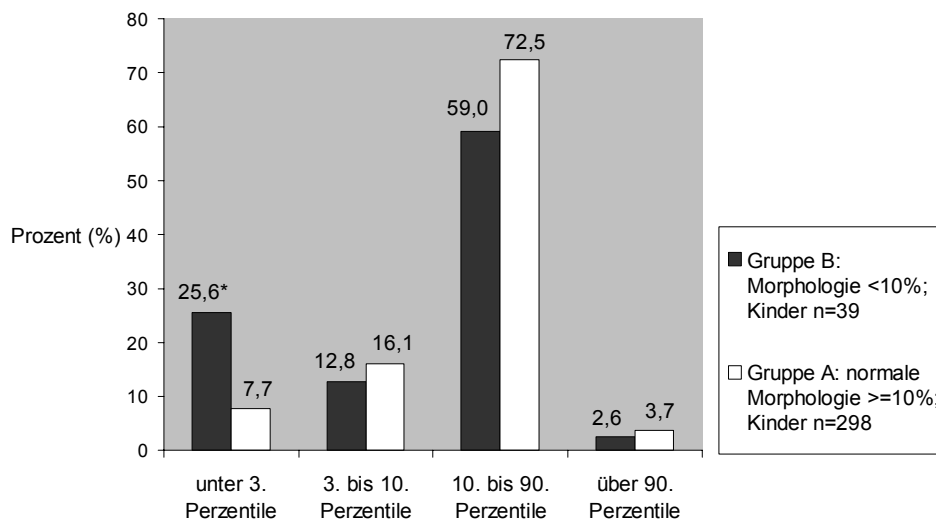


Abb.3.2.5.9: Perzentilen für Gestationsalter und Geburtsgewicht – Morphologie der Spermatozoen (* $p<0,05$)

Die perinatale Mortalität betrug in der Gruppe B 2,5% (n=1) und in der Gruppe A 2,3% (n=7) (siehe Abb.3.2.5.10).

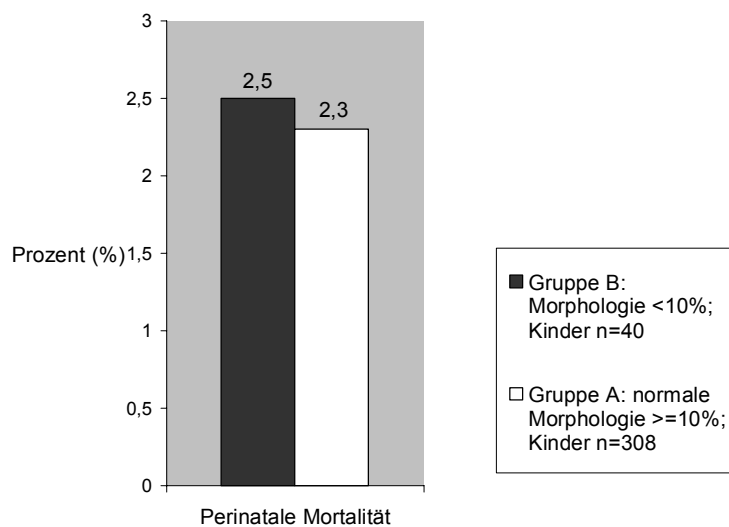


Abb.3.2.5.10: Perinatale Mortalität – Morphologie der Spermatozoen

Die Analyse der Einlingen zeigt eine Frühgeburtenrate in der Gruppe mit normaler Spermienmorphologie < 10% von 10,7% gegenüber einer Rate von 20,8% in der Gruppe mit normaler Spermienmorphologie \geq 10% (*Chi-Quadrat* = 1.570; $p=0.210$). Übertragen (Tragzeit über 41 Wochen) waren 7,1% der Kinder der Gruppe mit normaler Spermienmorphologie < 10% und 2,9% der Kinder der Gruppe mit normaler Spermienmorphologie \geq 10% (*Fisher-Test*; $p=0.252$). Auch bezüglich des Geburtsgewichts der Einlinge fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tab.3.2.5.4). Bezüglich der Wachstumskurve lagen 14,3% der Einlinge der Gruppe mit normaler Spermienmorphologie < 10% (4/28) und 2,9% der Einlinge der Gruppe mit normaler Spermienmorphologie \geq 10% (5/170) unter der 3. Perzentile (*Fisher-Test*; $p=0.025$) und 32,1% (9/28) der Einlinge der Gruppe mit normaler Spermienmorphologie < 10% beziehungsweise 14,7% (25/170) der Einlinge der Gruppe mit normaler Spermienmorphologie \geq 10% unter der 10. Perzentile (*Fisher-Test*; $p=0.032$). Die perinatale Mortalität der Einlinge unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (siehe Tab.3.2.5.4).

Tab.3.2.5.4: Einlinge – Morphologie der Spermatozoen

	normale Morphologie <10%		normale Morphologie ≥10%	
	Einlinge n=28	100%	Einlinge n=173	100%
Sectio	7	25,0	53	30,6
Tragzeit:				
Frühgeburt	3	10,7	36	20,8
37 bis 41 Wochen	23	82,1	132	76,3
Übertragung	2	7,1	5	2,9
Geburtsgewicht:	(n = 28)		(n = 171)	
unter 1500g	0	0,0	5	2,9
1500 bis 2500g	5	17,9	23	13,5
2500 bis 3999g	22	78,5	134	78,4
über 3999g	1	3,6	9	5,3
Perzentilen:	(n = 28)		(n = 170)	
unter der 3. Perzentile	4	14,3*	5	2,9
unter der 10. Perzentile	9	32,1*	25	14,7
Perinatale Mortalität	0	0,0	2	1,2

* Fisher-Test: $p < 0,05$

Bezüglich der Spermienmorphologie wurden die Mehrlinge aufgrund der niedrigen Fallzahl der Mehrlinge, die der Gruppe mit einer normalen Spermienmorphologie <10% zuzuordnen waren (n=12), nicht getrennt analysiert.

3.2.5.3. Motilität der Spermatozoen

Zur Beurteilung der Motilität der Spermatozoen wurden diese nach den Richtlinien der WHO in vier verschiedene Kategorien klassifiziert: WHOa - schnelle und lineare Beweglichkeit; WHOb - langsame, träge lineare oder nicht-lineare progressive Beweglichkeit; WHOc - nicht-progressive Beweglichkeit; WHOd - Inmotilität. Die Asthenozoospermie ist als Motilität <50% der Kategorien WHOa und WHOb definiert (W.-B. Schill, F.-M. Köhn, 1998).

Um die Schwangerschaften der Gießener IVF/ICSI-Gruppe in Abhängigkeit von der Motilität der verwendeten Spermatozoen zu untersuchen, wurde das Kollektiv in eine Gruppe C und eine Gruppe D unterteilt. Zu Gruppe C wurden Patientinnen zugeordnet, deren Partner im nativen Spermogramm eine Motilität $\geq 10\%$ (WHOa und WHOb) aufwies und zu Gruppe D wurden Patientinnen zugeordnet, deren Partner im Spermogramm eine Motilität $< 10\%$ (WHOa und WHOb) zeigten. 251 Patientinnen erfüllten die Kriterien der Gruppe C mit guter Motilität und 20 Patientinnen die Kriterien der Gruppe D mit schlechter Motilität. Bei 91 Patientinnen, deren Partner eine Kryptozoospermie aufwies, konnte keine Aussage über die Motilität der Spermatozoen gemacht werden, zu 32 Patientinnen fehlten die Ergebnisse des nativen Spermogramms und bei 12 MESA- und TESE-Patientinnen war kein natives Spermogramm vorhanden. Schwangerschaften der Gruppe C und Gruppe D wurden miteinander verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2.5.5 dargestellt.

Bei Entbindung waren 80,0% der Patientinnen der Gruppe D beziehungsweise 70,9% der Patientinnen der Gruppe C höchstens 34 Jahre alt. Mindestens 35 Jahre oder älter waren 20,0% der Patientinnen der Gruppe D und 29,1% der Patientinnen der Gruppe C (*Chi-Quadrat* = 0.751; *p*=0.386). Bei 19 der 20 Patientinnen der Gruppe D war eine IVF-Behandlung mittels ICSI durchgeführt worden. Aus der Gruppe C wurden 53,8% der Patientinnen mit ICSI und 46,2% der Patientinnen mit konventioneller IVF behandelt.

In der Gruppe D fand sich keine Patientin mit Hypertonus, in der Gruppe C bestand bei 5,2% der Patientinnen erstmals in der Schwangerschaft ein Hypertonus (*Fisher-Test*; *p*=0.608). Gestationsdiabetes entwickelte sich bei 10,0% der Patientinnen der Gruppe D und bei 6,0% der Patientinnen der Gruppe C (*Fisher-Test*; *p*=0.363). Zu vorzeitigen Wehen kam es bei 15,0% der Patientinnen der Gruppe D und bei 36,7% der Patientinnen der Gruppe C (*Chi-Quadrat* = 3.814; *p*=0.051).

Tab. 3.2.5.5: Inseminationsart, Schwangerschaftsverlauf und Geburt – Motilität der Spermatozoen <10%

	Gruppe D: Motilität <10%		Gruppe C: Motilität ≥10%	
	Patientinnen		Patientinnen	
	n=20	100%	n=251	100%
Alter:				
18 bis 34 Jahre	16	80,0	178	70,9
über 34 Jahre	4	20,0	73	29,1
Inseminationsart:				
ICSI	19	95,0	135	53,8
IVF	1	5,0	116	46,2
Schwangerschaftsverlauf:				
Hypertonus	0	0,0	13	5,2
Gestationsdiabetes	2	10,0	15	6,0
Vorzeitige Wehen	3	15,0	92	36,7
	Kinder		Kinder	
	n = 22	100%	n = 326	100%
Mehrlinge	4	18,2*	143	43,9
Sectio	7	31,8	168	51,5
Tragzeit:				
Frühgeburt	6	27,3	146	44,8
37 bis 41 Wochen	15	68,2	172	52,8
Übertragung	1	4,5	8	2,5
Geburtsgewicht:	(n = 22)		(n = 322)	
unter 2500g	4	18,2*	132	41,0
2500 bis 3999g	17	77,2	181	56,2
über 3999g	1	4,5	9	2,8
Perzentilen:	(n = 22)		(n = 315)	
unter der 3.Perzentile	0	0,0	33	10,5
unter der 10.Perzentile	4	18,2	82	26,0
Perinatale Mortalität	0	0,0	8	2,5

* Chi-Quadrat-Test: $p < 0,05$

In der Gruppe D lag die Mehrlingsrate bei 18,2% gegenüber einem Anteil von 43,9% in der Gruppe C ($Chi\text{-}Quadrat = 5.572; p=0.018$). Die Sectiorate betrug unter Kindern der Gruppe D 31,8% und unter Kindern der Gruppe C 51,5% ($Chi\text{-}Quadrat = 3.204; p=0.073$). 27,3% der Kinder der Gruppe D und 44,8% der Kinder der Gruppe C waren Frühgeburten ($Chi\text{-}Quadrat = 2.569; p=0.109$), 4,5% der Kinder der Gruppe D und 2,5% der Kinder der Gruppe C waren übertragen worden. 18,2% der Kinder der Gruppe D und 41,0% der Kinder der Gruppe C wogen bei Geburt weniger als 2500g ($Chi\text{-}Quadrat = 4.483; p=0.034$). Unter der

10. Perzentile lagen 18,2% der Kinder der Gruppe D und 26,0% der Kinder der Gruppe C (*Chi-Quadrat* = 0.667; *p*=0.414). In der Gruppe D war kein Kind perinatal verstorben, in der Gruppe C betrug die perinatale Mortalität 2,5%.

Unter den Einlingen lag die Sectiorate der Gruppe mit schlechter Motilität bei 27,8% und die der Gruppe mit guter Motilität bei 30,1%. Der Anteil der Frühgeburten betrug in der Gruppe mit schlechter Motilität 11,1% und in der Vergleichsgruppe 20,2% (*Fisher-Test*; *p*=0.535). Ein Geburtsgewicht unter 2500g hatten 11,1% der Einlinge der Gruppe mit schlechter Motilität und bei 17,1% der Einlinge der Gruppe mit guter Motilität (*Fisher-Test*; *p*=0.743). Auch bezüglich der Perzentilen und der perinatalen Mortalität der Einlinge unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander (siehe Tab.3.2.5.6).

Tab.3.2.5.6: Einlinge – Motilität der Spermatozoen <10%

	Motilität <10%		Motilität ≥10%	
	Einlinge n=18	100%	Einlinge n=183	100%
Sectio	5	27,8	55	30,1
Tragzeit:				
Frühgeburt	2	11,1	37	20,2
37 bis 41 Wochen	15	83,3	140	76,5
Übertragung	1	5,6	6	3,3
Geburtsgewicht:	(n = 18)		(n = 181)	
unter 2500g	2	11,1	31	17,1
2500 bis 3999g	15	83,3	141	77,9
über 3999g	1	5,6	9	5,0
Perzentilen:	(n = 18)		(n = 180)	
unter der 3. Perzentile	0	0,0	9	5,0
unter der 10. Perzentile	4	22,2	30	16,7
Perinatale Mortalität	0	0,0	2	1,1

Die Mehrlinge wurden bezüglich der Spermienmotilität wiederum aufgrund der kleinen Fallzahl von Mehrlingen, die der Gruppe mit schlechter Spermienmotilität zuzuordnen waren (n=4), nicht getrennt analysiert.

4. Diskussion

4.1. Schwangerschaft und Geburt nach IVF oder ICSI und nach spontaner Konzeption

Seit der Geburt des ersten Kindes durch In-vitro Fertilisation im Jahre 1978 (Steptoe et al. 1978) ist die IVF-Methode zu einer wichtigen Behandlungsform der Sterilität geworden. Von großer Bedeutung und Thema einiger Studien (unter anderem Beral et al.1990; Doyle et al.1992; Fiedler et al.1990; Friedler et al.1992; Koudstaal et al.2000; Maman et al.1998; Olivennes et al.1993; Reubinooff et al.1997; Rufat et al.1994; Tan et al.1992; Tanbo et al.1995; Verlaenen et al.1995) war und ist die Frage, ob sich der Schwangerschaftsverlauf nach IVF- oder ICSI-Behandlung von Schwangerschaften nach spontaner Konzeption unterscheidet und ob Schwangerschaften nach IVF oder ICSI ein erhöhtes Risiko für Mutter und Kind tragen.

Beim Vergleich von Schwangerschaften nach IVF/ICSI beziehungsweise nach spontaner Konzeption müssen einige Faktoren berücksichtigt werden. Etwa jede vierte IVF/ICSI-Schwangerschaft ist eine Mehrlingsschwangerschaft, welche mit besonderen Risiken verbunden ist. Hypertonus und vorzeitige Wehen werden bei Mehrlingsschwangerschaften gehäuft beobachtet. Die durchschnittliche Tragzeit ist im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften verkürzt und die perinatale Mortalität erhöht (Kovacs et al.1989; Fowler et al. 1991). Des weiteren sind Frauen, die nach einer IVF- oder ICSI-Schwangerschaft entbinden, meist Erstgebärende und im Durchschnitt älter als Frauen, die nach spontaner Schwangerschaft gebären. Dies war auch in der Gießener Studie der Fall, in der unter Einlingsschwangerschaften der Anteil der Frauen, die bei der Entbindung mindestens 35 Jahre oder älter waren, in der IVF/ICSI-Gruppe mit 31,0% etwa doppelt so hoch lag wie in der Kontrollgruppe der HEPE (14,6%), die alle ausgetragenen Schwangerschaften Hessens des untersuchten Zeitraums ohne das Schwangerschaftsrisiko Sterilitätstherapie umfasst. Erstgebärend waren in der IVF/ICSI-Gruppe 84,7% der Frauen, in

der HEPE dagegen nur 47,6%. Bekannt ist, dass bei älteren Frauen wie auch bei Primipara der Schwangerschaftsverlauf beeinflusst wird, da diese Frauen verstärkt dazu neigen, Schwangerschaftskomplikationen, wie zum Beispiel einen Hypertonus, zu entwickeln (Spellacy et al. 1986; Künzel 1993).

In der Gießener Studie wurden Einlings- und Zwillingschwangerschaften getrennt untersucht und mit Einlings- und Zwillingschwangerschaften der Hessischen Perinatalerhebung (HEPE) verglichen. In einer zweiten Analyse wurde der Schwangerschaftsverlauf von erstgebärenden IVF- und ICSI-Patientinnen zwischen 18 und 34 Jahren mit Einlingsschwangerschaft untersucht und diese mit einer Kontrollgruppe der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie verglichen, die ebenfalls nur Erstgebärende Frauen zwischen 18 und 34 Jahren berücksichtigte, um so den Einfluss des Alters und der Parität auszuschalten.

Zahlreiche Studien untersuchten den Status der Neugeborenen nach einer IVF/ICSI-Schwangerschaft. Ein Großteil kam zu dem Ergebnis, dass Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht unter Neugeborenen nach IVF oder ICSI im Vergleich zu Neugeborenen nach spontaner Schwangerschaft häufiger auftreten und dass sich dies nicht alleine durch den großen Anteil an Mehrlingsschwangerschaften erklären lässt (Bergh et al.1999; Doyle et al.1992; Friedler et al.1992; Olivennes et al.1993; Tan et al.1992; Tanbo et al.1995; Verlaenen et al.1995). Einige Studien beschäftigten sich auch mit dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen und deren Einfluss auf die Geburt (Doyle et al.1992; Fiedler et al.1990; Maman et al.1998; Beral et al.1990; Olivennes et al.1993; Reubinoff et al.1997; Tan et al.1992; Tanbo et al.1995; Verlaenen et al.1995). Die Ergebnisse und ihre Schlussfolgerungen sind sehr unterschiedlich und werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

4.1.1. Schwangerschaftsverlauf nach IVF oder ICSI im Vergleich zum Schwangerschaftsverlauf nach spontaner Konzeption bei Einlingsschwangerschaften

In der Gießener Studie zeigten sich im Schwangerschaftsverlauf von 300 Einlingsschwangerschaften nach IVF oder ICSI deutliche Unterschiede zu Einlingsschwangerschaften nach spontaner Konzeption der HEPE. Patientinnen der IVF/ICSI-Gruppe waren im Verlauf der Schwangerschaft deutlich häufiger in stationärer Behandlung

(40,7% versus 16,5%, $p < 0,001$). Grund für den stationären Aufenthalt waren unter anderem vaginale Blutungen, Hypertonus, Gestose und vorzeitige Wehen. Beim Vergleich mit der HEPE fiel auf, dass es bei Patientinnen der IVF/ICSI-Gruppe merklich häufiger zu vaginalen Blutungen kam (15,7% versus 2,5%, $p < 0,001$). Der Vergleich von erstgebärenden Patientinnen zwischen 18 und 34 Jahren der Gießener IVF/ICSI-Gruppe und der HEPE erbrachte hinsichtlich der stationären Betreuung der Schwangeren und dem Auftreten von vaginalen Blutungen analoge Ergebnisse. Tan et al. (1992) fanden bei der Untersuchung von Einlingsschwangerschaften nach IVF für das Auftreten von vaginalen Blutungen, die eine stationäre Behandlung nötig machten, eine Häufigkeit von 17%. Diese lag signifikant über der einer Kontrollgruppe mit Schwangeren gleichen Alters nach Spontankonzeption (11%). Fiedler et al. (1990) fanden bei Einlingsschwangerschaften für das Auftreten von Blutungen zwischen der 12. und 28. SSW eine Häufigkeit von 10,6 % nach IVF, welche sie mit der Bayrischen Perinatalerhebung (BPE) (3,8%) verglichen. Goldman et al. (1988) berichteten von einer erhöhten Frequenz vaginaler Blutungen unter IVF-Schwangerschaften im ersten Trimester von 29,6%, unterließen es aber, die Kontrollgruppe mit spontanen Schwangerschaften hinsichtlich der Rate an Mehrlingsschwangerschaften anzugleichen. Beral et al. (1990) fanden für das Auftreten von Blutungen bei Einlingsschwangerschaften eine Häufigkeit von 16,9%, ohne dieses Ergebnis mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnissen von Verlaenen et al. (1995) und Reubinoff et al. (1997). Diese Autoren, die Einlingsschwangerschaften von Frauen gleichen Alters und gleicher Parität nach IVF beziehungsweise nach spontaner Konzeption verglichen, fanden keine erhöhten Häufigkeiten für Blutungen. Bei Verlaenen et al. (1995) kam es allerdings im ersten Trimester bei 7,9% der Schwangerschaften nach IVF, im Vergleich zu 4,3% der Kontrollgruppe zu Blutungen (siehe Tabelle 4.1.1).

In der Gießener Studie fanden sich des weiteren im Vergleich zur HEPE signifikant mehr IVF/ICSI-Patientinnen mit Hypertonus in der Schwangerschaft (6,3% versus 2,1%, $p < 0,001$), und auch dieses Ergebnis wurde nach Anpassung der Gruppen hinsichtlich des Alters und der Parität der Patientinnen bestätigt. Da in der HEPE zwischen schwangerschaftsinduziertem und schon vor der Schwangerschaft bestehendem Hypertonus nicht unterschieden wird, wurden aus dem Gießener Patientenkollektiv ebenfalls alle Patientinnen mit Hypertonus gewertet, gleichgültig, zu welchem Zeitpunkt dieser bereits bestand. Bei Fiedler et al. (1990), die als Kontrollgruppe, ebenso wie die Gießener Studie, eine Perinatalerhebung benutzten, lag die Häufigkeit von Hypertonus bei Einlingsschwangerschaften nach IVF bei 7,3%, verglichen mit 3,4% in der bayrischen Perinatalerhebung. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Maman et al.

(1998), Tan et al. (1992) und Tanbo et al. (1995). In allen drei Studien wurden Einlingsschwangerschaften mit Frauen gleichen Alters und gleicher Parität nach IVF beziehungsweise nach spontaner Konzeption verglichen, und in allen drei Studien trat Hypertonus unter Schwangeren nach IVF signifikant häufiger auf. Maman et al. (1998) werteten hierbei nur Patientinnen mit schwangerschaftsinduziertem Hypertonus, der nach der 20. Schwangerschaftswoche auftrat, wohingegen Tan et al. (1992) alle Patientinnen werteten, die aufgrund eines Hypertonus stationär behandelt wurden. Keinen Unterschied in der Häufigkeit des schwangerschaftsinduzierten Hypertonus nach der 20. Schwangerschaftswoche fanden Verlaenen et al. (1995), die allerdings die kleinste Gruppe aller genannten Studien von je 140 Patientinnen untersuchten. Bei ihnen wurden außerdem Patientinnen, die aufgrund von Komplikationen in andere Kliniken verlegt werden mussten, ausgeschlossen. Keine Angaben werden in diesem Artikel darüber gemacht, welche Komplikationen dies waren und wie häufig diese unter IVF-Patientinnen beziehungsweise unter Patientinnen der Kontrollgruppe auftraten. Auch bei Olivennes et al. (1993) war das Auftreten von Hypertonus, der allerdings nicht genau definiert wird, unter IVF-Patientinnen und in der Kontrollgruppe gleich häufig, wobei sie keine Anpassung der Gruppen hinsichtlich des Alters und der Parität der Patientinnen vornahmen. Reubinoff et al. (1997) fanden in ihrer nach Alter, Parität, ethnische Herkunft und Ort beziehungsweise Datum der Entbindung angepassten Gruppen keine signifikant unterschiedlichen Häufigkeiten des schwangerschaftsinduzierten Hypertonus von 11,2% unter Patientinnen mit IVF-Schwangerschaft und 8,1% unter Patientinnen mit spontaner Schwangerschaft.

Über das Auftreten einer Präeklampsie bei Schwangerschaften nach IVF finden sich in der Literatur wenig Angaben. In der Studie von Fiedler et al. (1990) waren bei 10,0% der Schwangerschaften nach IVF, verglichen mit 3,1% in der BPE, aufgrund einer Gestose beziehungsweise Eklampsie die Indikation zur Geburtseinleitung und operativen Entbindung gestellt worden. In der Gießener Studie kam es bei IVF/ICSI-Patientinnen häufiger zur Präeklampsie als bei Schwangeren der HEPE (3,0% versus 0,4%, $p < 0,001$).

Des Weiteren fiel bei der Auswertung der Gießener Studie auf, dass IVF/ICSI-Patientinnen signifikant häufiger Gestationsdiabetes entwickelten als Schwangere der HEPE (3,7% versus 0,8%, $p < 0,001$). Das Ergebnis wurde durch ein zweites bekräftigt, das ein gehäuftes Auftreten eines Hydramnions bei IVF/ICSI-Patientinnen im Vergleich zur HEPE zeigte (3,7% versus 0,2%, $p < 0,001$), welches bekanntlich vor allem bei Schwangeren mit Diabetes mellitus zu beobachten ist. Bei der darauffolgenden Analyse von erstgebärenden Patientinnen zwischen

18 und 34 Jahren fand sich kein signifikanter Unterschied von 1,6% der IVF/ICSI-Patientinnen gegenüber 0,7% der Frauen der HEPE, die einen Gestationsdiabetes entwickelten ($p=0,135$). Ein Hydramnion wurde in diesen Gruppen jedoch wiederum signifikant häufiger unter IVF/ICSI-Patientinnen festgestellt (IVF 3,8% versus HEPE 0,2%, $p<0,001$). Auch Maman et al. (1998) untersuchten die Frequenz von Gestationsdiabetes bei Schwangerschaften nach IVF im Vergleich zu spontanen Schwangerschaften und fanden gleichfalls ein gehäuftes Auftreten des Gestationsdiabetes unter IVF-Schwangerschaften (21,3% versus 11,3%). Diese im Vergleich zu deutschen Angaben sehr hohe Frequenz des Gestationsdiabetes lassen sich zum Teil dadurch erklären, dass es in Israel, wo diese Studie durchgeführt wurde, üblich ist, bei jeder Schwangeren ein Screening für Gestationsdiabetes durchzuführen. In Deutschland wird die Stoffwechsellage einer Schwangeren mit Hilfe eines oralen Glukosetoleranztests oder einer 50g-Glucosebelastung in der Regel erst dann überprüft, wenn sich ein Hinweis auf das Vorliegen eines Gestationsdiabetes ergibt. Allerdings fand eine weitere Studie aus Israel (Reubinoff et al.1997) für das Auftreten eines Gestationsdiabetes eine weitaus niedrigere Frequenz von 6,2% bei Patientinnen mit IVF-Schwangerschaft beziehungsweise von 3,5% bei Patientinnen mit spontaner Schwangerschaft. Dieses Ergebnis erbrachte, obwohl die Häufigkeit des Gestationsdiabetes unter IVF-Schwangerschaften fast das Doppelte betrug, keine signifikante Differenz (siehe Tabelle 4.1.1). Der zumindest sichtbare Trend von IVF-Schwangeren, gehäuft Gestationsdiabetes zu entwickeln, könnte im Zusammenhang mit der relativ häufigen Existenz eines PCO-Syndroms unter Patientinnen, die mittels IVF behandelt werden, stehen. Frauen mit PCO-Syndrom weisen eine erhöhte Insulinresistenz auf (Acién et al.1999; Rittmaster et al.1993; Burghen et al.1980; Chang et al.1983; Shoupe et al.1983). Anttila et al. (1998) analysierten Schwangerschaften mit beziehungsweise ohne Gestationsdiabetes und zeigten eine erhöhte Häufigkeit des PCO-Syndroms bei Schwangeren, die Gestationsdiabetes entwickelten. Eine weitere Studie (Eldar-Geva et al.1996) fand eine erhöhte Frequenz des Gestationsdiabetes unter IVF-Schwangerschaften mit PCO-Syndrom im Gegensatz zu IVF-Schwangerschaften ohne PCO-Syndrom.

In der Gießener Studie war der Anteil der Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit unter IVF/ICSI-Patientinnen gegenüber der HEPE deutlich erhöht (25,7% versus 7,3%, $p<0,001$). Ähnliche Verhältnisse zeigten sich nach Anpassung der Gruppen für Alter und Parität der Patientinnen. Bei Reubinoff et al. (1997) betrug die Häufigkeit von vorzeitigen Wehen 12,3% bei Patientinnen mit IVF-Schwangerschaft beziehungsweise 5,4% bei Patientinnen mit spontaner Schwangerschaft. Die Ergebnisse differierten jedoch nicht signifikant voneinander

(siehe Tabelle 4.1.1). In einer französischen Studie von Olivennes et al. (1993) entwickelten 14,2% der Schwangeren nach IVF-Behandlung beziehungsweise 10,1% der Schwangeren der Kontrollgruppe vorzeitige Wehen. Auch hier lies sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Die Studie von Fiedler et al. (1990) verzeichnete unter Schwangerschaften nach IVF einen Prozentsatz von 16,0% der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen beziehungsweise 10,0% in der Kontrollgruppe. Es gibt einige Faktoren, die das Auftreten von vorzeitigen Wehen bei IVF-Patientinnen begünstigen. Zu berücksichtigen ist die erhöhte Frequenz von Hypertonus und Gestose. Neben somatischen Faktoren könnte aber auch die psychische Ausnahmesituation der IVF-Patientinnen das Auftreten vorzeitiger Wehen begünstigen, da sich durch die jahrelange Sterilitätsanamnese eine oft ausgeprägt Angstsituation gebildet hat (Dennerstein et al.1988; Levin et al.1988).

Tab.4.1.1: Charakteristika und Ergebnisse von Studien mit angepassten Kontrollgruppen, die den Verlauf von Einlingsschwangerschaften nach IVF-Behandlung und nach spontaner Konzeption vergleichen

	Tan ^a et al. 1992	Tanbo ^b et al. 1995	Verlaenen ^b et al. 1995	Reubinoff ^b et al. 1997	Maman ^b et al. 1998	Giessen ^b
IVF (n)	494	355	140	260	169	183
Kontrollgruppe (n)	978	643	140	260	469	143.210
Blutung	↑ (p<0,001)	-	==	==	-	↑ (p<0,001)
Hypertonus	↑ (p<0,001)	↑ (p<0,01)	==	==	↑ (p<0,05)	↑ (p<0,001)
Gestationdiabetes	-	-	-	==	↑ (p<0,01)	==
Vorzeitige Wehen	-	-	-	==	-	↑ (p<0,001)

↑ gegenüber der Kontrollgruppe erhöht

== nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht

- nicht untersucht

^a Kontrollgruppe nach Alter angepasst

^b Kontrollgruppe nach Alter und Parität angepasst

4.1.2. Neugeborene nach Einlingsschwangerschaft nach IVF- oder ICSI-Behandlung und nach spontaner Konzeption

In der Vergangenheit beschäftigte man sich bereits häufig mit der Frage, ob sich Geburt und Neugeborene nach IVF- oder nach ICSI-Schwangerschaft von Neugeborenen nach spontaner Schwangerschaft unterscheiden. Von besonderem Interesse waren hierbei die Sectiorate, die Tragzeit, das Geburtsgewicht, Wachstumsretardierung, Fehlbildungen und die perinatale Mortalität. Sicher ist, dass sich Geburt und Neugeborene nach IVF/ICSI-Schwangerschaft schon wegen der sehr hohen Rate an Mehrlingsschwangerschaften von etwa 25%, von Neugeborenen einer Normalpopulation unterscheiden, da Kinder nach Mehrlingsschwangerschaft häufiger durch Sectio entbunden werden, durchschnittlich niedrigere Tragzeiten und Geburtsgewichte aufweisen und die perinatale Mortalität gegenüber Kindern nach Einlingsschwangerschaft erhöht ist (Rizk B. et al.1991; FIVNAT 1991; Friedler et al.1992). Aber auch bei der Analyse von Einlingsschwangerschaften zeigten einige Studien mit jeweils großer Anzahl von untersuchten Schwangerschaften und einem nationalen Register als Kontrollgruppe eine hohe Sectiorate und ein hohes Risiko für Neugeborene nach IVF-Schwangerschaft für Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht. (Bergh et al.1999; Friedler et al.1992; Rizk B. et al.1991; Rufat et al.1994).

Reubinoff et al. (1997), Tan et al. (1992), Tanbo et al. (1995) und Verlaenen et al. (1995) untersuchten Einlingsschwangerschaften nach IVF und verglichen diese mit Kontrollgruppen von Patientinnen gleichen Alters und, außer bei Tan et al. (1992), gleicher Parität.

Die Sectioraten nach IVF-Schwangerschaft lagen zwischen 47% (Tan et al.1992) und 11,4% (Verlaenen et al.1995) und waren, außer bei Verlaenen et al. (1995), gegenüber den Kontrollgruppen erhöht (siehe Tabelle 4.1.2). In der Gießener Studie betrug die Sectiorate nach IVF/ICSI-Schwangerschaft 35,7% und lag ebenfalls signifikant über der Sectiorate der HEPE mit 19,9% ($p < 0,001$), und auch nach Anpassung der Gruppen für Alter und Parität der Mutter war die Sectiorate nach IVF/ICSI-Schwangerschaft im Vergleich zur HEPE-Kontrollgruppe erhöht. Wahrscheinlich beeinflusst die Sorge um diese „kostbaren“ Schwangerschaften die Entscheidung über die Art der Entbindung. Die lange Zeit der Sterilität, die Schwierigkeiten überhaupt eine Schwangerschaft zu erreichen und schließlich das Alter der Patientinnen könnten dazu beitragen, die Indikation zur Sectio großzügig zu stellen. Die besondere psychische Situation der werdenden Eltern mit ihrer oft überdurchschnittlichen Erwartungshaltung spielen hierbei eine begünstigende Rolle

(Dennerstein et al.1988; Levin et al.1988). Daneben könnte auch die hohe Frequenz an Hypertonus, Präeklampsie und Gestationsdiabetes die Sectiorate beeinflussen.

Die Frühgeburtenrate der Gießener Neugeborenen nach IVF/ICSI-Schwangerschaft war gegenüber der HEPE signifikant erhöht (20,3% versus 6,6%, $p < 0,001$). Analoge Resultate zeigten sich nach Anpassung der Gruppen hinsichtlich des Alters und der Parität der Mütter. Friedler et al. (1992) fanden mit 19,3% eine ähnlich hohe Frühgeburtenrate unter Einlingen nach IVF-Schwangerschaft. Bei Tan et al. (1992), Tanbo et al. (1995) und Verlaenen et al. (1995) lagen die Frühgeburtenraten zwischen 14,9% (Tanbo et al.1995) und 11,4% (Verlaenen et al.1995) und waren ebenfalls gegenüber den Kontrollgruppen erhöht. Reubinoff et al. (1997) berichteten von einem durchschnittlich erniedrigtem Gestationsalter unter Geburten nach IVF-Schwangerschaft (siehe Tabelle 4.1.2). Sie konnten dies darauf zurückführen, dass bei Schwangerschaften nach IVF häufiger eine Sectio noch während der Frühgeburtenperiode durchgeführt wurde. Die Häufigkeit von Patientinnen, die aufgrund spontaner Wehen eine Frühgeburt entbanden, unterschied sich hier in den Gruppe nicht signifikant voneinander. Dieses Resultat steht im Kontrast zu dem von Beral et al. (1990), die eine, gegenüber einer Normalpopulation, erhöhte Frequenz der Frühgeburt bei der Analyse von Geburten mit spontan einsetzender Wehentätigkeit nach IVF-Schwangerschaft fanden. Des weiteren zeigte sich bei Beral et al. (1990), dass Hypertonus und vaginale Blutungen in der Schwangerschaft das Risiko einer Frühgeburt erhöhten. Auch die Sterilität an sich scheint ein Risikofaktor für die Frühgeburt zu sein. Saunders et al. (1988) verglichen Schwangerschaften einer kleinen Gruppe von IVF-Patientinnen mit einer Gruppe von Frauen gleichen Alters und gleicher Dauer beziehungsweise Ursache der Sterilität, die spontan schwanger wurden, während sie auf eine IVF-Behandlung warteten. Die Frühgeburtenrate unter Einlingen war in beiden Gruppen gleich, aber beide waren gegenüber einer Normalpopulation erhöht. Ghazi et al. (1991) zeigten, dass mit zunehmender Dauer einer vorausgegangenen Sterilität, nach Angleichung der Gruppen hinsichtlich des Alters und Parität der Patientinnen, die Frühgeburtenrate ansteigt. Beschrieben wurde auch eine Zunahme der Frühgeburtslichkeit nach ovarieller Stimulation. Olivennes et al. (1993) zeigten eine hohe Frühgeburtenrate bei Einlingen nach IVF-Schwangerschaft (11,1%) und eine kleinere, aber nicht signifikant niedrigere Frühgeburtenrate nach Schwangerschaften von Patientinnen, die aufgrund einer Sterilität mit ovarieller Stimulation behandelt wurden (6,1%). In beiden Gruppen waren Frühgeburten häufiger als in der Kontrollgruppe mit spontanen Schwangerschaften.

In der Gießener Studie wurde neben den Ergebnissen der IVF- und ICSI-Patientinnen und der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie auch die Ergebnisse einer Auswertung der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie dargestellt, die sowohl Patientinnen mit konservativer Sterilitätstherapie als auch Patientinnen, die mittels einer der Methoden der In-vitro-Fertilisation behandelt wurden, subsummiert. Auch in dieser Gruppe lag die Frühgeburtenrate mit 10,2% deutlich über der Frühgeburtenrate der HEPE ohne Zustand mit Sterilitätstherapie (6,6%). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass nicht nur die IVF-Behandlung selbst zur erhöhten Frühgeburtenrate führt, sondern dass auch die Ursache der Sterilität, die besonderen Merkmale der Patientinnen einschließlich ihrer besonderen psychischen Situation, und die ovarielle Stimulation, die im allgemeinen einer IVF-Behandlung vorausgeht, gegebenenfalls das erhöhte Risiko einer Frühgeburt verursachen.

Ein überraschendes Ergebnis der Analyse der Gießener IVF/ICSI-Schwangerschaften war, dass auch der Anteil übertragener Kinder mit einer Schwangerschaftsdauer von mehr als 41 Wochen der IVF/ICSI-Gruppe signifikant über dem der HEPE lag (5,0% versus 2,3%, $p < 0,001$). Eine plausible Erklärung ließ sich hierfür nicht finden.

Die Geburtsgewichte nach IVF- und ICSI-Schwangerschaft lagen in der Gießener Studie signifikant unter denen der Kontrollgruppe. Neugeborenen mit Geburtsgewichten unter 2500g (15,4% versus 4,9%, $p < 0,001$) wie auch unter 1500g (4,0% versus 0,9%, $p < 0,001$) waren in der IVF/ICSI-Gruppe häufiger als in der HEPE. Analoge Ergebnisse zeigten sich auch nach Anpassung der Gruppen hinsichtlich des Alters und der Parität der Mütter. Auch Tan et al. (1992), Tanbo et al. (1995) und Verlaenen et al. (1995) fanden nach IVF-Schwangerschaft erhöhte Häufigkeiten für Geburten unter 2500g beziehungsweise unter 1500g beziehungsweise durchschnittlich erniedrigte Geburtsgewichte. Bei Reubinooff et al. (1997) waren hingegen Geburten unter 2500g in der IVF-Gruppe und Kontrollgruppe gleich häufig zu finden (11,2% versus 11,6%) (siehe Tabelle 4.1.2). Es fiel auf, dass in seiner Kontrollgruppe die Häufigkeit von Neugeborenen unter 2500g im Vergleich zu Kontrollgruppen anderer Studien (Tan et al. 1992; Tanbo et al. 1995; Verlaenen et al. 1995) relativ hoch lag.

Da die hohe Frühgeburtenrate Einfluss auf die Frequenz von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht nimmt, ist es günstiger, das Wachstum der Kinder mit Hilfe von Perzentilschemata zu beurteilen, die nicht nur das Geburtsgewicht, sondern auch das dazugehörige Gestationsalter berücksichtigen. Die Gießener Studie benutzte hierfür, genauso

wie die HEPE, das Perzentilenschema nach Voigt, Schneider und Jährig (1996) und fand ein im Vergleich zur HEPE signifikant gehäuftes Auftreten von Kindern unter der 10. Perzentile (16,8% versus 9,5%, $p < 0,001$). Ein Vergleich der wachstumsretardierten Kinder nach Anpassung der Gruppen hinsichtlich des Alters und der Parität der Mütter konnte aufgrund unzureichender Daten der HEPE nicht vorgenommen werden. Auch Olivennes et al. (1993) berichteten von einer gegenüber der Kontrollgruppe mit spontanen Schwangerschaften signifikant erhöhten Frequenz wachstumsretardierter Kinder (unter der 10. Perzentile) nach IVF-Schwangerschaft (11,2% versus 5,9%). Eine dritte Gruppe mit Schwangerschaften nach ovarieller Stimulation zeigte hier eine ähnlich hohe Frequenz wachstumsretardierter Kinder wie nach IVF-Schwangerschaft (Stimulation 10,6% versus IVF 11,2%). Die Kontrollgruppe dieser Studie war hinsichtlich des Alters und der Parität den Gruppen mit IVF beziehungsweise ovarieller Stimulation nicht angepasst. In der Gießener Studie betrug die Häufigkeit der wachstumsretardierten Neugeborenen in der dritten Gruppe mit Frauen der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie 11,9% im Vergleich zu 9,5% in der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie. Bei Tan et al. (1992) lag die Häufigkeit von Einlingen unter der 10. Perzentile bei 18%. Dies wurde mit einer erwarteten Häufigkeit von 10% verglichen und daraus ein erhöhtes Risiko einer Wachstumsretardierung für Kinder nach IVF-Schwangerschaft abgeleitet. Bei Reubinoff et al. (1997), Tanbo et al. (1995) und Verlaenen et al. (1995) waren wachstumsretardierte Neugeborene hingegen nach IVF-Schwangerschaft nicht signifikant häufiger als in den Kontrollgruppen, wobei sich jedoch bei Verlaenen et al. (1995) 10,7% der Kinder nach IVF-Schwangerschaft im Vergleich zu 5,0% der Kinder in der Kontrollgruppe unter der 10. Perzentile fanden (siehe Tabelle 4.1.2). Rufat et al. (1994) konnten in ihrer Arbeit wiederum zeigen, dass zwischen Hypertonus während einer IVF-Schwangerschaft und der Rate an Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht ein signifikanter Zusammenhang besteht. In der Studie von Beral et al. (1990) hatten nach Hypertonus beziehungsweise nach vaginalen Blutungen in einer Schwangerschaft, die mittels IVF- oder GIFT-Behandlung erzielt worden war, die Neugeborenen durchschnittlich niedrigere Geburtsgewichte und ein niedrigeres Gestationsalter. Ghazi et al. (1991) zeigten, dass Patienten mit Sterilitätsanamnese nicht nur erhöhte Frühgeburtenraten, sondern auch ein gehäuftes Auftreten von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht aufweisen. Auch Williams et al. (1991) fanden ein erhöhtes Risiko für niedriges Geburtsgewicht bei sterilen Patienten verglichen mit fertilen Patienten. In beiden Studien wurden wiederum das Alter und die Parität der Patientinnen in den Gruppen einander angepasst. Die Ergebnisse der Gießener Studie zeigten in der dritten Gruppe mit Frauen der HEPE mit Zustand nach Sterilitätstherapie

eine größere Häufigkeit für Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 2500g (8,2%) im Vergleich zu der HEPE ohne Zustand nach Sterilitätstherapie (4,9%).

Tab.4.1.2: Charakteristika und Ergebnisse von Studien mit angepassten Kontrollgruppen, die Geburten nach Einlingsschwangerschaft nach IVF-Behandlung beziehungsweise nach spontaner Konzeption vergleichen

	Tan ^a et al. 1992	Tanbo ^b et al. 1995	Verlaenen ^b et al. 1995	Reubinoff ^b et al. 1997	Giessen ^b
IVF (n)	494	355	140	260	183
Kontrollgruppe (n)	978	643	140	260	33.457
Sectio	↑ (p<0,001)	↑ (p=0,002)	==	↑ (p<0,001)	↑ (p<0,001)
Frühgeburt	↑ (p<0,001)	↑ (p<0,01)	* (p<0,01)	* (p<0,01)	↑ (p<0,001)
Geburtsgewicht:			** (p<0,01)		
unter 2500g	↑ (p<0,001)	↑ (p<0,01)	==	==	-
unter 1500g	-	==	==	-	↑ (p<0,001)
Wachstumsretardierung:					
unter 10.Perzentile	↑ (p<0,001)	==	==	==	-
Perinatale Mortalität	==	==	==	==	==

↑ gegenüber der Kontrollgruppe erhöht

== nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht

- nicht untersucht

^a Kontrollgruppe nach Alter angepasst

^b Kontrollgruppe nach Alter und Parität angepasst

* durchschnittliches Gestationsalter bei Geburt gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt

** durchschnittliches Geburtsgewicht gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt

Die perinatale Mortalität in der Gießener Studie unterschied sich zwischen den Kindern nach IVF/ICSI-Schwangerschaft (1,0%) und denen der HEPE (0,5%) nicht signifikant voneinander (p=0,263). Eine Analyse der perinatalen Mortalität in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche zeigte in beiden Gruppen eine hohe perinatale Mortalität von über 30% bei Geburten mit einem Gestationsalter von höchstens 28 Wochen (IVF/ICSI 37,5% versus HEPE 35,4%) und unter Geburten mit einem Gestationsalter über 28 Wochen eine perinatale Mortalität von 0,0% nach IVF/ICSI-Schwangerschaft und 0,4% in der HEPE. Auch andere umfassende Studien (Beral et al. 1990; Friedler et al. 1992; Rizk B. et al. 1991) zeigten unter Einlingen nach IVF-Schwangerschaft keine signifikant erhöhte perinatale Mortalität.

4.1.3. Schwangerschaft und Geburt nach IVF- oder ICSI-Behandlung und nach spontaner Konzeption bei Zwillingschwangerschaften

Nachdem die Analyse der Einlingsschwangerschaften der Gießener IVF/ICSI-Patientinnen zeigte, dass Schwangerschaftskomplikationen wie vaginale Blutung, Hypertonus, Gestationsdiabetes und vorzeitige Wehen im Vergleich zur HEPE wesentlich häufiger auftreten und Neugeborene häufiger niedriges Gestationsalter, niedriges Geburtsgewicht und Wachstumsretardierung aufweisen, interessierte die Frage, ob sich dieser Trend auch bei Zwillingschwangerschaften darstellt. 23,9% der 406 untersuchten Gießener IVF/ICSI-Patientinnen wurden von Zwillinge entbunden. Diese 97 Zwillingschwangerschaften nach IVF/ICSI-Behandlung wurden analysiert und mit Zwillingschwangerschaften der HEPE nach spontaner Konzeption verglichen. IVF/ICSI-Patientinnen mit Zwillingschwangerschaft waren nicht älter als Frauen der Kontrollgruppe. 15,5% der IVF/ICSI-Patientinnen und 17,2% der Frauen der HEPE waren zum Zeitpunkt der Entbindung mindestens 35 Jahre oder älter. In einem anderen Punkt unterschieden sich die Gruppen deutlich. 84,5% der IVF/ICSI-Patientinnen waren Erstgebärende, und dies traf nur auf 46,2% der Frauen der Kontrollgruppe zu.

Die weiteren Ergebnisse beim Vergleich von Zwillingschwangerschaften nach IVF- oder ICSI-Behandlung und nach spontaner Konzeption entsprachen denen bei Einlingsschwangerschaften. Es zeigte sich, dass auch unter Zwillingschwangerschaften in der IVF/ICSI-Gruppe Blutungen (20,6% versus 4,0%, $p < 0,001$), Hypertonus (9,3% versus 3,6%, $p = 0,003$), Gestationsdiabetes (7,2% versus 1,4%, $p < 0,001$) und vorzeitige Wehen (56,7% versus 28,0%, $p < 0,001$) gegenüber der HEPE häufiger auftreten. Koudstaal et al. (2000) verglichen 96 Zwillingschwangerschaften nach IVF mit 96 spontanen Zwillingschwangerschaften, die unter anderem bezüglich des Alters und der Parität der Schwangeren der ersten Gruppe angepasst wurden. Hier fand sich eine erhöhte Häufigkeit von Patientinnen mit vaginalen Blutungen unter IVF-Schwangerschaften, vor allem innerhalb des ersten Trimesters. Hinsichtlich der Frequenz von Hypertonus, Gestationsdiabetes und vorzeitigen Wehen zeigten sich hier, wie auch bei Fitzsimmons et al. (1998), keine signifikanten Unterschiede. Tan et al. (1992), die eine kleine Kontrollgruppe von 21 Zwillingschwangerschaften nach spontaner Konzeption mit 125 Zwillingschwangerschaften nach IVF mit Frauen gleichen Alters verglichen, fanden keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten von Blutungen und Hypertonus. Olivennes et al. (1996), die 72 IVF-

Zwillingsschwangerschaften einer Kontrollgruppe mit 164 spontanen Zwillingsschwangerschaften gegenüberstellten, fanden hinsichtlich des Auftretens von Hypertonus eine Frequenz von 15,2% unter Patientinnen mit IVF-Schwangerschaft beziehungsweise von 18,9% in der Kontrollgruppe. Bernasko et al. (1997) berichteten von einer Häufigkeit für Hypertonus von 8,6% unter 105 Patientinnen mit IVF-Zwillingsschwangerschaft beziehungsweise 6,5% unter 279 Patientinnen mit spontaner Zwillingsschwangerschaft. Vorzeitige Wehen traten hier bei 29,4% der IVF-Patientinnen mit Zwillingsschwangerschaft beziehungsweise bei 22,9% der Patientinnen der Kontrollgruppe auf.

Mehr Literatur als zum Verlauf von IVF-Zwillingsschwangerschaften findet sich zu Geburten nach IVF-Zwillingsschwangerschaft. Die Sectiorate war bei Bernasko et al. (1997), Olivennes et al. (1996) und Dhont et al. (1997) nach IVF-Schwangerschaft und nach spontaner Schwangerschaft gleich. Bei Koudstaal et al. (2000) und bei Moise et al. (1998) lag die Sectiorate nach IVF-Zwillingsschwangerschaft über der nach spontaner Zwillingsschwangerschaft, die Häufigkeiten unterschieden sich allerdings nicht signifikant voneinander (Koudstaal 40,1% versus 30,7%; Moise 65% versus 53%). Ágústsson et al. (1997) berichteten von einer signifikant erhöhten Rate der elektiven Sectio nach IVF-Schwangerschaft im Vergleich zu der entsprechenden Rate nach spontaner Schwangerschaft. Beral et al. (1990) fanden nach IVF-Zwillingsschwangerschaften eine Frühgeburtenrate von 57% und verglichen diese mit der Frühgeburtenrate für Zwillinge der nationalen Statistik (38%). Bei Olivennes et al. (1996), Bernasko et al., Fitzsimmons et al. (1998), Tan et al. (1992) und Ágústsson et al. (1997) war die Frühgeburtenrate nach IVF-Zwillingsschwangerschaft nicht erhöht. Im Gegensatz dazu war bei Moise et al. (1998), Dhont et al. (1997) und Koudstaal et al. (2000) die Frühgeburtenrate nach IVF-Zwillingsschwangerschaft erhöht, oder lag das durchschnittliche Gestationsalter der Neugeborenen nach IVF-Zwillingsschwangerschaft unter dem der Neugeborenen nach spontaner Zwillingsschwangerschaft. Genauso konträre Resultate fanden sich zu den Geburtsgewichten von Neugeborenen nach IVF- beziehungsweise nach spontaner Zwillingsschwangerschaft. Keine signifikanten Unterschiede zeigten die Studien von Olivennes et al. (1996), Tan et al. (1992) Dhont et al. (1997) und Ágústsson et al. (1997). Demgegenüber stehen Ergebnisse von Moise et al. (1998), die durchschnittlich niedrigere Geburtsgewichte nach IVF fanden, von Bernasko et al. (1997), in deren Studie die Frequenz von Neugeborenen mit Geburtsgewichten unter 2500g nach IVF-Schwangerschaft erhöht war, und von Koudstaal et al. (2000). In der zuletzt genannten Studie war unter Neugeborenen

nach IVF-Schwangerschaft sowohl das durchschnittliche Geburtsgewicht erniedrigt, als auch der Anteil der unter 2500g schweren Kinder erhöht. Eine Analyse der Häufigkeit von Neugeborenen mit Geburtsgewichten unter der 10. Perzentile führten Olivennes et al. (1996), Bernasko et al. (1997), Koudstaal et al. (2000) und Moise et al. (1998) durch. Keine der genannten Autoren fanden ein für Neugeborene nach IVF-Zwillingsschwangerschaft erhöhtes Risiko einer Wachstumsretardierung. Bei Moise et al. (1998) fiel eine nicht signifikante Differenz der Häufigkeit von Neugeborenen mit Geburtsgewichten unter der 10. Perzentile von 30% nach IVF-Schwangerschaft beziehungsweise 19% nach spontaner Schwangerschaft auf. In der Gießener Studie wurden Neugeborene nach IVF/ICSI-Zwillingsschwangerschaft im Vergleich zur HEPE häufiger durch Sectio entbunden (74,2% versus 57,7%, $p < 0,001$). Neugeborenen nach IVF/ICSI-Zwillingsschwangerschaft hatten eine erhöhte Frühgeburtenrate (67,0% versus 51,6%, $p < 0,001$) und besaßen häufiger ein niedriges Geburtsgewicht unter 2500g (66,7% versus 51,8%, $p < 0,001$). Auch bezüglich der Frequenz von Neugeborenen mit einem, dem Gestationsalter entsprechendem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. 38,2% der Neugeborenen nach IVF/ICSI-Schwangerschaft beziehungsweise 30,8% der Neugeborenen der HEPE erfüllten dieses Kriterium ($p = 0,033$). Eine Studie (Moise et al. 1998) fand eine erhöhte perinatale Mortalität unter Zwillingen nach IVF-Schwangerschaft. Fitzsimmons et al. (1998) berichteten hingegen von einer niedrigeren perinatalen Mortalität nach IVF-Zwillingsschwangerschaft im Vergleich zu spontanen Zwillingsschwangerschaften. Hier wurde vermutet, dass sich unter den Zwillingen nach spontaner Schwangerschaft mehr monochorische Zwillinge befinden, die das Risiko tragen, ein fetofetales Transfusionssyndrom zu entwickeln. Tatsächlich war bei der Hälfte der perinatal verstorbenen Kinder nach spontaner Schwangerschaft das fetofetale Transfusionssyndrom Ursache des Todes. In der Gießener Studie unterschied sich die perinatale Mortalität unter Geburten nach IVF/ICSI-Zwillingsschwangerschaft nicht signifikant zur HEPE (IVF 3,1% versus HEPE 2,2%, $p = 0,380$). Koudstaal et al. (2000) gaben zu bedenken, dass Neugeborene nach IVF-Zwillingsschwangerschaft und nach spontaner Zwillingsschwangerschaft nur dann direkt vergleichbar wären, wenn die Gruppen gleich viele mono- und dizygoten Paare umfassten, da monozygote Zwillinge eine im Vergleich zu dizygoten Zwillingen erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität zeigten und niedrigere Geburtsgewichte aufwiesen (Kovacs et al. 1989; Fowler et al. 1991; Rydhstroem et al. 1996). Monozygote Zwillinge sind entweder dichorisch oder monochorisch, wobei vor allem die zuletzt genannte Gruppe die höhere Morbidität und Mortalität monozygoter Zwillinge verursachen (Rydhstroem et al. 1996). Nach spontaner Zwillingsschwangerschaft sind etwa 30% der Zwillinge monozygot, und etwa

20% zusätzlich monochorisch. (Kovacs et al.1989; Pfliederer et al. 2000). Nach einer IVF-Behandlung und auch nach ovarieller Stimulation kommt es zwar häufiger zu einer kompletten Teilung der befruchteten Eizelle, die die Entstehung einer Zwillingsschwangerschaft zur Folge hat, als nach einer spontanen Befruchtung (Sills et al. 2000; Wenstrom et al. 1993; Blickstein et al. 1999; Derom et al. 1987), der Großteil der Zwillingsschwangerschaften nach IVF resultiert jedoch aus dem Transfer mehrerer Embryonen. Unter Zwillingspaaren nach IVF-Schwangerschaft fanden Koudstaal et al. (2000) und Minakami et al. (1998) 2 bis 3% monochorische Zwillingspaare. Wenstrom et al. (1993) berichteten von einer vergleichsweise hohen Häufigkeit monochorischer Geburten von 9,8% unter allen Mehrlingsschwangerschaften nach IVF. Trotzdem liegen diese Angaben weit unter der Frequenz monochorischer Zwillinge nach spontaner Schwangerschaft. Demzufolge müsste ein Vergleich von Zwillingen nach IVF- und nach spontaner Schwangerschaft aufgrund des größeren Anteils monochorischer Paare in der zuletzt genannten Gruppe eine höhere Morbidität und Mortalität nach spontaner Schwangerschaft aufzeigen. Davon wurde nur in einer Studie (Fitzsimmons et al.1998) berichtet. Andere Studien zeigten keine Unterschiede oder ein schlechteres Abschneiden der Zwillinge nach IVF-Schwangerschaft (Bernasko et al.1997; Koudstaal et al. 2000; Olivennes et al. 1996). Zwei Studien (Moise et al.1998; Dhont et al.1997) analysierten nur dizygote Zwillingspaare nach IVF beziehungsweise nach spontaner Schwangerschaft und fanden eine erhöhte Frühgeburtenrate und Moise et al. (1998) zusätzlich niedrigere Geburtsgewichte und eine höhere perinatale Mortalität unter Zwillingen nach IVF-Schwangerschaft. Diese Resultate legen den Schluss nahe, dass das bei Einlingen in einem Großteil der vorhandenen Studien bestätigte schlechtere „perinatal outcome“ von Neugeborenen nach IVF-Schwangerschaft auch unter Zwillingen nach IVF-Schwangerschaft wiederzufinden ist.

4.2. Einflussfaktoren auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nach IVF- und ICSI-Behandlung

Patientinnen nach einer IVF- oder ICSI-Behandlung besitzen ein hohes Risiko, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen zu entwickeln. Das durchschnittlich hohe Alter der Schwangeren, der große Anteil an Primiparae und vor allem die große Rate an Mehrlingsschwangerschaften sind dafür verantwortlich. In dieser Studie wurden die genannten Einflussfaktoren beim Vergleich von Einlingsschwangerschaften nach IVF/ICSI mit Einlingsschwangerschaften nach spontaner Konzeption berücksichtigt. Trotzdem blieb das Risiko, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen zu entwickeln, für IVF- und ICSI-Patientinnen gegenüber Schwangeren nach spontaner Konzeption erhöht. Es zeigte sich, dass das Alter, die Parität und die Rate an Mehrlingsschwangerschaften nicht alleine dieses erhöhte Risiko erklären können. Zu ähnlichen Resultaten kamen Tan et al. (1992), Tanbo et al. (1995) und Verlaenen et al. (1995). In der Literatur finden sich verschiedenste Ansätze, das erhöhte Risiko von IVF- und ICSI-Schwangerschaften zu erklären. Einige Studien konnten zeigen, dass der Status der Sterilität mit einer erhöhten Frühgeburtslichkeit einher geht (Saunders et al. 1988; Ghazi et al. 1992). Mit steigender Anzahl transferierter Embryos fiel bei Beral et al. (1990) das durchschnittliche Gestationsalter und das Geburtsgewicht. Doyle et al. (1992) berichteten von einem größeren Anteil an Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht bei steigender Anzahl transferierter Embryonen und bei idiopathischer oder männlicher Sterilität. Des Weiteren konnten Doyle et al. 1992 und Beral et al. 1990 einen Zusammenhang zwischen Hypertonus beziehungsweise vaginalen Blutungen während der Schwangerschaft und einer erhöhten Frühgeburtslichkeit beziehungsweise einem niedrigeren Geburtsgewicht finden. Bei Doyle et al. (1992) war Hypertonus außerdem mit einem gehäuften Auftreten von wachstumsretardierten Neugeborenen assoziiert. Auch die Gießener Studie beschäftigte sich mit der Frage, welche Faktoren bei Schwangerschaften nach IVF- und ICSI-Behandlung den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt beeinflussen könnten. Hierzu wurden die IVF/ICSI-Schwangerschaften nach Art der Behandlungsmethode, der Spermatozoenqualität, der Indikation der Behandlung mit besonderem Augenmerk auf das PCO-Syndrom, dem Vorhandensein von Übergewicht und dem Auftreten eines ovariellen Überstimulationssyndrom weitergehend analysiert.

4.2.1. Die Behandlungsmethode: IVF versus ICSI

Seit der Geburt von Louise Brown im Jahre 1978 hat sich gezeigt, dass die In-vitro Fertilisation eine effiziente und sichere Methode ist, weibliche Sterilität, zum Beispiel aufgrund einer Erkrankung der Tuben oder einer Endometriose, erfolgreich zu behandeln. Die konventionelle IVF wurde auch bei Paaren mit männlicher Sterilität eingesetzt, aber die Resultate waren wegen einer sehr geringen Fertilisationsrate, die nach einer Insemination mit, hinsichtlich ihrer Konzentration, Motilität und Morphologie beeinträchtigten Spermatozoen, auftrat, weniger erfolgreich. 1991 wurde die erste Schwangerschaft und 1992 die erste Geburt durch Transfer eines Embryos erzielt, der sich nach Injektion eines einzelnen Spermatozoons in eine Eizelle entwickelte (Palermo et al. 1992). Zuerst wurde die intrazytoplasmale Spermieninjektion (ICSI) nur bei Paaren mit wiederholt fehlgeschlagenen Versuchen einer Fertilisation mittels konventioneller IVF angewandt. Bald wurde jedoch deutlich, dass ICSI auch bei Paaren mit einer sehr geringen Anzahl an Spermatozoen im Ejakulat verwendet werden kann. Seit dieser Zeit wird die ICSI-Methode weltweit zur Behandlung der männlichen Sterilität eingesetzt. Dies wird an den Indikationen der in Gießen behandelten IVF/ICSI-Patientinnen deutlich. In dieser Studie war bei 59,3% der Patientinnen, die mit konventioneller IVF behandelt wurden, eine Störung der weiblichen Fertilität diagnostiziert worden. Unter ICSI-Patientinnen war dies bei 35,9% der Fall. Männliche Sterilität war hingegen bei 94,3% der Paare, die mittels ICSI therapiert wurden und nur bei 29,0% der Paare mit konventioneller IVF vorzufinden (siehe Tab.4.2.1).

Tab.4.2.1: Weibliche und männliche Sterilität bei IVF und ICSI Patientinnen

	Konventionelle IVF		ICSI	
	n	%	n	%
Gesamt	145	100	245	100
Weibliche Sterilität	86	59,3	88	35,9
Männliche Sterilität	42	29,0	231	94,3

Beim Vergleich von Schwangerschaften nach konventioneller IVF beziehungsweise nach ICSI zeigte sich, außer einer anamnestisch höheren Rate vorausgegangener Aborte unter IVF-Patientinnen (24,8% versus 10,6%, $p < 0,001$), keine signifikanten Unterschiede. Die Frequenz der Schwangerschaftskomplikationen Hypertonus, Gestationsdiabetes und vorzeitigen Wehen unterschied sich nach IVF beziehungsweise nach ICSI nicht signifikant voneinander. Die

Mehrlingsschwangerschaftsrate und die Sectiorate beider Gruppen waren annähernd gleich. Nach IVF-Schwangerschaft waren Geburten mit Vakuum- oder Forcepsextraktion häufiger als unter Geburten nach ICSI-Schwangerschaft (10,3% versus 4,1%, $p=0,006$). Hinsichtlich des Gestationalter, des Geburtsgewichtes und des Anteils wachstumsretardierter Kinder unterschieden sich die Neugeborenen beider Gruppen nicht signifikant voneinander. Die perinatale Mortalität in der Gruppe der Neugeborenen nach IVF-Schwangerschaft lag signifikant über der unter Neugeborenen nach ICSI-Schwangerschaft (4,3% versus 0,6%, Fisher-Test: $p=0,006$). In der Literatur finden sich keine Hinweise, dass sich Schwangerschaftsverlauf und Geburt nach ICSI-Behandlung beziehungsweise nach konventioneller IVF voneinander unterscheiden könnten. Im Mittelpunkt vieler Arbeiten stand die Häufigkeit von Fehlbildungen bei Kindern nach ICSI-Schwangerschaft. Hierbei zeigten sich keine Hinweise auf eine erhöhte Zahl von Fehlbildungen nach ICSI-Behandlung (Bonduelle et al.1996; Wennerholm et al.2000a; Ludwig et al.1999). Wisanto et al. (1995), Palermo et al. (1996), Loft et al. (1999) und Wennerholm et al. (1999; 2000b) analysierten Schwangerschaftsverläufe und Geburten nach ICSI und fanden keine Unterschiede zur konventionellen IVF. Govaerts et al. (1998) verglichen 145 ICSI mit 145 IVF Schwangerschaften und fanden ebenfalls keine Unterschiede bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs und der Geburt von Einlingen. Zwillinge nach ICSI-Schwangerschaft zeigten bei ihnen eine längere Tragzeit und ein höheres Geburtsgewicht als Zwillinge nach IVF-Schwangerschaft. Wisanto et al. (1995) gaben in ihrer Arbeit zu bedenken, dass sich die Charakteristika der IVF- und ICSI-Patientinnen aufgrund der jeweiligen Ursache der Sterilität unterscheiden würden. Bei Paaren, die mittels ICSI behandelt werden, wäre ein Großteil der Frauen vollkommen fertil, wohingegen bei Paaren mit konventioneller IVF weibliche und männliche Sterilität eine Rolle spielen würde. Aus diesem Grunde wäre es sinnvoller, Schwangerschaften von ICSI- und IVF-Patientinnen zu vergleichen, die aufgrund männlicher Sterilität behandelt wurden. Dies wurde in der Gießener Studie wegen der kleinen Fallzahl von Patientinnen mit konventioneller IVF, bei denen männliche Sterilität eine Rolle spielte, nicht durchgeführt. In der Gießener Studie fand sich unter Neugeborenen nach konventioneller IVF eine signifikant erhöhte perinatale Mortalität gegenüber Neugeborenen nach ICSI. Diese hohe perinatale Mortalität unter Neugeborenen nach konventioneller IVF-Behandlung war vor allem auf Frühgeborene mit höchstens 28 Wochen Tragzeit zurückzuführen. In einer Normalpopulation wie sie zum Beispiel in der HEPE vertreten ist, lag die perinatale Mortalität unter Neugeborenen mit einem Gestationalter von höchstens 28 Wochen bei über 30%. In der IVF-Gruppe waren 4 der 8 Kinder mit höchstens 28 Wochen Tragzeit perinatal verstorben. Der gesamte Anteil der

Kinder nach konventioneller IVF-Schwangerschaft mit dieser kurzen Tragzeit war gegenüber der ICSI-Gruppe nicht erhöht. In der ICSI-Gruppe wurden 12 Kinder mit diesem geringen Gestationsalter geboren, keines dieser Kinder verstarb perinatal. Eine perinatale Mortalität von 0,0% unter Neugeborenen mit einer Tragzeit von höchstens 28 Wochen ist auch gegenüber einer Normalpopulation außergewöhnlich niedrig und ist am ehesten auf die geringe Anzahl der untersuchten Neugeborenen zurückzuführen. Für Neugeborene mit mehr als 28 Wochen Tragzeit waren die Unterschiede hinsichtlich der perinatalen Mortalität nach IVF- beziehungsweise nach ICSI-Schwangerschaft nicht mehr signifikant (IVF 2,3% versus ICSI 0,7%, Fisher-Test: $p=0,197$). In mehreren großen Studien, die Geburten nach IVF-Schwangerschaft untersuchten, war die perinatale Mortalität im Vergleich zu einer Normalpopulation nicht erhöht (Beral et al.1990; Friedler et al.1992; Rizk B.et al.1991). Es findet sich kein Hinweis in der Literatur, dass die perinatale Mortalität nach ICSI-Schwangerschaft niedriger sein könnte als nach konventioneller IVF-Schwangerschaft (Wisanto et al.1995; Palermo et al.1996; Loft et al.1999; Wennerholm et al.2000b; Govaerts et al.1998). In der Gießener Studie war die Anzahl der untersuchten Schwangerschaften für eine Analyse der perinatalen Mortalität verhältnismäßig klein und die Unterschiede zwischen den Gruppen sind am ehesten darauf zurückzuführen. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die perinatale Mortalität bei Kindern nach konventioneller IVF-Schwangerschaft tatsächlich höher liegt als bei Kindern nach ICSI-Schwangerschaft.

Eine getrennte Analyse von Einlingsschwangerschaften und Zwillingschwangerschaften in Abhängigkeit von der Methode der In-vitro-Fertilisation erbrachte keine neuen Aspekte. Unter Einlingsschwangerschaften zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen IVF- und ICSI-Patientinnen und unter Zwillingschwangerschaften betraf der einzige signifikante Unterschied zwischen den Gruppen wiederum die perinatale Mortalität, die am ehesten durch oben genannte Gründe in der IVF-Gruppe höher war als in der ICSI-Gruppe.

4.2.2. Der Einfluss der Qualität der Spermatozoen auf Schwangerschaftsverlauf und Geburt

Bei sterilen Paaren liegt in etwa 35 bis 40% der Fälle die Ursache beim Mann. Eines der wichtigsten Kriterien zur Beurteilung der Fertilität des Mannes ist das Spermogramm. Liegt die Sterilitätsursache beim Partner, findet man häufig eine niedrige Spermatozoenkonzentration, wenige motile Spermatozoen und wenige Spermatozoen mit

normaler Morphologie. Acosta et al. (1988) berichteten von einer signifikant erhöhten Abortrate bei Schwangerschaften nach konventioneller IVF mit defekten Spermatozoen, die anhand ihrer Morphologie als solche definiert wurden. Seit der Entwicklung und Etablierung der ICSI-Methode ist es möglich, auch bei einem Spermiogramm mit schlechter Qualität, und demzufolge geringer Aussicht auf eine Fertilisation durch konventionelle IVF, mittels ICSI eine Befruchtung und Schwangerschaft zu erreichen. Nagy et al. (1995) zeigten, dass weder die absolute Anzahl der Spermatozoen, noch ihre Motilität oder Morphologie die Schwangerschaftsrate nach einer ICSI-Behandlung beeinflussen. Lediglich die Injektion eines vollständig immotilen Spermatozoon hatte einen negativen Effekt auf den Erfolg der ICSI-Behandlung. Nur wenige Studien (Aytoz et al. 1998; Wennerholm et al. 2000) untersuchten den Einfluss der Spermatozoenqualität auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nach ICSI-Behandlung. Wennerholm et al. (2000) unterschieden lediglich nach der Spermatozoenkonzentration und nach männlicher beziehungsweise weiblicher Sterilität und fanden keine Differenzen zwischen den Gruppen. Aytoz et al. definierten Kriterien für die Konzentration (<5 Millionen/ml), die Motilität (progressive Beweglichkeit $<20\%$) und die Morphologie (normale Morphologie $\leq 4\%$) der Spermatozoen. Sie fanden eine signifikant erhöhte perinatale Mortalität und Frequenz des intrauterinen Fruchttodes in der Gruppe, die mindestens zwei der Kriterien erfüllte.

In der Gießener Studie lag bei fast allen Patientinnen, die mit konventioneller IVF oder mit ICSI behandelt wurden, ein Spermiogramm der zur Insemination verwendeten Spermatozoen vor. Analysiert wurde der Einfluss der Konzentration, der Morphologie und der Motilität der Spermatozoen auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt. Hinsichtlich der Spermatozoenkonzentration wurde als Grenzwert 1 Millionen/ml festgelegt, welcher der Definition der Kryptozoospermie entspricht, und 91 Schwangerschaften (25,1%) der Gruppe mit Kryptozoospermie zugeordnet. Im Schwangerschaftsverlauf und bei der Geburt waren zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Die getrennte Analyse von Einlingen und Mehrlingen zeigte unter den Mehrlingen lediglich eine niedrigere Frühgeburtenrate in der Gruppe mit Kryptozoospermie. Für dieses Ergebnis lies sich keine plausible Erklärung finden. Die restlichen Ergebnisse der Gießener Studie und das von Wennerholm et al. (2000) lassen vermuten, dass die Konzentration der Spermatozoen keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nimmt.

Für die Untersuchung des Einflusses schlechter Spermatozoenmotilität auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nach In-vitro-Fertilisation wurde als Grenzwert eine

Motilität unter 10% der Spermatozoen mit progressiver Beweglichkeit festgelegt. 20 Schwangerschaften (7,4%) waren einer Motilität unter 10% zuzuordnen. Im Schwangerschaftsverlauf waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. Aufgrund einer niedrigeren Mehrlingsrate in der Gruppe mit schlechter Motilität (18,2% versus 43,9%, $p=0,018$), waren Frühgeburten und Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 2500g in dieser Gruppe ebenfalls seltener (Frühgeburten: 27,3% versus 44,8%, $p=0,109$; niedriges Geburtsgewicht: 18,2% versus 41,0%, $p=0,034$). Beim Vergleich der Einlinge beider Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Für einen Vergleich der Mehrlinge waren die entsprechenden Gruppen zu klein. Die Spermatozoenmotilität scheint demnach keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt von IVF/ICSI-Patientinnen zu nehmen, eventuell kommt es bei diesen Patientinnen jedoch seltener zu Mehrlingsschwangerschaften. Wie bereits oben erwähnt, fanden auch Nagy et al. (1995) eine geringere Schwangerschaftsrate nach Injektion eines vollständig inmotilen Spermatozoons. Dies wiederum könnte Ursache der niedrigeren Mehrlingsschwangerschaftsrate bei schlechter Spermienmotilität sein.

Zur Untersuchung des Einflusses schlechter Spermatozoenmorphologie auf Schwangerschaft und Geburt wurde in der Gießener Studie ein Grenzwert von unter 10% normaler Spermienmorphologie gesetzt. 34 Schwangerschaften (12,5%) wurden einer normalen Morphologie unter 10% zugeordnet, 237 Schwangerschaften einer normalen Morphologie von mindestens 10% zugeordnet. Im Schwangerschaftsverlauf fiel eine hohe, aber nicht signifikant erhöhte Rate an Hypertonus (8,8% versus 4,2%, $p=0,214$) und Gestationsdiabetes (11,8% versus 5,5%, $p=0,244$) in der Gruppe mit schlechter Spermatozoenmorphologie auf. Mehrlingsschwangerschaften waren in der Gruppe mit schlechter Morphologie wiederum seltener (30,0% versus 43,8%, $p=0,096$). Aus diesem Grund waren auch die Sectiorate und die Frühgeburtenrate in der Gruppe mit schlechter Morphologie niedriger als in der Kontrollgruppe (Sectio: 42,5% versus 51,3%, $p=0,144$; Frühgeburt: 17,5% versus 47,1%, $p<0,001$). Auffällig war auch ein signifikant höherer Anteil an Übertragungen in der Gruppe mit schlechter Morphologie (10,0% versus 1,6%, $p=0,012$), der ebenso auf die kleinere Mehrlingsrate in dieser Gruppe zurückzuführen ist. Trotz der niedrigeren Frühgeburtenrate fand sich ein besonders auffälliger und signifikant erhöhter Anteil an Neugeborenen mit sehr ausgeprägter Wachstumsretardierung in der Gruppe mit schlechter Spermatozoenmorphologie (unter der 3. Perzentile: 25,6% versus 7,7%, $p=0,002$). Die perinatale Mortalität unterschied sich in den Gruppen nicht voneinander. Die getrennte Analyse von Einlingen zeigte hinsichtlich der Sectiorate, der Tragzeit und des Geburtsgewichts keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Gruppen mit schlechter beziehungsweise guter Spermienmorphologie und wiederum eine signifikant erhöhte Rate an Neugeborenen mit Wachstumsretardierung in der Gruppe mit normaler Spermienmorphologie unter 10% (unter der 3. Perzentile - Morphologie <10%: 14,3% versus Morphologie \geq 10%: 2,9%, $p=0,025$; unter der 10-Perzentile - Morphologie <10%: 32,1% versus Morphologie \geq 10%: 14,7%, $p=0,032$). Diese Resultate werden zum Teil durch die Ergebnisse der Studie von Aytoz et al. (1998) bestätigt, die von einer höheren Frequenz des intrauterinen Fruchttodes bei morphologisch schlechter Spermatozoenqualität berichteten. Der intrauterine Fruchttod ist wiederum mit der intrauterinen Wachstumsretardierung assoziiert. Einige Autoren (Wolstenholme et al.1995; Kalousek et al.1983) vermuten, dass ungeklärte intrauterine Wachstumsretardierung und Spätabort mit genetischen Faktoren wie einem, auf die Plazenta beschränkten Mosaikmus und einer disharmonischen Plazentareifungsstörung assoziiert sind. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass sterile Männer eine erhöhte Rate an chromosomalen Anomalien aufweisen (Engel et al. 1998). Dieser genetische Zusammenhang könnte für die hohe Anzahl an Neugeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung verantwortlich sein. Die Gruppe mit schlechter Spermatozoenmorphologie der Gießener Studie ist relativ klein und die Häufigkeit genetischer Anomalien nicht bekannt. Um den Zusammenhang von intrauteriner Wachstumsretardierung und schlechter Spermatozoenmorphologie weiterführend zu analysieren, sollte ein größeres Kollektiv an ICSI-Schwangerschaften dahingehend untersucht werden.

4.2.3. PCO-Syndrom und Schwangerschaft nach IVF-Behandlung

Das PCO-Syndrom ist eine häufige Ursache der weiblichen Sterilität. Aus diesem Grund ist es unter Frauen, die eine Sterilitätstherapie in Anspruch nehmen, gehäuft zu finden. Aus der Gruppe der 406 Schwangerschaften nach IVF- oder ICSI-Behandlung in Gießen war bei 83 Frauen (20,4%) ein PCO-Syndrom diagnostiziert worden. In der Literatur wurde von einer erhöhten Insulinresistenz unter Frauen mit PCO-Syndrom berichtet (Burghen et al.1980; Chang et al.1983; Shoupe et al.1983), die sich vor allem bei übergewichtigen Frauen manifestierte (Rittmaster et al.1993; Ación et al.1999;). Ación et al. (1999) zeigten, dass Frauen mit PCO und Hyperinsulinämie beziehungsweise Insulinresistenz eine erhöhte Serumkonzentration an Androgenen und eine Störung des Lipidmetabolismus aufweisen und leitete daraus ein hohes metabolisches, atherogenes, hypertensives und kardiovaskuläres Risiko dieser Frauen ab. Andere Studien (Cibula et al.2000; Dahlgren et al.1992) berichteten

von gehäuftem Auftreten von Diabetes mellitus, Hypertonus und koronarer Herzkrankheit unter perimenopausalen Frauen mit PCO. Holte et al. (1996) fanden unter jungen Frauen mit PCO-Syndrom durchschnittlich erhöhte Blutdruckwerte. Anttila et al. (1998) verglichen Schwangerschaften mit beziehungsweise ohne Gestationsdiabetes und fanden in der ersten Gruppe eine erhöhte Anzahl an Frauen mit PCO-Syndrom. Gjønness et al. (1989) untersuchten den Schwangerschaftsverlauf von PCO-Patientinnen, die zuvor mittels ovarieller Elektrokoagulation behandelt wurden und berichteten von erhöhten Raten an Präeklampsie und Gestationsdiabetes, die sich bei weiterer Untergliederung der Gruppe nur noch unter übergewichtigen PCO-Patientinnen zeigte. Diese Resultate könnten auf ein erhöhtes Risiko für Schwangere mit PCO-Syndrom hinweisen, Gestationsdiabetes und Hypertonus zu entwickeln.

In der Gießener Studie unterschieden sich Patientinnen mit PCO-Syndrom hinsichtlich des Alters bei der Entbindung nicht von Patientinnen ohne PCO-Syndrom. Schwangere mit PCO-Syndrom waren jedoch vor Beginn der Schwangerschaft, wie erwartet, häufiger übergewichtig (BMI ≥ 25 kg/m²) (38,6% versus 25,2%, p=0,016). Des Weiteren kam es bei Frauen mit PCO-Syndrom häufiger zu einem ovariellen Überstimulationssyndrom (31,3% versus 15,2%, p=0,001). Dass Patientinnen mit einer ovariellen Dysfunktion wie dem PCO-Syndrom ein erhöhtes Risiko einer Überstimulation besitzen, ist bekannt und wurde von Delvigne et al. (1993) und Rizk et al. (1992) beschrieben. Hypertonus bestand bei Frauen mit PCO-Syndrom deutlich, jedoch nicht signifikant häufiger (9,6% versus 4,3%, p=0,097). Frauen mit PCO-Syndrom entwickelten signifikant häufiger Gestationsdiabetes (9,6% versus 3,7%, p=0,042). Wie schon in der Studie von Eldar-Geva et al. (1996), die unter IVF-Patientinnen mit PCO erhöhte Häufigkeiten an Gestationsdiabetes und schwangerschaftsinduziertem Hypertonus fanden, waren auch in der Gießener Studie Patientinnen mit PCO-Syndrom häufiger von Gestationsdiabetes und auffallend häufig von Hypertonus betroffen.

Der hohe Anteil an Frauen mit PCO-Syndrom unter Patientinnen, die mittels IVF oder ICSI behandelt werden, könnte unter anderem die Häufigkeit dieser Schwangerschaftskomplikationen nach IVF- und ICSI-Behandlung im Sinne einer Zunahme dieser Komplikationen im Vergleich zu spontanen Schwangerschaften, beeinflussen.

Neugeborene beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Ein etwas größerer Anteil an Mehrlingen in der PCO-Gruppe spiegelte sich in einer geringgradig höheren Sectiorate wider. Hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer, des Geburtsgewichts, des

Anteils an wachstumsretardierten Neugeborenen und der perinatalen Mortalität waren zwischen den Gruppen keine Unterschiede zu erkennen. Auch die getrennte Analyse von Einlingen und Mehrlingen ergab keinen Hinweis auf mögliche Unterschiede zwischen Neugeborenen von Patientinnen mit beziehungsweise ohne PCO-Syndrom.

4.2.4. Der Einfluss von Übergewicht auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt

Übergewicht findet sich unter Frauen mit Sterilitätsproblemen häufig. Das liegt daran, dass es bei übergewichtigen Frauen, durch die metabolische Störung mit Hyperinsulinämie und vermindertem sexualhormonbindenden Globulin (SHGB) und einer erhöhten Androgenproduktion im Fettgewebe, zur ovariellen Dysfunktion mit Zyklusstörungen kommen kann (Wolf et al.1998). In der Gießener IVF/ICSI-Gruppe wiesen 111 der untersuchten 406 Patientinnen (38,8%) vor Beginn der Schwangerschaft einen BMI ≥ 25 kg/m² auf und wurden somit nach der Definition der WHO als übergewichtig eingestuft. Die Pathogenese der Fertilitätsstörung bei übergewichtigen Frauen ist eng verknüpft mit der des PCO-Syndroms. Diese Frauen sind häufig, aber nicht zwangsläufig übergewichtig. Acién et al. (1999) berichteten von einer erhöhten Insulinresistenz bei ansteigendem BMI, auch unter Frauen ohne PCO-Syndrom. Unter übergewichtigen Frauen mit PCO-Syndrom war die Insulinresistenz jedoch am ausgeprägtesten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Rittmaster et al. (1993). Gjønæss et al. (1989) untersuchten den Schwangerschaftsverlauf von PCO-Patientinnen und fanden erhöhte Häufigkeiten für Präeklampsie und Gestationsdiabetes, die sich bei Aufsplitterung der Gruppe in normalgewichtige und übergewichtige Frauen nur noch in der Gruppe der übergewichtigen Frauen zeigten. Ältere Studien aus den Fünfziger, Sechziger und Siebziger Jahren des 20. Jahrhundert untersuchten spontane Schwangerschaften stark übergewichtiger Frauen und berichteten von erhöhten Häufigkeiten für Hypertonus, Preeklampsie und Gestationsdiabetes (Edwards et al.1978, Petry et al.1956, Tracy et al.1969).

In der Gießener Studie zeigte sich beim Vergleich von Patientinnen mit und ohne Übergewicht im Schwangerschaftsverlauf, bei durchschnittlich gleich alten Patientinnen, dass übergewichtige Patientinnen signifikant häufiger von einem erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziertem Hypertonus betroffen waren (9,9% versus 3,8%, p=0,018). Die Häufigkeit

des Gestationsdiabetes unterschied sich in den Gruppen nicht voneinander. Erstaunlich war der große Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Auftretens vorzeitiger Wehen. Bei Patientinnen mit Übergewicht kam es deutlich seltener zu vorzeitiger Wehentätigkeit als bei Patientinnen ohne Übergewicht (18,9% versus 40,9%, $p < 0,001$), obwohl der Anteil der Mehrlinge in beiden Gruppen etwa gleich hoch lag (40,0% versus 43,4%). Die einzige spekulative Erklärung, die sich hierfür finden lässt ist die Vermutung, dass unter den übergewichtigen Frauen der psychische Anteil, der für das vermehrte Auftreten vorzeitiger Wehen bei IVF/ICSI-Patientinnen mit verantwortlich ist, aufgrund einer weniger ängstlichen Einstellung dieser Schwangeren, nicht so stark zum tragen kam. Zu diesem Thema fanden sich in der Literatur keine Studien. Frühgeburten waren, als Folge der geringen Neigung von übergewichtigen Patientinnen, vorzeitige Wehen zu entwickeln, in dieser Gruppe signifikant seltener (30,7% versus 46,6%, $p = 0,001$). Auffallend war weiterhin, dass unter Neugeborenen übergewichtiger Patientinnen ein jeweils signifikant größerer Anteil der Kinder ein Geburtsgewicht über 3999g hatte (7,2% versus 1,9%, $p = 0,010$) beziehungsweise über der 90. Perzentile lag (7,2% versus 3,1%, $p = 0,039$). Dass das Geburtsgewicht mit dem Gewicht der Mutter vor der Schwangerschaft korreliert und dass Mütter mit hohem Gewicht vor der Schwangerschaft durchschnittlich schwerere Kinder gebären, zeigten auch schon Abrams et al. (1986), Edwards et al. (1978) und Petry et al. (1956). Gestationsdiabetes, bekanntlich eine häufige Ursache makrosomer Neugeborener, war unter übergewichtigen Schwangeren nicht häufiger als unter nicht übergewichtigen Schwangeren. Hinsichtlich der Wachstumsretardierung und perinatalen Mortalität waren in der Gießener Studie keine Unterschiede zwischen den Neugeborenen mit beziehungsweise ohne übergewichtigen Müttern zu erkennen. Die getrennte Analyse der Einlinge und Mehrlinge erbrachte, bis auf den fehlenden Unterschied bei Mehrlingen mit mehr als 3999g beziehungsweise bei Mehrlingen über 90. Perzentile zwischen den Gruppen, aufgrund der generell geringen Anzahl von sehr schweren beziehungsweise sehr großen Mehrlingen, äquivalente Ergebnisse.

4.2.5. Das ovarielle Überstimulationssyndrom

Das ovarielle Überstimulationssyndrom ist eine iatrogene Komplikation der IVF/ICSI-Behandlung mit ovarieller Stimulation. Der hauptsächlich determinierende Faktor für die Entwicklung einer Überstimulation scheint eine ovarielle Prädisposition zu sein. Eine

Hypersensitivität der Ovarien, sichtbar an einer erhöhten Serumkonzentration von Östradiol bei relativ niedrigen stimulierenden Hormondosen, führt zum Syndrom der Überstimulation (Rizk B. et al. 1992). Dieses ist durch vergrößerte Ovarien und eine erhöhte Kapillarpermeabilität charakterisiert. Schwere und kritische Formen dieses Syndroms können zu einer massiven Flüssigkeitsverschiebung aus dem intravaskulären in den extravaskulären Raum führen und so in ernstesten kardiopulmonalen, hämatologischen, hepatischen und renalen Störungen resultieren. Patientinnen mit einem erhöhten Risiko einer Überstimulation sind jung, weisen häufig eine ovarielle Dysfunktion in Form eines PCO-Syndroms auf und zeigen nach dem Embryonentransfer hohe Schwangerschaftsraten (Delvigne et al.1993; Rizk B.et al.1992). Delvigne et al.(1993) begründeten das zuletzt genannte Charakteristikum damit, dass von Patientinnen mit Überstimulation mehr Oozyten gewonnen werden konnten, die Spermatozoen ihrer Partner meist eine normale fertile Fähigkeit besaßen, und so für den Transfer Embryonen sehr guter Qualität zur Verfügung standen. In dieser Arbeit fand sich jedoch keine signifikant erhöhte Rate an Mehrlingsschwangerschaften unter Patientinnen mit Überstimulation. Rizk P. et al.(1991) und Smitz et al.(1990), die nur wenige Patientinnen mit schwerer Überstimulation untersuchten, berichteten von auffällig hohen Raten an Mehrlingsschwangerschaften. Abramov et al. (1998) und Mathur et al. (2000) bestätigten dieses Ergebnis. Sie zeigten beim Vergleich mit einer Kontrollgruppe erhöhte Mehrlingsschwangerschaftsraten unter Patientinnen mit Überstimulation. Inwieweit ein ovarielles Überstimulationssyndrom den Schwangerschaftsverlauf beeinflusst, wurde bisher wenig erforscht. Abramov et al. (1998) analysierten 104 Schwangerschaften nach IVF, die ein schweres ovarielles Überstimulationssyndrom mit massivem Aszites oder mit Hydrothorax entwickelten. Sie fanden neben einer hohen Mehrlingsschwangerschaftsrate (57,7%), eine hohe Abortrate (29,8%) und eine hohe Rate an schwangerschaftsinduziertem Hypertonus (13,2%) und Gestationsdiabetes (5,9%). Unter Einlingen zeigten Sie eine hohe Frühgeburtlichkeit (27,9%) und einen großen Anteil an Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht (34,5%). Auch Mathur et al. (2000) berichteten von einer hohen Frühgeburtlichkeit und einem erhöhten Anteil an Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht nach Schwangerschaften mit Überstimulation, konnten dies allerdings auf die erhöhte Mehrlingsrate zurückführen.

In der Gießener Studie waren Patientinnen mit Überstimulation (n=75) im Vergleich zu Patientinnen ohne Überstimulation, wie erwartet, jünger (18 bis 34 Jahre: 85,3% versus 70,4%, p=0,008) und wiesen häufiger ein PCO-Syndrom auf (34,7% versus 17,2%, p=0,001). Im Schwangerschaftsverlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Gruppen. Ein Gestationsdiabetes entwickelte sich zwar bei knapp doppelt so vielen Patientinnen mit Überstimulation (8,0% versus 4,2%, $p=0,231$), das Ergebnis ergab jedoch keine signifikante Differenz. Der große Anteil an Patientinnen mit PCO-Syndrom in der Gruppe mit Überstimulation könnte diese Tendenz verursacht haben. Hypertonus war in beiden Gruppe etwa gleich häufig zu finden. Vorzeitige Wehen traten in der Gruppe mit Überstimulation etwas häufiger auf (41,3% versus 32,9%, $p=0,167$). Dies war auf eine signifikant höhere Mehrlingsrate in dieser Gruppe zurückzuführen (56,6% versus 38,8%, $p=0,001$). Auch die Sectiorate lag in der Gruppe mit Überstimulation etwas höher. Aufgrund des größeren Anteils an Mehrlingen waren Frühgeburten und Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500g in der Gruppe mit Überstimulation signifikant häufiger zu finden (Frühgeburten: 53,8% versus 38,8%, $p=0,005$; Geburtsgewicht unter 1500g: 23,8% versus 6,8%, $p<0,001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war bei der Analyse der Einlingsschwangerschaften nicht mehr zu erkennen. Die Analyse der Mehrlingen zeigte jedoch wiederum eine hohe Frühgeburtenrate in der Gruppe mit Überstimulation (80,0% versus 67,7%, $p=0,073$) und eine signifikant erhöhte Rate an Mehrlingen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (Überstimulation: 38,3% versus keine Überstimulation 11,3%, $p<0,001$) in der Gruppe mit Überstimulation. Bei Abramov et al. (1998) wurden nur rund ein Zehntel der Patientinnen, die wegen Überstimulation stationär aufgenommen wurden, in die Gruppe mit schwerer Überstimulation aufgenommen und analysiert. Die Gießener Gruppe mit Überstimulation umfasst hingegen alle Patientinnen, die aufgrund einer Überstimulation stationär behandelt wurden. Das hohe Risiko hinsichtlich Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, das Abramov et al. (1998) im Falle eines schweren ovariellen Überstimulationssyndroms aufzeigten, wurde durch die Ergebnisse der Gießener Studie, die auch leichtere Formen der Überstimulation berücksichtigte, nur zum Teil bestätigt. Mehrlinge, die nach einer Schwangerschaft, zu deren Beginn eine Überstimulation aufgetreten war, geboren wurden, besaßen in der Gießener Studie häufiger niedrige Geburtsgewichte als Mehrlinge ohne Überstimulation während der Schwangerschaft.

5. Zusammenfassung

Schwangerschaften nach IVF- und nach ICSI-Behandlung sind im Vergleich zu Schwangerschaften nach spontaner Konzeption Hochrisikoschwangerschaften. Schwangere nach IVF/ICSI-Behandlung waren von Schwangerschaftskomplikationen, wie vaginale Blutung, Hypertonus, Präeklampsie, Gestationsdiabetes und vorzeitige Wehentätigkeit häufiger betroffen, als Schwangere der HEPE nach spontaner Konzeption. Neugeborene nach IVF/ICSI-Schwangerschaft wurden häufiger durch Sectio entbunden, waren zu einem größeren Prozentsatz Frühgeborene und wiesen häufiger niedrige Geburtsgewichte und Wachstumsretardierung auf. Die perinatale Mortalität der Neugeborenen nach IVF/ICSI-Schwangerschaft beziehungsweise der Neugeborenen nach spontaner Konzeption unterschied sich nicht signifikant voneinander. Diese Resultate ergaben sich sowohl bei der Analyse von Einlingsschwangerschaften, als auch bei der Analyse von Zwillingsschwangerschaften. Auch nach Anpassung der Gruppen hinsichtlich des Alters und der Parität der Schwangeren konnten die Ergebnisse bestätigt werden. Einzige Ausnahme war hier die Frequenz des Gestationsdiabetes, die unter IVF/ICSI-Schwangeren zwar tendenziell höher war als nach spontaner Konzeption, sich aber nicht signifikant unterschied. Ein Hydramnion wurde in diesen Gruppen wiederum unter IVF-Schwangeren vermehrt beobachtet.

Bei der Suche nach Faktoren, die den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nach IVF- und nach ICSI-Behandlung beeinflussen, zeigte sich, dass IVF/ICSI-Patientinnen mit PCO-Syndrom vermehrt dazu neigten, Gestationsdiabetes zu entwickeln. Des Weiteren bestand bei Patientinnen mit Übergewicht in der Schwangerschaft häufiger ein Hypertonus als bei Patientinnen ohne Übergewicht. Das Auftreten eines ovariellen Überstimulationssyndroms zu Beginn der Schwangerschaft war mit einer erhöhten Mehrlingsschwangerschaftsrate und unter Mehrlingen mit einem erhöhten Anteil an Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g assoziiert. Die Methode der Behandlung (IVF oder ICSI) beeinflusste den

Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nach IVF- oder ICSI-Behandlung nicht. Bezüglich der Spermienqualität zeigte sich, dass die Konzentration im Spermogramm der zur Insemination verwendeten Spermatozoen keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nach IVF- oder ICSI-Behandlung nahmen. Eine schlechte Spermienmotilität hatte eine niedrigere Mehrlingsschwangerschaftsrate zur Folge. Bei schlechter Spermienmorphologie fand sich ein erhöhter Prozentsatz an Neugeborenen mit Wachstumsretardierung.

Der Schwangerschaftsverlauf und die Geburt nach IVF- und nach ICSI-Behandlung werden neben der erhöhten Mehrlingsschwangerschaftsrate, dem durchschnittlich höheren Alter der Schwangeren und der niedrigeren Parität auch durch den hohen Prozentsatz an Frauen mit PCO-Syndrom und das damit häufig in Kombination vorhandene Übergewicht der Patientinnen und durch die iatrogene Komplikation des ovariellen Überstimulationssyndroms beeinflusst. Diese Faktoren erklären jedoch nur zum Teil den Anstieg von Schwangerschaftskomplikationen und das schlechtere „perinatal outcome“ nach IVF- oder ICSI-Behandlung. Inwieweit eine schlechte Spermienmorphologie das Risiko einer Wachstumsretardierung des Feten erhöht, sollte Gegenstand weiterer umfangreicherer Studien sein.

Summary

Pregnancies after IVF and ICSI treatment are high risk pregnancies compared to pregnancies after spontaneous conception. Pregnant women with IVF/ICSI treatment suffered more often complications such as vaginal bleeding, hypertension, preeclampsia, gestational diabetes and premature labour. Newborns from IVF/ICSI pregnancies had an increased rate of caesarean section, prematurity, low birth weight and intrauterine growth retardation. There was no significant difference of perinatal mortality between the two groups. These results were observed comparing single and twin pregnancies. After matching the groups to age and parity of the pregnant women similar results were observed, except the rate of gestational diabetes, which was higher in the IVF/ICSI group, but there was no statistical significance.

Further analysis of pregnant women with IVF/ICSI treatment showed an increased rate of gestational diabetes in the group with polycystic ovary syndrome compared to IVF/ICSI patients without PCO. Patients with overweight in pregnancy suffered more often hypertension than patients without overweight. The ovarian hyperstimulation syndrome was associated with an increased rate of multiple pregnancy. Neither the method of treatment nor the concentration of the sperms used showed an influence to the pregnancy and birth. A bad sperm motility was associated with a lower rate of multiple pregnancy and a bad sperm morphology with a higher rate of newborns with intrauterine growth retardation.

Pregnancies and births after IVF/ICSI treatment are influenced by the increased rate of multiple pregnancy, the higher age and lower parity of the women, but also by the higher percentage of women with polycystic ovary syndrome and women with overweight, and by the ovarian hyperstimulation syndrome as an iatrogenic complication of IVF/ICSI treatment. A bad sperm morphology could be associated with an increased risk of intrauterine growth retardation. This should be investigated in more extensive studies.

LITERATURVERZEICHNIS

Abrams B.F., Laros R.K.: Prepregnancy weight, weight gain and birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* vol.154, no.3 (1986) 503-509.

Abramov Y., Elchalan U., Schenker J.G.: Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertility and Sterility.* vol.70, no.6, december 1998, 1070-1076.

Acien P., Quereda F., Matallin P., Villarroya E., Lopez-Fernandez J.A., Acien M., Mauri M., Alfayate R.: Insulin, androgens and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertility and Sterility.* vol.72, no.1, July 1999, 32-40.

Acosta A.A., Oehninger S., Morshedi M., Swanson R.J., Scott R., Irianni F.: Assisted Reproduction in the Diagnosis and Treatment of the Male Factor. *Obstetrical and Gynecological Survey.* vol.44, no.1 (1988) 1-18.

Ágústsson T., Geirsson R.T., Mires G.: Obstetric outcome of natural and assisted conception twin pregnancies is similar. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* vol.76 (1997) 45-49.

Andrews M.C., Muasher S.J., Levy D.L., Jones H.W., Garcia J.E., Rosenwaks Z., Jones G.S., Acosta A.A.: An analysis of the obstetric outcome of 125 consecutive pregnancies conceived in vitro and resulting in 100 deliveries. *Am J Obstet Gynecol.* vol.154, no.4 (1986) 848-854.

Anttila L., Karjala K., Penttilä T.-A., Ruutiainen K., Ekblad U.: Polycystic Ovaries in Women With Gestational Diabetes. *Obstetrics and Gynecology.* vol.92, no.1 (1998) 13-17.

ART World Report (1995) erwähnt bei Felberbaum R., Baumann P., von Steirteghem A., Diedrich K.: Schwangerschaft und Geburt nach Sterilitätsbehandlung. In: Diedrich K.: Weibliche Sterilität Ursachen, Diagnostik und Therapie. Springer-Verlag (1998).

Asch R.H., Li H.P., Balmaceda J.P., Weckstein L.N., Stone S.C.: Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Human Reproduction*. vol.6, no.10 (1991) 1395-1399.

Aytoz A., Camus M., Tournaye H., Bonduelle M., Van Steirteghem A., Devroey P.: Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. *Fertility and Sterility*. vol.70 no.3 (1998) 500-505.

Barbieri R. L., Smith S., Ryan K. J.: The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertility and Sterility*. vol.50, no.2 (1998) 197-211.

Baumann P., Felderbaum R., Diedrich K.: Schwangerschaft und Geburt nach in-vitro-Fertilisation. *Gynäkologe*, 29 (1996) 507-512.

Bernasko J., Lynch L., Lapinski R., Berkowitz R.L.: Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: Maternal and neonatal outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. vol.89, no.3 (1997) 368-372.

Beral V., Doyle P.: Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978-87. MRC Working Party on Children Conceived by In Vitro Fertilisation. *British Medical Journal*. vol.300, May 1990, 1229-1233.

Bergh T., Ericson A., Hillensjö T., Nygren K.-G., Wennerholm U.-B.: Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 354 (1999) 1579-1585.

Bonduelle M., Wilikens A., Buysse A., Van Assche E., Wisanto A., Devroey P., Van Steirteghem A.C., Liebaers I.: Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Human Reproduction* vol.11, Supplement 4, (1996) 131-155.

Breckwoldt M., Keck C.: Störungen der Fruchtbarkeit. In: Pfeleiderer A., Breckwoldt M., Martius G.: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag (2000).

Breckwoldt M., Zander J.: Frühschwangerschaft. In: Zander J., Breckwoldt M.: Geschlechtsreife, Sterilität, Frühschwangerschaft, Alter, Psychosomatik. Band I/2. 2.Auflage. Georg Thieme Verlag (1992).

Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E.: Correlation of hyperandrogenism in polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. vol.50, no.1 (1980) 113-116.

Chang R.J., Nakamura R.M., Judd H.L., Kaplan S.A.: Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. vol.57, no.2 (1983) 356-359.

Cibula D., Cifkova R., Fanta M., Poledne R., Zivny J., Skibova J.: Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in premenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* vol.15 no.4 (2000) 785-789.

Dahlgren E., Johansson S., Lindstedt G., Knutsson F., Oden A., Janson P.O., Mattson L.-A., Crona N., Lundberg P.-A.: Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertility and Sterility*. vo.57, no.3 (1992) 505-513.

Delvigne A., Demoulin A., Smitz J., Donnez J., Koninckx P., Dhont M., Englert Y., Delbeke L., Darcis L., Gordts S., Puttemans P., Gerris J., Schoysman R., Leroy F.: The ovarian hyperstimulation syndrom in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. Clinical and biological features. *Human Reproduction*. vol.8, no.9 (1993) 1353-1360.

Dennerstein L., Morse C.: A review of psychological and social aspects of in vitro fertilisation. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. vol.9 (1988) 159-170.

Derom C., Derom R., Vlietinck R., Van den Berghe H., Thiery M.: Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet*. may 30 (1987) 1236-1238.

Dhont M., De Neubourg F., Van der Elst J., De Sutter P.: Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Journal of assisted reproduction and genetics*. vol.14, no.10 (1997) 575-580.

Diamant Y.Z., Rimon E., Evron S.: High incidence of preeclamptic toxemia in patients with polycystic ovarian disease. *Europ. J. Obstet. Gynecol. reprod. Biol.* vol.14 (1982) 199-204.

Diedrich K., Felberbaum R.: Kurzdarstellung des Artikels „Follow up von ICSI-Kindern“. *Gynäkologie* 32 (1999) 71-72.

Donnelly E.T., Lewis S.E.M., McNally J.A., Thompson W.: In vitro fertilization and pregnancy rates: the influence of sperm motility and morphology on IVF outcome. *Fertility and Sterility*. vol.70, no.2, august 1998, 305-314.

Doyle P., Beral V., Maconochie N.: Preterm delivery, low birthweight, and small-for-gestational-age in liveborn singleton babies resulting from in-vitro fertilization. *Human Reproduction* vol.7 no.3 (1992) 425-428.

Edwards L.E., Dickes W.F., Alton I.R., Hakanson E.Y.: Pregnancy in the massively obese: Course, outcome and obesity prognosis of the infant. *Am J of Obstet Gynecol.* vol.131, no.5 (1978) 479-483.

Eldar-Geva T., Haran E., Margalioth E.J., Ben-Chetrit A., Diamant Y.Z., Brooks B., Shimmel M.: The obstetric outcome after IVF is related to the causes of infertility. *Human Reproduction. Abstract of the Annual Meeting of the EHSRE, Maastricht* (1996) 41-41.

Engel W., Schmid M., Pauer H.-U.: Genetik und mikroassistierte Reproduktion durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion. *Deutsches Ärzteblatt* 95 (1998) B 1548-1553.

Felberbaum R., Baumann P., von Steirteghem A., Diedrich K.: Schwangerschaft und Geburt nach Sterilitätsbehandlung. In: Diedrich K.: *Weibliche Sterilität Ursachen, Diagnostik und Therapie*. Springer-Verlag (1998).

Fiedler K., Würfel W., Krüsmann G., Rothenaicher M., Hirsch P., Krüsmann W. sen.: Zum Schwangerschafts- und Geburtsverlauf nach In-Vitro-Fertilisation (IVF). Z. Geburtshilfe u. Perinatol. 194 (1990) 8-12.

Fisher J.J., Frey I.: Pregnancy and Parturition in Obese Patient. Obstetrics and Gynecology. vol.11, no.1 (1958) 92-94.

Fitzsimmons B.P., Bebbington M.W., Fluker M.R.: Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: Assisted reproduction versus spontaneous conception. Am J Obstet Gynecol. vol.179, no.5 (1998) 1162-1167.

FIVNAT; La Fecondation in vitro en France: Bilan FIVNAT depuis 1986. Contracept.Fertil.Sex. (1991) vol.19, no.7-8, 554-557.

Fowler M.G., Kleinman J.C., Kiely J.L., Kessel S.S.: Double jeopardy: twin infant mortality in the United States, 1983 and 1984. Am J Obstet Gynecol. vol.165 (1991) 15-22.

Friedler S., Mashiach S., Laufer N.: Births in Israel resulting from in-vitro fertilization/embryo transfer, 1982-1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research. Human Reproduction vol.7, no.8 (1992) 1159-1163.

Frydman R., Belaisch-Allart J., Fries N., Hazout A., Glissant A., Testart J.: An obstetric assessment of the first 100 births from the in vitro fertilization program at Clamart, France. Am J Obstet Gynecol. vol.154, no.3 (1986) 550-555.

Ghazi H.A., Spielberger C., Källen B.: Delivery outcome after infertility – a registry study. Fertility and Sterility vol.55, no.4 (1991) 726-732.

Gips H.(1993) Polycystische Ovarien. Gießener Gynäkologische Fortbildung. Springer, Berlin Heidelberg NewYork Tokyo, S.365-381.

Gjønnæss H.: The course and outcome of pregnancy after ovarian electrocautery in women with polycystic ovarian syndrome: the influence of body-weight. British Journal of Obstetrics and Gynecology. vol.96 (1989) 714-719.

Goldman J.A., Ashkenazi J., Mordechai B.-D., Feldberg D., Dicker D., Voliovitz I.: First trimester bleeding in clinical IVF pregnancies. *Human Reproduction*. vol.3, no.6 (1988) 807-809.

Govaerts I., Devreker F., Koenig I., Place I., Van den Bergh M., Englert Y.: Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. vol.13, no.6 (1998) 1514-1518.

Günther C., Thaele M., Kleinsorge H.: Stellungnahme zur intrazytoplasmalen Spermieninjektion (ICSI). *Kliniker Nr.6/29* (2000).

Hill G.A., Bryan S., Herbert C.M., Shah D.M., Colston Wentz A.: Complications of pregnancy in infertile couples: Routine treatment versus assisted reproduction. *Obstetric and Gynecology*.vol.75, no.5 (1990) 790-794.

Holte J., Gennarelli G., Berne C., Bergh T., Lithell H.: Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Human Reproduction*. vol.11, no.1 (1996) 23-28.

Husslein P., Kiss H.(1993) Die medikamentöse Behandlung der Eileiterschwangerschaft. *Gießener Gynäkologische Fortbildung*. Springer, Berlin Heidelberg NewYork Tokyo, S.51-57

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand Oktober 1997. Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle.

Kalousek D.K., Dill F.J.: Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conception. *Science*. vol.221, august 1983, 665-667.

Köhn F.-M., Schill W.-B.: Kinderwunsch – Nichtmedikamentöse und naturheilkundliche Ansätze in der Andrologie. *Gynäkologe*. 2000, 33: 55-58, Springer-Verlag 2000.

Kovacs B.W., Kirschbaum T.H., Paul R.H.: Twin gestations: antenatal care and complications. *Obstetrics and Gynecology*. vol.74, no.3 (1989) 313-317.

Koudstaal J., Bruinse H.W., Helmerhorst F.M., Vermeiden J.P.W., Willemsen W.N.P., Visser G.H.A.: Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Human Reproduction*. vol.15, no.4 (2000) 935-940.

Künzel W.: Kardiovaskuläre Regulationsmechanismen bei der Hypertonie während der Schwangerschaft. *Gießener Gynäkologische Fortbildung*. Springer, Berlin Heidelberg NewYork Tokyo, S.233-245.

Lancaster PAL: High incidence of preterm and early losses in pregnancy after in vitro fertilisation. Australian In Vitro Fertilization Collaborative Group. *British Medical Journal*. vol.291 (1985) 1160-1163.

Levin J.S., DeFrank R.S.: Maternal stress and pregnancy outcomes: a review of the psychosocial literature. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. vol.9 (1988) 3-16.

Loft A., Petersen K., Erb K., Mikkelsen A.L., Grinsted J., Hald F., Hindkjaer J., Nielsen K.M., Lundstrom P., Gabrielsen A., Lenz S., Hornnes P., Ziebe S., Ejdrup H.B., Lindhard A., Zhou Y., Nyboe Andersen A.: A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. *Human Reproduction*. vol.14, no.8 (1999) 2143-2148.

Ludwig M., Diedrich K.: Die Gesundheit der nach ICSI geborenen Kinder: Eine kritische Beurteilung der vorliegenden Daten. *Frauenarzt*. 40, 2/1999, 156-162.

Maman E., Lunenfeld E., Levy A., Vardi H., Potashnik G.: Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertility and Sterility*, vol.70, no.2, August 1998, 240-245.

Mathur R.S., Jenkins J.M.: Is ovarian hyperstimulation syndrom associated with poor obstetric outcome? *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. vol.107 (2000) 943-946.

Miller J.F., Williamson E., Glue J., Gordon Y.B., Grudzinkas J.G., Sykes A.: Fetal loss after Implantation. A prospective Study. *The Lancet*, Sep1980, 554-556.

Minakami H., Sayama M., Honma Y., Matsubara S., Koike T., Sato I., Uchida A., Eguchi Y., Momoi M., Araki S.: Lower risk of adverse outcome in twins conceived by artificial reproductive techniques compared with spontaneously conceived twins. *Human Reproduction*. vol.13, no.7 (1998) 2005-2008.

Moise J., Laor A., Armon Y., Gur I., Gale R.: The outcome of twin pregnancies after IVF. *Human Reproduction*. vol.13, no.6 (1998) 1702-1705.

Müller B., Herrero J.: Invasive Sterilitätstherapie. In: Kirschbaum M.; Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart. Thieme Verlag (2001).

Nagy Z.P., Liu J., Joris H., Verheyen G., Tournaye H., Camus M., Derde M.-P., Devroey P., Van Steirteghem A.C.: The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Human Reproduction*. vol.10, no.5 (1995) 1123-1129.

National Perinatal Statistics Unit and the Fertility Society of Australia (1992) erwähnt bei Felberbaum R., Baumann P., von Steirteghem A., Diedrich K.: Schwangerschaft und Geburt nach Sterilitätsbehandlung. In: Diedrich K.: Weibliche Sterilität Ursachen, Diagnostik und Therapie. Springer-Verlag (1998).

Olivennes F., Kadhel P., Rufat P., Fanchin R., Fernandez H., Frydman R.: Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*. vol.66, no.1 (1996) 105-109.

Olivennes F., Rufat P., Andre B., Pourade A., Quiros M.C., Frydman R.: The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Human Reproduction* vol.8, no.8 (1993) 1297-1300.

Palermo G., Joris H., Devroey P., Van Steirteghem A.C.: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. vol.340, July 4 (1992) 17-18.

Palermo G.D., Colombero L.T., Schattman G.L., Davis O.K., Rosenwaks Z.: Evolution of Pregnancies and Initial Follow-up of Newborns Delivered After Intracytoplasmic Sperm Injection. *JAMA* vol.276, no.23 (1996) 1893-1897.

Petry J.A.: Obesity with Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. vol.7, no.3 (1956) 299-303.

Pfleiderer A.: Regelwidrige und pathologische Geburt. In: Pfeleiderer A., Breckwoldt M., Martius G.: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag (2000).

Reubinoff B.E., Samueloff A., Ben-Haim M., Friedler S., Schenker J.G., Lewin A.: Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertility and Sterility* vol.67, no.6 (1997) 1077-1083

Rittmaster R. S., Deshwal N., Lehman L.: The Role of Adrenal Hyperandrogenism, Insulin Resistance, and Obesity in the Pathogenesis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol.76, no.5 (1993) 1295-3001.

Rizk B., Doyle P., Tan S.L., Rainsbury P., Betts J., Brinsden P., Edwards R.: Perinatal outcome and congenital malformations in in-vitro fertilization babies from the Bourn-Hallam group. *Human Reproduction*, vol.6, no.9 (1991) 1259-1264.

Rizk B., Smitz J.: Review. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Human Reproduction*. vol.7, no.3 (1992) 320-327.

Rizk P., Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I., Amin Y.: Severe ovarian hyperstimulation syndrome: analytical study of twenty-one cases. *Human Reproduction*. Abstract of the 7th Annual Meeting of the ESHRE (1991) 368-369.

Rufat P., Olivennes F., de Mouzon J., Dehan M., Frydman R.: Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilisation (France: 1987 to 1989). *Fertility and Sterility*, vol.61, no.2 (1994) 324-30.

Rydhstroem H.: Pregnancy with stillbirth of both twins. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. vol.103 (1996) 25-32.

Saunders D.M., Mathews M., Lancaster P.A.L.: The Australian Register: Current Research and Future Role. A Preliminary Report. Annals New York Academy of Sciences 1988; 541:7-21.

Schill W.-B., Köhn F.-M.: Andrologie. In: Fritsch P.: Dermatologie und Venerologie Lehrbuch und Atlas. Berlin. Springer Verlag (1998).

Schmitt H., Kleinstein J., Gips H.: Schwangerschaftsverlauf nach IVF – PROST – TEST. Gießener Gynäkologische Fortbildung 1993, 73-80.

Seoud M.A.-F., Toner J.P., Kruithoff C., Muasher S.J.: Outcome of twin, triplet and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: the Norfolk experience. Fertility and Sterility. vol.57, no.4 (1992) 825-834.

Shoupe D., Kumar D.D., Lobo R.A.: Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. vol.147, no.5 (1983) 588-592.

Sills E.S., Moomjy M., Zaninovic N., Veeck L.L., McGee M., Palermo G.D., Rosenwaks Z.: Human zona pellucida micromanipulation and monozygotic twinning frequency after IVF. Human Reproduction. vol.15, no.4 (2000) 890-895.

Smits J., Camus M., Devroey P., Erard P., Wisanto A., Van Steirteghem A.C.: Incidence of severe ovarian syndrome after GnRH agonist/HMG superovulation for in-vitro fertilization. Human Reproduction. vol.5, no.8 (1990) 933-937.

Spellacy W.N., Miller S.J., Winegar A.: Pregnancy after 40 years of age. Obstetrics and Gynecology. vol. 68, no.4 (1986) 452-454.

Stephoe P.C., Edwards R.G.: Birth after the reimplantation of a human embryo. The Lancet, August 12, 1978, p.366.

Stuart S., Howards M.D.: Treatment of Male Infertility. The New England Journal of Medicine, Feb. 2, 1995.

Sugantha S. E., Webster S., Sundar E., Lenton E. A.: Predictive value of plasma human chorionic gonadotrophin following assisted conception treatment. *Human Reproduction* vol.15 no.2 (2000) 469-473.

Tallo C.P., Vohr B., Oh W., Rubin L.P., Seifer D.B., Haning R.V.: Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *The Journal of Pediatrics*. vol.127, no.5 (1995) 794-800.

Tan S.-L., Doyle P., Campbell S., Beral V., Rizk B., Brinsden P., Mason B., Edwards R.G.: Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. vol.167, no.3, september 1992, 778-784.

Tanbo T., Dale P.O., Lunde O., Moe N., Abyholm T.: Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstetrics & Gynecology*. vol.86, no.2, august 1995, 188-192.

Tracy T.A., Miller G.L.: Obsteric problems of the massively obese. *Obstetrics and Gynecology*. vol.33, no.2 (1969) 204-208.

Van Steirteghem A., Tournaye H., Ven der Elst J., Verheyen G., Liebaers I., Devroey P.: Intracytoplasmatic sperm injection three years after the birth of the first ICSI child. *Centre of Reproductive Medicine*, Brussels Free University, Belgium.

Verlaenen H., Cammu H., Derde M.P., Amy J.J.: Singleton Pregnancy After In Vitro Fertilization: Expectations and Outcome. *Obstetrics & Gynecology*, vol.86, no.6 (1995) 906-910.

Voigt M., Schneider K.T.M., Jährig K.; Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburtsheilkunde und Frauenheilkunde*. 1996; 56: 550-558.

Wang J.X., Clark A.M., Kirby C.A., Philipson G., Petrucco O., Anderson G., Matthews C.D.: The obstetric outcome of singleton pregnancies following in-vitro fertilization/ gamete intra-Fallopian transfer. *Human Reproduction*. vol.9, no.1 (1994) 141-146.

Wennerholm U.-B., Bergh C., Hamberger L., Nilsson L., Reismer E., Wennergren M., Wikland M.: Obstetric and perinatal outcome of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*. vol.11, no.5 (1996) 1113-1119.

Wennerholm U.-B., Bergh C., Hamberger L., Ludin K., NilssonL., Wikland M., Källen B.: Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Human Reproduction*. vol.15, no.4 (2000a) 944-948.

Wennerholm U.-B., Bergh C., Hamberger L., Westlander G., Wikland M., Wood M.: Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. *Human Reproduction* vol.15 no.5 (2000b) 1189-1194.

Wenstrom K.D., Syrop C.H., Hammitt D.G., VanVoorhis B.J.: Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction. *Fertility and Sterility*. vol.60, no.3 (1993) 510-514.

Westergaard L.G., Laursen S.B., Andersen C.Y.: Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Human Reproduction* vol.15 no.5 (2000) 1003-1008.

Whitley E., Doyle P., Roman E., De Stavola B.: The effect of reproductive history on future pregnancy outcomes. *Human Reproduction* vol.14 no.11 (1999) 2863-2867.

Williams M.A., Goldman M.B., Mittendorf R., Monson R.R.: Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertility and Sterility*, vol.56, no.4 (1991) 668-671.

Wisanto A., Magnus M., Bonduelle M., Liu J., Camus M., Tournaye H., Liebaers I., Van Steirteghem A.C., Devroey P.: Obstetric outcome of 424 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, vol.10 no.10 (1995) 2713-2718.

Wolstenholme J., Rooney D.E., Davison E.V.: Confined placental mosaicism, intrauterine growth retardation and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U.K. collaborative survey. *Prenatal Diagnosis*. vol.14 (1994) 345-361.

Wolf A. S., Sterzik K.: Adipositas – Bedeutung für Adoleszenz und Reproduktion.
Zentralblatt für Gynäkologie 120 (1998) 210-222.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Angela Maria Beck
Geburtsdatum	11. März 1975
Geburtsort	Burghausen
Familienstand	Ledig
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schulbildung

1981 bis 1985	Grundschule Neuötting
1985 bis 1994	König-Karlmann-Gymnasium Altötting
	Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

1995 bis 2002	Justus-Liebig-Universität Gießen: Humanmedizin
---------------	--

Ärztliche Tätigkeit

04/2003 – 10/2004	Ärztin im Praktikum im Kreiskrankenhaus Schotten, Abteilung für Innere Medizin
Seit 10/2004	Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus Schotten, Abteilung für Innere Medizin

Gießen, 06.12.2004

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Uwe Lang danke ich herzlich für die Unterstützung meines Promotionsvorhabens.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Julio Herrero für die engagierte Betreuung dieser Doktorarbeit.

Dem gesamten IVF-Team, insbesondere Herrn Stalf, sowie der Gesellschaft zur Förderung der Reproduktionsmedizin in Gießen und Frau Berger danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.