

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

**Einfluss unterschiedlicher Stimulationsprotokolle auf den
Ausgang der IVF- bzw. ICSI-Therapie in der IVF-
Sprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
in den Jahren 1997 und 1998**

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

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

**vorgelegt von
Anke Bonnet, geb. Dannenmaier
aus
Karlsruhe**

2004

Dekan: Professor Dr. Claus D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. L. Kiesel
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Funk

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Einführung	9
1.2	Juristische Aspekte in der Reproduktionsmedizin	11
1.3	Ethische Aspekte in der Reproduktionsmedizin	12
1.4	Sterilität und Psyche	12
1.5	Sterilitätsursachen	16
1.6	Risiken und Komplikationen nach IVF- und ICSI-Behandlung	20
1.7	GnRH und GnRH-Analoga/-Antagonisten	22
1.7.1	Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)	22
1.7.2	GnRH-Analoga	24
1.7.3	GnRH-Antagonisten	27
2	Fragestellung	29
3	Patientenkollektiv, Material und Methoden	30
3.1	Datenerfassung und statistische Analyse	30
3.2	Einschlusskriterien	31
3.3	IVF- und ICSI-Behandlungen an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen	32
3.4	Altersverteilung der Patientinnen und deren Partner	33
3.5	Dauer des unerfüllten Kinderwunsches bzw. der Kinderwunsch- behandlung der Patientinnen und deren Partner	34
3.6	Art der Kinderwunschbehandlung der Patientinnen und deren Partner in vorausgegangenen Sterilitätsbehandlungen	36
3.7	Vorausgegangene Schwangerschaften der Patientinnen und deren Partner	37
3.8	Indikationen zur Sterilitätsbehandlung der Patientinnen und deren Partner	40
3.9	Voruntersuchungen und Beratungsgespräch	43
3.10	Durchführung der Behandlung	46
3.10.1	Ovarstimulation und Ovulationsinduktion	46
3.10.2	Follikelpunktion	49

3.10.3 Spermagewinnung und –aufbereitung	50
3.10.4 In-vitro-Kultur	52
3.10.5 Embryotransfer	53
3.10.6 Lutealphasenunterstützung	55
3.10.7 Schwangerschaftstest	55
3.11 Erhebungsbogen zur Feststellung der Verträglichkeit der eingesetzten GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex®	55
4 Ergebnisse	59
4.1 Einführung	59
4.2 Stimulationsdauer	60
4.3 Verwendete Mengen der zur Stimulation eingesetzten GnRH-Analoga	64
4.4 Verwendete Mengen der zur Stimulation eingesetzten Gonadotropine	69
4.5 Anzahl der Oozyten, die bei der Follikelpunktion gewonnen wurden	76
4.6 Ovariellles Hyperstimulationssyndrom nach Embryotransfer	80
4.7 Spermogramm im Stimulationszyklus	82
4.8 Abbruchrate	83
4.9 Anzahl an transferierten Embryonen	94
4.10 Fertilisationsrate	100
4.11 Schwangerschaftsrate	103
4.12 Ausgang der Schwangerschaften / Abortrate	109
4.12.1 Ausgang der Schwangerschaften	109
4.12.2 Abortrate	111
4.12.3 Pathologische Befunde in der Schwangerschaft	114
4.12.4 Gestationsalter	115
4.12.5 Entbindungsmodus	116
4.12.6 Apgar-Werte, Geschlecht, Gewicht und Größe der Kinder	116
4.13 Ergebnisse des Erhebungsbogens zur Feststellung der Verträglichkeit der eingesetzten GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex®	121
4.13.1 Erhebungsbogen für Synarela®	121
4.13.2 Erhebungsbogen für Zoladex®	123
4.13.3 Zusammenfassende Auswertung der Erhebungsbögen	124

4.14	Einfluss verschiedener Faktoren auf die Schwangerschaftsrate	131
4.14.1	Einfluss des Alters der Patientinnen und deren Partner auf die Schwangerschaftsrate	131
4.14.2	Einfluss vorausgegangener Schwangerschaften der Patientin auf die Schwangerschaftsrate	134
4.14.3	Einfluss von vorheriger Kinderwunschbehandlung der Patientin auf die Schwangerschaftsrate	135
4.14.4	Einfluss der Hauptdiagnose auf die Schwangerschaftsrate	136
4.14.5	Einfluss der Indikation zur Sterilitätstherapie der Frau auf die Schwangerschaftsrate	137
4.14.6	Einfluss der Spermaqualität auf die Schwangerschaftsrate	138
5	Diskussion	141
5.1	Einführung	141
5.2	Ergebnisse der IVF- und ICSI-Behandlungen	143
5.3	Ergebnisse der Stimulationszyklen mit den unterschiedlichen Stimulationsprotokollen	146
5.3.1	Decapeptyl® (Triptorelin)	146
5.3.2	Synarela® (Nafarelin)	148
5.3.3	Zoladex® (Goserelin)	150
5.3.4	Vergleich der Studien	152
5.3.5	Vergleich der drei GnRH-Analoga in der vorliegenden Studie	153
5.4	Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndromes (OHSS)	155
5.5	Anzahl der transferierten Embryonen und Mehrlingsrisiko	157
5.6	Einfluss des Alters der Patientinnen und deren Partner auf die Schwangerschaftsrate bei IVF- und ICSI-Behandlungen	159
5.7	Einfluss verschiedener Parameter auf die Schwangerschaftsrate	161
5.7.1	Einfluss von primärer und sekundärer Sterilität auf die Schwangerschaftsrate	161
5.7.2	Einfluss vorheriger Kinderwunschbehandlungen auf die Schwangerschaftsrate	162
5.7.3	Einfluss der Hauptdiagnose bzw. Indikation der Frau zur Sterilitätstherapie auf die Schwangerschaftsrate	162

5.7.4 Einfluss der Spermaqualität auf die Schwangerschaftsrate	163
5.8 Daten der nach IVF und ICSI geborenen Kinder	164
5.8.1 Gestationsalter	164
5.8.2 Entbindungsmodus	166
5.8.3 Geschlecht der Kinder	166
5.8.4 Geburtsgewicht der Kinder	167
5.8.5 Größe der Kinder	169
5.8.6 Missbildungen	169
5.9 Ergebnisse des Erhebungsbogens zur Feststellung der Verträglichkeit der eingesetzten GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex®	170
5.10 Schlussfolgerung	175
6 Zusammenfassung	180
7 Literaturverzeichnis	183
8 Danksagung	209
9 Lebenslauf	210

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
ARG	Arginin
ASA	Antispermatozoenantikörper
AZF	Azoospermiefaktor
Ca	Karzinom
D	Decapeptyl®
Drill	Drilling
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
E ₂	Estradiol
EUG	Extrauterin gravidität
FSH	follikelstimulierendes Hormon
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
G	Gonal-F®
Gem	Gemini
GLY	Glycin
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
HIS	Histidin
HIV	humane Immundefekt Virus
hMG	humanes menopausales Gonadotropin
I.E.	internationale Einheit
ICSI	intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion
IVF	In-vitro-Fertilisation
Kap.	Kapitel
kD	Kilodalton
LEU	Leucin
LH	luteinisierendes Hormon
M	Menogon®

MESA	mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
mg	Milligramm
mg/d	Milligramm pro Tag
Mio	Millionen
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
n	Anzahl
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCO-Syndrom	polyzystische Ovar-Syndrom
PESA	perkutane Spermienaspiration
pg	Pikogramm
PN	Pronukleus
PRO	Prolin
recFSH	rekombinantes follikelstimulierendes Hormon
RIA	Radioimmunoassay
S	Synarela®
SD	Standardabweichung
SER	Serin
SHBG	Sex-Hormon-Bindungs-Globulin
Sig.	Signifikanz
SS	Schwangerschaft
Tab.	Tabelle
TESE	testikuläre Spermienextraktion
TRP	Tryptophan
TSH	Thyroid stimulierendes Hormon
TYR	Tyrosin
uFSH	urinäres FSH
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
\bar{x}	Mittelwert
Z	Zoladex®
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Einführung

Der Wunsch nach einem Kind bleibt vielen Paaren in zunehmendem Maße unerfüllt. In Europa sind ca. 10 – 15 % der Paare im reproduktionsfähigen Alter ungewollt kinderlos (Schirren, 2003). So kommt der Reproduktionsmedizin besonders in den Industrienationen immer größere Bedeutung zu. Die veränderte Lebensplanung der Frauen, die erst nach beruflichem Erfolg eine Schwangerschaft anstreben, lässt den Faktor „nachlassende Fertilität“ mit zunehmendem Alter beider Partner größer werden. Aber auch der Einfluss von verändertem Sexualverhalten mit Zunahme der Zahl der Geschlechtspartner und der damit verbundenen erhöhten Exposition gegenüber sexuell übertragbaren Infektionen (z.B. Infektion mit Chlamydien), die die Fertilität beeinflussen, und die Belastung mit Schadstoffen werden als Ursachen zunehmender Infertilität in Betracht gezogen (Steck, 2001). Große Studien in den USA hingegen zeigen, dass die Prävalenz der Sterilität in den Jahren von 1965 bis 1988 gleich geblieben ist (Moser et al., 1990). Durch zahlreiche Berichte in den Medien ist das Interesse der Öffentlichkeit am Thema Reproduktionsmedizin jedoch gewachsen, und so suchen viele kinderlose Paare frühzeitig den Rat des Reproduktionsmediziners. Paare mit Kinderwunsch suchen bereits nach 7 bis 12 Monaten ohne Eintreten einer Schwangerschaft den Arzt auf (Küppers-Chinnow und Karmaus, 1997).

Eine Definition der Sterilität gibt die WHO, als das fehlende Eintreten einer Konzeption trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs über einen Zeitraum von 12 Monaten (WHO, 1993). Die natürliche Konzeptionsrate beträgt 20 -25 % pro Ovulation (Steck, 2001). Von primärer Sterilität spricht man, wenn bei der Patientin noch nie eine Schwangerschaft eingetreten ist. Bei der sekundären Sterilität lag bereits eine Schwangerschaft vor, es tritt aber keine weitere ein. Unter Infertilität wiederum versteht man die habituelle Abortbereitschaft der Frau, also das Unvermögen nach erfolgter Konzeption ein Kind auszutragen. Die Ursachen hierfür sind genetische Störungen und Fehlbildungen des Uterus, wogegen die Ursachen der Sterilität vielfältig sind (siehe Kap. 1.5). Der Begriff Infertilität beim Mann bezieht sich auf das Spermogramm, in dem keine beweglichen Samenfäden gefunden werden können. Von männlicher

Subfertilität spricht man bei Einschränkung der Ejakulatqualität mit ausbleibender Konzeption.

Historisch gesehen begann die Reproduktionsmedizin beim Menschen mit ersten Inseminationsversuchen im 18./19.Jahrhundert (Hunter, 1770; Sims, 1873). Durch Experimente an Tieren, auch im Interesse der Viehzucht, Entwicklung der „Superovulation“ als dem Heranreifen mehrere Eizellen in einem Zyklus (Pincus, 1940) und Verbesserung der Techniken zur schnellen und genauen Bestimmung von Hormonen mittels radioimmunologischer Methoden (RIA) (Berson und Yalow, 1962), wurde die Entwicklung der In-vitro-Fertilisation (IVF) beim Menschen erst möglich (Bavister, 2002). So war die Geburt von Louise Brown am 25.07.1978 in Cambridge per Kaiserschnitt nach erfolgreicher IVF am 12.11.1977 noch eine Sensation (Steptoe und Edwards, 1978). Das erste deutsche „Retortenbaby“ kam dann 1981 zur Welt (Trotnow et al., 1981). In den folgenden Jahren konnten Schwangerschaften und Geburten auch nach Transfer von vormals kryokonservierten Embryonen erreicht werden (Trounson und Mohr, 1983; Downing et al., 1985). In den Jahren 1996 bis 1998 waren bereits zwischen 2000 und 3000 Schwangerschaften durch IVF in Deutschland zu verzeichnen (Steck, 2001).

Die Hauptindikation der IVF-Behandlung war zunächst die tubare Sterilität. Die IVF wird inzwischen aber auch bei weiteren Diagnosen, wie Endometriose, polyzystisches Ovar-Syndrom (PCO), männliche Subfertilität und idiopathischer Sterilität mit Erfolg durchgeführt. Ein solcher IVF-Behandlungszyklus besteht aus Zyklusstimulation, Follikelpunktion, In-vitro-Kultur, Embryotransfer und Lutealphasenunterstützung.

1992 wurde dann ein weiteres Verfahren zum ersten Mal erfolgreich eingesetzt, das bei stark eingeschränkter männlicher Fertilität angewendet werden kann, die intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion, kurz ICSI (Palermo et al., 1992). Bei schlechtem Spermogramm kann durch die direkte Injektion eines Spermatozoons in das Zytoplasma der Eizelle eine In-vitro-Befruchtung erreicht werden. Bei Azoospermie ermöglichen die Verfahren MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration), TESA (testicular sperm aspiration) und PESA (percutaneous sperm aspiration) die Gewinnung von Spermien, die sich in der ICSI einsetzen lassen (Devroey et al., 1994; Silber et al., 1990).

An der Universitäts-Frauenklinik Tübingen werden seit 1987 IVF-Behandlungen und seit 1995 auch ICSI-Behandlungen durchgeführt.

1.2 Juristische Aspekte in der Reproduktionsmedizin

Juristische Richtlinien für die Reproduktionsmedizin finden sich im Embryonenschutzgesetz (EschG) vom 13.12.1990 (abgedruckt in Keck et al., 1997) und im ärztlichen Berufsrecht (Richtlinien im Anhang zur Berufsordnung). Die Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion wurden am 04.12.1998 von der Bundesärztekammer veröffentlicht. Die Bundesländer haben die Richtlinien zur Durchführung des intratubaren Gametentransfers, der In-vitro-Fertilisation mit Embryotransfer und anderer verwandter Methoden in die Berufsordnung der Länder aufgenommen. Sie sind für den Arzt bindend. Es finden sich ebenfalls Einzelregelungen im Sozialgesetzbuch (SGB) V § 121a, § 27a und der bislang ergangenen Rechtsprechung. So ist z.B. das in §1 Abs. 1 Nr. 3 und des Embryonenschutzgesetz enthaltene Verbot, innerhalb eines Zyklus mehr als drei Embryonen zu übertragen, bindend für die Sterilitätstherapie (Ratzel, 1998).

Bei nicht verheirateten Paaren kann eine künstliche Befruchtung nur nach vorheriger Beratung und Zustimmung einer bei der zuständigen Ärztekammer eingerichteten Kommission durchgeführt werden. Dies ist nicht im Embryonenschutzgesetz enthalten, sondern in den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion unter „Elterliche Voraussetzungen“ festgelegt (Steck, 2001).

Die Kostenübernahme durch die Krankenkassen für gesetzlich Versicherte regelt das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch und die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur künstlichen Befruchtung. Hierbei gehören die Kryokonservierung von Spermien, von Eizellen und von befruchteten Eizellen, sowie die intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion nicht, bzw. nur zum Teil (für ICSI 50%), zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen. Eine Pflichtberatung vor der assistierten Reproduktion ist vorgeschrieben (Ergänzung zum Bundesbeschluss der Ärzte und Krankenkassen vom 14.08.1990). Darin erläutert dem zu beratenden Paar ein Arzt, der die Behandlung nicht selbst vornimmt, die medizinischen, sozialen und psychischen Aspekte der reproduktionsmedizinischen Behandlung.

1.3 Ethische Aspekte in der Reproduktionsmedizin

Mit den durch die Forschung immer größer werdenden Möglichkeiten in der Reproduktionsmedizin steht die ethische Frage immer dringender im Vordergrund. Schlagworte wie „Klonen von Menschen“, „Forschung an Embryonen“ und „der Embryo als menschliches Ersatzteillager“ erscheinen erschreckend. So wurde gerade, als Beispiel für bewusste Selektion von Embryonen, die Geburt von fünf Kindern nach IVF bekannt gegeben, deren Embryonen nach HLA-Merkmalen ausgesucht wurden, um später als Stammzellspender für ihre krebskranken Geschwister zur Verfügung zu stehen (Verlinsky et al., 2004). Aber auch die Frage, ob Alleinstehende mit Kinderwunsch oder homosexuelle bzw. lesbische Paare zur Erfüllung ihres Kinderwunsches die Reproduktionsmedizin in Anspruch nehmen dürfen sind aktuelle Fragen der Gesellschaft, ebenso wie die Frage nach Eizellspende, Leihmutterchaft und Präimplantationsdiagnostik, die momentan in Deutschland gesetzlich untersagt sind. Wenig verständlich ist die durch das Embryonenschutzgesetz untersagte Präimplantationsdiagnostik, wenn Eltern bei einer genetisch bedingten Risikoschwangerschaft als Alternative nur der ethisch weniger akzeptable Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation zur Verfügung steht.

Hier sind nicht nur die Meinung der behandelnden Ärzte und Wissenschaftler gefragt. Mit den ethischen Chancen und Risiken der Reproduktionsmedizin beschäftigen sich sowohl die Politik wie auch Standesorganisationen und Religionsgemeinschaften (Sass, 1998).

1.4 Sterilität und Psyche

Man spricht von psychogener Sterilität, wenn allein psychische Faktoren zur Sterilität führen. So z.B. die unbewusste Ablehnung einer Schwangerschaft oder unbewusste Konflikte im Leben der Frau, besonders in der Partnerschaft. Die unbewusste Ablehnung einer Schwangerschaft kann häufig als Anovulation, sekundäre Amenorrhö oder auch in Form von Tubenspasmus, also auf neurovegetativem Weg, Ausdruck in körperlichen Symptomen finden (Stauber 1998).

Sind organische Ursachen einer Sterilität vorhanden, können seelische Faktoren hinzukommen oder auch die Folge der ungewollten Kinderlosigkeit darstellen. Störungen der Fruchtbarkeit sind immer ein Zusammenspiel aus körperlichen und seelischen Komponenten (Tandler-Schneider und Kentenich, 1998). Die Prävalenzrate psychischer Auffälligkeiten bei unfruchtbaren Paaren bzw. Frauen ist allerdings nicht höher als die der Allgemeinbevölkerung, sie liegt bei 20-25 % (Schepank 1987). Sterile Frauen zeigen tendenziell jedoch bestimmte präexistente psychische Auffälligkeiten (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: psychische Auffälligkeiten bei sterilen Frauen (aus Schuth, 1997)

-mangelnde psychophysische Stabilität
-leichte Verletzbarkeit
-geringe Frustrationstoleranz
-mangelhaft differenziertes und vulnerables weibliches Selbstbild
-negative Kindheitserfahrungen bezüglich der erlebten Qualität der elterlichen Ehe
-persistierend belastetes Verhältnis zur Mutter
-aggressiv-dominantes bzw. emotional unreif-dependentes Selbstbild, korrespondierend mit gesteigerter Ängstlichkeit, Depressivität und negativer sozialer Resonanz, sowie konsekutiv erhöhter sozialer Kränkbarkeit und sozialem Rückzug, besonders bei Unterschichtfrauen
-psychosomatische Störungen (besonders organisch nicht hinreichend erklärbarer Unterbauchschmerz)

Der Wunsch nach einem Kind gehört zum tragenden Selbstkonzept der meisten Menschen, wobei psychosoziale Faktoren der Umgebung diesen Wunsch beeinflussen; ungewollte Kinderlosigkeit stellt dabei eine schwere Kränkung des Selbstwertgefühls dar (Ditz, S., 2000).

Die psychischen Probleme, die durch die ungewollte Kinderlosigkeit entstehen sind vielfältig. Es kann zu einer Sinnkrise kommen, in der ohne Kind kein Sinn mehr im eigenen Leben oder in der Partnerschaft gesehen wird (Stauber, 1999). Das Leben mit Kind wird dann oft idealisiert, eigene nichterfüllte Bedürfnisse der Kindheit sollen beim eigenen Kind erfüllt werden (Ditz, S., 2000). Ein engerer Zusammenhalt des Paares

durch das gemeinsam erlebte Problem ist möglich, es können jedoch auch schwelende Konflikte in der Partnerschaft an die Oberfläche kommen (Frick-Bruder, 1989). Die Sterilität wird zur Entwicklungskrise im Lebenslauf, Krise der weiblichen Identität, der Partnerrolle und der Ehe, die erwünschte Rollenverteilungsänderung vom Paar zum Elternsein ist blockiert (Grimmig et al., 1992). Gemeinsame Aktivitäten und Lebensinhalt werden zugunsten der Sterilitätstherapie eingeschränkt, Kommunikationsdefizite zwischen den Partnern treten stärker hervor (Schuth et al., 1989). Eine Verschiebung der Merkmalsausprägung vom Normalpsychologischen zum Psychopathologischen kann durch die Sterilitätskrise ausgelöst werden, ebenso eine verstärkte Ausprägung bereits vorbestehender Psychopathologie (Berg und Wilson, 1995). Für die Frau ist die Sterilität kränkender und bedrohlicher als für den Mann wegen der gesellschaftlich verstärkten Abhängigkeit des weiblichen Selbstwertgefühls von der Mutterschaft (Schuth, 1997).

Als Reaktion auf die Diagnose Sterilität folgt oft Trauer. Sie kann zu einer reaktiven Depression führen, aber auch zu Versagensängsten oder Neid auf Familien mit Kind. Man kann die Reaktion auf die Diagnose „Sterilität“ in fünf Phasen eines dynamischen Prozesses einteilen (Greil 1997, Kowalcek 1996, Syme 1997). Tabelle 2 zeigt diese fünf Phasen.

Tabelle 2: Fünf Phasen der Bewältigung der Diagnose „Sterilität“ (nach Greil 1997, Kowalcek 1996, Syme 1997)

-Überraschung und Schock
-Verleugnung
-Kontrollverlust, Ohnmacht, Ärger, Wut
-Schulderleben
-Rückzug mit Isolation

Frauen aus sterilen Partnerschaften zeigen im Vergleich zum Normalkollektiv vermehrt psychosomatische Symptome, darunter vor allem signifikant vermehrt Sexualstörungen (Stauber 1998). Starke psychische Spannungen wirken sich insbesondere auf vegetativ und endokrin gesteuerte Organe aus und können so Dysfunktionen zur Folge haben, die wiederum die Sterilität beeinflussen können (Maier-Kirrstätter und Ditz, 1994).

Psychosexuelle Abläufe sind eng mit den somatischen Abläufen verknüpft, z.B. die Möglichkeit der Ovulationsinduktion durch den weiblichen Orgasmus; durch die Intellektualisierung der Sexualität in der Sterilitätsbehandlung entstehen dann nicht selten z.B. psychogen bedingte Erektionsstörungen, die die Konzeptionschancen weiter vermindern (Feige et al. 2001). In Tabelle 3 sind Veränderungen aufgeführt, die durch Stressreaktion ausgelöst werden und die Sterilität bzw. Fertilität beeinflussen.

Tabelle 3: Folgen von Stress auf fertile Prozesse (nach Maier-Kirrstätter und Ditz, 1994)

-Veränderte Ausschüttung von Prolaktin, Cortisol, TSH und Androgenen
-Modulation des GnRH-Pulsgenerators
-Veränderungen des Zervixsekrets
-Motilitätsstörungen der Tuben
-Hypermotilität des Uterus
-Qualitätsänderungen des Endometriums
-Implantationsstörung
-Vaginalspasmen mit Spermareflux
-Veränderungen der Spermaqualität und Spermaquantität

Paare, die auf Grund der ungewollten Kinderlosigkeit medizinische Hilfe in Anspruch nehmen, erleiden durch die extrakorporale Fertilisation eine psychische Belastung, die größer sein kann, als die organische Belastung (Stauber 1993). Ständiges Hoffen auf das Eintreten einer Schwangerschaft, große Anspannung während der Behandlungsdauer und die Fixierung der Gedanken auf den Kinderwunsch prägen so den Alltag der Patienten-Paare.

Durch die Sterilitätsbehandlung erfährt die Patientin oft eine sehr frühe Bindung an die Embryonen, die bei Misserfolg der Therapie, zu einem traumatischen Ereignis werden kann, das dann wiederum Zeit benötigt um überwunden werden zu können, damit die Chancen auf eine neue Konzeption wieder günstig sind (Feige et al. 2001).

1.5 Sterilitätsursachen

Vaginal bedingte Sterilität

Zu den Ursachen vaginaler Sterilität können Fehlbildungen, posttraumatische Stenosen, entzündliche Erkrankungen, aber auch funktionelle Anomalien wie Vaginismus zählen (Stauber und Weyerstahl, 2001).

Zervikal bedingte Sterilität

Anatomische Veränderung der Zervix, pathologische Veränderungen des Zervixschleims bezüglich Menge und Qualität, sowie eine pathologische Interaktion zwischen Spermatozoen und Zervixschleim können hierbei eine Rolle spielen (Felberbaum, 1998). Bei dieser Interaktion spricht Felberbaum die lokalen Antispermatozoenantikörper (ASA) an, die von größerer Bedeutung für die Infertilität erscheinen, als die ASA im Serum (siehe unten, Eggert-Kruse et al., 1991). Anatomische Schädigungen des Zervikalkanals sind am häufigsten iatrogen, so z.B. durch Konisation verursacht, oder auch physiologisch bei einer Geburt entstandene Emmet-Risse der Zervix. Ausgedehnte Zervizitiden wiederum können die mukusproduzierenden Zervixdrüsen zerstören und so Menge und Qualität des Zervixschleims beeinflussen.

Uterin bedingte Sterilität

Kongenitale uterine Anomalien wie Uterus bicornis oder Uterus subseptus führen häufig zu Frühaborten (Buttram, 1983).

Erworbene Strukturveränderungen des Uterus können als Komplikationen nach instrumentellen Eingriffen wie Sectio caesarea, Abortkürettage und Abrasio post partum auftreten meist in Form von Synechien (Schenker und Margalioth, 1982), aber auch durch Myome verursacht werden. Myome können zur Durchblutungsstörung im Endometrium führen (Deligdisch und Loewenthal, 1970) und einen pathologisch veränderten Aufbau des Endometriums auslösen (Bolck, 1961). Intrakavitär gelegene Myome dagegen können die Nidation behindern.

Tubar bedingte Sterilität

Die Ursachen tubarer Sterilität sind vielfältig. Eine Übersicht gibt Tabelle 4 (modifiziert nach Schlößer, 1998).

Tabelle 4: Ursachen tubarer Sterilität (modifiziert nach Schlößer, 1998)

Entzündungen	Chlamydien, Gonokokken, Darmflora Appendizitis, Sigmoiditis, Peritonitis Tuberkulose
Operationen	Abrasio, Hysteroskopie Ovarialzystenexstirpation, Myomenukleation, Follikelpunktion Appendektomie
Endometriose	Adhäsionen Verlegung der uterusnahen Lichtung
Salpingitis	
Tumoren	Polypen, paratubare Zysten, Tubeneckenmoyme
Fehlbildungen	Agenesie, Lumenatresie, Trichterdeformierungen
funktionelle Störungen	

Endometriose bedingte Sterilität

Studien zeigen das gehäufte gemeinsame Auftreten von Endometriose und Sterilität (Strathy, et al., 1982). Bei höhergradigen Endometriosestadien treten vermehrt Adhäsionen auf, und es kommt zu mechanischer Beeinträchtigung der Fertilität. Bei geringradiger Endometriose können verschiedene Mechanismen zur Beeinträchtigung der Fertilität führen (Tab. 5, Schweppe und Küpker, 1998).

Tabelle 5: Beeinträchtigung der Fertilität bei geringgradiger Endometriose (modifiziert nach Schweppe und Küpker, 1998)

durch: endokrine Störungen
negative Faktoren im Douglas-Sekret
immunologische Störungen
Störungen der Eireifung und Fertilisation
erhöhte Rate von Frühaborten

Ovariell bedingte Sterilität

Ovarielle Funktionsstörungen (einen guten Überblick findet man in „Ovarielle Funktionsstörungen bei weiblicher Sterilität“, Ortmann et al., 1998) können auf Fehlregulationen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse beruhen oder durch sekundäre Störungen, die diese Achse beeinflussen, hervorgerufen werden.

Bei der hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz kommt es zum Verlust der ovariellen Steroidproduktion und einer Reduktion der Inhibinausschüttung. Dies hebt die negative Feedback-Wirkung auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion auf, was zu erhöhter LH- und FSH-Sekretion führt und somit in sekundärer Amenorrhö mündet.

Bei der hypothalamo-hypophysären Ovarialinsuffizienz kommt es zur Störung der GnRH-Sekretion mit reduzierter Gonadotropinausschüttung. Dies führt zu Corpus luteum-Insuffizienz, Follikelreifungsstörungen und Anovulation. Ursachen hierfür können kongenitale Erkrankungen sein. Häufiger sind jedoch Tumoren und Traumata im Bereich der Hypophyse, sowie Eßstörungen, Untergewicht, psychischer Stress und chronische Belastungszustände.

Bei dem polyzystischen Ovar-Syndrom (PCOS) findet man eine Dysregulation der Gonadotropinsekretion mit erhöhtem LH und gesteigertem LH/FSH-Quotient mit den klinischen Zeichen der Androgenisierung, Oligoamenorrhö und Infertilität.

Neben funktionellen Ursachen können auch Ovarialtumoren und eine Gonadendysgenese zu Sterilität führen.

Immunologisch bedingte Sterilität

Bei der immunologisch bedingten Sterilität handelt es sich um Antikörper gegen verschiedene Antigene, die die Fertilität beeinflussen. So gibt es Autoantikörper gegen

Ovarialantigene, die zu einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz führen können. Bei Antikörpern gegen die Oozyten, so genannte Anti-Zona-pellucida-Antikörper, vermutet man eine Störung der Selbsterkennung (Coulam, 1982). Antikörper gegen Spermatozoen können in den Genitalsekreten von Frau und Mann nachgewiesen werden, ebenso im Serum der Frau. Die klinische Relevanz dieser Antikörper wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert. Die Bedeutung der Spermatozoenantikörper (ASA) bei der Infertilität vermutet man bei dem Prozess der Fertilisation (Mallmann, 1998). Die Prävalenz dieser Antikörper kann bei infertilen Paaren bei Mann und Frau erhöht sein (Eggert-Kruse et al., 1997).

Des Weiteren kann Sterilität verursacht sein durch Tumoren der Hypophyse (Adenome, Prolactinome), hypophysäres Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus, Erkrankungen der Schilddrüse (Hyper- und Hypothyreose), adrenogenitales Syndrom und Nebennierenrindeninsuffizienz.

Ebenso können Medikamente mit dopaminantagonistischer Wirkung wie Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva, Metoclopramid und Methyldopa die Fertilität reduzieren. Schwere Allgemeinerkrankungen, Drogen-, Alkohol- und Nikotinabusus führen ebenfalls zu eingeschränkter Fertilität (Stauber und Weyerstahl, 2001). Zu den Ursachen und Auswirkungen psychogener Sterilität siehe Kapitel 1.4.

Unter idiopathischer Sterilität versteht man eine Form der Sterilität, bei der auch nach diagnostischer Abklärung keine Ursache gefunden werden kann.

Die relativen Häufigkeiten von Sterilitätsursachen der Frau gibt Tabelle 6 wieder.

Tabelle 6: relative Häufigkeit der Sterilitätsursachen der Frau (ungefähre Zahlenangaben aus Stauber und Weyerstahl, 2001)

Ursache	Prozentzahl
ovariell	30
tubar	30
uterin	5
zervikal	5
vaginal	5
psychisch	10
extragenital, immunologisch, idiopathisch	15

Die Ursachen der Sterilität beim Mann sind ebenfalls vielfältig. Sie reichen von Fehlbildungen, Verletzungen, bakteriellen und viralen (Mumps) Infektionen über Hormonstörungen, immunologische Störungen und psychische Ursachen.

1.6 Risiken und Komplikationen nach IVF- und ICSI-Behandlung

Risiken durch die ovarielle Stimulation

Eine recht häufige Komplikation der ovariellen Stimulationstherapie ist das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS). Es tritt in 0,3 % bis 5% der stimulierten Zyklen auf (Neulen, 1997). Klinisch kann es in drei Schweregrade eingeteilt werden, wobei Grad 3 eine stationäre Behandlung erforderlich macht (Tab. 7). Es stellt eine ernste Komplikation der Behandlung dar, die einen letalen Ausgang nehmen kann.

Tabelle 7: Inzidenz des OHSS in stimulierten Zyklen (nach Steck, 2001)

OHSS	Inzidenz
Grad I	10 -25 %
Grad II	5 -10 %
Grad III	0,5 – 2 %

Eine weitere Komplikation ist die Adnextorsion, die durch das vergrößerte Ovarialvolumen, ausgelöst durch die Stimulation mehrerer Follikel, entsteht. Hier ist eine operative Reponierung nötig (Neulen, 1997). Ein erhöhtes Risiko nach einer Sterilitätstherapie an Ovarialkarzinom zu erkranken, was in einer Publikation von Whittemore et al. (1992) nahe gelegt wird, ist noch nicht vollständig geklärt (Kashyap and Davis, 2003; Makrydimas et al., 2003). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Nulliparität und Sterilität selbst anerkannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms darstellen.

Risiken durch die IVF- bzw. ICSI-Behandlung

Bei der Follikelpunktion und dem Embryotransfer kann es zu Infektionen, Blutungen und Verletzung des Uterus bzw. der Nachbarorgane kommen. Wird eine Anästhesie nötig, bestehen auch die Narkoserisiken.

Das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft ist nach Sterilitätstherapie um den Faktor 10 – 20 erhöht (Neulen, 1997). Daraus ergeben sich erhöhte Risiken für die Kinder, z.B. Frühgeburt, aber auch für die Mutter (Tab. 8). Die Gefahr einer Extrauterin gravidität ist nach Sterilitätstherapie ca. 5 %, wohingegen sie in der Gesamtbevölkerung bei 1,5 % liegt (Neulen, 1997).

Tabelle 8: häufige Komplikationen bei Mehrlingsschwangerschaften nach Gonadotropintherapie (aus Stauber und Weyerstahl, 2001)

bei der Mutter	beim Kind
Präeklampsie	Abort
Hydramnion	intrauterine Wachstumsverzögerung
Herzinsuffizienz	Frühgeburt
postpartale Hypotonie	perinatale Mortalität
Extrauterin gravidität	frühkindliche Morbidität
Anämie	
Pruritus gravidarum	
postpartale Blutungen	
Ruptur von uteroovariellen Venen	

Die Abortrate nach einer IVF-Behandlung ist mit 11 % bis 32 % höher gegenüber einer Abortrate bei spontan eingetretener Schwangerschaft mit 11 % bis 15 % (Steck, 2001). Ebenso ist die Abortrate bei ICSI-Behandlungen mit 11 % bis 24 % erhöht (Steck, 2001).

Immer wieder diskutiert wird die Gefahr einer Gesundheitsschädigung der Kinder, die durch eine Kinderwunschbehandlung, besonders eine ICSI-Behandlung, entstehen. Niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit entstehen wohl durch die hohe Anzahl an Mehrlingsgeburten bei der assistierten Reproduktion (Wennerholm und Bergh, 2000). Eine Studie berichtet von einer höheren Rate an neu entstandenen Geschlechtschromosom-Aneuploidien und vom infertilen Vater ererbten strukturellen Aberrationen (van Steirteghem et al., 2002). Auch von einer erhöhten Rate an Missbildungen wird berichtet (Bergh et al., 1999; Ludwig und Katalinic, 2002; Ludwig und Diedrich, 2002), andere Studien jedoch konnten weder eindeutige Auffälligkeiten der physischen oder intellektuellen Entwicklung der Kinder feststellen, noch von einer erhöhten Rate an Missbildungen berichten (Wittemer et al., 2004; Place und Englert, 2003; Oldereid et al., 2003; Sutcliffe et al., 2003; Bonduelle et al., 2002).

Die große psychische Belastung durch die Sterilitätsbehandlung wurde bereits in Kapitel 1.4 erörtert.

1.7 GnRH und GnRH-Analoga/-Antagonisten

1.7.1 Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)

Das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) ist ein aus 10 Aminosäuren bestehendes Peptid. Die Identifizierung, Isolierung und Charakterisierung des GnRH gelang 1971 Andreas Schally und Roger Guillemin, wofür sie 1977 den Nobelpreis erhielten (Schally et al., 1971). Das für die GnRH-Produktion verantwortliche Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 8. Zunächst wird ein aus 56 Aminosäuren bestehendes prä-pro-GnRH gebildet, das durch eine Reihe von Modifikationen, wie das Abspalten des GnRH-assoziierten Proteins (GAP), zum GnRH-Peptid wird (Karck, 1996). Die physiologische Halbwertszeit des GnRH-Peptids beträgt nur 2 bis 5 Minuten (Clayton und Catt, 1981).

Die Synthese des GnRH findet in Neuronen, so genannte GnRH-Neuronen, im medio-basalen Hypothalamus, vor allem im Bereich des Nucleus arcuatus und im dorsalen Abschnitt der Eminentia mediana statt (Karck, 1996). Weitere Ausläufer der GnRH-Neuronen finden sich auch im Organum vasculosum der Lamina terminalis des Hypothalamus. Der Transport zur Adenohypophyse, dem Hypophysenvorderlappen, erfolgt über den Pfortaderkreislauf zwischen Hypothalamus und Hypophyse. GnRH bindet dann an spezifische Rezeptoren der hypophysären Gonadotrophzellen und bewirkt die Ausschüttung von FSH und LH. Dieser GnRH-Rezeptor ist membranständig und übermittelt das Signal an die Zelle. Der humane GnRH-Rezeptor wurde 1993 kloniert und sequenziert (Chi et al., 1993). Der Rezeptor ist ein Sialoglykoprotein mit ca. 60 kD (Feige et al., 2001). Er findet sich in der Adenohypophyse in der Plasmamembran der gonadotropen Zellen. Des Weiteren lässt er sich auch in sympathischen Ganglien, an Mastzellen, in der Nebennierenrinde, in testikulärem Gewebe, im Ovar und der Plazenta nachweisen (Bernado et al., 1978; Clayton et al., 1980; Clayton et al., 1982; Hsueh und Jones, 1981).

Das GnRH unterliegt einer pulsatilen Freisetzung alle 60 bis 90 Minuten. Die Frequenz bestimmt hierbei, ob in den Zielzellen bevorzugt FSH oder LH sezerniert wird. Die Frequenz wird durch den Einfluss von Östradiol und Progesteron moduliert. So wird, z.B. über eine positive Rückkopplung, ein LH-Peak induziert und somit die Ovulation ausgelöst (Wildt et al., 1981). Der GnRH-Pulsgenerator (Lincoln et al., 1985) ist wahrscheinlich im Nucleus arcuatus und Organum vasculosum der Lamina terminalis lokalisiert. Der GnRH-Pulsgenerator wird, neben der Rückkopplung der über FSH und LH induzierten Steroide, von der Ernährung, dem Allgemeinzustand und der Psyche (Stress) des Menschen beeinflusst. Ebenso wirken die Umweltbedingungen in Form von Tageslicht auf den GnRH-Pulsgenerator ein. Die Modulation dieser komplexen Regulation geschieht u.a. über die bereits erwähnten Steroide, aber auch über diverse Releasing-Hormone, biogene Amine, Neuropeptide und Hormone (Feige, 2001). So kann GnRH die Synthese des eigenen Rezeptors auf den Hypophysenzellen regulieren (Hoff et al., 1979). Steroide und Östradiol vermögen die GnRH-Rezeptordichte auf den Zellen ebenfalls zu beeinflussen (Karck, 1996).

Die Plazenta ist selbst in der Lage GnRH zu synthetisieren, wobei die Bedeutung des GnRHs hier in der Erhaltung der Frühschwangerschaft liegt (Siler-Khodr, 1978).

Indikationen

In der Diagnostik gibt der GnRH-Stimulationstest über eine einmalige Applikation Aufschluss über die hypophysäre Ansprechbarkeit (Leyendecker et al., 1981). Eine pulsatile GnRH-Applikation zur Ovulationsinduktion bei endogenen GnRH-Sekretionsstörungen wie hypophysär-hypothalamische Insuffizienz bei Dysregulation, hypothalamische Amenorrhö bei Eßstörung oder zentralem Tumorgeschehen, sowie bei PCO-Syndrom und Hyperprolaktinämie ist möglich (Filicori et al., 1991).

Unerwünschte Wirkungen

An unerwünschten Wirkungen sind die Antikörperbildung gegen GnRH, und damit dessen biologische Inaktivierung, sowie anaphylaktische Reaktionen bekannt (Wong und Asch, 1986; MacLeod et al., 1987).

1.7.2 GnRH-Analoga

Die beiden Moleküle des GnRH spielen eine wichtige Rolle bei der Bindung an den Rezeptor. Die enzymatische Spaltung zum Abbau des GnRH dagegen setzt an der Bindung zwischen Position 6 und 7 an (Marks und Stern, 1974; Koch et al., 1977). Wird das Glycin an Position 6 durch Aminosäuren mit sperrigen Seitenketten ersetzt, so z.B. bei dem GnRH-Analoga Decapeptyl, und/oder ein weiterer Austausch am Molekülende an Position 10 durchgeführt, wird das abgewandelte Molekül gegenüber dem nativen GnRH nur verzögert abgebaut und hat eine 100-200fach gesteigerte Rezeptoraffinität (Coy et al., 1975; Koch et al., 1977; Clayton und Catt, 1981). Abbildung 1 zeigt die Aminosäuresequenz des nativen GnRH und der GnRH-Analoga, die in der vorliegenden Studie verwendet wurden. Tabelle 9 zeigt Literatur zu den in der vorliegenden Studie verwendeten GnRH-Analoga.

natürliches GnRH	pyroGL U	HIS	TR P	SER	TYR	GLY	LEU	ARG	PR O	GLY-NH2
Goserelin						D-SER				azaGLY
Triptorelin						D-TRP				
Nafarelin						D- NAL(2)				
Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Abbildung 1: Aminosäuresequenz von GnRH und einiger Agonisten (aus Feige et al., 2001)

Tabelle 9: Literatur zu den in der vorliegenden Studie verwendeten GnRH-Analoga

Nafarelin (Synarela®)	Chrisp und Goa, 1990 Hoffman et al., 1987
Triptorelin (Decapeptyl®)	Karck et al., 1992
Goserelin (Zoladex®)	Matta et al., 1988 Perren et al., 1986 West und Baird, 1987

Wirkprinzip

Infolge der höheren Affinität der GnRH-Analoga an den GnRH-Rezeptor wird der Gonadotropinspeicher vollständig entleert, worauf binnen 12 Stunden ein FSH-Anstieg um Faktor 5, und eine LH-Zunahme um Faktor 10 erfolgt. Dies ist der so genannte „Flare-up-Effekt“ (Friese und Melchert, 2002). Anschließend bleiben die Hormon-Rezeptor-Komplexe auf Grund der längeren Halbwertszeit der GnRH-Analoga besetzt. Dies wird als „down-regulation“ bzw. Desensitivierung der gonadotropinsezernierenden Zellen bezeichnet. Die Desensitivierung bezeichnet demnach den Zustand nach kontinuierlicher Exposition der hypophysären Zellen mit GnRH, die dann refraktär gegenüber diesem Stimulus werden, und keine weiteren Gonadotropine mehr sezernieren (Karck, 1996). Wahrscheinlich erfolgt dies über eine Reduktion der Rezeptorzahl und eine Veränderung der Signaltransduktion in der Zelle (Karck, 1996). So führen die GnRH-Analoga iatrogen zu einem hypogonadotropen, hypoöstrogenen Zustand des Körpers. Vier bis sechs Wochen nach Ende der Behandlung tritt wieder ein hypothalamisch gesteuerter Zyklus ein (Lemay et al., 1984).

Indikationen

GnRH-Analoga werden zur Desensitivierung der Hypophyse zur Vermeidung vorzeitiger LH-Anstiege und als einmalige Gabe zur Ovulationsinduktion bei der IVF-Behandlung eingesetzt (Friese und Melchert, 2002; Schindler, 1989). Sie können zur reversiblen medikamentösen Kastration in Vor- und Nachbehandlung der Endometriose, sowie zur präoperativen Volumenreduktion von Myomen, bei der Pubertas praecox, dem PCO-Syndrom, der Hyperandrogenämie und in der Onkologie, als adjuvante oder palliative Therapie Rezeptor-positiver Tumoren (z.B. Mamma-Ca, Prostata-Ca), eingesetzt werden (Kiesel et al., 2002, Friese und Melchert, 2002; Tzafettas, 2000; Garner, 1994; Baum und O'Shaughnessy, 2002; Akaza, 2004).

Unerwünschte Wirkungen

Die Problematik der unerwünschten Wirkungen der GnRH-Analoga entsteht hauptsächlich durch den hervorgerufenen hypoöstrogenen Zustand, der dem Klimakterium der Frau ähnelt. So entstehen u.a. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schmierblutungen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Brustschmerzen, Libidoverlust, trockene Vagina, Haarausfall, nachlassender Hautturgor, Gewichtszunahme, vegetative Verstimmung (Friedmann, 1993, Kiesel et al., 1989; siehe auch Kap. 3.11 und 4.13). Auch die Entstehung eines ovariellen Hyperstimulationssyndromes (OHSS; siehe Kap. 1.6) und die Bildung von Ovarialzysten bedingt durch den initialen „flare-up“ Effekt sind hier zu nennen (Kiesel et al., 2002). Bei längerer Anwendung der GnRH-Analoga zeigte sich in einer großen Studie ein signifikant leicht erhöhter Cholesterinspiegel bei unveränderten Triglyzeriden (Karck, 1996). Hinsichtlich des Atheroskleroserisikos ist somit eine sechs- bis zwölfmonatige GnRH-Analoga-Therapie wohl unbedenklich. Eine Zunahme des Risikos für thromboembolische Ereignisse wurde nicht gefunden (Winkler, 1992). Nach sechs Monaten Therapie konnte jedoch eine signifikante Abnahme der Knochendichte mit einem Dichteverlust zwischen 6 % und 8 % festgestellt werden, der sich jedoch nach Beendigung der Therapie in weiteren sechs Monaten normalisierte (Dodin et al., 1991; Lane et al., 1991, Spitz et al., 1992). Feige berichtet von einer Abnahme der Knochendichte von 4 % bis 10 %, mit einer Reversion innerhalb von bis zu 18 Monaten (Feige, 2001). Johansen et al. (1988) untersuchten speziell den Effekt von Nafarelin auf

den Knochenmetabolismus und fanden eine Reduktion der Knochendichte nach 6 Monaten Therapie von 2 % bis 13,8 %.

Sehr selten kommt es zu allergischen Reaktionen (Karck, 1996).

Ein Vorteil der Anwendung von GnRH-Analoga in Kombination mit Gonadotropinen in der assistierten Reproduktion ist die Vermeidung der vorzeitigen Luteinisierung mit verfrühtem LH-Anstieg. Dadurch kann man höhere Dosen an Gonadotropinen einsetzen und so höhere Östrogenspiegel erzielen, die wiederum einen günstigen Einfluss auf die Qualität des Endometriums und die Implantationsrate haben (van de Helder et al., 1990). So müssen weniger Behandlungszyklen abgebrochen werden. Weitere Vorteile sind die bessere Synchronisation der Follikelreifung mit dem Heranreifen einer größeren Zahl reifer Follikel pro Zyklus. Es werden höhere Schwangerschaftsraten pro Zyklus als auch pro Transfer (IVF) erreicht (Antoine et al., 1990; Kingsland et al., 1992; MacLachlan et al., 1989; Neveu et al., 1987; Ron-El et al., 1991).

Von Nachteil sind das erhöhte Risiko der Überstimulation und die Insuffizienz der Lutealphase mit frühem Abfall des Progesterons und Östradiols (Karck, 1996; Ron-El et al., 1991; Smitz et al., 1987). Die Ursache hierfür sind die komplett geleerten Gonadotropinspeicher (Sandow, 1983) und die Anwesenheit spezifischer GnRH-Rezeptoren in den Lutealzellen, durch deren Besetzung das Corpus luteum unsensibel für LH wird (Popkin et al., 1983). So muss die Lutealphase mit hCG und/oder Progesteron substituiert werden (Forman et al., 1988; Friese und Melchert, 2002).

2.7.3 GnRH-Antagonisten

GnRH-Antagonisten sind Strukturanaloga von GnRH. Durch Modifikation fehlt jegliche intrinsische Aktivität (Coy et al., 1982). Die Modifikation des Moleküls wird durch Substitution der Aminosäuren 1, 2 und 3 mit hydrophoben D-Aminosäuren erreicht. Dies führt zum Verlust der Rezeptoraktivierung, während die Fähigkeit zur Bindung an den Rezeptor erhalten bleibt (Karck, 1996). Des Weiteren wird wie bei den Agonisten die Aminosäure in Position 6 ausgetauscht und somit der enzymatische Abbau verzögert (Karck, 1996).

Wirkprinzip

Die GnRH-Antagonisten verdrängen kompetitiv natives GnRH von den hypophysären Rezeptoren der Hypophyse und bewirken binnen weniger Stunden eine Blockade der LH- und FSH-Ausschüttung ohne initialen „Flare-up-Effekt“ und ohne lang anhaltende „down-regulation“ (Danforth et al, 1991a; Danforth, et al., 1991b; Diedrich et al., 1994, Felberbaum und Diedrich 1999; Kiesel, 1993). Dies hat gegenüber den GnRH-Analoga den Vorteil der sofortigen Blockierung der GnRH-Wirkung ohne den „Flare-up-Effekt“ (Karck, 1996).

Indikationen

GnRH-Antagonisten werden zur Suppression eines vorzeitigen LH-Peaks bei ovarieller Stimulation im Rahmen einer hormonellen Zyklusstimulation bei assistierter Reproduktion eingesetzt. Weitere Anwendungsgebiete, wie z.B. die Volumenreduktion bei Uterusmyomen sind Gegenstand der aktuellen Forschung.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen sind wiederum Östrogenmangelerscheinungen und über Mastzellaktivierung ausgelöste allergische Reaktionen durch GnRH-Rezeptoren auf den Mastzellen (Frieze und Melchert, 2002). Bei den neueren Entwicklungen der GnRH-Antagonisten der 3. Generation wie Cetrorelix (Cetrotide®, Shapiro und Mitchell-Leef, 2003) und Ganirelix (Orgalutran®, Out und Mannaerts, 2002) sind diese allergischen Reaktionen minimal (Feige, 2001).

Zur Vermeidung der vorzeitigen Ovulation durch LH-Anstieg erscheinen die GnRH-Antagonisten günstiger, da sie gezielter einsetzbar und feiner dosierbar sind (siehe auch Kap. 5.10). Das Abklingen des „Flare-up“ muss nicht abgewartet werden und die Gabe erfolgt nur kurzzeitig, so dass unerwünschte Wirkungen seltener und kurzzeitiger auftreten (Feige, 2001).

2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten der IVF- und ICSI-Behandlungen der IVF-Sprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Tübingen der Jahre 1997 und 1998 ausgewertet. Dies geschieht insbesondere bezüglich des Stimulationsprotokolles der durchgeführten Behandlungszyklen. Die Ergebnisse werden bezüglich des im Stimulationsprotokoll verwendeten GnRH-Analogons verglichen. Für das GnRH-Analogon Decapeptyl® werden Daten aus dem Jahr 1997 verwendet, für die GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex® aus dem Jahr 1998. Die Daten der Behandlungszyklen aus dem Jahr 1997 wurden retrospektiv, die Daten der Behandlungszyklen aus dem Jahr 1998 prospektiv erfasst. Hierfür wurden die Daten in das standardisierte Erfassungsprogramm IVF/CL des Deutschen IVF-Registers und das Ergänzungsprogramm der Universitäts-Frauenklinik Tübingen K.I.S. RecDate 2.0 der Firma Serono Pharma GmbH (Daten von 1998) bzw. File Maker Pro 2.1 (Daten von 1997) aufgenommen.

Folgende Fragestellungen werden speziell untersucht:

- Stimulationsdauer bis zur Follikelpunktion
- erzielte Anzahl an Eizellen
- Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms durch die Behandlung
- ⇒ getrennte Betrachtung jeweils für die GnRH-Analoga
- ⇒ Ergebnisse der IVF- und ICSI-Behandlung werden gemeinsam ausgewertet

- Abbruchrate der Zyklen und Grund hierfür
- Fertilisationsrate
- Schwangerschaftsrate und Geburtenhäufigkeit, sowie Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften
- Abortrate
- ⇒ getrennte Betrachtung jeweils für die GnRH-Analoga, sowie für IVF- und ICSI-Behandlung

Der Einfluss folgender Parameter auf die Schwangerschaftsrate wird aufgezeigt:

- Alter der Patientinnen und deren Partnern
- Hauptdiagnose der Sterilität
- vorausgegangene Schwangerschaften und Kinderwunschbehandlungen
- Spermaqualität
- Anzahl der transferierten Embryonen

Des Weiteren werden der Schwangerschaftsverlauf und die Geburtenhäufigkeit nach IVF- und ICSI-Behandlung mit den verschiedenen GnRH-Analoga dargestellt und mit Daten anderer IVF-Zentren verglichen:

- Komplikationen während der Schwangerschaft
- Entbindungsart
- Schwangerschaftswoche Geburt
- Daten des geborenen Kindes, wie Apgar, Größe, Gewicht, Geschlecht und Fehlbildungen

Ebenfalls werden die Ergebnisse des Erhebungsbogens für Patientinnen der IVF-Sprechstunde, zur Feststellung der individuellen Verträglichkeit der eingesetzten GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex® gezeigt.

3 Patientenkollektiv, Material und Methoden

3.1 Datenerfassung und statistische Analyse

Für die Datenerfassung wurden die Daten in das standardisierte Erfassungsprogramm IVF/CL des Deutschen IVF-Registers und das Ergänzungsprogramm der Universitäts-Frauenklinik Tübingen K.I.S. RecDate 2.0 der Firma Serono Pharma GmbH (Daten von 1998) bzw. File Maker Pro 2.1 (Daten von 1997) aufgenommen.

Die Daten wurden dann in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2000 übertragen und somit in eine auswertbare tabellarische Form gebracht. Zur Wahrung des

Datenschutzes wurde für die Auswertung jeweils eine Codenummer pro Patientin vergeben. Die statistische Analyse wurde mit den Statistikprogrammen JMP Statistics Made Visual 4.0 und SPSS 11.0 durchgeführt. Die vorliegenden Graphiken entstanden mit den Programmen Word 2000 und Excel 2000.

Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test bzw. dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Für den Vergleich von jeweils drei Mittelwerten wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) eingesetzt. Beim Vergleich von zwei Mittelwerten wurde der T-Test bzw. der Mann-Whithney U-Test verwendet (Clauß et al., 1999; Janssen und Laatz, 1999). Für weitere Vergleiche wurden Kreuztabellen erstellt und mit dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede in den Verteilungen überprüft (Benninghaus, 1998). Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ für alle Tests festgelegt.

3.2 Einschlusskriterien

In der vorliegenden Studie wurden Patientinnen und deren Partner aufgenommen, die in der Sterilitätssprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Tübingen angemeldet waren und folgende Einschlusskriterien erfüllten:

-Stimulationszyklus für eine IVF- oder ICSI-Behandlung, der mit dem GnRH-Analagon Decapeptyl® durchgeführt wurde, begonnen frühestens am 27.12.1996 und spätestens am 18.11.1997

-Stimulationszyklus für eine IVF- oder ICSI-Behandlung, der mit den GnRH-Analoga Synarela® bzw. Zoladex® durchgeführt wurde, begonnen frühestens am 10.12.1997 und spätestens am 09.12.1998

-Patientinnen, die einen Stimulationszyklus nach dem so genannten „long protocol“ durchlaufen haben, also frühestens 14 Tage nach Beginn der Behandlung mit dem GnRH-Analagon wurde mit der Stimulation der Ovarien begonnen

Die Entscheidung, welches GnRH-Analagon bei welcher Patientin eingesetzt wurde, wurde durch Randomisierung mit Hilfe einer Computerzahlenliste entschieden.

Patientinnen, bei denen ein Kryoembryotransfer durchgeführt wurde, sind nicht mit aufgenommen worden.

Bei Anwendung dieser Kriterien konnten 354 Paare, die in den Jahren 1997 und 1998 in der IVF-Sprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Tübingen behandelt wurden, in die Studie aufgenommen werden. Im Folgenden wird nun immer Bezug auf diese 354 Patientinnen mit Partner genommen, deren Werte in die Studie aufgenommen wurden.

3.3 IVF- und ICSI- Behandlungen an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Diese 354 Paare durchliefen in den Jahren 1997 und 1998 575 Stimulationszyklen. 228 der Paare hatten eine IVF-Behandlung, darunter 3 Paare bei denen trotz geplanter ICSI-Behandlung eine IVF-Behandlung durchgeführt wurde. 126 Paare hatten eine ICSI-Behandlung, darunter 13 Paare bei denen nach erfolglosen IVF-Versuchen auf die ICSI-Behandlung umgestellt wurde. Die Anzahl der Zyklen lag zwischen 1 und 5 (Tab. 10). Durchschnittlich wurden pro Patientin 1,62 Zyklen durchgeführt.

Tabelle 10: Anzahl der Zyklen pro Patientin (Gesamtzahl der Paare = 354)

Anzahl der Zyklen	Anzahl der Patientinnen
1	212
2	90
3	39
4	12
5	1

Von den 575 Stimulationszyklen waren 366 als IVF-Behandlung geplant, durchgeführt wurden 269. An ICSI-Behandlungen waren 209 geplant, durchgeführt wurden 152.

Bei 30 Patientinnen musste das GnRH-Analagon, z.B. auf Grund von Unverträglichkeit, gewechselt werden.

In die statistische Analyse der Relevanz der unterschiedlichen GnRH-Analoga gehen die 575 Stimulationszyklen unabhängig von der Patientin ein.

3.4 Altersverteilung der Patientinnen und deren Partner

Die 575 IVF- und ICSI-Zyklen der Jahre 1997 und 1998 wurden bei 354 Patientinnen und deren Partnern durchgeführt. Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 32,5 Jahre (Variationsweite von 23 bis 43 Jahren; Standardabweichung: $SD = \pm 4,15$ Jahre; Abb. 2). Das durchschnittliche Alter der Männer lag bei 34,8 Jahren (Variationsweite von 23 – 61 Jahren; Standardabweichung: $SD = \pm 5,39$ Jahre; Abb. 3).

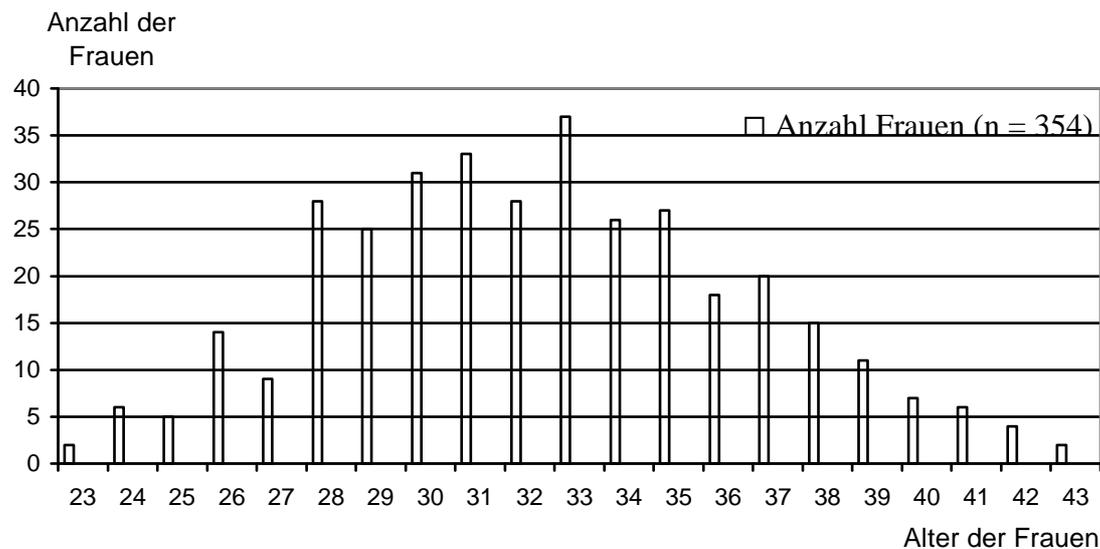


Abbildung 2: Grafische Darstellung der Altersverteilung der Patientinnen der IVF-Sprechstunde (n = Anzahl der Frauen; Alter der Frauen in Jahren)

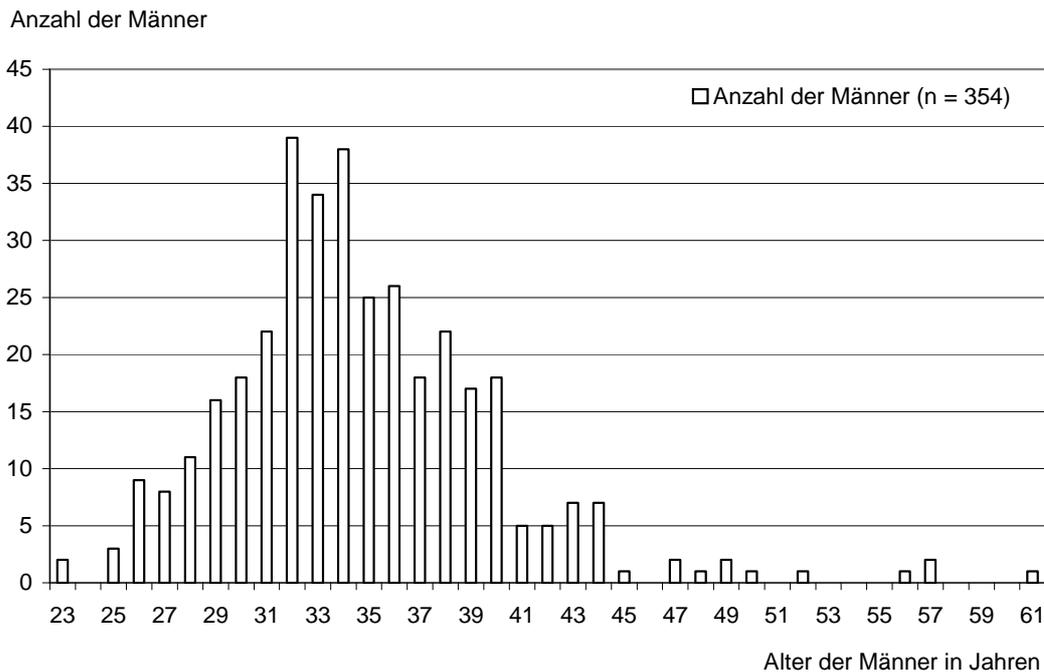


Abbildung 3: Grafische Darstellung der Altersverteilung der Partner der Patientinnen der IVF-Sprechstunde (n = Anzahl der Männer; Alter der Männer in Jahren)

3.5 Dauer des unerfüllten Kinderwunsches bzw. der Kinderwunschbehandlung der Patientinnen und deren Partner

Bei den 354 Paaren, die in den Jahren 1997 und 1998 eine IVF- bzw. ICSI-Behandlung durchlaufen haben, bestand im Durchschnitt seit 5,7 Jahren unerfüllter Kinderwunsch (Variationsweite von unter 1 bis 17 Jahren; Abb. 4). Diese Paare hatten im Durchschnitt bereits seit 2,2 Jahren eine Kinderwunschbehandlung durchgeführt (Variationsweite von unter 1 bis 11 Jahren; Abb. 5)

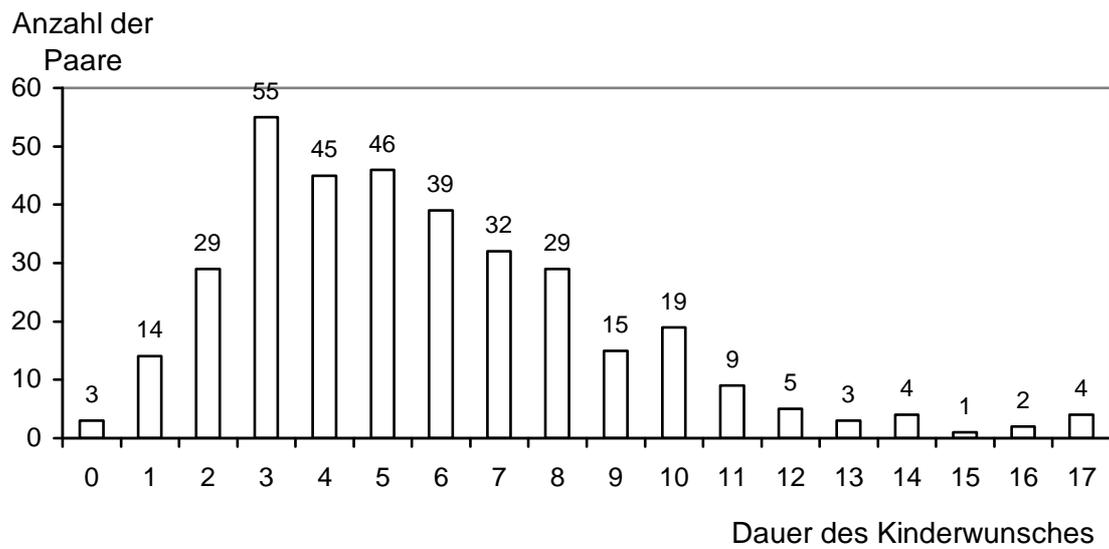


Abbildung 4: Grafische Darstellung der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches (in Jahren) der Paare in der IVF-Sprechstunde (Dauer zum Zeitpunkt des Erstgesprächs; n = 354 = Anzahl der Paare)

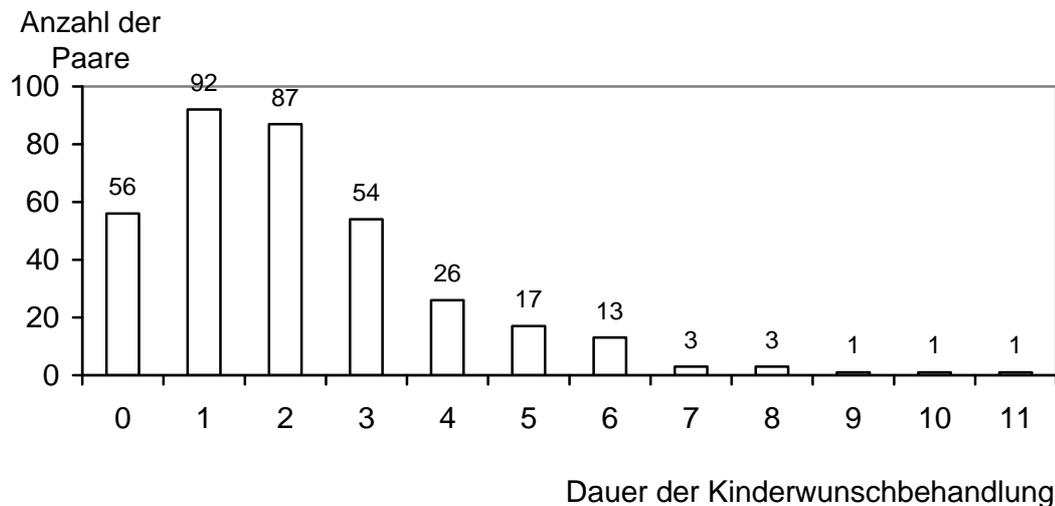


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Dauer der Kinderwunschbehandlung (in Jahren) der Paare in der IVF-Sprechstunde (Dauer zum Zeitpunkt des Erstgesprächs; n = 354 = Anzahl der Paare)

3.6 Art der Kinderwunschbehandlung der Patientinnen und deren Partner in vorausgegangenem Sterilitätsbehandlungen

56 (15,8 %) der 354 Paare hatten bisher keinerlei Sterilitätstherapie erhalten. 298 (84,2 %) der 354 Paare hatten bereits Vorbehandlungen wie ovarielle Stimulation, intrauterine Insemination, IVF und ICSI, oder auch diagnostische Eingriffe, wie Laparoskopie und Pelviskopie durchführen lassen (Abb. 6).

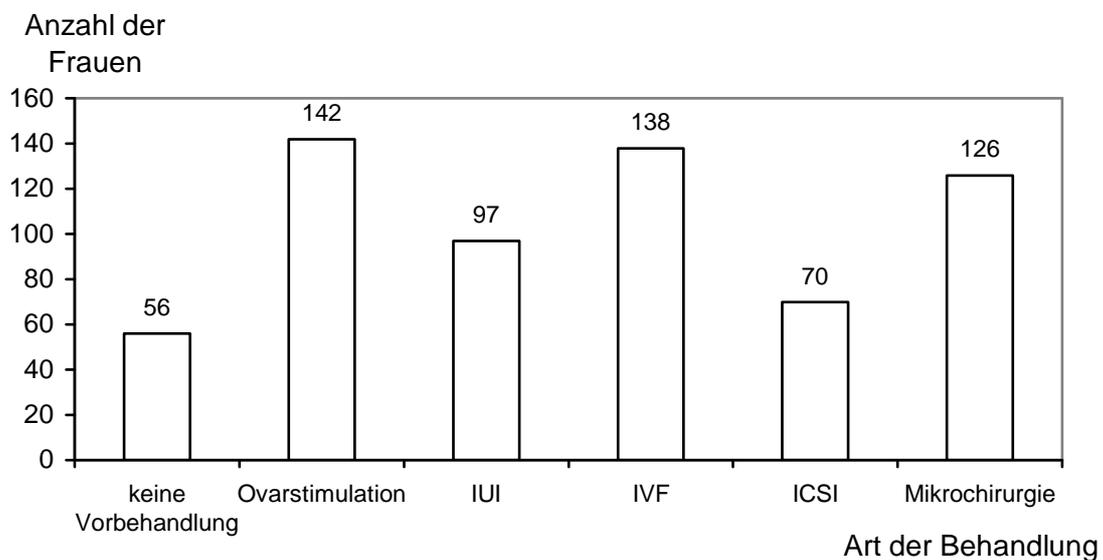


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Sterilitätsbehandlungen der Patientinnen, die vor dem Erstgespräch durchgeführt wurden (Gesamtzahl der Patientinnen: 354, Mehrfachnennungen möglich)

142 Patientinnen (davon 46 Patientinnen mit unbekannter Anzahl an Stimulationen) hatten bereits Ovarstimulationen zur Erzielung einer Schwangerschaft durchgeführt (Tab. 11). 97 Patientinnen (davon 33 Patientinnen mit unbekannter Anzahl an Inseminationen) hatten bereits intrauterine Inseminationen, 138 Patientinnen IVF-Behandlungen und 70 Patientinnen ICSI-Behandlungen durchgeführt (Tab. 11). Zur Diagnostik haben 126 Patientinnen Laproskopen (9 davon mit unbekannter Anzahl an Laparoskopien) und Pelviskopien durchführen lassen (Tab. 11).

Tabelle 11: Anzahl der durchgeführten Sterilitätsbehandlungen der Patientinnen, die vor dem Erstgespräch durchgeführt worden sind (Mehrfachnennungen möglich)

Anzahl der Behandlung	jeweils Anzahl der Patientinnen mit der jeweiligen Behandlung					
	Ovarielle Stimulation	Intrauterine Insemination	IVF	ICSI	Laparoskopie	Pelviskopie
1	13	12	69	33	96	2
2	15	7	31	20	13	0
3	20	9	24	12	6	0
4	10	10	11	3	0	0
5	6	7	2	2	0	0
6	12	14	1	0	0	0
7	6	2	0	0	0	0
8	6	0	0	0	0	0
9	2	0	0	0	0	0
10	4	2	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	2	0	0	0	0	0
19	0	1	0	0	0	0
unbekannte Anzahl	46	33	0	0	9	0

3.7 Vorausgegangene Schwangerschaften der Patientinnen und deren Partner

139 (39.27 %) der 354 Patientinnen waren bereits mindestens einmal schwanger gewesen (Variationsweite von 1 bis 6 Schwangerschaften; Mittelwert: $\bar{x} = 0,66$; Standardabweichung: $SD = \pm 1,1$ Schwangerschaften; Abb. 7). Davon führten 89 Schwangerschaften zur Geburt von 90 Kindern, darunter einmal Gemini. Der Ausgang der Schwangerschaften ist detailliert Tabelle 12 zu entnehmen. Bei den 139 Patientinnen traten insgesamt 235 Schwangerschaften auf. Davon endeten 57 Schwangerschaften im Abort, es wurden 29 Abbrüche vorgenommen und es entstanden

60 Extrauteringraviditäten. Weitere 89 Schwangerschaften konnten erfolgreich beendet werden.

Tabelle 12: Schwangerschaften der Patientinnen der IVF-Sprechstunde, die vor dem ersten Gesprächstermin eingetreten waren (Mehrfachnennungen möglich)

Anzahl Schwangerschaften	jeweils Anzahl der Patientinnen			
	Abort	Abbruch	Extrauteringravidität	Geburt
1	28	17	10	34
2	3	4	15	20
3	8	3	19	21
4	12	1	10	9
5	4	4	4	3
6	2	0	2	2
Summe der Schwangerschaften	57	29	60	89

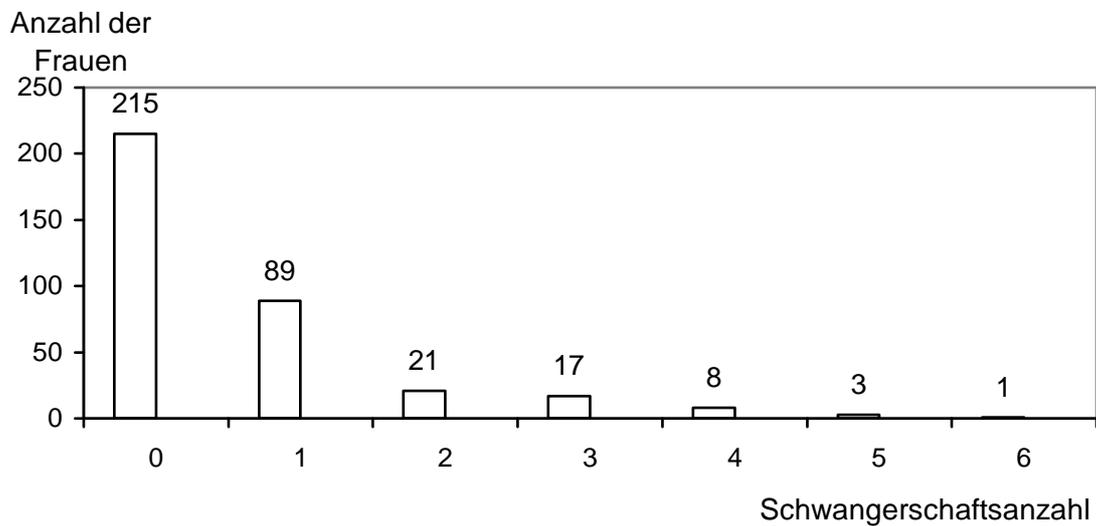


Abbildung 7: Grafische Darstellung der vorausgegangenen Schwangerschaften der Patientinnen der IVF-Sprechstunde; Anzahl zum Zeitpunkt des Erstgesprächs (n = 354 = Anzahl der Frauen)

Von diesen 235 Schwangerschaften waren 41 (17,5 %) durch eine vorangegangene Kinderwunschbehandlung entstanden, darunter Ovarstimulation, intrauterine Insemination, IVF, ICSI und Kryotransfer (Tab. 13). Der Ausgang der Schwangerschaften durch Kinderwunschbehandlung war in 18 Fällen ein Abort, darunter einmal die Anlage zu Gemini, viermal handelte es sich um eine Extrauterin gravidität und in 19 Fällen konnten die Schwangerschaften erfolgreich mit der Geburt von insgesamt 20 Kindern beendet werden (Tab. 14).

Tabelle 13: Sterilitätsbehandlungen, die zu den Schwangerschaften der Patientinnen der IVF-Sprechstunde geführt haben (zum Zeitpunkt des Erstgesprächs)

Art der Sterilitätsbehandlung	Anzahl der Patientinnen mit dieser Sterilitätsbehandlung
Ovarstimulation	1
intrauterine Insemination	4
IVF	22
ICSI	13
Kryotransfer	1

Tabelle 14: Ausgang der Schwangerschaften der Patientinnen der IVF-Sprechstunde, die durch Kinderwunschbehandlung erzielt wurden (zum Zeitpunkt des Erstgesprächs)

Ausgang der Schwangerschaften	Anzahl
Abort	18
Extrauterin gravidität	4
erfolgreiche Schwangerschaft	19 (davon einmal Gemini)

Von den 139 Patientinnen, die bereits mindestens einmal schwanger gewesen waren, hatten 89 Patientinnen diese Schwangerschaft mit ihrem jetzigen Partner erzielt, 8 Patientinnen mit einem anderen Partner. Bei 42 Patientinnen ist diese Angabe unbekannt.

Von den 354 Partnern der Patientinnen hatten 34 bereits eine Schwangerschaft mit einer anderen Partnerin erzielt, 283 hatten noch keine Schwangerschaft erzielt. Bei 37 Männern ist diese Angabe unbekannt.

3.8 Indikationen zur Sterilitätsbehandlung der Patientinnen und deren Partner

Die Ursache der Hauptindikation für die Sterilität der Paare lag in 37 % der Fälle bei den Partnern der Patientinnen, in 32 % der Fälle bei der Patientin selbst. Bei 27 % der Fälle war eine Ursache für die Sterilität bei beiden Partnern zu finden. In 4 % der Fälle handelte es sich um idiopathische Sterilität (Tab. 15 und Abb. 8). Literaturwerte hierfür sind ebenfalls in der Tabelle 15 aufgeführt (Keck, 1997).

Tabelle 15: Verteilung der Hauptindikation der Sterilität der Paare in der IVF-Sprechstunde (Anzahl der Paare = 354)

Hauptindikation	Anzahl	Prozentzahl	Prozentzahl in Literatur
Idiopathisch	16	4	10-20
Sterilitätsursache bei der Frau	114	32	40-50
Sterilitätsursache beim Mann	130	37	35-40
Sterilitätsursache bei beiden Partnern	94	27	15

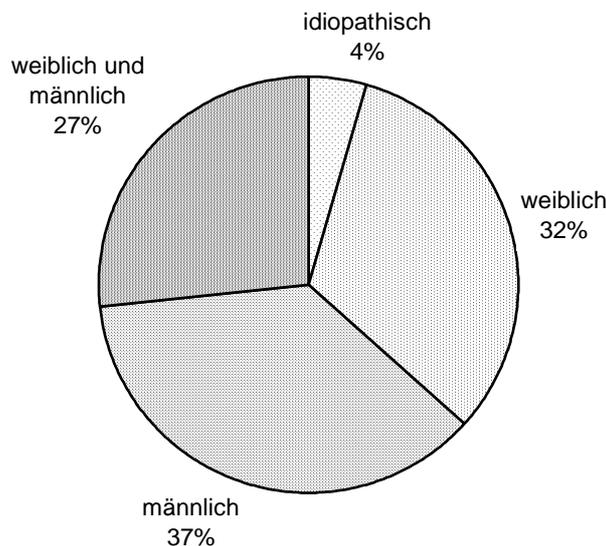


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Verteilung der Hauptindikation der Sterilität der Paare in der IVF-Sprechstunde

Die Indikationen der Patientinnen aus der Sterilitätsdiagnostik waren im einzelnen: Tubenpathologie (Tubenverschluß, Tubenstenose, Adhäsionen, Tubenagenesie), Endometriose, PCO-Syndrom, Uterus myomatosus (bzw. Z.n. Uterus myomatosus), Hyperandrogenämie, Hyperprolaktinämie, pathologischer Zyklus, Corpus luteum Insuffizienz, pathologischer Cervixfaktor, Spermaantikörper, Uterus bicornis, Uterus arcuatus, Perimenopause, genetische Störung, psychogene Ursache und idiopathische Sterilität (Abb. 9). Unter Sonstiges fielen rudimentäre Ovarien, Follikelreifungsstörung, Unregelmäßigkeiten des Androstendions, latente Hypothyreose, Adipositas per magna, sowie Zustand nach Adrenalektomie beidseits.

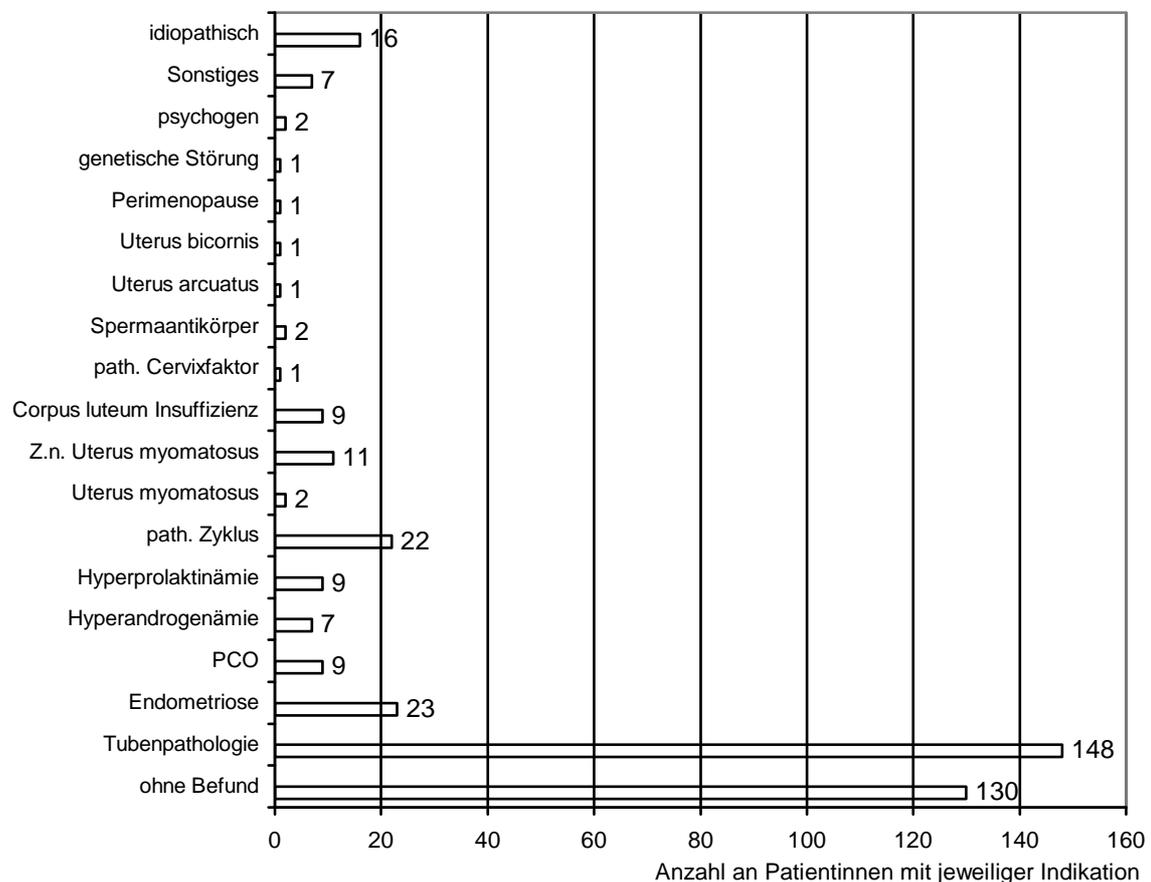


Abbildung 9: Grafische Darstellung der Indikationen zur Sterilitätsbehandlung bei den Patientinnen der IVF-Sprechstunde (Anzahl der Patientinnen = 354; Mehrfachnennungen möglich; path. = pathologisch, Z.n. = Zustand nach)

In Abbildung 10 sind die Diagnosen der Basisspermiogramme der Partner der Patientinnen der IVF-Sprechstunde Tübingen dargestellt. Bei reduzierter Spermatozoenqualität, wie bei Vorhandensein von Spermatozoenantikörpern besteht eine Indikation zur Sterilitätstherapie. Die Normalwerte und Nomenklatur sind im WHO Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction, 3rd ed., Cambridge Univ. Pr., London 1992 nachzulesen (siehe auch Tab. 19, Kap. 3.10.3). Für die Sterilitätsbehandlung müssen je nach Art der Behandlung gewisse Mindestanforderungen erfüllt werden, damit eine Befruchtung der Eizelle wahrscheinlich ist (siehe auch Tab. 19, Kap. 3.10.3). In Tabelle 16 sind die bei den Partnern der Patientinnen der IVF-Sprechstunde Tübingen auftretenden Ursachen für eine reduzierte Spermatozoenqualität, falls bekannt, aufgeführt.

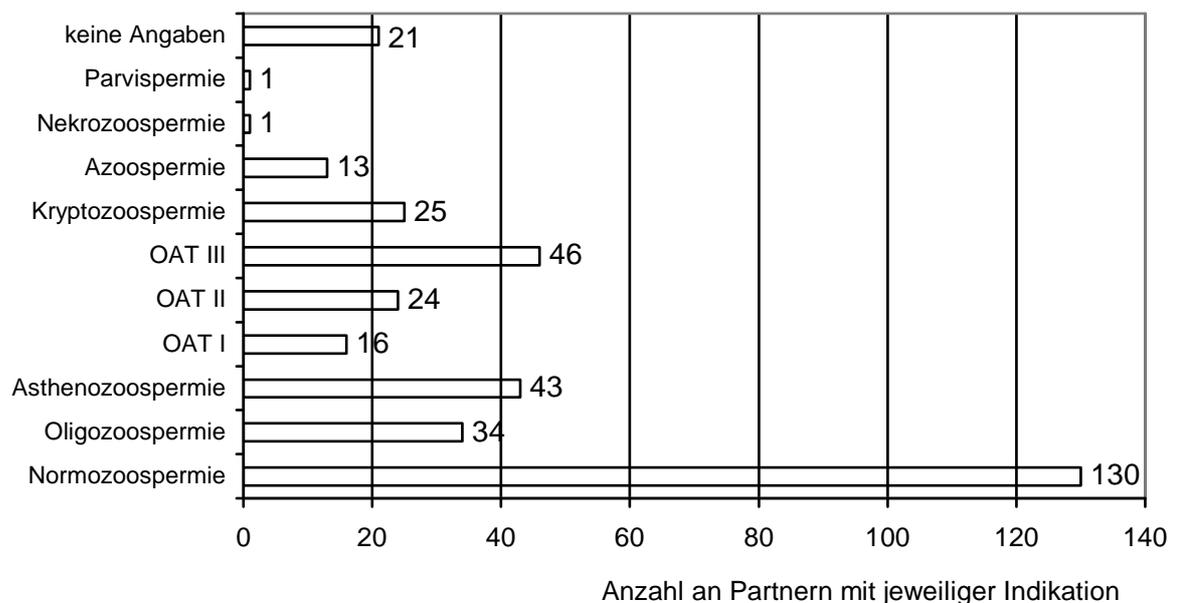


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Diagnosen der Basisspermiogramme der Partner der Patientinnen der IVF-Sprechstunde (Anzahl der Partner = 354)

Tabelle 16: Ursachen und Anzahl der reduzierten Spermatozoenqualität bei den Partnern der Patientinnen der IVF-Sprechstunde Tübingen (Z.n. = Zustand nach)

Ursache der reduzierten Spermatozoenqualität	Anzahl der Patienten
Z.n. Maldescensus	1
Hodenhypotrophie beidseits	1
Hypergonadotroper Hypogonadismus	6
Urogenetische Auffälligkeiten	4
Varikozele	1
Z.n. Leistenhernie	2
Pendelhoden	2
Hodenhypoplasie	1
Viskopathie	1
Z.n. Entzündung	1
Orchidopexie	1
Spermatozele	1
Z.n. benignem Hodentumor	1
Hämangiom	1
Z.n. Hodenhämatom	1
Hydrocele	1
Z.n. abdominosacraler Rectumamputation wegen Steißbeinteratom und Hodendystrophie (Ejakulation über Urethrarektumfistel)	1

3.9 Voruntersuchungen und Beratungsgespräch

Zunächst kamen die Paare zu einem Beratungsgespräch in die IVF-Sprechstunde, nachdem sie von ihrem betreuenden Gynäkologen bzw. Urologen überwiesen wurden. Bei diesem ersten Termin wurde eine ausführliche Anamnese des Paares bezüglich der Sterilitätsursachen erhoben. Hierzu gehörten eine allgemeine und gynäkologische Anamnese der Frau, die allgemeine und andrologische Anamnese des Mannes, sowie die Sterilitätsanamnese der beiden Partner. Im Gespräch wurden verschiedene Möglichkeiten der Sterilitätstherapie erläutert, aber auch Alternativen zur

Sterilitätsbehandlung aufgezeigt, wie z.B. der Verzicht auf ein Kind oder die Adoption eines Kindes. Ebenso wurde auf die Risiken und möglichen Komplikationen der Sterilitätsbehandlung hingewiesen, sowie die Kontraindikationen einer Sterilitätstherapie abgeklärt. Kontraindikationen einer Sterilitätstherapie sind allgemein solche, die im Falle einer Schwangerschaft hohe medizinische Risiken für die Gesundheit der Frau oder die Entwicklung des Kindes mit sich bringen würden, wie z.B. eine schwere Grunderkrankung (maligne Hypertonie, HIV-Infektion), schwere Sucht (Alkoholismus, Drogenabhängigkeit) und psychiatrische Erkrankungen (schwere Neurose, schwere Persönlichkeitsstörung, Psychosen, Ditz, 2000) der Patientin. Risiken sind u.a. das Entstehen eines Überstimulationssyndromes der Ovarien (OHSS) durch die hormonelle Ovulationsinduktion, Verletzungen von Gefäßen, Nerven und Nachbarorganen bei der Punktion der Ovarien zur Eizellgewinnung und Infektionen durch die Follikelpunktion (siehe auch Kap. 1.6).

Des Weiteren wurden gesetzlich vorgeschriebene Voraussetzungen angesprochen, z.B. die Reimplantation von maximal drei befruchteten Eizellen (siehe auch Kap. 1.2). Ebenso erfolgte eine Aufklärung über medizinische Folgen der IVF, wie z.B. die Konsequenzen einer Mehrlingsschwangerschaft, wenn sich beim Transfer von mehr als einem Embryo mehr als eine befruchtete Eizelle im Uterus eingenistet hat.

Hatte sich ein Paar für die Sterilitätstherapie entschieden wurden die für die Diagnose und Durchführung relevanten noch fehlenden Untersuchungen durchgeführt. Die für das Paar am besten geeignete Methode der Sterilitätstherapie wurde dann nochmals ausführlich mit dem Paar besprochen.

Die Abklärung der Andrologie erfolgte häufig in Zusammenarbeit mit der andrologischen Abteilung der Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Die für die Sterilitätstherapie relevanten Untersuchungen sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Untersuchungen bei Mann und Frau zur Sterilitätsdiagnostik

Untersuchungen bei der Frau (Feige et al., 2001; Keck, 1997)	Untersuchungen beim Mann (Weiske, 1994; Feige et al., 2001)
-Gynäkologische Untersuchung	-Hepatitis B, Hepatitis C, HIV (halbjährlich)
-Abstrich nach Papanicolaou (jährlich)	-mindestens 2 Spermioogramme
-Ausführliches Hormonprofil: LH, FSH, E ₂ , Prolaktin, Testosteron, DHEAS, Progesteron, fT3, fT4, FSH	-Hormondiagnostik: FSH, LH, Prolaktin, Testosteron, Östradiol, SHBG)
-Bestimmung des Rötelnantikörpertiters	-evtl. Spermaprobenaufbereitung
-Blutgruppenbestimmung mit Rhesusfaktor	-Untersuchung des Ejakulats auf Bakterien, Pilze, Mykoplasmen und Chlamydien
-Serologie jährlich auf: Lues, Toxoplasmose, Cytomegalie und Parvovirus B19	-evtl. Spermienfunktionstests
-Hepatitis B, Hepatitis C, HIV (halbjährlich)	-Test auf Spermatozoenautoantikörper im Seminalplasma
-Zyklusmonitoring	
-Postkoitaltest	
-Test auf Antispermatozoenantikörper	
-Prüfung der Tubendurchgängigkeit	

Führten Anamnese und Untersuchungen zur Wahl einer ICSI-Behandlung, wurde davor noch eine genetische Beratung mit Chromosomenanalyse beider Partner angeraten, da sich gezeigt hat, dass Chromosomenanomalien sowohl beim Mann, als auch bei der Frau im Zusammenhang mit Sterilität stehen können (Bourrouillou et al., 1992; Mau et al., 1997). So können z.B. Deletionen in einem bestimmten Bereich des Y-Chromosoms, der so genannten AZF-Deletionsregion (Yq11.22-23), Störungen der Spermatogenese hervorrufen (Vogt, 1992).

3.10 Durchführung der Behandlung

Die Durchführung eines IVF- bzw. ICSI-Zyklus gliedert sich in verschiedene Phasen: die Zyklusstimulation mit Ovarstimulation plus Ovulationsinduktion, die Follikelpunktion, die Oozyteninsemination bei IVF bzw. Injektion von Spermia bei ICSI, die In-vitro-Kultur, der Embryotransfer und die Lutealphasenunterstützung. Kontrolluntersuchungen zum Zyklusmonitoring wurden mittels transvaginalem Ultraschall und Bluthormonbestimmungen durchgeführt. Bereits zu Beginn der Therapie mit dem GnRH-Analogen am 22. bzw. Tag des vorausgehenden Zyklus wurde durch den niedergelassenen Frauenarzt eine sonographische Cystenkontrolle der Ovarien durchgeführt. Frühestens ab dem 8. spätestens ab dem 10. Tag des Zyklus wurde dann der Ultraschall in der Klinik zur Überwachung der Ovarien und Follikulometrie eingesetzt. Im Serum wurden die Hormone Estradiol (E₂) und LH bestimmt. Den Befunden folgend wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, sowie die Dauer der Stimulation und der Zeitpunkt der Ovulationsinduktion festgelegt. Ein Abbruch der Behandlung wurde vorgenommen, wenn ein Überstimulationssyndrom (OHSS) drohte, d.h. wenn mehr als 20 Follikel einer Größe von mehr als 13 mm im Durchmesser vorhanden waren, oder der E₂-Wert über 3500 pg/ml lag. Ein anderer Grund für einen Abbruch war die so genannte „low“ bzw. „poor response“. Dies ist der Fall, wenn der E₂-Wert nur einen geringen Anstieg zeigte bzw. wieder abgefallen war, und die Größe der Follikel abnahm bzw. überhaupt nur ein geringes Follikelwachstum stattgefunden hatte.

3.10.1 Ovarstimulation und Ovulationsinduktion

Um ein Wachstum von mehreren reifen Follikeln zu ermöglichen, wurden GnRH-Agonisten und Gonadotropine eingesetzt (genauer Wirkmechanismus siehe Kap. 1.7). Es wurden nur Zyklen berücksichtigt, die nach dem so genannten "long protocol" durchgeführt worden sind (siehe Einschlusskriterien Kap. 3.2). Beim "long protocol" (Tan et al., 1992a) wurde das GnRH-Analogen bereits ab dem 22. Tag (Synarela® und Zoladex®) bzw. 24. Tag (Decapeptyl®) des vorausgehenden Menstruationszyklus appliziert und frühestens 14 Tage nach Beginn dieser Behandlung mit der Stimulation

der Ovarien begonnen. Diese Stimulation wurde mit hMG und bzw. oder FSH durchgeführt. Tab. 18 zeigt die Verwendung der verschiedenen Gonadotropine bei den beobachteten 575 Stimulationszyklen. Im Allgemeinen wurde bei Anwendung von Decapeptyl® hMG (Menogon® Ferring) und recFSH (Gonal-F® Serono) im Verhältnis 1 : 1 (Ampullen) täglich eingesetzt. War die Patientin über 35 Jahre alt, wurde ein Verhältnis von 1 : 2 gewählt. Bei der Anwendung von Synarela® und Zoladex® wurde im allgemeinen recFSH (Gonal-F® Serono) in der Dosierung von 2 Ampullen täglich, bei einem Alter der Patientin von über 35 Jahren 3 Ampullen täglich eingesetzt. In den 14 Tagen nach Beginn der GnRH-Analoga-Gabe erfolgte eine Periodenblutung. Durch sonographische Kontrolle der Größe der Follikel und Bestimmung der Hormone LH und Estradiol im Serum wurde, wie oben beschrieben, der Verlauf des Zyklus kontrolliert. Dadurch wurde eine optimale Anpassung von Dauer und Dosierung der Gonadotropine möglich, sowie die Bestimmung des günstigsten Zeitpunkts für die Ovulationsinduktion. Diese wurde bei einer Mindestgröße der Follikel von 18 mm und einer Östradiolkonzentration von 200-250 pg/ml pro Follikel über 15 mm im Serum durchgeführt. In Entsprechung zur Höhe des Östradiolspiegels wurden 5000 bzw. 10.000 I.E. humanes Choriongonadotropin (Predalon® Organon) verwendet (unter 2500 pg/ml E₂ 10.000 I.E., darüber 5000 I.E.). Die Ovulation erfolgt dann 35 bis 40 Stunden nach hCG-Gabe (Keck et al., 1997).

Tabelle 18: Verteilung der verschiedenen Gonadotropine in den 575 Stimulationszyklen

Art des Gonadotropins	Decapeptyl®	Synarela®	Zoladex®	Summe
recFSH	15	221	236	472
hMG	1	2	1	4
hMG + recFSH	89	1	5	95
uFSH	0	4	0	4

Als **GnRH-Analoga** wurden folgende Präparate eingesetzt:

-Nafarelinacetat (Synarela® Heumann) als Nasenspray, 0,23 mg pro Sprühstoß (entspricht 0,2 mg Nafarelin): es wurde jeweils morgens und abends ein Sprühstoß bis zur Ovulationsinduktion verabreicht

-Goserelinacetat (Zoladex® Zeneca) als subcutane Depotgabe, 3,8 mg (entspricht 3,6 mg Goserelin): einmalig eine Ampulle

-Triptorelinacetat (Decapeptyl® Ferring) als subcutane Depotgabe, 4,12 mg (entspricht 3,75 mg Triptorelin): einmalige Gabe; oder als tägliche Injektion Tag 1 bis Tag 5: 0,5 mg, ab Tag 6: 0,1 mg

Als **Gonadotropine** wurden folgende Präparate eingesetzt:

-humanes Menopausengonadotropin (hMG)

Humanes Menopausengonadotropin wird aus dem Harn postmenopausaler Frauen extrahiert, indem es physiologisch erhöht vorkommt (Keck et al., 1997). Es ist mit Fremdeiweißen vermischt, was zu allergischen Reaktionen führen kann. Somit ist eine intramuskuläre Applikation nötig. Bei immunologischer Anreicherung sinkt die Fremdeiweißbelastung und eine subcutane Injektion ist möglich (Feige et al., 2001). hMG enthält FSH und LH in gleichem Verhältnis und wirkt direkt stimulierend auf die Follikel im Ovar. So besteht die Möglichkeit des vorzeitigen LH-Anstiegs und der Ausbildung eines Überstimulationssyndromes, was durch das Zyklusmonitoring überwacht werden kann.

In Tübingen wurden die Substanzen Urogonadotropin (Humegon® Organon, 75 I.E. FSH-Aktivität und 75 I.E. LH-Aktivität) und Menotropin (Menogon® Ferring, 75 I.E. FSH-Aktivität und 75 I.E. LH-Aktivität) verwendet.

-Follikel stimulierendes Hormon (FSH)

Es gibt urinäres FSH (uFSH) und rekombinantes FSH (recFSH). Das gentechnisch hergestellte recFSH hat den Vorteil der konstanten Qualität und der fehlenden Fremdkörperbelastung, die Wirksamkeit der beiden Präparate ist jedoch gleich (Feige et al., 2001). Auch hier wird das Ovar zu multifollikulärem Wachstum angeregt, was wiederum durch Zyklusmonitoring überwacht werden muss.

In Tübingen wurden die Substanzen Follitropin alpha (Gonal-F® Serono, recFSH, 75 I.E. FSH) und Urofollitropin (Fertinorm HP 75®, 75 I.E. FSH) eingesetzt.

- humanes Choriongonadotropin (β-hCG)

Zur Ovulationsinduktion wurde humanes Choriongonadotropin (β -hCG) eingesetzt, das dem LH in Struktur und Funktion ähnelt. Es wird aus dem Harn schwangerer Frauen gewonnen (Keck et al., 1997). β -hCG führt wie LH zur Ovulationsinduktion, ovarielle Hyperstimulationssyndrome werden jedoch nur nach hCG-Ovulationsinduktion beobachtet (Feige et al., 2001).

In Tübingen wurde humanes Choriongonadotropin (Predalon® Organon, 5000 I.E.) in einer Menge von 5000 bzw. 10.000 I.E. intramuskulär appliziert.

3.10.2 Follikelpunktion

Die Follikelpunktion wurde transvaginal und ultraschallgesteuert ca. 36 Stunden nach der Ovulationsinduktion durchgeführt. Hierfür wurde die Patientin in Steinschnittlage gelagert. Zur Desinfektion wurde das äußere Genitale und die Vagina mit Octeniseptlösung® (Schülke & Mayr, Octenidinhydrochlorid und Phenoxyethanol) behandelt und anschließend mit 0,9%iger Kochsalzlösung gespült. Mit Hilfe einer ultraschallgesteuerten Punktionsnadel wurde die Vaginalwand durchstoßen, die Follikel nacheinander punktiert und die Follikelflüssigkeit mittels Vakuumpumpe abgesaugt. Die gewonnenen Eizellen wurden in Kulturmedium verbracht und hinsichtlich Anzahl und Reifegrad untersucht.

Zur Analgesie bzw. Anästhesie während der Follikelpunktion wurde meistens eine Analgesierung durchgeführt. Hierfür wurden der Patientin ein Benzodiazepin und ein Opiat intravenös verabreicht. Auf Wunsch der Patientin konnte die Follikelpunktion auch in Vollnarkose durchgeführt werden.

Nach dem Eingriff wurde die Patientin 4 Stunden überwacht, bei Durchführung einer Vollnarkose entsprechend länger. Dies erfolgte zur Überwachung des Kreislaufes und des Auftretens eventueller Komplikationen, vor allem Blutverlust. Eine Blutbildkontrolle und eine Ultraschallkontrolluntersuchung nach diesen 4 Stunden konnte nochmals Aufschluss über einen größeren Blutverlust geben.

Die häufigste Komplikation nach Follikelpunktion ist eine leichte Blutung vaginal bzw. in die freie Bauchhöhle, oder eine Einblutung in die punktierten Follikel. Eine stärkere Blutung infolge einer Gefäßverletzung stellt eine schwere Komplikation dar, die gelegentlich zu einer Laparotomie zwingt, um eine Blutstillung zu erreichen (Keck et

al., 1997). Spätkomplikationen der Follikelpunktion sind Infektionen der Bauchhöhle durch Darmverletzung oder Keimverschleppung aus der Vagina, die zu einer Peritonitis führen können.

Bei den beobachteten 575 Stimulationszyklen konnte bei 490 Stimulationszyklen (85,22 %) eine Punktion durchgeführt werden, bei 85 Stimulationen (14,78 %) fand keine Punktion statt. Bei den 490 durchgeführten Punktionen traten in 8 Fällen (1,63 %) Komplikationen auf, davon 7 vaginale Blutungen und eine intraabdominelle Blutung.

3.10.3 Spermagewinnung und -aufbereitung

Von dem durch Masturbation gewonnenen Nativsperma wurde zunächst durch Auszählung in einer Neubauer-Zählkammer die Konzentration bestimmt. Danach wurde eine Klassifizierung des Spermas nach WHO-Kriterien durchgeführt. Hierbei wird eine Einteilung des Spermas vor allem durch die Beurteilung von Volumen, Motilität und Morphologie vorgenommen (Tab. 19 und Tab. 20).

Tabelle 19: Nomenklatur und Normalwerte des Ejakulats (aus WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion, 1993)

Normozoospermie	Volumen	> 2 ml
	pH-Wert	7,2 – 7,8
	Spermatozoenzahl	≥ 20 Mio./ml
	Spermatozoenzahl per Ejakulat	≥ 40 Mio./ml
	Motilität	≥ 50 % progressiv bewegliche Spermatozoen (Kategorie a und b) oder 25 % Kategorie a
	Morphologie	≥ 30 % normale Spermatozoen
	Vitalität	≥ 50 %
Oligozoospermie	< 20 Mio. Spermatozoen/ml	

OAT-Syndrom	Oligoasthenoteratospermie (siehe Tab.)
Asthenozoospermie	< 50 % Spermatozoen mit Kategorie a und b oder < 25 % Kategorie a
Teratozoospermie	< 30 % normale Spermatozoen
Azoospermie	keine Spermatozoen im Ejakulat nachweisbar
Aspermie	kein Ejakulat
Kryptozoospermie	< 1 Mio. Spermatozoen/ml
Parvispermie	Volumen des Ejakulates < 2 ml
Nekrozoospermie	nur avitale Spermien
Kategorien für Motilität	a: schnell, linear progressiv, großer Raumgewinn b: langsam, träge linear, geringer Raumgewinn c: ortsfest d: unbeweglich

Tabelle 20: Klassifikation des Oligoasthenoteratozoospermie-Syndroms (Steck, 2001)

	Grad I	Grad II	Grad III
Konzentration (Mio./ml)	10-20	5-10	<5
Beweglichkeit WHO a + b (in %)	30-50	20-30	< 20
normale Morphologie (in %)	10-30	< 10	< 10

Für die IVF und ICSI wurde das Ejakulat aufbereitet. Nach einer 30-minütigen Verflüssigungsphase müssen die Spermien schnell vom Seminalplasma getrennt werden, um Motilität und Vitalität der Spermien zu erhalten. Das Seminalplasma enthält Faktoren, die die Kapazitation und die Akrosomenreaktion beeinträchtigen können (Mortimer et al., 1992). So möchte man durch die Aufbereitung eine möglichst hochkonzentrierte Fraktion an progressiv motilen, morphologisch intakten Spermien erhalten. Für die Aufbereitung gibt es diverse Spermienpräparationstechniken, wie Zentrifugation und Waschen, Aufschwimmen der motilen Spermien („swim up“) und Zentrifugation, Zentrifugation und Trennung über Gradientenverfahren oder Adhärenz- und Filtrationsverfahren. In Tübingen wurde die Dichtegradientenzentrifugation mit Percoll durchgeführt, einem Kolloid aus Silikonpartikeln (de la Calle, 1991). Mit dieser Methode lassen sich bei eingeschränkter Spermienqualität gute Ergebnisse in der IVF

erreichen (Clédon, et al., 1992). Nach der Aufbereitung wurde nochmals die Spermatozoenkonzentration bestimmt. Wie bereits oben erwähnt, muss die Aufbereitung gewissen Mindestanforderungen bezüglich Konzentration, Beweglichkeit und Morphologie der Spermien genügen, um eine Befruchtung wahrscheinlich werden zu lassen (Tab. 21 und Tab. 22).

Tabelle 21: Untergrenzen im nativen Ejakulat für IVF bei andrologischer Subfertilität (Steck, 2001)

Konzentration (Mio./ml)	7-10
Beweglichkeit (in %)	30
progressive Beweglichkeit (in %)	10-20
Konzentration beweglicher Spermien (Mio./ml)	2-3
normale Morphologie (in %)	7-15

Tabelle 22: Empirische untere Grenzwerte für Spermaproben nach Präparation für die Verwendung bei IVF (Steck, 2001)

Konzentration (Mio./ml)	2-4
Beweglichkeit (in %)	40
Konzentration beweglicher Spermien (Mio./ml)	3
normale Morphologie (in %)	8-10

3.10.4 In-vitro-Kultur

Für die IVF wurden zu den in Kulturmedium vorinkubierten Oozyten ca. 100.000 motile Spermien pro Eizelle hinzugegeben. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden wurden die Eizellen „geputzt“, was bedeutet, dass sie von Zellen des Cumulus oophorus und der Corona radiata, die sie bedecken gereinigt werden. Nun wurden die Oozyten auf sichtbare Zeichen der Befruchtung untersucht. Hierfür wurden die Ausbildung und Anzahl der Vorkerne, sowie strukturelle Veränderungen im Polbereich der Vorkerne beurteilt. Dieses so genannte „Pronukleus-Scoring“ (PN-Scoring) lässt eine Aussage darüber zu, ob sich in der Oozyte eine normale Fertilisation abgespielt hat. Sind im Pronucleusstadium weiblicher und männlicher Vorkern erkennbar, hat eine Befruchtung

stattgefunden (Tab. 23). Die fertilisierten Oozyten wurden dann im Brutschrank für weitere 24 bis 48 Stunden kultiviert.

Tabelle 23: Beurteilung der Vorkerne und Bedeutung für die weitere Kultur (Steck, 2001)

Vorkerne	Interpretation
3	abnormale Fertilisation, Polyspermie, ausgebliebene Ausstoßung des zweiten Polkörperchens; Ausschluss von weiterer Kultur
2	normale Fertilisation; Verwendung für Embryotransfer
1	wahrscheinlich abnormale Fertilisation, reduziertes Potential für weitere embryonale Entwicklung; Weiterverwendung nur, wenn keine Oozyten mit 2 PN zur Verfügung stehen
0	ausbleibende oder verzögerte Fertilisation mit reduziertem Potential für normale embryonale Entwicklung; nur im Ausnahmefall weitere Kultivierung

Für die ICSI wurden die Oozyten bezüglich ihres Reifestadiums untersucht. Hierfür wurden Cumulus oophorus, Corona radiata, „germinal vesicle“ und Polkörperchen beurteilt. Reife Eizellen wurden dann mit jeweils einem vitalen Spermatozoon mikroinjiziert (Micromanipulator der Firma Nikon). Auch hier wurde ein PN-Scoring durchgeführt und die befruchteten Eizellen dann weiter kultiviert.

3.10.5 Embryotransfer

Wenn eine Befruchtung stattgefunden hatte, konnte der Embryotransfer am zweiten bzw. dritten Tag nach Beginn der Kultur durchgeführt werden. Am zweiten Tag ist der Embryo im 2- bis 8-Zell-Stadium, am dritten Tag im 8- bis 16-Zell-Stadium. Tabelle 24 ist zu entnehmen, nach jeweils wie vielen Tagen bei den beobachteten 575 Zyklen der Embryotransfer erfolgte. Abzüglich der insgesamt 154 Abbrüche, wurde bei 421 Zyklen ein Embryotransfer durchgeführt, hierbei erfolgte im Durchschnitt nach 2,2 Tagen der Embryotransfer.

Tabelle 24: Verteilung der Anzahl an Tagen zwischen Follikelpunktion und Embryotransfer (n=421)

Anzahl Tage nach Follikelpunktion	Anzahl IVF- und ICSI-Zyklen, bei denen ein Embryotransfer erfolgte
1	3
2	327
3	90
4	1

War mehr als eine befruchtete Eizelle vorhanden, konnten je nach Wunsch der Patientin und deren Partner bis zu drei Embryonen eingesetzt werden. In Deutschland ist der Transfer von mehr als drei Embryonen gesetzlich untersagt, da sich hieraus ein hohes Mehrlingsrisiko mit entsprechenden Risiken für Mutter und Kinder ergibt.

Die Zahl der transferierten Embryonen ist von Bedeutung für die Schwangerschaftsrate nach IVF. Bei einem transferierten Embryo beträgt die Schwangerschaftsrate 7 % bis 13 %, bei drei Embryonen hingegen 23 % bis 31 %, davon allerdings bis zu 30 % Mehrlinge (Steck, 2001). Die Embryonen konnten vor dem Transfer noch durch Beurteilung der Blastomeren u.a. in einem so genannten „embryo score“ beurteilt werden. Im Ausland dient dieser „embryo score“ als Grundlage zur Selektion der Embryonen für den Transfer, in Deutschland ist dies allerdings gesetzlich untersagt und spielt daher nur eine untergeordnete Rolle.

Für den Embryotransfer wurde die Patientin in Steinschnittlage gelagert. Die Vagina wurde mit 0,9 % Kochsalzlösung gereinigt. Die Embryonen wurden mit maximal 20 µl Kulturmedium transvaginal und transzervikal im Cavum uteri mittels Katheter platziert. Anschließend wurde überprüft, dass sich kein Embryo mehr in der Katheterspitze befand und somit alle Embryonen erfolgreich transferiert worden sind. Dieser Transfer kann ohne Anästhesie bzw. Analgesie durchgeführt werden. Direkt nach dem Transfer hielten die Patientinnen für zwei Stunden Bettruhe ein.

3.10.6 Lutealphasenunterstützung

Nach Anwendung von GnRH-Analoga in der Ovulationstimulation muss die Lutealphase therapeutisch unterstützt werden (Forman et al., 1988; siehe auch Kap. 1.7). Für diese hormonelle Unterstützung kann Progesteron oder hCG als Stimulator der Progesteronsynthese gegeben werden. In Tübingen wurde für 14 Tage, ab dem Tag der Follikelpunktion, 600 mg/d Progesteron vaginal verabreicht.

3.10.7 Schwangerschaftstest

Zwei Wochen nach dem Embryotransfer wurde der β -hCG-Spiegel im Serum bestimmt. In einem Bereich von 50 I.E./Liter und mehr konnte von einer normalen Frühschwangerschaft ausgegangen werden. War dies der Fall, wurde die Progesteron-Behandlung für weitere zwei Wochen fortgesetzt. Die Betreuung in der Schwangerschaft wurde von den niedergelassenen Gynäkologen übernommen.

3.11 Erhebungsbogen zur Feststellung der Verträglichkeit der eingesetzten GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex®

Für die Patientinnen der IVF-Sprechstunde der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen, die 1998 einen Stimulationszyklus durchlaufen haben, hatte ich einen Erhebungsbogen (Tab. 25) erstellt und ausgeteilt, bei dem die Patientinnen anonym Angaben machen konnten über die Verträglichkeit der verabreichten GnRH-Analoga. Für die Verträglichkeit wurde eine Tabelle mit möglichen unerwünschten Wirkungen (siehe auch Kap. 1.7) angegeben, in der die Patientin die entsprechenden Nebenwirkungen unter Angabe der Stärke und der für sie dadurch empfundenen Belastung angeben konnte. Ebenfalls konnte die Patientin weitere Empfindlichkeiten angeben, die sie mit der Anwendung des GnRH-Analogons in Verbindung gebracht hatte. Die Patientin konnte weiterhin angeben, ob sie die Art der Anwendung, also die Anwendung als Nasenspray für das GnRH-Analogon Nafarelinacetat (Synarela® Heumann) bzw. die Injektion für das GnRH-Analogon Goserelinacetat (Zoladex® Zeneca), als angenehm empfunden hat und, ob es Schwierigkeiten bei der Art der Anwendung gegeben hat. Die

möglichen unerwünschten Wirkungen hatte ich der Roten Liste® entnommen und zusammengestellt.

Tabelle 25: Erhebungsbogen für Patientinnen zur Angabe über die Verträglichkeit der eingesetzten GnRH-Analoga

Erhebungsbogen für Patientinnen der IVF-Sprechstunde zur Verträglichkeit der eingesetzten GnRH-Analoga

Im Rahmen Ihrer Therapie in der IVF-Tübingen verwenden Sie ein GnRH-Analogon. Objektiv betrachtet, sind alle GnRH-Analoga gleich. Sie unterscheiden sich aber z.B. in der Art der Anwendung (Nasenspray, Spritze). Wir möchten Sie in diesem Fragebogen um Ihre subjektive Meinung zu dem GnRH-Analogon bitten, das Sie benutzen, um so einen Eindruck über die „Anwenderfreundlichkeit“ der verschiedenen GnRH-Analoga zu bekommen.

Welches GnRH-Analogon nehmen Sie zurzeit?

- Synarela®
- Zoladex®

Haben Sie vorher ein anderes GnRH-Analogon genommen, und wenn ja, welches und wie oft?

Wie viele Zyklen haben Sie bereits das GnRH-Analogon angewendet, das Sie momentan nehmen (bitte geben Sie eine Zahl an)? _____

Ist die Art der Anwendung (Nasenspray bzw. Spritze) für Sie angenehm?

- angenehm weniger angenehm sehr unangenehm

nur von Synarela®-Benutzerinnen anzukreuzen:

Haben Sie Schwierigkeiten sich die tägliche Anwendung zu merken?

- ja nein

Gibt es Schwierigkeiten bei der Anwendung des Sprays?

- nein
wenn ja, welche? _____

Haben Sie während der Zeit der Anwendung des GnRH-Analogons eine oder mehrere der in der folgenden Liste genannten Veränderungen bzw. Probleme bei sich bemerkt? Wenn ja, kreuzen Sie diese bitte an. Einmal unter dem Aspekt wie stark-mittel-schwach Sie diese empfunden haben, und zum anderen, wie belastend Sie diese empfunden haben.

	Stärke			Belastung		
	stark	mittel	schwach	sehr belastend	belastend	kaum belastend
Schmierbluten						
trockene Vagina						
Ausfluss						
Brustgrößenveränderung						
Veränderung der Körperbehaarung						
Stimmveränderungen						
Veränderungen der Libido						
Kopfschmerzen						
Muskelschmerzen						
Gelenkschmerzen						
Rückenschmerzen						
Unterbauchschmerzen						
Gliederschmerzen						
Wadenkrämpfe						
Stimmungsschwankungen						
Schlafstörungen						
Nervosität						
Depression						
Schwäche						
Müdigkeit						
Migräne						
Gedächtnisstörungen						
Übelkeit						
Erbrechen						
Durchfall						
Verstopfung						
Gewichtszunahme						
Gewichtsabnahme						
Hitzewallungen						
Schwitzen						
Herzklopfen						
Schwindel						
Bluthochdruck						
Blutniederdruck						
Akne						
trockene Haut						
Hautausschlag						
Hautjucken						

	Stärke			Belastung		
	stark	mittel	schwach	sehr belastend	belastend	kaum belastend
Sehstörungen						
Fehlempfindungen der Haut (Kribbeln, pelziges Gefühl)						
Reizung der Nasenschleimhaut						

Hier können Sie Veränderungen angeben, die nicht in der Liste aufgeführt sind, und die Sie mit der Anwendung des GnRH-Analogons in Verbindung bringen:

Vielen Dank

Ihr IVF-Team

4 Ergebnisse

4.1 Einführung

Es wurden 575 Zyklen von 354 Patientinnen und deren Partnern der IVF-Sprechstunde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen aus den Jahren 1997 und 1998 ausgewertet. Davon waren 369 IVF-Behandlungen und 206 ICSI-Behandlungen. Es wurden 105 Zyklen mit dem GnRH-Analogon Decapeptyl® stimuliert, 228 Zyklen mit Synarela® und 242 Zyklen mit Zoladex® (Abb. 11).

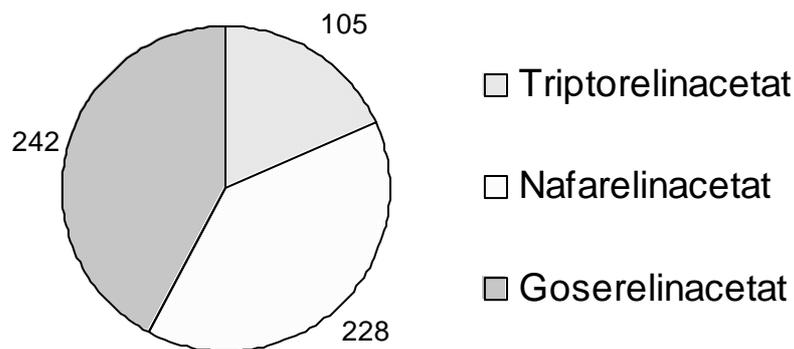


Abbildung 11: Anzahl der Zyklen, die mit dem jeweiligen GnRH-Analogon stimuliert wurden (Gesamtzahl n = 575)

Die Verteilung der Stimulationszyklen der verschiedenen GnRH-Analoga auf die IVF- und ICSI-Behandlung zeigt Tabelle 26. In der Rubrik Synarela®/IVF/Art-der-Behandlung sind 3 der 113 Behandlungen, die dort aufgeführt sind, ursprünglich als ICSI geplant gewesen. Diese wurden aber, wegen besserer Spermaqualität als nach Diagnose des Basisspermiogramms erwartet, als IVF durchgeführt.

Tabelle 26: Aufteilung der Stimulationszyklen auf IVF- und ICSI-Behandlung

GnRH-Analogon	Behandlung	Art der Behandlung		Gesamtzahl der Zyklen
		IVF	ICSI	
Decapeptyl®	geplant und durchgeführt	46	35	105
	Abbruch, nicht durchgeführt	15	9	
Synarela®	geplant und durchgeführt	113	44	228
	Abbruch, nicht durchgeführt	49	22	
Zoladex®	geplant und durchgeführt	110	73	242
	Abbruch, nicht durchgeführt	36	23	
Summe		369	206	575

4.2 Stimulationsdauer

Die Stimulationsdauer wurde getrennt für die verschiedenen eingesetzten GnRH-Analoga betrachtet (Tab. 27, Abb. 12). Es spielte keine Rolle, ob im Anschluss eine IVF- oder ICSI-Behandlung durchgeführt wurde. In die Betrachtung der Stimulationsdauer sind auch solche Zyklen miteinbezogen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Zyklus und aus unterschiedlichen Gründen abgebrochen wurden. Die Anzahl Stimulationstage wurde ab dem ersten Tag der Gonadotropingabe berechnet.

Für die Anwendung von Decapeptyl® ergab sich eine durchschnittliche Stimulationsdauer bis zur Follikelpunktion von 13,67 Tagen (Standardabweichung: SD = ± 3,77 Tage; Variationsweite von 2 bis 29 Tage), ebenso für Zoladex® (Standardabweichung: SD = ± 3,58 Tage; Variationsweite von 0 bis 29 Tage). Für das GnRH-Analogon Synarela® ergab sich eine mittlere Stimulationsdauer von 11,70 Tagen (Standardabweichung: SD = ± 3,14 Tage; Variationsweite von 1 bis 23 Tage).

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung der Stimulationsdauer (in Tagen) der Stimulationszyklen bei der Anwendung der verschiedenen GnRH-Analoga

	Decapeptyl®	Synarela®	Zoladex®
Anzahl Stimulationstage	Anzahl Zyklen	Anzahl Zyklen	Anzahl Zyklen
0	0	0	1
1	0	2	1
2	1	0	0
5	1	0	0
6	0	1	2
7	5	3	1
8	2	22	9
9	4	14	6
10	2	32	6
11	8	48	34
12	10	29	18
13	17	27	45
14	17	19	36
15	13	11	34
16	8	5	16
17	5	3	3
18	1	5	7
19	5	0	9
20	2	3	3
21	2	2	6
22	1	0	2
23	0	2	1
26	0	0	1
29	1	0	1
Mittelwert Stimulationstage	13,67	11,70	13,67

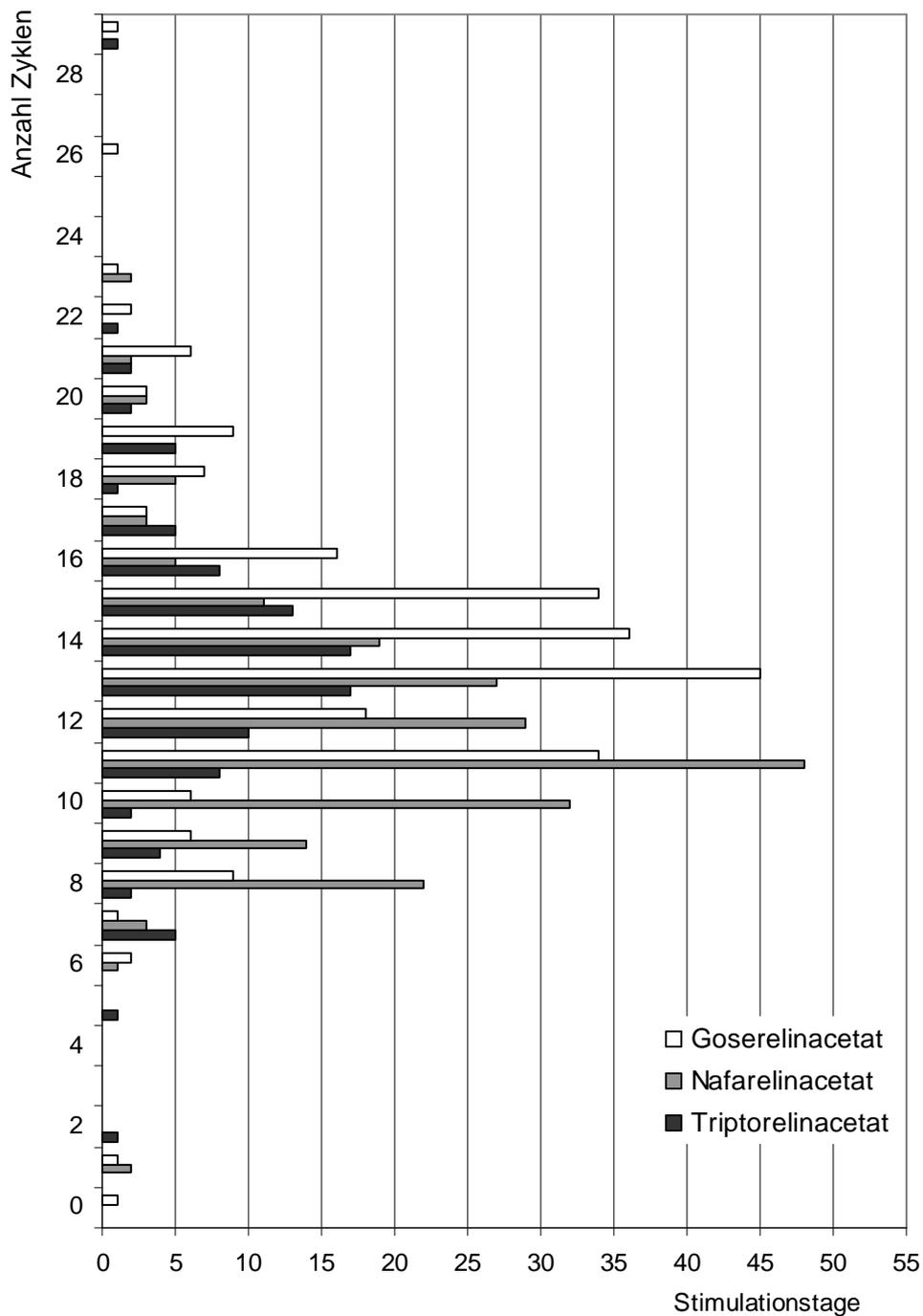


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Stimulationsdauer in Tagen der Zyklen bei der Anwendung der verschiedenen GnRH-Analoga (Gesamtzahl n = 575)

Für die statistische Auswertung wurde hier zum Vergleich der drei Mittelwerte der Stimulationsdauer mit den verschiedenen GnRH-Analoga die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewendet (Tab. 29). Hierbei wurde zunächst mit dem

Levene-Test die Homogenität der Varianzen als eine Voraussetzung für die ANOVA überprüft (Tab. 28).

Tabelle 28: Test der Homogenität der Varianzen der Mittelwerte der Stimulationsdauer

Levene Statistik	df1	df2	Signifikanz
1,430	2	572	0,240

Der Levene-Test zeigt hier keine signifikante Abweichung von der Homogenität der Varianzen ($0,24 > 0,05$).

Tabelle 29: ANOVA der Mittelwerte der Stimulationsdauer

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	507,272	2	253,636	22,128	0,000
Innerhalb der Gruppen	6556,467	572	11,462		
Gesamt	7063,739	574			

Die ANOVA zeigt hier einen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten an ($0 < 0,05$). Ein Vergleich der Mittelwerte, um herauszufinden, welcher Mittelwert sich signifikant von den anderen unterscheidet, liefert der Test von Bonferroni, der bei Varianzhomogenität angewendet werden darf (Tab. 30).

Tabelle 30: Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: Stimulationstage

Post Hoc Test : Bonferroni

(1 = Decapeptyl®, 2 = Synarela®, 3 = Zoladex®)

(I) Medikament	(J) Medikament	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	1,92*	,399	,000	,96	2,88
	3	,00	,396	1,000	-,95	,95
2	1	-1,92*	,399	,000	-2,88	-,96
	3	-1,92*	,312	,000	-2,67	-1,17
3	1	,00	,396	1,000	-,95	,95
	2	1,92*	,312	,000	1,17	2,67

*. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe 0,05 signifikant.

Der Bonferroni-Test zeigt, dass sich die Medikamente 1 (Decapeptyl®) und 3 (Zoladex®) anhand der Dauer der Stimulation nicht signifikant unterscheiden. Es gibt jedoch einen signifikanten Unterschied des Medikamentes 2 (Synarela®) zu Medikament 1 und 3 hinsichtlich der Anzahl an Stimulationstagen für das Signifikanzniveau 0,05. So war die kürzeste Stimulationsdauer (11,7 Tage) bei Verwendung des Medikamentes Synarela® zu finden.

4.3 Verwendete Mengen der zur Stimulation eingesetzten GnRH-Analoga

Die Menge an eingesetztem GnRH-Analogon Zoladex® war, unabhängig von der Anzahl der Stimulationstage, in jedem Zyklus gleich, da es sich bei diesem Medikament um eine einmalige Depot-Gabe handelte. Bei Zoladex® wurden jeweils 3,6 mg Goserelin eingesetzt. Das Medikament Synarela® wurde täglich in einer Menge von 0,4 mg Nafarelin nasal verabreicht. Somit war die Menge dieses GnRH-Analogons je nach Anzahl der Stimulationstage unterschiedlich. Die Menge, die im Rahmen des „long protocol“ vor dem 1. Stimulationstag verabreicht wurde, wird bei allen Patientinnen als gleich angenommen, und mit 5,6 mg in die Berechnung aufgenommen, entsprechend 14 mal 0,4 mg. Tabelle 31 und Abbildung 13 zeigen eine Übersicht über die unterschiedlichen Mengen an eingesetztem Nafarelin in den Zyklen. Im Mittel wurden 10,3 mg Nafarelin verabreicht (Variationsweite von 6,0 bis 14,8 mg; Standardabweichung: $SD = \pm 1,22$ mg).

Tabelle 31: Menge an eingesetztem Synarela® in den 228 Zyklen, die mit Synarela® stimuliert wurden

Synarela®		
Anzahl Stimulationstage	Anzahl Zyklen	Menge in mg
1	2	6,0
6	1	8,0
7	3	8,4
8	22	8,8
9	14	9,2
10	32	9,6
11	48	10,0
12	29	10,4
13	27	10,8
14	19	11,2
15	11	11,6
16	5	12,0
17	3	12,4
18	5	12,8
20	3	13,6
21	2	14,0
23	2	14,8
11,70	Mittelwert	10,3

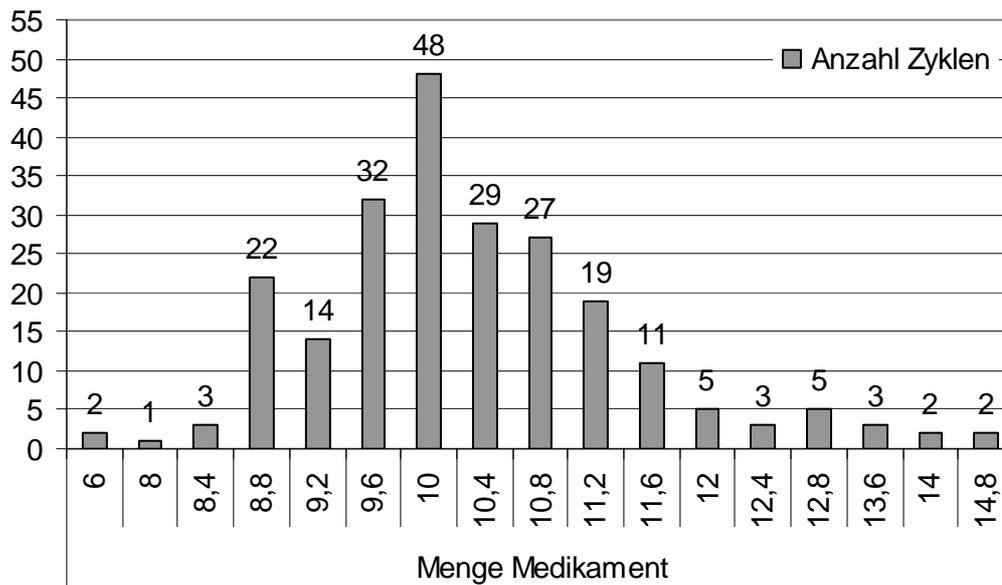


Abbildung 13: Menge an eingesetztem Synarela® in den 228 Zyklen, die mit Synarela® stimuliert wurden

Das Medikament Decapeptyl® wurde in drei Zyklen als Depot angewandt (Stimulationsdauer hier: 11, 13 und 13 Tage) mit 3,75 mg Triptorelin. In den anderen Zyklen wurde es als tägliche Injektion eingesetzt. Von Tag 1 bis Tag 5 wurden 0,5mg pro Tag verabreicht, ab Tag 6 nur noch 0,1 mg pro Tag. Die Menge, die im Rahmen des „long protocol“ vor dem 1. Stimulationstag verabreicht wurde, wird bei allen Patientinnen als gleich angenommen, und mit 3,4 mg in die Berechnung aufgenommen, entsprechend fünfmal 0,5 mg plus neunmal 0,1 mg. Tabelle 32 und Abbildung 14 zeigen eine Übersicht über die 102 Zyklen mit entsprechender Menge an verwendetem Decapeptyl®. Im Mittel wurden 4,7 mg Triptorelin verabreicht (Variationsweite von 3,6 bis 6,3 mg; Standardabweichung: $SD = \pm 0,42$ mg).

Tabelle 32: Menge an eingesetztem Decapeptyl® in 102 Zyklen

Decapeptyl®		
Anzahl Stimulationstage	Anzahl Zyklen	Menge in mg
2	1	3,6
5	1	3,9
7	5	4,1
8	2	4,2
9	4	4,3
10	2	4,4
11	7	4,5
12	10	4,6
13	15	4,7
14	17	4,8
15	13	4,9
16	8	5,0
17	5	5,1
18	1	5,2
19	5	6,3
20	2	5,4
21	2	5,5
22	1	5,6
29	1	6,3

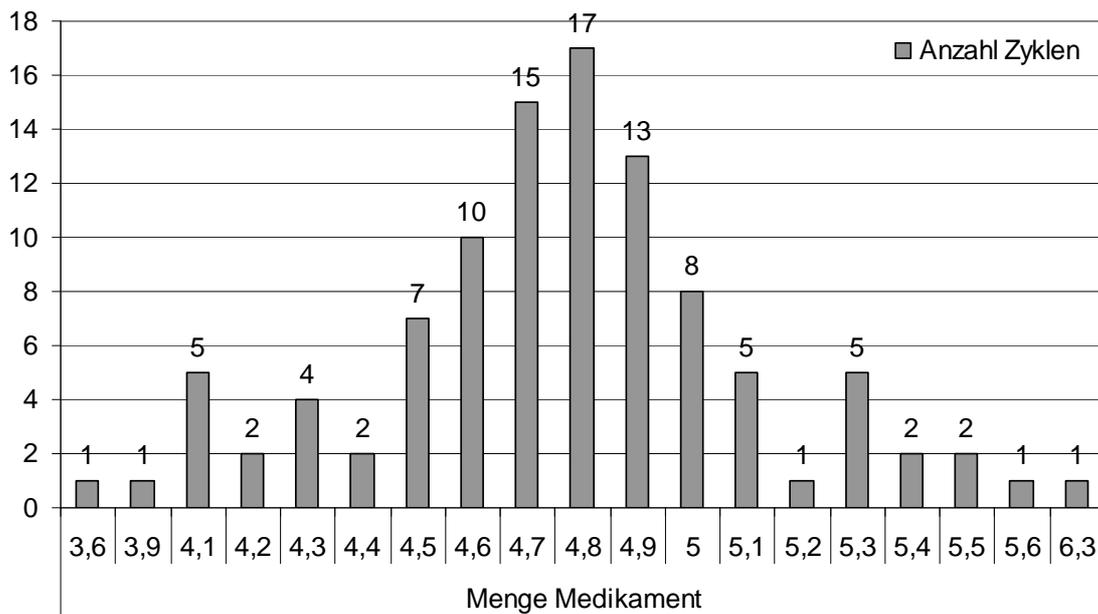


Abbildung 14: Menge an eingesetztem Decapeptyl® in 102 Zyklen

Da das GnRH-Analogon Zoladex® immer in einer konstant gleichen Menge verabreicht wurde, wurde hier für die statistische Analyse zunächst ein Vergleich der beiden Mittelwerte der Mengen an eingesetztem Decapeptyl® und Synarela® mit Hilfe des T-Tests durchgeführt (Tab. 33). Im Anschluss daran, wurde mit dem Ein-Stichproben-T-Test der Unterschied zwischen jeweils dem Mittelwert der eingesetzten Menge an Decapeptyl® bzw. Synarela® und dem vorgegebenen festen Wert der eingesetzten Menge Zoladex® durchgeführt.

Tabelle 33: T-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich der eingesetzten Medikamentenmengen

	Levene's Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
Varianzen								Untere	Obere
gleich	49,0906	,000	-45,320	331	,000	-5,5606	,12270	-5,80199	-5,31926
nicht gleich			-61,270	312,833	,000	-5,5606	,09076	-5,73920	-5,38206

Der Levene-Test zeigt die Inhomogenität der Varianzen an (Sig. $0 < 0,05$), weshalb man für die Auswertung des T-Tests die untere Spalte heranziehen muss (Tab. 33). Hierbei ergibt sich für den Vergleich der Mittelwerte der eingesetzten Mengen an Decapeptyl® und Synarela® ein signifikanter Unterschied (Sig. 2-seitig = 0).

Tabelle 34: Ein-Stichproben-T-Test zum Vergleich Synarela®-Menge und Zoladex®-Menge

	Testwert = 3.6					
	T	df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Synarela®	82,64	227	,000	6,6982	6,5385	6,8580

Tabelle 35: Ein-Stichproben-T-Test zum Vergleich Decapeptyl®-Menge und Zoladex®-Menge

	Test Wert = 3.6					
	T	df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Decapeptyl®	27,87	104	,000	1,1376	1,0567	1,2186

In beiden Ein-Stichproben-T-Tests (Tab. 34 und Tab. 35) lässt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der eingesetzten Mengen an Decapeptyl® bzw. Synarela® und dem Testwert 3,6 (Menge an eingesetztem Medikament Zoladex®) erkennen ($0 < 0,05$).

So ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Mengen der eingesetzten GnRH-Analoga mit durchschnittlich 7,5 mg bei Synarela®, 3,87 mg bei Decapeptyl® und 3,6 mg bei Zoladex®. Die Ursprungsdaten sind jedoch nicht ganz exakt, da aus den Rohdaten nicht die genaue Anzahl an Tagen zwischen dem Beginn der GnRH-Analoga-Gabe und Beginn der Stimulation mit Gonadotropinen abgelesen werden konnte. Deshalb wird auf eine Diskussion dieser Daten verzichtet.

4.4 Verwendete Mengen der zur Stimulation eingesetzten Gonadotropine

Im Allgemeinen wurden im Stimulationsprotokoll bei Anwendung des GnRH-Analogons Decapeptyl® die Gonadotropine hMG (Menogon® Ferring) und recFSH (Gonal-F® Serono) im Verhältnis 1 : 1 (Ampullen) täglich eingesetzt. War die Patientin

über 35 Jahre alt, wurde ein Verhältnis von 1 : 2 gewählt. Bei der Anwendung von Synarela® und Zoladex® wurde im allgemeinen recFSH (Gonal-F® Serono) in der Dosierung von 2 Ampullen täglich, bei einem Alter der Patientin von über 35 Jahren 3 Ampullen täglich, eingesetzt. Eine Ampulle Gonal-F® entspricht 75 I.E. Follitropin alpha (recFSH), eine Ampulle Menogon® (Menotropin) entspricht 75 I.E. FSH und 75 I.E. LH. Bei der Stimulation mit Decapeptyl® wurden in 89 Zyklen die Gonadotropine hMG und recFSH eingesetzt, in weiteren 15 Zyklen nur recFSH und in einem Zyklus nur hMG. Für die Auswertung der Gonadotropinmengen in diesem Kapitel wurden nur die 89 Zyklen, in denen hMG und recFSH verwendet wurde berücksichtigt. Im Falle der Stimulation mit Synarela® wurden nur 221 Zyklen berücksichtigt, in denen mit recFSH stimuliert wurde. Weitere 4 Zyklen wurden mit uFSH stimuliert, 2 Zyklen mit hMG und ein Zyklus mit hMG und recFSH. Diese 7 Zyklen fanden keinen Eingang in die Auswertung der Gonadotropinmengen. Bei der Stimulation mit Zoladex® wurden 235 Zyklen, die mit recFSH stimuliert wurden, in die Auswertung mit aufgenommen. Fünf weitere Zyklen waren mit hMG und recFSH stimuliert worden, ein weiterer Zyklus nur mit hMG. Diese 6 Zyklen wurden wiederum nicht in die Auswertung der Gonadotropinmengen aufgenommen. In einem Zyklus wurde zwar Zoladex verabreicht, aber vor Gonadotropingabe abgebrochen. Die Tabellen 36, 37 und 38 geben die jeweiligen verwendeten Mengen an Gonadotropinen wieder, die in den verschiedenen Stimulationsprotokollen mit den unterschiedlichen GnRH-Analoga bis zur Auslösung der Ovulation eingesetzt wurden. Der Median der Menge an recFSH bei Synarela®-Anwendung betrug 2025 I.E. (Variationsweite von 150 bis 8175 I.E.), bei Zoladex®-Anwendung betrug der Median 2250 I.E. (Variationsweite von 75 bis 58050 I.E.). Der Median der verwendeten Mengen an hMG und recFSH bei Decapeptyl®-Anwendung betrug jeweils 1050 I.E. (Variationsweite hMG von 150 bis 2850 I.E.; Variationsweite recFSH von 150 bis 2850 I.E.). Es wurden hier die Mediane anstatt der Mittelwerte angegeben, da es sich bei den Gonadotropinmengen nicht um normalverteilte Daten im statistischen Sinne handelt.

Tabelle 36: Mengen von recFSH, die im Stimulationsprotokoll mit dem GnRH-Analagon Synarela® bis zur Ovulationsauslösung verabreicht wurden. Es werden jeweils die Anzahl Zyklen mit entsprechender Menge an recFSH (in I.E.) aufgeführt. Anzahl Zyklen insgesamt: 221.

Menge in I.E.	Anzahl Zyklen	Menge in I.E.	Anzahl Zyklen
150	3	2212,5	1
225	2	2250	6
750	1	2287,5	1
768,75	1	2325	1
900	1	2400	7
937,5	1	2475	7
975	1	2550	6
1050	3	2625	1
1125	4	2700	13
1200	14	2775	3
1237,5	3	2925	7
1275	3	3000	2
1350	4	3150	7
1387,5	3	3225	4
1425	2	3300	8
1500	9	3337,5	1
1575	3	3375	2
1612,5	3	3412,5	1
1650	14	3600	2
1687,5	2	3750	1
1725	2	3900	3
1762,5	1	4050	2
1800	12	4125	1
1837,5	1	4275	1
1875	2	4500	2
1912,5	1	4650	1
1950	10	4800	1
2025	5	5400	1
2100	12	5925	1
2137,5	1	6000	1
2175	1	8175	1

Tabelle 37: Mengen von recFSH, die im Stimulationsprotokoll mit dem GnRH-Analagon Zoladex® bis zur Ovulationsauslösung verabreicht wurden. Es werden jeweils die Anzahl Zyklen mit entsprechender Menge an recFSH (in I.E.) aufgeführt. Anzahl Zyklen insgesamt: 235.

Menge in I.E.	Anzahl Zyklen	Menge in I.E.	Anzahl Zyklen
75	1	2662,5	1
937,5	2	2700	7
1050	3	2775	5
1068,75	1	2812,5	1
1125	2	2850	3
1162,5	2	2925	14
1200	4	3000	3
1237,5	2	3075	2
1312,5	2	3150	8
1350	3	3225	1
1425	4	3300	5
1462,5	1	3375	6
1500	4	3487,5	1
1537,5	1	3525	3
1650	17	3600	7
1687,5	1	3675	1
1725	3	3750	1
1762,5	2	3825	1
1800	12	3900	2
1875	2	4050	2
1950	21	4200	5
2025	4	4275	1
2062,5	1	4387,5	1
2100	13	4500	2
2137,5	1	4650	3
2175	2	4725	1
2250	12	4875	2
2325	1	5025	1
2400	6	5250	1
2475	6	5625	1
2512,5	1	5700	1
2550	1	6150	1
2587,5	1	58050	1
2625	1		

Tabelle 38: Mengen von hMG und recFSH, die im Stimulationsprotokoll mit dem GnRH-Analogen Decapeptyl® bis zur Ovulationsauslösung verabreicht wurden. Es werden jeweils die Anzahl Zyklen mit entsprechender Menge an hMG und recFSH (in I.E.) aufgeführt. Anzahl Zyklen insgesamt: 89.

Menge Menogon® in I.E.	Menge Gonal-F® in I.E.	Anzahl Zyklen
150	150	1
375	375	1
525	525	2
525	1050	2
600	600	2
675	675	3
750	750	2
825	825	5
825	1650	2
900	900	9
975	975	11
975	1950	3
1050	1050	9
1050	2100	4
1125	1125	9
1125	2250	3
1200	1200	1
1200	2400	6
1275	1275	2
1275	2550	3
1350	1350	1
1425	1425	1
1425	2850	1
1500	1500	2
1575	1575	2
2175	2175	1
2850	2850	1

Abbildung 15 zeigt die Mengen von recFSH, die im Stimulationsprotokoll mit den GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex® bis zur Ovulationsauslösung verabreicht wurden, jeweils mit der Anzahl an Zyklen prozentual an der jeweiligen Gesamtzahl der Zyklen dargestellt. Man erkennt die ähnliche Verteilung der Mengen an recFSH für die Protokolle mit Synarela® und Zoladex®. Abbildung 16 zeigt die Anzahl Zyklen mit den jeweiligen Mengen von hMG und recFSH, die im Stimulationsprotokoll mit dem GnRH-Analogen Decapeptyl® bis zur Ovulationsauslösung verabreicht wurden.

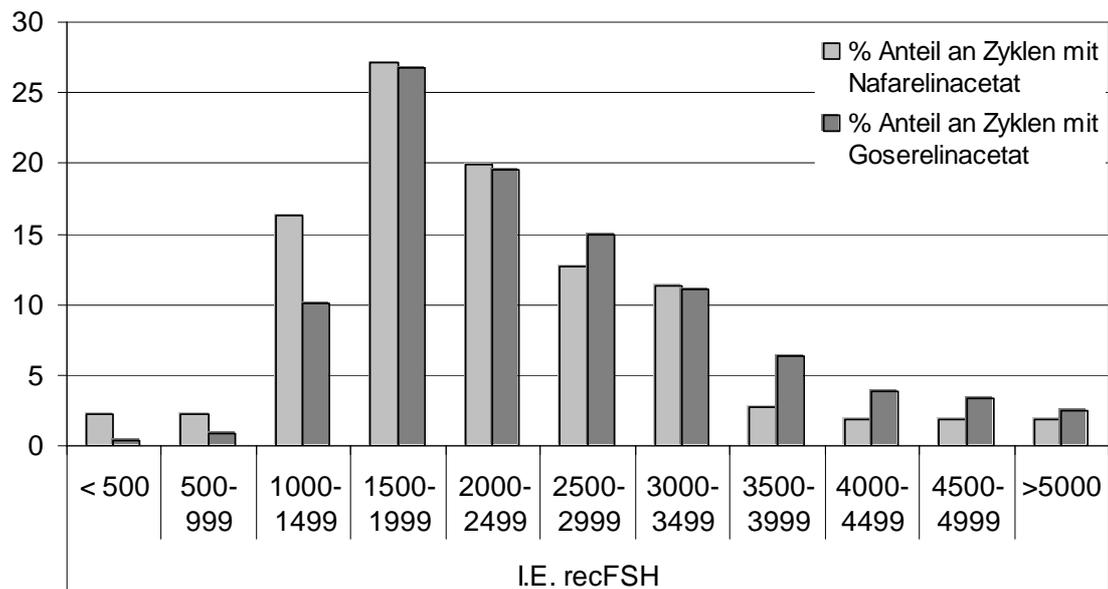


Abbildung 15: Mengen von recFSH, die im Stimulationsprotokoll mit den GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex® bis zur Ovulationsauslösung verabreicht wurden. Es werden jeweils die Anzahl Zyklen mit entsprechender Menge an recFSH prozentual an der jeweiligen Gesamtzahl der Zyklen aufgeführt.

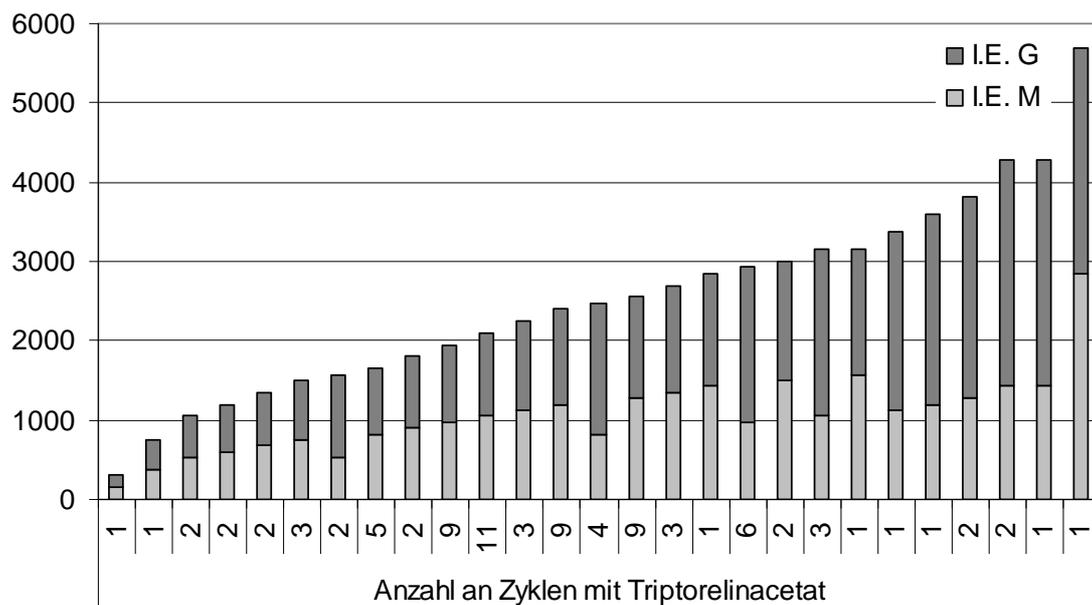


Abbildung 16: Mengen von hMG und recFSH (in I.E.), die im Stimulationsprotokoll mit dem GnRH-Analogen Decapeptyl® bis zur Ovulationsauslösung verabreicht wurden. Es werden jeweils die Anzahl Zyklen mit entsprechender Menge an hMG und recFSH aufgeführt (M = Menogon®, G = Gonal-F®)

Um festzustellen, ob es einen signifikanten Unterschied in den benötigten Gonadotropinmengen bei Einsatz der GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex® gibt, wurde der Mann-Whitney U-Test (Mittelwertvergleich) eingesetzt. Die Werte an Gonadotropinen, die bei der Stimulation mit Decapeptyl® eingesetzt wurden, konnten nicht in den Vergleich mit aufgenommen werden, da hier zwei verschiedene Gonadotropine verwendet wurden, im Gegensatz zu den Stimulationen mit den anderen beiden GnRH-Analoga, bei denen nur eine Art Gonadotropine eingesetzt wurde.

Tabelle 39: Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der Gonadotropinmengen

Ränge

	Medikamente	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Treue	2,00	221	207,55	45868,50
	3,00	235	248,20	58327,50
	Total	456		

Statistik für Test

	Treue
Mann-Whitney U	21337,500
Wilcoxon W	45868,500
Z	-3,295
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,001

Der Mann-Whitney U-Test (Tab. 39) ergibt einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte der eingesetzten Gonadotropinmengen bei Einsatz der GnRH-Analoga Synarela® bzw. Zoladex® für das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ ($0,001 < 0,05$). So wurde die geringste Gonadotropinmenge (2025 I.E. recFSH) unter Verwendung von Synarela® verabreicht.

4.5 Anzahl der Oozyten, die bei der Follikelpunktion gewonnen wurden

Die bei der Follikelpunktion erzielte Anzahl an Oozyten wurde getrennt nach den drei verschiedenen eingesetzten GnRH-Analoga ausgewertet (Tab. 40). Es spielte keine Rolle, ob im Anschluss eine IVF- oder ICSI-Behandlung durchgeführt wurde. Für die Stimulation mit Decapeptyl® wurden bei der Gesamtzahl von 105 Zyklen in 85 Zyklen eine Follikelpunktion durchgeführt, insgesamt ergaben sich 782 Oozyten (Variationsweite von 0 bis 26 Oozyten; Mittelwert: $\bar{x} = 9,2$; Standardabweichung: $SD = \pm 5,86$). Für die Behandlung mit Synarela® wurden bei einer Gesamtzahl von 228 Zyklen in 190 Zyklen eine Follikelpunktion durchgeführt, insgesamt wurden 1523 Oozyten (Variationsweite von 0 bis 26 Oozyten; Mittelwert: $\bar{x} = 8,02$; Standardabweichung: $SD = \pm 4,93$) erzielt. Bei der Anwendung von Zoladex® wurden bei einer Gesamtzahl von 242 Zyklen in 215 Zyklen eine Follikelpunktion durchgeführt, insgesamt konnten 2501 Oozyten abpunktiert werden (Variationsweite von 0 bis 33 Oozyten; Mittelwert: $\bar{x} = 11,63$; Standardabweichung: $SD = \pm 6,29$), (Abb. 17). Wenn man die Anzahl an Eizellen auf den größten Wert bei Zoladex®-Anwendung normiert

und in Prozentzahlen ausdrückt, erkennt man, dass auf eine 100% Ausbeute an Oozyten bei Zoladex®-Anwendung, bei der Anwendung von Synarela® nur 68,96 % und bei der Anwendung von Decapeptyl® 79,11 % der Menge an Oozyten punktiert werden konnte. Somit war die Menge an gewonnenen Eizellen bei der Anwendung von Zoladex® im Stimulationsprotokoll am höchsten, gefolgt von Decapeptyl®. Am wenigsten Oozyten wurden bei der Anwendung von Synarela® gewonnen.

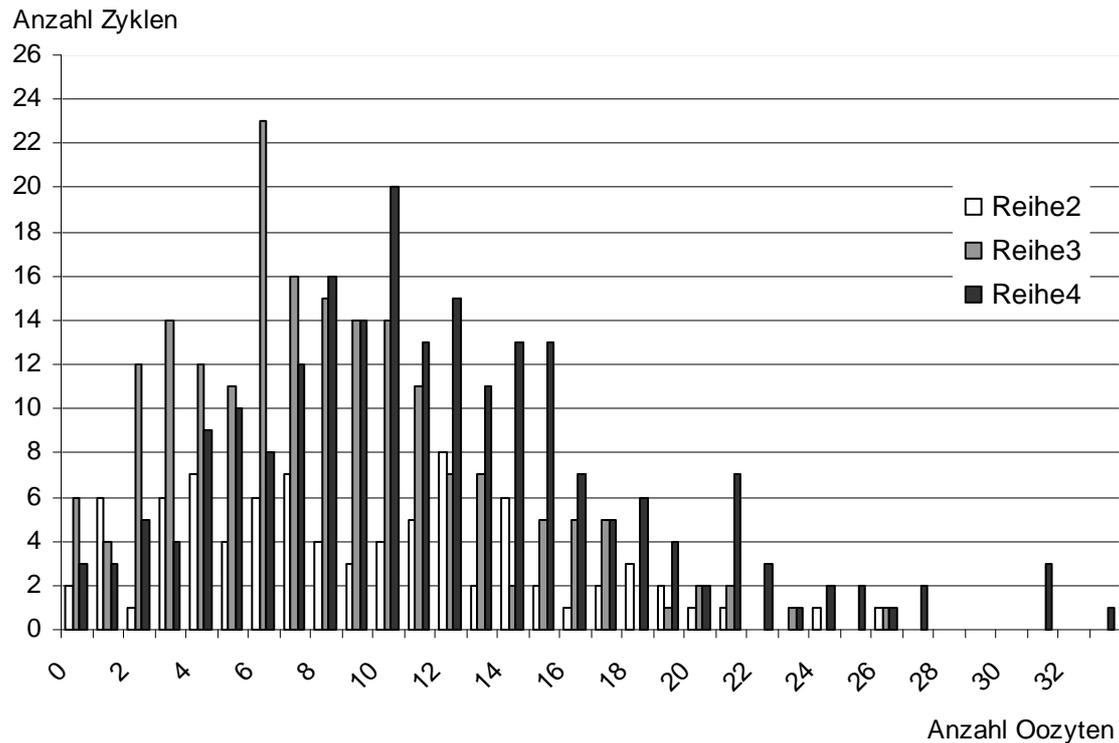


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Anzahl an gewonnenen Oozyten bei der Anwendung der verschiedenen GnRH-Analoga (Reihe 2 entspricht Decapeptyl®, Reihe 3 entspricht Synarela®, Reihe 4 entspricht Zoladex®)

Tabelle 40: Häufigkeitsverteilung der Anzahl an gewonnenen Oozyten bei der Anwendung der verschiedenen GnRH-Analoga

	Decapeptyl®	Synarela®	Zoladex®
Anzahl Oozyten	Anzahl Zyklen	Anzahl Zyklen	Anzahl Zyklen
0	2	6	3
1	6	4	3
2	1	12	5
3	6	14	4
4	7	12	9
5	4	11	10
6	6	23	8
7	7	16	12
8	4	15	16
9	3	14	14
10	4	14	20
11	5	11	13
12	8	7	15
13	2	7	11
14	6	2	13
15	2	5	13
16	1	5	7
17	2	5	5
18	3	0	6
19	2	1	4
20	1	2	2
21	1	2	7
22	0	0	3
23	0	1	1
24	1	0	2
25	0	0	2
26	1	1	1
27	0	0	2
31	0	0	3
33	0	0	1
Summe	782	1523	2501
Mittelwert	9,20	8,02	11,63
in %	79,11	68,96	100

Für die statistische Auswertung wurde hier zum Vergleich der drei Mittelwerte der Anzahl an punktierten Oozyten bei der Anwendung der drei verschiedenen GnRH-Analoga die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewendet. Hierbei wurde zunächst mit dem Levene-Test die Homogenität der Varianzen als eine Voraussetzung für die ANOVA überprüft (Tab. 41).

Tabelle 41: Test der Homogenität der Varianzen der Mittelwerte der Oozytenanzahl

Levene Statistik	df1	df2	Signifikanz
4,862	2	487	0,008

Der Levene-Test zeigt hier einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppenvarianzen. Es gibt keine Homogenität der Varianzen ($0,008 < 0,05$). Deshalb kann keine ANOVA durchgeführt werden. Hier wurde ein Tamhane-Test angewendet, ein Mehrfachvergleichstest, der keine Varianzgleichheit voraussetzt. Der Tamhane-Test gibt an, welcher Mittelwert sich signifikant von den anderen unterscheidet (Tab. 42).

Tabelle 42: Mehrfachvergleiche
 Abhängige Variable: Oozytenanzahl
 Tamhane Test
 Vergleich der Mittelwerte der Oozytenanzahl
 (1 = Decapeptyl®, 2 = Synarela®, 3 = Zoladex®)

(I) Medikament	(J) Medikament	Mittlere Differenz (I-J)	Standard- fehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	1,18	,728	,286	-,58	2,94
	3	-2,43*	,766	,005	-4,28	-,58
2	1	-1,18	,728	,286	-2,94	,58
	3	-3,62*	,557	,000	-4,95	-2,28
3	1	2,43*	,766	,005	,58	4,28
	2	3,62*	,557	,000	2,28	4,95

*. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe 0,05 signifikant.

Der Tamhane-Test zeigt, dass sich die Medikamente 1 (Decapeptyl®) und 2 (Synarela®) anhand der Anzahl an gewonnenen Oozyten nicht signifikant unterscheiden. Es gibt jedoch einen signifikanten Unterschied des Medikamentes 3 (Zoladex®) zu

Medikament 1 und 2 hinsichtlich der Anzahl an gewonnenen Oozyten für das Signifikanzniveau 0,05. So konnten die meisten Oozyten (11,63) bei Anwendung des Medikamentes Zoladex® gewonnen werden.

4.6 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom nach Embryotransfer

Auch hier wurden die Ergebnisse von IVF- und ICSI-Behandlungen gemeinsam ausgewertet, das Auftreten von ovariellen Hyperstimulationssyndromen aber getrennt nach den drei verschiedenen GnRH-Analoga betrachtet. Auffallend ist die hohe Anzahl an ovariellen Hyperstimulationssyndromen nach Decapeptyl®-Behandlung mit 32,09 % gegenüber 1,91 % bei Anwendung von Synarela® und 1,63 % bei Anwendung von Zoladex® (Tab. 43). Die 26 Fälle von OHSS Grad I und der eine Fall von OHSS Grad II mussten nicht stationär behandelt werden, die 5 Fälle von OHSS Grad III wurden stationär behandelt. Bei 5 Frauen mit OHSS trat eine Schwangerschaft ein, von denen 3 im Abort endeten und 2 fortlaufend waren. So ist bei 15,62 % der Zyklen, bei denen ein OHSS aufgetreten ist, eine Schwangerschaft eingetreten (Tab. 44). Auf alle stimulierten Zyklen bezogen, entstand ein Gesamtprozentsatz von 5,57 % an OHSS (32 Fälle von OHSS bei 575 Zyklen) und ein Prozentsatz von 2,26 % an drohenden OHSS (13 Fälle von 575 Zyklen), in Zyklen die daraufhin abgebrochen wurden (siehe Kap. 4.9). In der Literatur werden für das Auftreten von OHSS in stimulierten Zyklen Werte von 0,3 - 5 % angegeben (siehe Kap. 1.6).

Tabelle 43.: Häufigkeitsverteilung des ovariellen Hyperstimulationssyndroms bei den verschiedenen eingesetzten GnRH-Analoga

GnRH-Analoga	OHSS Grad I	OHSS Grad II	OHSS Grad III	Summe	in % zur der jeweiligen Anzahl an Zyklen mit erfolgtem Embryotransfer
Decapeptyl®	24	0	2	26	32,09
Synarela®	1	1	1	3	1,91
Zoladex®	1	0	2	3	1,63
Summe	26	1	5	32	

Tabelle 44: Häufigkeitsverteilung von Schwangerschaften, die nach einem OHSS eingetreten waren und deren Ausgang

Verlauf der Schwangerschaft	nach OHSS	nach OHSS	nach OHSS
	Grad I	Grad II	Grad III
keine	23	1	3
Abort	2	0	1
fortlaufend	1	0	1

In der statistischen Auswertung der 32 Fälle von OHSS wurde berücksichtigt, dass bei 5 Patientinnen in jeweils zwei Stimulationszyklen ein OHSS aufgetreten war (viermal die Kombination Decapeptyl®-Decapeptyl®, einmal Decapeptyl®-Zoladex®). Um hier den Einfluss der Patientin auf das Auftreten der Überstimulationssyndrome auszuschließen, wurden in der statistischen Auswertung nur 21 der 26 OHSS, die in Stimulationszyklen mit Decapeptyl® auftraten, ausgewertet (Tab. 45). Trotzdem zeigt sich eine deutlich signifikante Differenz der Häufigkeiten des Auftretens an OHSS im Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Asymptotische Signifikanz 2-seitig: $0 < 0,05$) mit der höchsten Rate an ovariellen Überstimulationssyndromen von 32,09 % bei Anwendung von Decapeptyl®.

Tabelle 45: statistische Auswertung der Überstimulationssyndrom-Rate in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Medikament * OHSS Rate Kreuztabelle

			OHSS		Gesamt
			ja	nein	
Medikament D	Anzahl	21	60	81	
	% von Medikament	25,9%	74,1%	100,0%	
S	Anzahl	3	154	157	
	% von Medikament	1,9%	98,1%	100,0%	
Z	Anzahl	3	180	183	
	% von Medikament	1,6%	98,4%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	27	394	421	
	% von Medikament	6,4%	93,6%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	63,635	2	,000
Likelihood-Quotient	47,544	2	,000
Zusammenhang liner-mit-linear	41,837	1	,000
Anzahl der gültigen Fälle	421		

4.7 Spermogramm im Stimulationszyklus

Abbildung 18 zeigt die Diagnosen der Spermogramme der Partner der Patientinnen der IVF-Sprechstunde in den durchgeführten Zyklen. In 28 Fällen lautete die Diagnose Azoospermie. Dies führte in 5 Fällen zum Abbruch des Zyklus, da kein Sperma für die Befruchtung der Oozyten zur Verfügung stand. In den anderen Fällen (23 Zyklen) war die Azoospermie bereits durch die Diagnose des Basisspermigramms bekannt. Hier wurden zur Spermagewinnung die Methoden der testikulären Spermienextraktion (TESE), der mikrochirurgischen epididymalen Spermienaspiration (MESA), sowie Kryo-MESA und Kryo-TESE eingesetzt. Die Verteilung auf die verschiedenen Methoden bei den 23 Zyklen ist in Tabelle 46 aufgeführt.

Tabelle 46: Verteilung der verschiedenen Methoden zur Spermagewinnung in den 23 Zyklen der Partner mit der Basisdiagnose Azoospermie im Spermogramm

Methode	Anzahl Zyklen
TESE	9
MESA	0
Kryo-TESE	13
Kryo-MESA	1

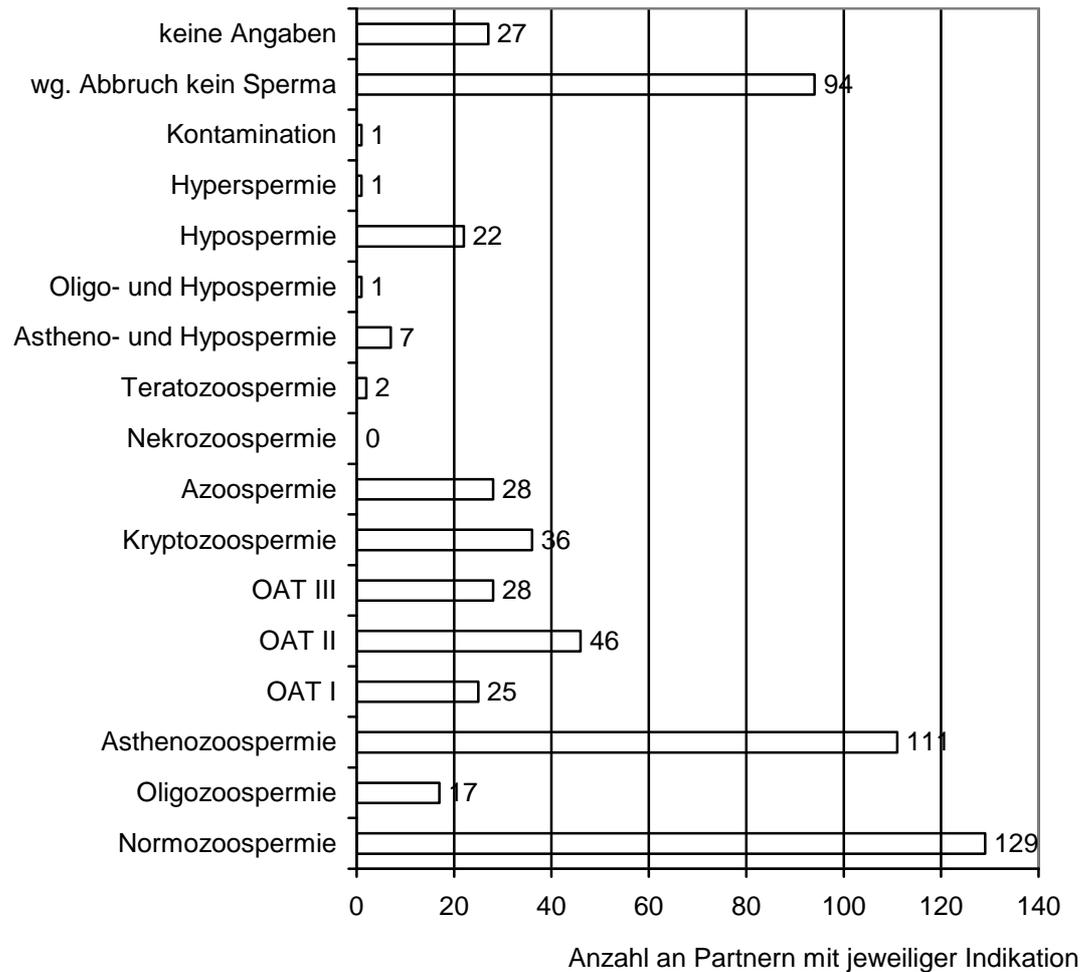


Abbildung 18: Grafische Darstellung der Diagnosen der Spermigramme der Partner der Patientinnen der IVF-Sprechstunde in den durchgeführten Zyklen (wg. = wegen)

4.8 Abbruchrate

Die Rate an Abbrüchen der beobachteten Zyklen wurde jeweils getrennt nach den angewendeten GnRH-Analoga und der jeweiligen Behandlung, also IVF- oder ICSI-Behandlung betrachtet. Insgesamt wurden 421 von 575 geplanten Zyklen durchgeführt, 154 Zyklen wurden abgebrochen. Dies entspricht einer Gesamtabbruchrate von 26,78 %. Die Abbruchrate für alle IVF-Behandlungen war 27,10 %, die für alle ICSI-Behandlungen 26,21 %. Die Abbruchrate für alle Behandlungen, die mit Decapeptyl® stimuliert wurden, war 22,86 %. Für Synarela® betrug die Abbruchrate 31,14 %, für Zoladex® 24,38 %. Die Verteilung der Abbrüche auf die einzelnen Ursachen ist in

Tabelle 47 aufgeführt. Die Ursachen für einen Abbruch vor der Follikelpunktion waren vorzeitiger LH-Anstieg, E₂-Abfall ohne LH-Anstieg, so genannte „poor response“ auf die Stimulation, drohendes OHSS, der Spermabefund (z. B. Azoospermie), ein medizinischer Grund (nicht im Zusammenhang mit der Kinderwunschbehandlung) und kein medizinischer Grund. Ursachen für einen Abbruch nach der Follikelpunktion ergaben sich daraus, dass keine Eizellen bei der Punktion gewonnen werden konnten, keine Befruchtung stattgefunden hatte, die befruchtete Oozyte degenerierte oder wiederum ein anderer medizinischer Grund (nicht im Zusammenhang mit der Kinderwunschbehandlung) vorlag. Die prozentuale Verteilung dieser Ursachen auf die verschiedenen Behandlungen IVF und ICSI zeigt Tabelle 50. Hierbei bestehen keine deutlichen Unterschiede. Lediglich bei der Ursache Spermabefund findet sich eine größere Diskrepanz mit höherem Prozentsatz bei der ICSI-Behandlung (1,9 % gegenüber IVF mit 0,3 %).

Tabelle 47: Verteilung der einzelnen Ursachen für den Abbruch eines Zyklus auf die verschiedenen Behandlungsformen (mit prozentualer Verteilung, jeweils bezogen auf entsprechende Anzahl Behandlungen) und Stimulationsprotokolle (med.= medizinischer, Σ = Summe)

Grund für den Abbruch	Decapeptyl®		Synarela®		Zoladex®		Σ IVF	Σ ICSI	Σ IVF +ICSI
	IVF	ICSI	IVF	ICSI	IVF	ICSI			
Zyklusanzahl	61	44	162	66	146	96	369	206	575
							100 %	100%	
kein Abbruch	46	35	113	44	110	73	269	152	421
							72,9 %	73,8%	
Grund für den Abbruch vor Follikelpunktion									
poor response	4	1	13	7	8	5	25	13	38
							6,8 %	6,3 %	
E ₂ -Abfall ohne LH-Anstieg	1	0	2	2	4	1	7	3	10
							1,9 %	1,5 %	
vorzeitiger LH-Anstieg	0	0	1	0	0	1	1	1	2
							0,3 %	0,5 %	
drohendes OHSS	0	0	5	4	3	1	8	5	13
							2,2 %	2,4 %	
anderer med. Grund	0	4	2	0	2	0	4	4	9
							1,1 %	1,9 %	
kein med. Grund	6	2	1	0	1	0	8	2	10
							2,2 %	1,0 %	
Grund für den Abbruch nach Follikelpunktion									
keine Eizellen gewonnen	1	1	5	1	1	2	7	4	11
							1,9 %	1,9 %	
Spermabefund	1	0	0	0	0	4	1	4	5
							0,3 %	1,9 %	
keine Befruchtung	0	1	19	8	16	9	35	18	53
							9,5 %	8,7 %	
PN degeneriert	0	0	0	0	1	0	1	0	1
							0,3 %	0 %	
anderer med. Grund	2	0	1	0	0	0	3	0	3
							0,8 %	0 %	
Σ Abbrüche	15	9	49	22	36	23	100	54	154
							27,10%	26,21%	26,78%
	24		71		59				
	22,86 %		31,14 %		24,38 %				

Tabelle 48 zeigt die prozentuale Verteilung der Abbruch-Ursachen bezüglich der verschiedenen Stimulationsprotokolle mit den drei unterschiedlichen GnRH-Analoga. Hier fallen deutlichere Unterschiede auf bei „poor response“, drohendem OHSS, keine Befruchtung und anderer bzw. kein medizinischer Grund (Abb. 19). Letztere beiden stehen jedoch nicht im Zusammenhang mit den GnRH-Analoga. Die Abbruchursache „poor response“ trat am häufigsten nach Anwendung von Synarela® auf mit 8,8 % gegenüber 5,4 % bei Zoladex® und 4,8 % bei Decapeptyl®. Das drohende OHSS führte bei Synarela®-Anwendung in 3,9 % der Fälle zum Abbruch, gegenüber 1,7 % bei Zoladex® und 0 % bei Decapeptyl®. In 11,8 % der Zyklen konnte nach Anwendung von Synarela® keine Befruchtung erreicht werden, bei Zoladex®-Anwendung wurden 10,3 % der Zyklen wegen fehlender Befruchtung abgebrochen, bei Decapeptyl® war das nur bei 1 % der Zyklen der Fall.

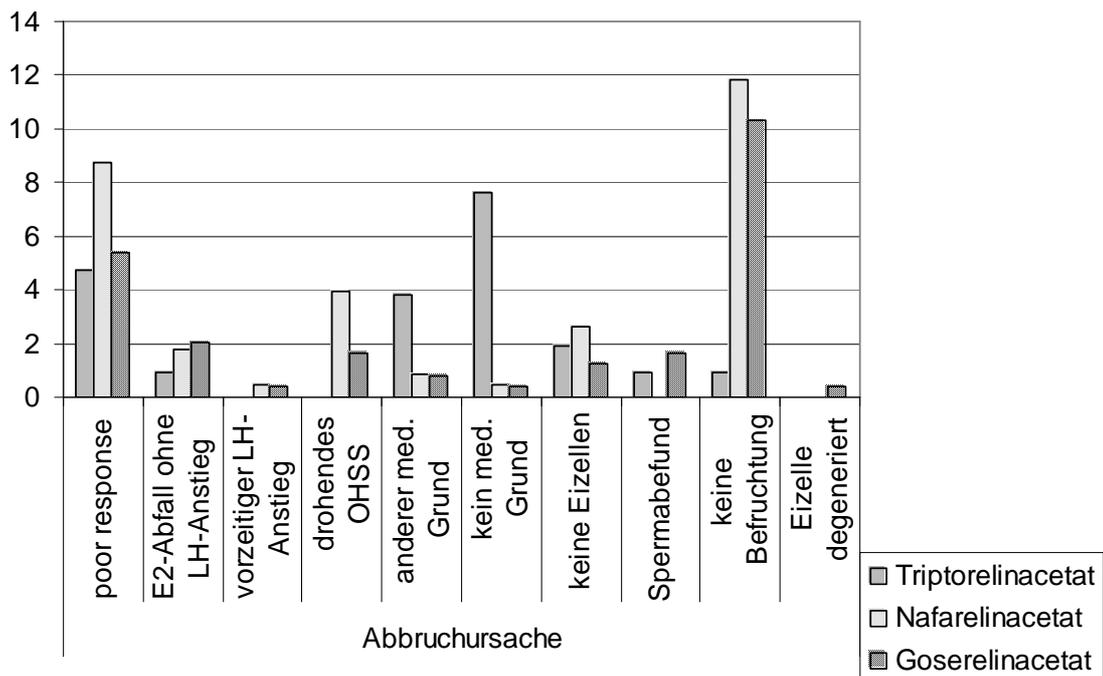


Abbildung 19: Verteilung der einzelnen Ursachen für den Abbruch eines Zyklus auf die verschiedenen Stimulationsprotokolle mit prozentualer Verteilung (anderer medizinischer Grund vor und nach Follikelpunktion zusammengefasst)

Tabelle 48: Verteilung der einzelnen Ursachen für den Abbruch eines Zyklus auf die verschiedenen Behandlungsformen und Stimulationsprotokolle (mit prozentualer Verteilung, jeweils bezogen auf entsprechende Anzahl Zyklen mit Medikament; med. = medizinischer, Σ = Summe)

	Decapeptyl®		Synarela®		Zoladex®	
Anzahl Zyklen	105		228		242	
		in %		in %		in %
kein Abbruch	81	77,14	157	68,86	183	75,62
Σ Abbrüche	24	22,86	71	31,14	59	24,38
Grund für den Abbruch vor Follikelpunktion						
poor response	5	4,76	20	8,77	13	5,37
E ₂ -Abfall ohne LH-Anstieg	1	0,95	4	1,75	5	2,07
vorzeitiger LH-Anstieg	0	0	1	0,44	1	0,41
drohendes OHSS	0	0	9	3,95	4	1,65
anderer med. Grund	4	3,80	2	0,88	2	0,83
kein med. Grund	8	7,62	1	0,44	1	0,41
Grund für den Abbruch nach Follikelpunktion						
keine Eizellen gewonnen	2	1,90	6	2,63	3	1,24
Spermabefund	1	0,95	0	0	4	1,65
keine Befruchtung	1	0,95	27	11,84	25	10,33
Embryo degeneriert	0	0	0	0	1	0,41
anderer med. Grund	2	1,90	1	0,44	0	0

Für die statistische Auswertung wurden Kreuztabellen erstellt. Um zu überprüfen, ob die gefundenen Differenzen der Häufigkeiten statistisch abgesichert, also signifikant sind, wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Tabelle 49 zeigt die statistische Auswertung der Beziehung von Anzahl an Abbrüchen von Stimulationszyklen zu den eingesetzten GnRH-Analoga. Es zeigt sich keine signifikante Differenz der

Häufigkeiten auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (asymptotische Signifikanz 2-seitig: $0,154 > 0,05$).

Tabelle 49: statistische Auswertung der Anzahl an Abbrüchen von Stimulationszyklen in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Medikament * Abbruchrate Kreuztabelle

			Abbruch		Gesamt
			ja	nein	
Medikament	D	Anzahl	24	81	105
		% von Medikament	22,9%	77,1%	100,0%
	S	Anzahl	71	157	228
		% von Medikament	31,1%	68,9%	100,0%
	Z	Anzahl	59	183	242
		% von Medikament	24,4%	75,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	154	421	575
		% von Medikament	26,8%	73,2%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,745	2	,154
Likelihood-Quotient	3,719	2	,156
Zusammenhang linear-mit-linear	,046	1	,830
Anzahl gültiger Fälle	575		

Tabelle 50 zeigt die statistische Auswertung der Beziehung von Anzahl an Abbrüchen von Stimulationszyklen zu der Art der Behandlung, also IVF oder ICSI. Auch hier zeigt sich keine signifikante Differenz der Häufigkeiten auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (asymptotische Signifikanz 2-seitig: $0,818 > 0,05$).

Tabelle 50: statistische Auswertung der Anzahl an Abbrüchen von Stimulationszyklen in Relation zur Art der Behandlung: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Behandlung * Abbruchrate Kreuztabelle

			Abbruch		Gesamt
			1,00	nein	
Behandlung	IVF	Anzahl	100	269	369
		% von Behandlung	27,1%	72,9%	100,0%
	ICSI	Anzahl	54	152	206
		% von Behandlung	26,2%	73,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	154	421	575
		% von Behandlung	26,8%	73,2%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,053	1	,818		
Kontinuitätskorrektur	,017	1	,895		
Likelihood-Quotient	,053	1	,818		
Fisher's Exact Test				,845	,449
Zusammenhang linear-mit-linear	,053	1	,818		
Anzahl der gültigen Fälle	575				

Die Tabellen 51 bis 53 zeigen die statistische Auswertung der bei der prozentualen Auswertung als deutlich unterschiedlich häufig aufgetretenen Abbruchursachen bei der Anwendung der verschiedenen GnRH-Analoga. Die Abbrüche wegen „poor response“ lassen sich nicht als signifikant unterschiedlich statistisch absichern. Bei den Abbrüchen wegen drohendem Hyperstimulationssyndrom lässt sich ebenfalls keine signifikante Differenz in den Häufigkeiten statistisch absichern, allerdings ist der Zahlenwert der asymptotischen zweiseitigen Signifikanz nur knapp über dem Signifikanzniveau ($0,056 > 0,05$). Bei mangelnder In-vitro-Befruchtung als Abbruchursache, lassen sich statistisch signifikant unterschiedliche Häufigkeiten aufzeigen ($0,005 < 0,05$). So trat bei den Medikamenten Synarela® und Zoladex® signifikant häufiger keine Befruchtung ein, wie bei der Verwendung des Medikaments Decapeptyl® (1 % gegenüber 11,8 % bzw. 10,3 %).

Tabelle 51: statistische Auswertung der Anzahl an Abbrüchen wegen „poor response“ in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Medikament * poor response Kreuztabelle

			poor response		Gesamt
			ja	nein	
Medikament D	Anzahl		5	100	105
	% von Medikament		4,8%	95,2%	100,0%
S	Anzahl		20	208	228
	% von Medikament		8,8%	91,2%	100,0%
Z	Anzahl		13	229	242
	% von Medikament		5,4%	94,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		38	537	575
	% von Medikament		6,6%	93,4%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,909	2	,234
Likelihood-Quotient	2,855	2	,240
Zusammenhang linear-mit-linear	,057	1	,811
Anzahl gültiger Fälle	575		

Tabelle 52: statistische Auswertung der Anzahl an Abbrüchen wegen drohendem OHSS in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Medikament * drohendes OHSS Kreuztabelle

			drohendes OHSS		Gesamt
			ja	nein	
MED	D	Anzahl		105	105
		% von Medikament		100,0%	100,0%
	S	Anzahl	9	219	228
		% von Medikament	3,9%	96,1%	100,0%
	Z	Anzahl	4	238	242
		% von Medikament	1,7%	98,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	13	562	575
		% von Medikament	2,3%	97,7%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,768 ^a	2	,056
Likelihood-Quotient	7,656	2	,022
Zusammenhang linear-mit-linear	,117	1	,732
Anzahl gültiger Fälle	575		

a. 1 Zelle (16,7%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,37.

Tabelle 53: statistische Auswertung der Anzahl an Abbrüchen wegen Befruchtung nicht erfolgt in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Medikament * keine Befruchtung Kreuztabelle

			keine Befruchtung		Gesamt
			ja	nein	
Medikament D	Anzahl	1	104	105	
	% von Medikament	1,0%	99,0%	100,0%	
S	Anzahl	27	201	228	
	% von Medikament	11,8%	88,2%	100,0%	
Z	Anzahl	25	217	242	
	% von Medikament	10,3%	89,7%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	53	522	575	
	% von Medikament	9,2%	90,8%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,807	2	,005
Likelihood-Quotient	15,667	2	,000
Zusammenhang linear-mit-linear	4,908	1	,027
Anzahl der gültigen Fälle	575		

Tabelle 54 zeigt die statistische Auswertung der Abbruchrate wegen schlechter Spermaqualität zwischen den Behandlungsarten IVF und ICSI. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt hier eine signifikante Differenz der Häufigkeiten an ($0,039 > 0,05$). Da jedoch 50% der berechneten Zellen einen Wert unter 5 haben, ist der Fisher's Exact Test hier genauer. Demnach besteht keine signifikante Differenz in den Häufigkeiten mit einem knappen Unterschied der exakten zweiseitigen Signifikanz von 0,058 gegenüber dem 0,050 Signifikanzniveau.

Tabelle 54: statistische Auswertung der Anzahl an Abbrüchen wegen schlechtem Spermabefund in Relation zu der Art der Behandlung: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Behandlung * Abbruch wegen Spermabefund Kreuztabelle

			Abbruch wegen Spermabefund		Gesamt
			ja	nein	
Behandlung	IVF	Anzahl	1	368	369
		% von Behandlung	,3%	99,7%	100,0%
	ICSI	Anzahl	4	202	206
		% von Behandlung	1,9%	98,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	5	570	575
		% von Behandlung	,9%	99,1%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat-Test nach Pearson	4,281 ^b	1	,039		
Kontinuitätskorrektur	2,562	1	,109		
Likelihood-Quotient	4,132	1	,042		
Fisher's Exact Test				,058	,058
Zusammenhang linear-mit-linear	4,273	1	,039		
Anzahl gültiger Fälle	575				

b. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,79.

4.9 Anzahl an transferierten Embryonen

Tabelle 55 und Abbildung 21 zeigen eine Übersicht über die Anzahl an transferierten Embryonen in den 421 nicht abgebrochenen Zyklen und den daraus entstandenen Schwangerschaften. Es wurden durchschnittlich 2,4 Embryonen übertragen.

Tabelle 55: Anzahl an transferierten Embryonen und daraus entstandenen Schwangerschaften in den unterschiedlichen Behandlungen (n = 421 = Anzahl aller durchgeführten Zyklen; Prozentangaben jeweils bezogen auf Summe Zyklenanzahl)

Anzahl transferierte Embryonen	IVF		ICSI		IVF + ICSI	Anzahl Zyklen in %	SS	SS in %
1	38	14,13 %	28	18,42 %	66	15,68	4	6,06
2	74	27,51 %	50	32,89 %	124	29,45	22	17,74
3	157	58,36 %	74	48,68 %	231	54,87	47	20,35
Summe	269	100 %	152	100 %	421	100	73	17,34

Tabelle 56 und Abbildung 20 zeigen eine Übersicht über die Anzahl an transferierten Embryonen in den unterschiedlichen Stimulationsprotokollen und den daraus entstandenen Schwangerschaften. Bei den 421 durchgeführten Zyklen entstanden insgesamt 73 Schwangerschaften, dabei 10 Gemini und einmal Drillinge.

Tabelle 57 zeigt die statistische Auswertung der Beziehung von Anzahl an transferierten Embryonen zur Schwangerschaftsrate. Es zeigt sich eine signifikante Differenz der Häufigkeiten auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (asymptotische Signifikanz 2-seitig: $0,026 < 0,05$). Es besteht also ein statistisch abgesicherter Unterschied in der erreichten Zahl an Schwangerschaften bezüglich der Anzahl an transferierten Embryonen. Wie in Tabelle 57 zu erkennen, wird die größte Anzahl an Schwangerschaften mit 20,3 % durch den Transfer von drei Embryonen erreicht. Bei einem Transfer von zwei Embryonen wurde eine Schwangerschaftsrate von 17,7 % erreicht gegenüber 6,1 % Schwangerschaften beim Transfer von einem Embryo.

Tabelle 56: Anzahl an transferierten Embryonen in den unterschiedlichen Stimulationsprotokollen bezogen auf die Anzahl Zyklen bzw. im unteren Teil der Tabelle bezogen auf die Anzahl der daraus entstandenen Schwangerschaften (n = 421 = Anzahl aller durchgeführten Zyklen; Prozentangaben jeweils bezogen auf Summe Zyklenanzahl bzw. Summe Schwangerschaftsanzahl)

Anzahl transferierte Embryonen	Decapeptyl® Anzahl Zyklen		Synarela® Anzahl Zyklen		Zoladex® Anzahl Zyklen		Summe
1	14	17,28 %	34	21,66 %	18	9,84 %	66
2	25	30,86 %	43	27,39 %	56	30,60 %	124
3	42	51,85 %	80	50,96 %	109	59,56 %	231
Summe	81	100 %	157	100 %	183	100 %	421
Anzahl transferierte Embryonen	Decapeptyl® Anzahl SS		Synarela® Anzahl SS		Zoladex® Anzahl SS		
1	0	0 %	3	12 %	1	2,63 %	4
2	5	50 %	8	32 %	9	23,68 %	22
3	5	50 %	14	56 %	28	73,68 %	47
Summe	10	100 %	25	100 %	38	100 %	73

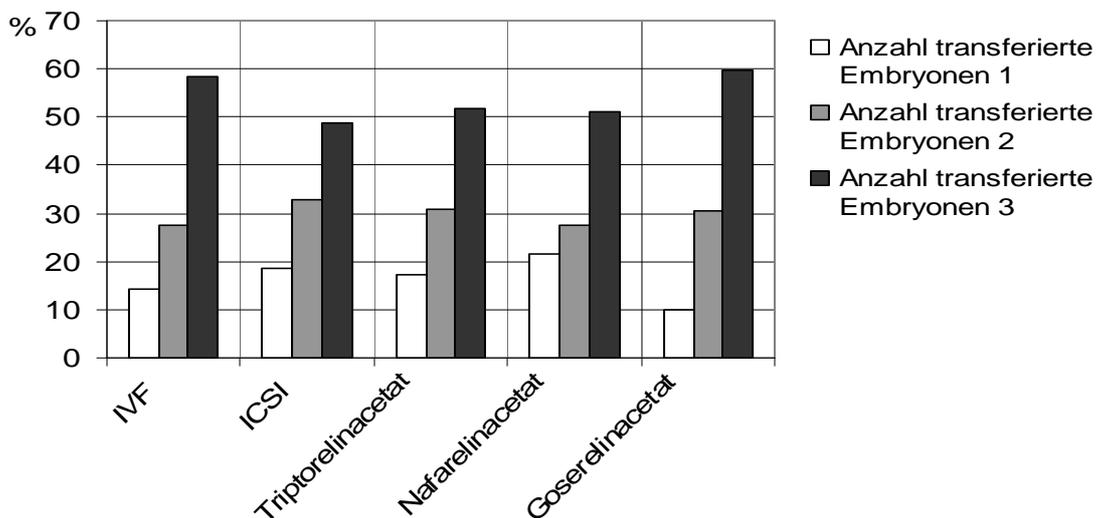


Abbildung 20: Anzahl an transferierten Embryonen (in %) in den unterschiedlichen Behandlungen und Stimulationsprotokollen (Prozentangaben sind auf jeweilige Summe an Zyklen bezogen und somit direkt vergleichbar)

Tabelle 57: statistische Auswertung der Anzahl an transferierten Embryonen in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu den entstandenen Schwangerschaften: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Anzahl transferierter Embryonen * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Anzahl transferierter Embryonen	1	Anzahl	4	62	66
		% von Anzahl transferierter Embryonen	6,1%	93,9%	100,0%
	2	Anzahl	22	102	124
		% von Anzahl transferierter Embryonen	17,7%	82,3%	100,0%
	3	Anzahl	47	184	231
		% von Anzahl transferierter Embryonen	20,3%	79,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	73	348	421
		% von Anzahl transferierter Embryonen	17,3%	82,7%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,329	2	,026
Likelihood-Quotient	8,861	2	,012
Anzahl dergültigen Fälle	421		

Tabelle 58 zeigt eine dreidimensionale Kreuztabelle zur statistischen Auswertung der Beziehung von Anzahl an transferierten Embryonen zur Schwangerschaftsrate bezüglich der IVF- und ICSI-Behandlungen. Weder für die IVF-, noch für die ICSI-Behandlung zeigt der Chi-Quadrat-Test nach Pearson einen signifikanten Zusammenhang zwischen Anzahl an transferierten Embryonen und Schwangerschaftsrate (asymptotische Signifikanz 2-seitig: $0,188 > 0,05$ bzw. $0,080 > 0,05$).

Tabelle 58: statistische Auswertung der Anzahl an transferierten Embryonen in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu den entstandenen Schwangerschaften im Vergleich der beiden Behandlungen IVF und ICSI: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

**Anzahl transferierte Embryonen * Schwangerschaftsrate * Behandlung
Kreuztabelle**

Behandlung				Schwangerschaft		Gesamt
				ja	nein	
IVF	Anzahl transferierte Embryonen	1,00	Anzahl % von Anzahl transf. Embr.	3 7,9%	35 92,1%	38 100,0%
		2,00	Anzahl % von Anzahl transf. Embr.	11 14,9%	63 85,1%	74 100,0%
	3,00	Anzahl % von Anzahl transf. Embr.	31 19,7%	126 80,3%	157 100,0%	
	Gesamt	Anzahl % von Anzahl transf. Embr.	45 16,7%	224 83,3%	269 100,0%	
ICSI	Anzahl transferierte Embryonen	1,00	Anzahl % von Anzahl transf. Embr.	1 3,6%	27 96,4%	28 100,0%
		2,00	Anzahl % von Anzahl transf. Embr.	11 22,0%	39 78,0%	50 100,0%
	3,00	Anzahl % von Anzahl transf. Embr.	16 21,6%	58 78,4%	74 100,0%	
	Gesamt	Anzahl % von Anzahl transf. Embr.	28 18,4%	124 81,6%	152 100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

Behandlung		Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
IVF	Chi-Quadrat nach Pearson	3,339	2	,188
	Likelihood-Quotient	3,723	2	,155
	Zusammenhang linear-mit-linear	3,290	1	,070
	Anzahl der gültigen Fälle	269		
ICSI	Chi-Quadrat nach Pearson	5,039	2	,080
	Likelihood-Quotient	6,640	2	,036
	Zusammenhang linear-mit-linear	3,197	1	,074
	Anzahl der gültigen Fälle	152		

Tabelle 59 zeigt wiederum eine dreidimensionale Kreuztabelle. Hier wird die Beziehung von Anzahl an transferierten Embryonen zur Schwangerschaftsrate bezüglich der verwendeten GnRH-Analoga statistisch ausgewertet. Bei keinem der drei Medikamente zeigt der Chi-Quadrat-Test nach Pearson einen signifikanten Zusammenhang zwischen Anzahl an transferierten Embryonen und Schwangerschaftsrate (asymptotische Signifikanz 2-seitig: $0,189 > 0,05$ bzw. $0,436 > 0,05$ bzw. $0,087 > 0,05$). Beim Transfer von einem Embryo wurde unter Verwendung von Decapeptyl® eine Schwangerschaftsrate von 0 % erreicht, bei Synarela® 8,8 % und bei Zoladex® 5,6 %. Beim Transfer von zwei Embryonen wurde unter Verwendung von Decapeptyl® eine Schwangerschaftsrate von 20 % erreicht, bei Synarela® 18,6 % und bei Zoladex® 16,1 %. Beim Transfer von drei Embryonen wurde unter Verwendung von Decapeptyl® eine Schwangerschaftsrate von 11,9 % erreicht, bei Synarela® 17,5 % und bei Zoladex® 25,7 %.

Tabelle 59: statistische Auswertung der Anzahl an transferierten Embryonen in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zur Schwangerschaftsrate im Vergleich der verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

**Anzahl transferierte Embryonen * Schwangerschaftsrate * Medikament
Kreuztabelle**

Medikament			Schwangerschaft		Gesamt	
			ja	nein		
D	Anzahl transferierte Embryonen	1	Anzahl % von transf. Embr.	14 100,0%	14 100,0%	
		2	Anzahl % von transf. Embr.	5 20,0%	20 80,0%	25 100,0%
		3	Anzahl % von transf. Embr.	5 11,9%	37 88,1%	42 100,0%
	Gesamt	Anzahl % von transf. Embr.	10 12,3%	71 87,7%	81 100,0%	
S	Anzahl transferierte Embryonen	1	Anzahl % von transf. Embr.	3 8,8%	31 91,2%	34 100,0%
		2	Anzahl % von transf. Embr.	8 18,6%	35 81,4%	43 100,0%
		3	Anzahl % von transf. Embr.	14 17,5%	66 82,5%	80 100,0%
	Gesamt	Anzahl % von transf. Embr.	25 15,9%	132 84,1%	157 100,0%	
Z	Anzahl transferierte Embryonen	1	Anzahl % von transf. Embr.	1 5,6%	17 94,4%	18 100,0%
		2	Anzahl % von transf. Embr.	9 16,1%	47 83,9%	56 100,0%
		3	Anzahl % von transf. Embr.	28 25,7%	81 74,3%	109 100,0%
	Gesamt	Anzahl % von transf. Embr.	38 20,8%	145 79,2%	183 100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

Medikament		Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
D	Chi-Quadrat nach Pearson	3,333 ^a	2	,189
	Likelihood-Quotient	4,866	2	,088
	Zusammenhang linear-mit-linear	,469	1	,493
	Anzahl der gültigen Fälle	81		
S	Chi-Quadrat nach Pearson	1,660	2	,436
	Likelihood-Quotient	1,850	2	,397
	Zusammenhang linear-mit-linear	,997	1	,318
	Anzahl der gültigen Fälle	157		
Z	Chi-Quadrat nach Pearson	4,886 ^c	2	,087
	Likelihood-Quotient	5,653	2	,059
	Zusammenhang linear-mit-linear	4,856	1	,028
	Anzahl der gültigen Fälle	183		

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,73.

c. 1 Zelle (16,7%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,74.

4.10 Fertilisationsrate

Die Fertilisationsrate wurde ebenfalls jeweils getrennt nach den angewendeten GnRH-Analoga und der jeweiligen Behandlung, also IVF oder ICSI betrachtet. Die Diskrepanz zwischen 422 Zyklen mit befruchteten Eizellen und letztendlich 421 vollständig durchgeführten Zyklen liegt darin begründet, dass in einem Fall die befruchtete Oozyte degeneriert war. Dies war ein IVF-Zyklus stimuliert mit Zoladex®. Die Fertilisationsrate lässt sich jeweils auf Zyklenanzahl, Anzahl an Zyklen mit Punktion und Anzahl an Zyklen mit erzielten Oozyten beziehen. Die entsprechenden Werte lassen sich Tabelle 60 und Tabelle 61 entnehmen. Nennen möchte ich hier die Fertilisationsraten bezüglich der Zyklen, bei denen Oozyten gewonnen werden konnten. Für die IVF-Behandlung wurde eine Fertilisationsrate von 88,24 % erzielt, für die ICSI-Behandlung von 87,86 %. Bei der Stimulation mit Decapeptyl® wurde eine Fertilisationsrate von 97,59 % erreicht, gegenüber 85,32 % bei Stimulation mit Synarela® und 86,79 % bei Stimulation mit Zoladex®. Insgesamt wurde eine Fertilisationsrate von 88,10 % erreicht.

Tabelle 60: Fertilisationsraten bei den Behandlungen IVF und ICSI

	IVF	ICSI	Summe
Zyklen begonnen	366	209	575
Zyklen mit Punktion	313	177	490
Zyklen mit gewonnenen Eizellen	306	173	479
befruchtet	270	152	422
befruchtete Eizelle degeneriert	1	0	1
Zyklen beendet	269	152	421
Fertilisationsrate in % bezogen auf begonnene Zyklen	73,77	72,73	73,39
Fertilisationsrate in % bezogen auf Zyklen mit Punktion	86,26	85,12	86,12
Fertilisationsrate in % bezogen auf Zyklen mit gewonnenen Eizellen	88,24	87,86	88,10

Tabelle 61: Fertilisationsraten bei den verschiedenen Stimulationsprotokollen mit den drei unterschiedlichen GnRH-Analoga (bezgl. = bezüglich)

	Decapeptyl®	Synarela®	Zoladex®	Summe
Zyklen begonnen	105	228	242	575
Zyklen mit Punktion	85	190	215	490
Zyklen mit gewonnenen Eizellen	83	184	212	479
nicht befruchtet	1	27	25	53
Spermabefund Azoospermie	1	0	4	5
befruchtet	81	157	184	422
befruchtete Eizelle degeneriert	0	0	1	1
Zyklen beendet	81	157	183	421
Fertilisationsrate in % bezgl. begonnenen Zyklen	77,14	68,86	76,03	73,39
Fertilisationsrate in % bezgl. Zyklen mit Punktion	95,29	82,63	85,58	86,12
Fertilisationsrate in % bezgl. Zyklen mit gewonnenen Eizellen	97,59	85,32	86,79	88,10

Tabelle 62 zeigt die statistische Auswertung der Anzahl an befruchteten Eizellen in Beziehung zur Anwendung der drei verschiedenen GnRH-Analoga. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt hier eine signifikante Differenz der Häufigkeiten bei den Befruchtungsraten an ($0,012 < 0,05$). Es besteht also ein statistisch abgesicherter Unterschied in der erreichten Zahl an Befruchtungen bezüglich der verwendeten Medikamente. Wie in Tabelle 62 zu erkennen, wird die größte Befruchtungsrate bei Verwendung des Medikaments Decapeptyl® erreicht.

Tabelle 62: statistische Auswertung der Befruchtungsrate in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Medikament * Befruchtungsrate Kreuztabelle

			Befruchtung		Gesamt
			nein	ja	
Medikament	D	Anzahl	2	81	83
		% von Medikament	2,4%	97,6%	100,0%
	S	Anzahl	27	157	184
		% von Medikament	14,7%	85,3%	100,0%
	Z	Anzahl	28	184	212
		% von Medikament	13,2%	86,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	57	422	479
		% von Medikament	11,9%	88,1%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,827	2	,012
Likelihood-Quotient	11,790	2	,003
Zusammenhang linear-mit-linear	4,148	1	,042
Anzahl der gültigen Fälle	479		

Tabelle 63 zeigt den statistischen Zusammenhang zwischen der Befruchtungsrate und der Art der Behandlung. Es kann keine signifikante Differenz der Häufigkeiten festgestellt werden ($0,903 > 0,05$).

Tabelle 63: statistische Auswertung der Befruchtungsrate in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zur Art der Behandlung: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Behandlung * Fertilisationsrate Kreuztabelle

			Fertilisation		Gesamt
			ja	nein	
Behandlung	IVF	Anzahl	270	36	306
		% von Behandlung	88,2%	11,8%	100,0%
	ICSI	Anzahl	152	21	173
		% von Behandlung	87,9%	12,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	422	57	479
		% von Behandlung	88,1%	11,9%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,015	1	,903		
Kontinuitätskorrektur	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,015	1	,903		
Fisher's Exact Test				,884	,506
Zusammenhang linear-mit-linear	,015	1	,903		
Anzahl der gültigen Fälle	479				

4.11 Schwangerschaftsrate

Die Schwangerschaftsrate wurde wiederum getrennt nach den angewendeten GnRH-Analoga und der jeweiligen Behandlung, IVF oder ICSI, betrachtet. Drei Behandlungen, die ursprünglich als ICSI-Behandlung geplant waren, wurden wegen besserer Spermienqualität als IVF durchgeführt. Insgesamt wurden bei den 421 durchgeführten Zyklen 73 Schwangerschaften erreicht, von denen 50 erfolgreich beendet werden konnten. Die Baby-take-home Rate lag somit bei 11,88 %. Die Schwangerschaftsrate lässt sich jeweils auf Zyklenanzahl, Anzahl an Zyklen mit Punktation, Anzahl an Zyklen mit erzielten Oozyten und Zyklenanzahl mit Transfer beziehen. Die Schwangerschaftsrate lässt sich außerdem auf die Anzahl aller eingetretenen Schwangerschaften beziehen, bzw. nur auf die erfolgreich beendeten

Schwangerschaften. Die entsprechenden Werte lassen sich Tabelle 64 entnehmen. Nennen möchte ich hier die Schwangerschaftsraten bezogen auf alle eingetretenen Schwangerschaften und bezogen auf die Transfer-Anzahl. Diese Schwangerschaftsrate war für Decapeptyl® 12,40 %, für Synarela® 15,9 % und für Zoladex® 20,8 %. Im Durchschnitt für alle GnRH-Analoga betrug also die Wahrscheinlichkeit nach erfolgtem Transfer schwanger zu werden 17,3 %. Tabelle 65 zeigt die statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate in Bezug auf die angewendeten GnRH-Analoga. Es zeigt sich keine signifikante Differenz der Häufigkeiten ($0,0209 > 0,05$). Tabelle 66 zeigt die statistische Auswertung der Baby-take-home-Rate bezüglich der verwendeten GnRH-Analoga. Hier ist eine signifikante Differenz der Häufigkeiten statistisch abgesichert ($0,036 < 0,05$). Somit besteht ein statistisch abgesicherter Unterschied in der erreichten Zahl an Geburten bezüglich der verwendeten Medikamente. Die höchste Baby-take-home-Rate wurde durch die Anwendung von Zoladex® erreicht, die geringste durch Decapeptyl®.

Tabelle 64: Schwangerschaftsrate bezüglich der verschiedenen Stimulationsprotokolle mit den drei verschiedenen GnRH-Analoga

	Decapeptyl®		Synarela®		Zoladex®		Summe	
Zyklen begonnen	105		228		242		575	
Zyklen mit Punktion	85		190		215		490	
Zyklen mit gewonnenen Eizellen	83		184		212		479	
Anzahl Transfer	81		157		183		421	
SS Gesamt	10		25		38		73	
SS erfolgreich beendet	4		17		29		50	
SS Gesamt/erfolgreich in % bezogen auf begonnene Zyklen	9,5	3,8	11,0	7,5	15,6	12,0	12,7	8,7
SS Gesamt/erfolgreich in % bezogen auf Zyklen mit Punktion	11,8	4,7	13,2	9,0	17,7	13,5	14,9	10,2
SS Gesamt/erfolgreich in % bezogen auf Zyklen mit Eizellen	12,1	4,8	13,6	9,2	17,9	13,7	15,2	10,4
SS Gesamt/erfolgreich in % bezogen auf Transfer-Anzahl	12,4	4,9	15,9	10,8	20,8	15,9	17,3	11,9

Tabelle 65: statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Medikament * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Medikament	D	Anzahl	10	71	81
		% von Medikament	12,3%	87,7%	100,0%
	S	Anzahl	25	132	157
		% von Medikament	15,9%	84,1%	100,0%
	Z	Anzahl	38	145	183
		% von Medikament	20,8%	79,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	73	348	421
		% von Medikament	17,3%	82,7%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,127	2	,209
Likelihood-Quotient	3,188	2	,203
Zusammenhang linear-mit-linear	3,094	1	,079
Anzahl der gültigen Fälle	421		

Tabelle 66: statistische Auswertung der Baby-take-home-Rate in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Medikament * Baby-take-home-Rate Kreuztabelle

			Geburt erfolgt		Gesamt
			ja	nein	
Medikament	D	Anzahl	4	77	81
		% von Medikament	4,9%	95,1%	100,0%
	S	Anzahl	17	140	157
		% von Medikament	10,8%	89,2%	100,0%
	Z	Anzahl	29	154	183
		% von Medikament	15,8%	84,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	50	371	421
		% von Medikament	11,9%	88,1%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,647	2	,036
Likelihood-Quotient	7,349	2	,025
Zusammenhang linear-mit-linear	6,615	1	,010
Anzahl der gültigen Fälle	421		

Die Schwangerschaftsrate bei eingetretener Schwangerschaft und durchgeführtem Transfer betrug bei einer IVF-Behandlung 16,73 %, bei einer ICSI-Behandlung 18,42 %, im Durchschnitt also 17,34 % (Tab. 67). Tabelle 68 und 69 zeigen die statistische Auswertung der Schwangerschafts- bzw. Baby-take-home-Rate bezüglich der Art der Behandlung IVF oder ICSI. In beiden Fällen kann keine statistisch signifikante Differenz der Häufigkeiten festgestellt werden ($0,660 > 0,05$ bzw. $0,766 > 0,05$).

Tabelle 67: Schwangerschaftsrate bezüglich der Behandlungen IVF und ICSI

	IVF		ICSI		Summe	
Anzahl Zyklen begonnen/durchgeführt	366	269	209	152	575	421
SS Gesamt	45		28		73	
SS Gesamt begonnen/durchgeführt in %	12,30	16,73	13,40	18,42	12,70	17,34
SS erfolgreich	31		19		50	
SS erfolgreich geplant/durchgeführt in %	8,47	11,52	9,09	12,50	8,70	11,88

Tabelle 68: statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu der Art der Behandlung: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Behandlung * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Behandlung	IVF	Anzahl	45	224	269
		% von Behandlung	16,7%	83,3%	100,0%
	ICSI	Anzahl	28	124	152
		% von Behandlung	18,4%	81,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	73	348	421
		% von Behandlung	17,3%	82,7%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,194	1	,660		
Kontinuitätskorrektur	,094	1	,759		
Likelihood-Quotient	,193	1	,661		
Fisher's Exact Test				,689	,377
Zusammenhang linear-mit-linear	,194	1	,660		
Anzahl der gültigen Fälle	421				

Tabelle 69: statistische Auswertung der Baby-take-home-Rate in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu der Art der Behandlung: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Behandlung * Baby take home Rate Kreuztabelle

			Geburt erfolgt		Gesamt
			ja	nein	
Behandlung	IVF	Anzahl	31	238	269
		% von Behandlung	11,5%	88,5%	100,0%
	ICSI	Anzahl	19	133	152
		% von Behandlung	12,5%	87,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	50	371	421
		% von Behandlung	11,9%	88,1%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,088	1	,766		
Kontinuitätskorrektur	,020	1	,888		
Likelihood-Quotient	,088	1	,767		
Fisher's Exact Test				,756	,440
Zusammenhang linear-mit-linear	,088	1	,767		
Anzahl der gültigen Fälle	421				

4.12 Ausgang der Schwangerschaften / Abortrate

4.12.1 Ausgang der Schwangerschaften

Von den 73 eingetretenen Schwangerschaften konnten 50 erfolgreich beendet werden (Tab. 70). Dies entspricht einem Prozentsatz von 68,49 %. Davon war in 13,7 % (10) der Fälle eine Gemini-Schwangerschaft und in 1,37 % (1) eine Drillingschwangerschaft eingetreten. In 26,03 % (19) der Schwangerschaften trat ein Abort ein. Eine Extrauterin gravidität ereignete sich einmal (1,37 %). In drei Fällen (4,11 %) handelte es sich um eine nur biochemisch feststellbare Schwangerschaft.

Tabelle 70: Ausgang aller Schwangerschaften aus den beobachteten 421 durchgeführten Zyklen (SS = Schwangerschaft, D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®)

	IVF			ICSI			Summen					
	D	S	Z	D	S	Z	D	S	Z	IVF	ICSI	Gesamt
SS Gesamt	3	19	23	7	6	15	10	25	38	45	28	73 100%
SS fortlaufend	1	12	18	3	5	11	4	17	29	31	19	50 68,49%
davon Gemini	0	1	5	0	1	3	0	2	8	6	4	10 13,70%
davon Drillinge	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1 1,37%
Abort	2	7	4	3	1	2	5	8	6	13	6	19 26,03%
EUG	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1 1,37%
biochemische SS	0	0	1	0	0	2	0	0	3	1	2	3 4,11%

Tabelle 71 zeigt nach welcher Anzahl Zyklen die Patientinnen schwanger geworden sind. Die meisten Schwangerschaften traten schon im ersten Behandlungszyklus auf. Hierbei zu beachten ist, dass nicht alle Patientinnen mehr als einen Zyklus durchlaufen haben (siehe 3.3 Tab. 10).

Tabelle 71: Zyklusanzahl bis zum Eintritt einer Schwangerschaft

Nummer des durchgeführten Zyklus der Patientin	Anzahl der in diesem Behandlungszyklus aufgetretenen Schwangerschaften (in % zu Gesamtzahl an Patientinnen mit dieser Anzahl Behandlungszyklen)
Zyklus Nummer eins	48 (22,64 %)
Zyklus Nummer zwei	17 (18,89 %)
Zyklus Nummer drei	6 (15,38 %)
Zyklus Nummer vier	2 (16,67 %)
Zyklus Nummer fünf	0 (0 %)

4.12.2 Abortrate

Die Abortrate betrug 26,03 % (19) bezogen auf alle 73 Schwangerschaften (Tab. 72). Dreimal handelte es sich um eine missed abortion, sechszehnmal war der Abort spontan. Bei der Stimulation mit Decapeptyl® trat eine Abortrate von 50 % ein. Bei der Stimulation mit Synarela gab es eine Abortrate von 32 %, bei Zoladex von 15,79 %. Für die IVF-Behandlungen ergab sich ein Prozentsatz von 28,89 % Aborten bezüglich der Anzahl an Gesamt-Schwangerschaften, bei den ICSI-Behandlungen 21,43 %. Abbildung 21 zeigt die Verteilung der Wochen, in denen der Abort stattgefunden hat. Am häufigsten fand der Abort in der 6. Schwangerschaftswoche statt (Variationsweite von 4. bis 12. Schwangerschaftswoche; Mittelwert: $\bar{x} = 7,26$; Standardabweichung: SD = $\pm 2,38$).

Tabelle 72: Verteilung aller Aborte auf die verschiedenen Stimulationsprotokolle und Behandlungen (SS = Schwangerschaft)

	IVF	ICSI	Summe	SS	Anzahl Aborte in % bezüglich Gesamt-SS des jeweiligen GnRH-Analogons
Decapeptyl®	2	3	5	10	50,00
Synarela®	7	1	8	25	32,00
Zoladex®	4	2	6	38	15,78
Summe	13	6			
SS	45	28			
	28,88	21,42	Anzahl Aborte in % bezüglich Gesamt-SS der jeweiligen Behandlung		

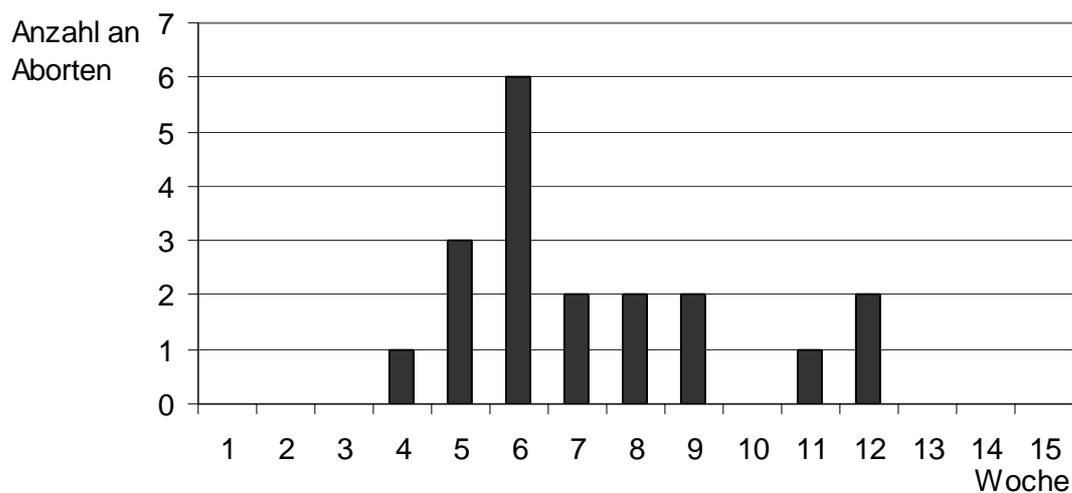


Abbildung 21: Verteilung der spontanen Aborte auf die Schwangerschaftswoche

Tabelle 73 und 74 zeigen die statistische Auswertung der Abortrate in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga bzw. der Art der Behandlung. In beiden Fällen kann kein signifikanter Zusammenhang belegt werden, wenngleich bei der Betrachtung des Zusammenhangs von Abortrate und Medikamenten nur mit einem knappen Unterschied der exakten zweiseitigen Signifikanz von 0,063 gegenüber dem 0,050 Signifikanzniveau. Die höchste Abortrate fand sich bei Verwendung des GnRH-Analogons Decapeptyl® mit 50 % Aborten, gegenüber 32 % Aborten bei Verwendung von Synarela® und 15,8 % Aborten bei Zoladex®-Anwendung.

Tabelle 73: statistische Auswertung der Abortrate in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu den verwendeten GnRH-Analoga (D = Decapeptyl®, S = Synarela®, Z = Zoladex®): Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Medikamente * Abortrate Kreuztabelle

			Abort		Gesamt
			ja	nein	
Medikament	D	Anzahl	5	5	10
		% von Medikament	50,0%	50,0%	100,0%
	S	Anzahl	8	17	25
		% von Medikament	32,0%	68,0%	100,0%
	Z	Anzahl	6	32	38
		% von Medikament	15,8%	84,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	19	54	73
		% von Medikament	26,0%	74,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asympt. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,517	2	,063
Likelihood-Quotient	5,353	2	,069
Zusammenhang linear-mit-linear	5,436	1	,020
Anzahl der gültigen Fälle	73		

Tabelle 74: statistische Auswertung der Abortrate in den beobachteten Stimulationszyklen in Relation zu der Art der Behandlung: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Behandlung * Abortrate Kreuztabelle

			Abort		Gesamt
			1,00	2,00	
Behandlung	IVF	Anzahl	13	32	45
		% von Behandlung	28,9%	71,1%	100,0%
	ICSI	Anzahl	6	22	28
		% von Behandlung	21,4%	78,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	19	54	73
		% von Behandlung	26,0%	74,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)	exakte Signifikanz (2seitig)	exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,499	1	,480		
Kontinuitätskorrektur	,187	1	,666		
Likelihood-Quotient	,508	1	,476		
Fisher's Exact Test				,588	,336
Zusammenhang linear-mit-linear	,492	1	,483		
Anzahl der gültigen Fälle	73				

4.12.3 Pathologische Befunde in der Schwangerschaft

An pathologischen Befunden in den beobachteten Schwangerschaften nach Kinderwunschbehandlung traten Hyperemesis, Abortus imminens, vorzeitige Wehen, Ovarialstieldrehung, drohende Frühgeburt, sowie Gestose auf (Tab. 75). Die Patientin mit der Ovarialstieldrehung hatte dieses Ereignis dreimal während der Schwangerschaft. Jedes Mal musste die Ovarialstieldrehung operativ therapiert werden. Einmal trat ein Abortus imminens in der 7. Schwangerschaftswoche auf, die Schwangerschaft konnte aber dennoch weitergeführt werden.

Tabelle 75: Pathologische Befunde in den durch Kinderwunschbehandlung erzielten Schwangerschaften (SS = Schwangerschaften)

Art des pathologischen Befundes	Anzahl des pathologischen Befundes	% bezogen auf alle erfolgreich beendeten SS
Hyperemesis	1	2
Abortus imminens	1	2
vorzeitige Wehen	3	6
Ovarialstieldrehung	1	2
drohende Frühgeburt	3	6
Gestose	1	2
Summe	10	20

4.12.4 Gestationsalter

Abbildung 22 gibt einen Überblick über den Zeitpunkt der Geburten. Die meisten Geburten fanden in der 39. bzw. 40. Woche (jeweils 11 Geburten) statt. Im Mittel erfolgte die Geburt in der 38. Schwangerschaftswoche (Variationsweite von 28. bis 43. Schwangerschaftswoche; Mittelwert: $\bar{x} = 38,34$; Standardabweichung: $SD = \pm 2,97$). Die Gemini-Geburten (10) fanden in den Wochen 28, 31, 32, 35, 37, 38 (2) und 39 (3) statt. Die Drillingsgeburt fand in der 33. Woche statt.

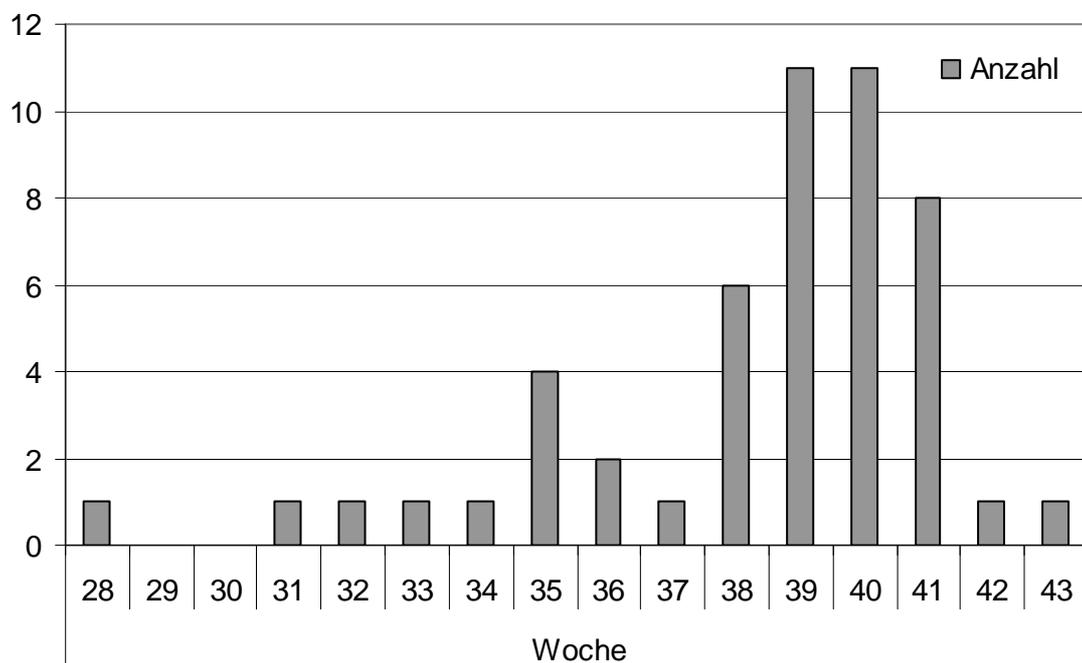


Abbildung 22: Jeweilige Woche der Geburt, der durch die Kinderwunschbehandlung eingetretenen Schwangerschaften (n = 50)

4.12.5 Entbindungsmodus

Abbildung 23 zeigt die Entbindungsmodi der 50 Geburten nach Kinderwunschbehandlung. 38 % der Entbindungen waren vaginal spontan. 50 % der Entbindungen wurden als Sectio caesarea durchgeführt. Bei 5 Entbindungen (10 %) ist der Entbindungsmodus unbekannt (keine entsprechende Rückmeldung der Patientinnen). Bei einer Geminientbindung musste der zweite Zwilling per Sectio caesarea entbunden werden, nachdem der erste Zwilling vaginal spontan entbunden wurde (2 %). 7 Geminientbindungen wurden per Sectio caesarea durchgeführt, ebenso die Drillingsgeburt. Eine Geminigeburt konnte vaginal spontan erfolgen.

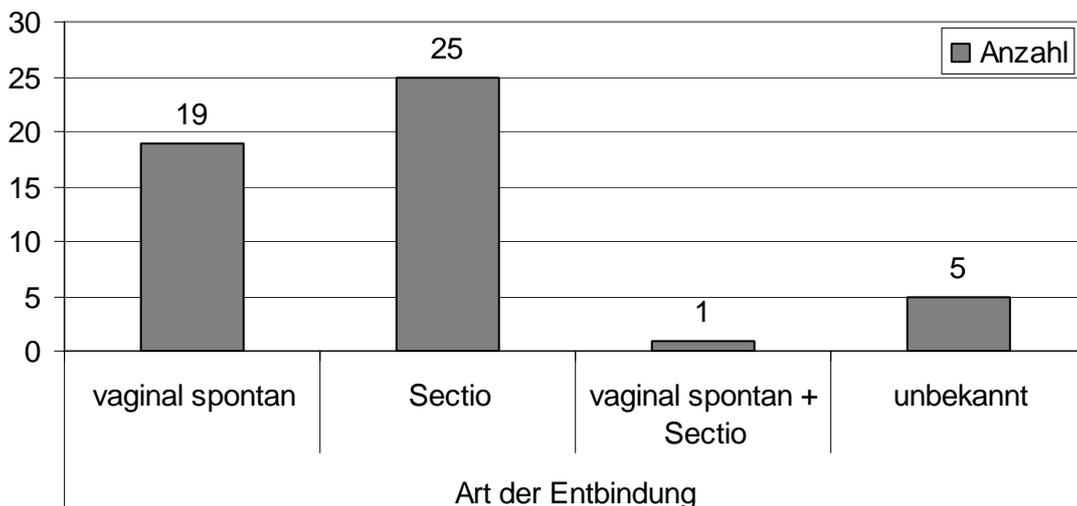


Abbildung 23: Entbindungsmodus der Geburten nach Kinderwunschbehandlung (n=50)

4.12.6 Apgar-Werte, Geschlecht, Gewicht und Größe der Kinder

Aus den 50 Schwangerschaften, die durch die 421 durchgeführten Zyklen der Kinderwunschbehandlung entstanden, wurden 62 Kinder geboren. 56,45 % (35) der Kinder waren männlichen Geschlechts, 41,94 % (26) der Kinder waren weiblichen Geschlechts, einmal unbekannt (Abb. 24). Bei den Geminigeburten waren vier Pärchen, viermal beide Kinder männlichen Geschlechts und zweimal beide Kinder weiblichen Geschlechts. Die Drillingsgeburt waren zwei Jungen und ein Mädchen. Es wurden keine

Fehlbildungen bei den nach Kinderwunschbehandlung geborenen Kindern dokumentiert.

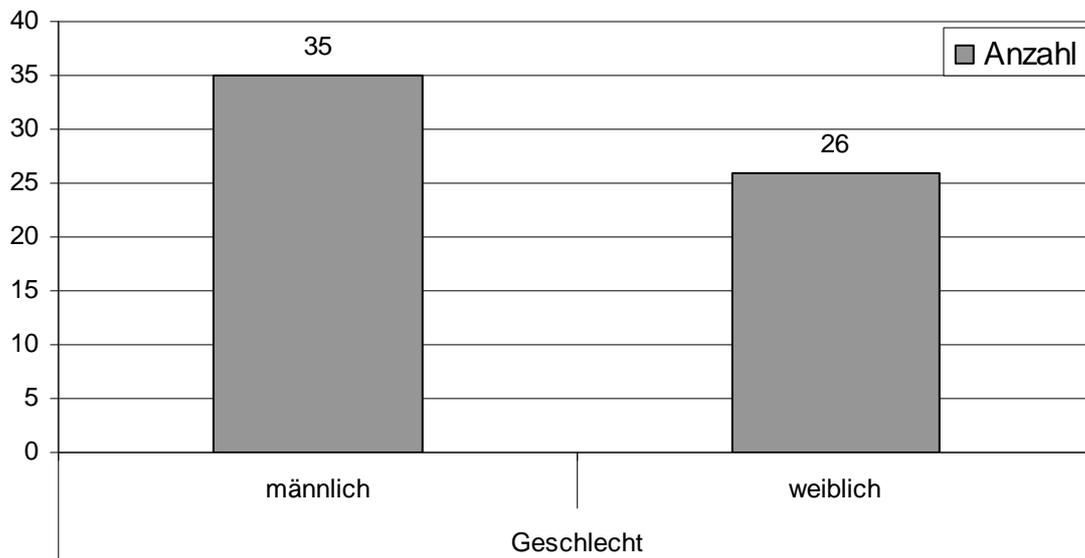


Abbildung 24: Verteilung der Geschlechter der Kinder, die durch Kinderwunschbehandlung entstanden sind (n = 61, einmal unbekannt)

Tabelle 76 führt die Geburtsgewichte der 62 Kinder auf. Neben dem Gewicht ist auch angegeben, ob es sich um einen Mehrling handelt. Die Einlinge wogen im Durchschnitt 31223 Gramm (Variationsweite von 2180 bis 4060 Gramm). Die Gemini wogen im Durchschnitt 2309 Gramm (Variationsweite von 960 bis 3460 Gramm). Die Drillinge wogen 1430, 1540 und 1750 Gramm. Bei zwei Kindern ist das Geburtsgewicht nicht bekannt. Abbildung 25 zeigt eine Übersicht über die Geburtsgewichte eingeteilt in Gruppen, die jeweils 500 Gramm umspannen.

Tabelle 76: Geburtsgewichte der 62 Kinder aus Kinderwunschbehandlung (Gem = Gemini, Drill = Drilling)

Gewicht in g	Anzahl	Mehrling	Gewicht in g	Anzahl	Mehrling
960	1	Gem	3080	1	
1120	1	Gem	3100	2	Gem
1430	1	Drill	3170	1	
1540	1	Drill	3180	1	
1610	1	Gem	3200	1	
1700	1	Gem	3210	1	
1750	3	Drill, 2 mal Gem	3250	1	
1930	1	Gem	3280	1	Gem
1985	1	Gem	3340	1	
2100	1	Gem	3350	2	Gem
2180	1		3370	1	
2250	1		3380	1	
2260	1	Gem	3390	1	
2290	1	Gem	3410	1	
2320	1		3450	1	
2330	1		3460	1	Gem
2350	1		3490	1	
2560	1	Gem	3510	1	
2610	1		3550	1	
2650	1	Gem	3600	1	
2690	1	Gem	3650	1	
2750	1	Gem	3735	1	
2810	1		3820	1	
2880	1	Gem	3830	1	
2950	1		3880	1	
2960	2		3910	1	
2970	1		4060	1	
3060	1		unbekannt	2	

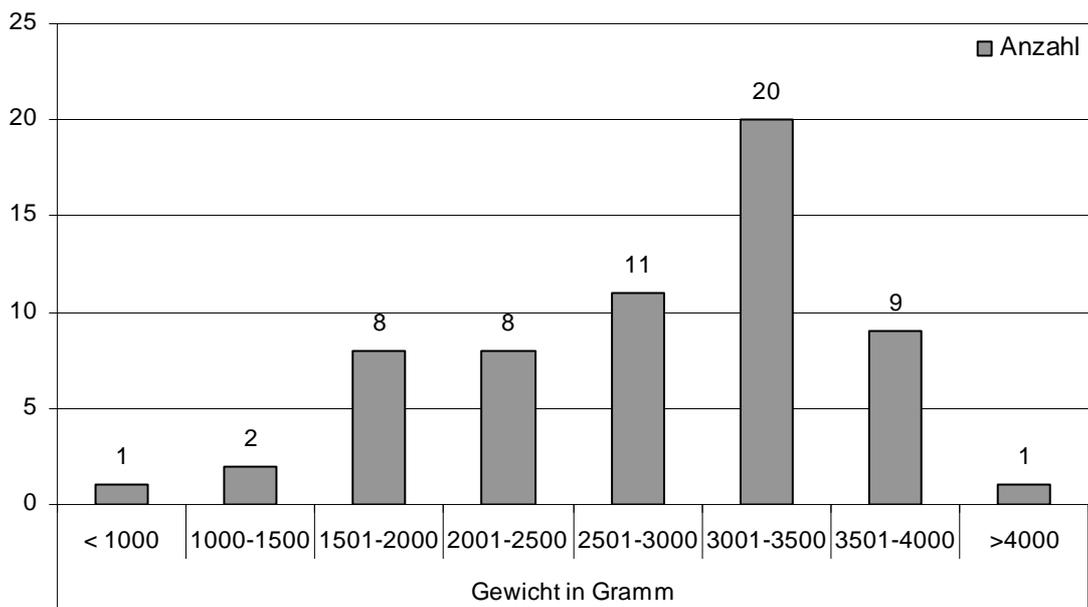


Abbildung 25: Geburtsgewichte der Kinder aus Kinderwunschbehandlung (n = 60, zweimal unbekannt)

Die Größe der Kinder bei Geburt zeigt Abbildung 26. Bei 21 Kindern war keine detaillierte Größenangabe vorhanden, sondern fünfzehnmal die Angabe „unauffällig“ und sechsmal unbekannt. Die durchschnittliche Größe der Kinder mit bekannter Größenangabe lag bei 49,05 cm (Variationsweite von 34 bis 55 cm; Standardabweichung: SD = ± 4,81 cm).

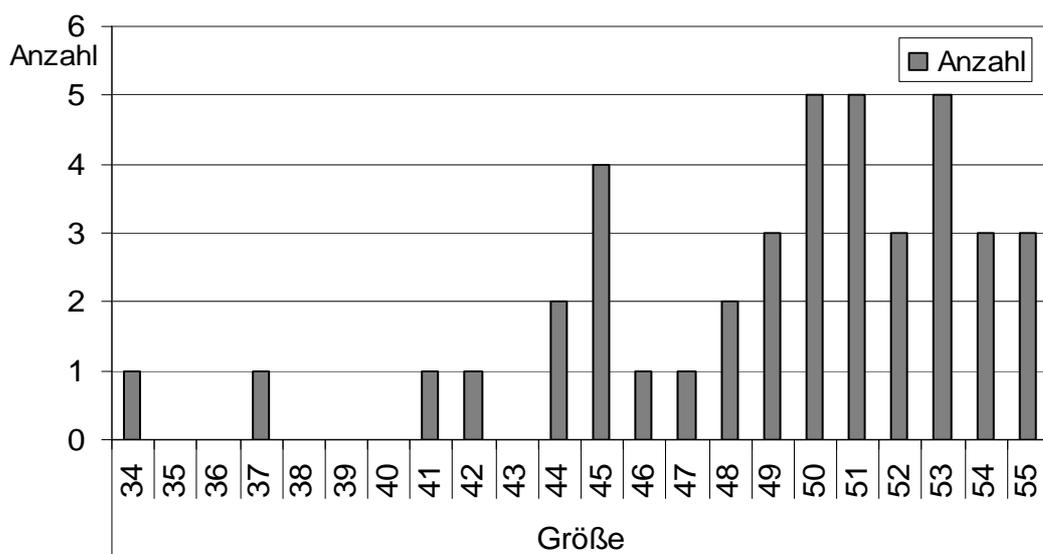


Abbildung 26: Verteilung der Größen (in cm) der Kinder bei Geburt (n = 41)

Tabelle 77 listet die Apgar-Werte der nach Kinderwunschbehandlung geborenen Kinder auf. Bei 18 Kindern ist kein spezifischer Wert angegeben, sondern die Bezeichnung „unauffällig“, bei 3 Kindern ist der Apgar-Wert unbekannt. Der häufigste Apgar-Wert war 9-10-10 bei insgesamt 22 Kindern.

Tabelle 77: Apgar-Werte der 62 Kinder

Apgar	Anzahl
4-9-9	1
5-9-10	1
6-7-7	2
6-7-8	1
6-8-9	1
7-8-9	1
7-9-9	2
7-9-10	1
8-8-9	1
8-9-9	1
8-10-7	1
8-9-10	2
8-10-10	3
9-10-10	22
10-10-10	1
unauffällig	18
unbekannt	3

4.13 Ergebnisse des Erhebungsbogens zur Feststellung der Verträglichkeit der eingesetzten GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex®

4.13.1 Erhebungsbogen für Synarela®

30,3 % der Patientinnen, die Synarela® angewandt hatten, haben den Fragebogen ausgefüllt zurückgegeben (Tab. 78).

Tabelle 78: Auswertung der Fragebögen von Synarela®-Anwenderinnen (Σ = Summe)

Ist die Art der Anwendung Nasenspray für Sie angenehm?

angenehm 65,1 % weniger angenehm 30,2 % sehr unangenehm 4,7 %

Haben Sie Schwierigkeiten sich die tägliche Anwendung zu merken?

ja 5,1 % nein 94,9 %

Gibt es Schwierigkeiten bei der Anwendung des Sprays?

nein 71,1 % ja 28,9 %
 welche? -bei Sprühstoß ungleiche Mengen bzw. nichts 8,8 %
 -Flüssigkeit läuft Rachen hinunter 6,7 %
 -Nase verstopft und Niesreiz 6,7 %
 -Niesen 6,7 %

	Stärke				Belastung			
	stark	mittel	schwach	Σ	sehr belastend	belastend	kaum belastend	Σ
Schmierbluten	0	1	6	7	0	0	5	5
trockene Vagina	1	1	7	9	2	0	6	8
Ausfluss	3	8	6	17	1	1	12	14
Brustgrößenveränderung	2	6	4	12	0	2	7	9
Veränderung der Körperbehaarung	2	1	2	4	2	0	2	4
Stimmveränderungen	1	1	1	3	0	1	2	3
Veränderungen der Libido	0	1	4	5	0	0	5	5
Kopfschmerzen	2	9	9	20	1	10	7	18
Muskelschmerzen	0	2	3	5	0	1	3	4
Gelenkschmerzen	0	1	3	4	0	1	3	4
Rückenschmerzen	2	3	3	8	3	3	2	8
Unterbauchschmerzen	1	9	3	13	0	7	6	13
Gliederschmerzen	0	1	4	5	0	0	4	4

4.13.2 Erhebungsbogen für Zoladex®

36 % der Patientinnen, die Zoladex® angewandt hatten, haben den Fragebogen ausgefüllt zurückgegeben (Tab. 79).

Tabelle 79: Auswertung der Fragebögen von Zoladex®-Anwenderinnen (Σ = Summe)

Ist die Art der Anwendung (Spritze) für Sie angenehm?

angenehm 42,4 % weniger angenehm 54,2% sehr unangenehm 3,4 %

	Stärke				Belastung			
	stark	mittel	schwach	Σ	sehr belastend	belastend	kaum belastend	Σ
Schmierbluten	1	1	11	13	1	1	10	12
trockene Vagina	0	10	7	17	0	4	11	15
Ausfluss	3	0	12	15	0	3	9	12
Brustgrößenveränderung	2	5	12	19	1	2	14	17
Veränderung der Körperbehaarung	1	2	5	8	1	0	5	6
Stimmveränderungen	0	0	4	4	0	0	3	3
Veränderungen der Libido	0	4	4	8	0	2	5	7
Kopfschmerzen	6	11	10	27	5	11	8	24
Muskelschmerzen	0	4	2	6	0	3	2	5
Gelenkschmerzen	1	3	3	7	1	2	3	6
Rückenschmerzen	2	7	4	13	2	7	3	12
Unterbauchschmerzen	4	12	8	24	2	8	11	21
Gliederschmerzen	0	1	2	3	0	0	2	2
Wadenkrämpfe	0	2	5	7	0	3	3	6
Stimmungsschwankungen	8	10	6	24	5	14	4	23
Schlafstörungen	4	7	6	17	3	10	2	15
Nervosität	3	9	7	19	1	9	7	17
Depression	2	7	7	16	2	9	3	14
Schwäche	1	6	7	14	0	6	3	9
Müdigkeit	5	11	7	23	2	7	9	18
Migräne	2	1	2	5	2	1	1	4
Gedächtnisstörungen	0	0	3	3	0	0	2	2
Übelkeit	2	5	6	13	2	4	5	11
Erbrechen	0	2	2	4	0	2	1	3
Durchfall	1	0	5	6	1	1	3	5
Verstopfung	1	3	2	6	2	2	0	4
Gewichtszunahme	3	8	10	21	5	3	8	16
Gewichtsabnahme	0	2	0	2	0	1	1	2
Hitzewallungen	9	7	5	21	7	4	6	17
Schwitzen	9	5	5	19	6	5	5	16
Herzklopfen	3	4	1	8	2	3	1	6
Schwindel	1	6	4	11	2	4	2	8

	Stärke				Belastung			
	stark	mittel	schwach	Σ	sehr belastend	belastend	kaum belastend	Σ
Bluthochdruck	0	0	1	1	0	0	0	0
Blutniederdruck	1	3	0	4	1	1	0	2
Akne	1	4	3	8	2	2	2	6
trockene Haut	2	3	4	9	2	2	4	8
Hautausschlag	3	3	5	11	2	4	4	10
Hautjucken	0	5	3	8	0	3	3	6
Sehstörungen	0	4	2	6	0	2	2	4
Fehlempfindungen der Haut (Kribbeln, pelziges Gefühl)	0	0	3	3	0	0	2	2
Reizung der Nasenschleimhaut	0	0	4	4	0	0	3	3

Veränderungen, die nicht in der Liste aufgeführt sind:

-Schmerzen und Brennen in der Vagina	1 Nennung
-Spritze ist schmerzhaft	2 Nennungen
-starke Menstruationsbeschwerden	1 Nennung
-brennende Brustschmerzen	1 Nennung
-überempfindliche Brustwarzen	1 Nennung
-massive Verschlechterung einer bestehenden Schuppenflechte	1 Nennung

Alle Nebenwirkungen angegeben hatten sechs Patientinnen, keine Nebenwirkungen angegeben hatte keine Patientin.

4.13.3 Zusammenfassende Auswertung der Erhebungsbögen

Tabelle 80 zeigt die fünf am häufigsten genannten unerwünschten Wirkungen bzw. Empfindung der Belastung durch diese Wirkung nach Anwendung von Synarela® und Zoladex®, die von den Patientinnen in direktem Zusammenhang mit den Medikamenten gebracht wurden. Sind mehrere unerwünschte Wirkungen auf einem Platz in der Tabelle aufgeführt, wurden sie gleich häufig genannt. Abbildung 27 zeigt diese Ergebnisse nochmals in einem Balkendiagramm.

Tabelle 80: Die von den Patientinnen nach Anwendung von Synarela® bzw. Zoladex® am häufigsten genannten unerwünschten Wirkungen

	Synarela®	Zoladex®
am häufigsten genannte unerwünschte Wirkung nach Stärke		
Platz 1	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen
Platz 2	Hitzewallungen	Unterbauchschmerzen Stimmungsschwankungen
Platz 3	Ausfluss Müdigkeit Reizung der Nasenschleimhaut	Müdigkeit
Platz 4	Unterbauchschmerzen	Hitzewallungen Gewichtszunahme
Platz 5	Brustgrößenveränderung Schlafstörungen	Brustgrößenveränderung Nervosität Schwitzen
am häufigsten gennante unerwünschte Wirkung nach Belastung		
Platz 1	Hitzewallungen	Kopfschmerzen
Platz 2	Kopfschmerzen	Stimmungsschwankungen
Platz 3	Reizung der Nasenschleimhaut Müdigkeit	Unterbauchschmerzen
Platz 4	Ausfluss	Müdigkeit
Platz 5	Unterbauchschmerzen	Brustgrößenveränderung Nervosität Hitzewallungen

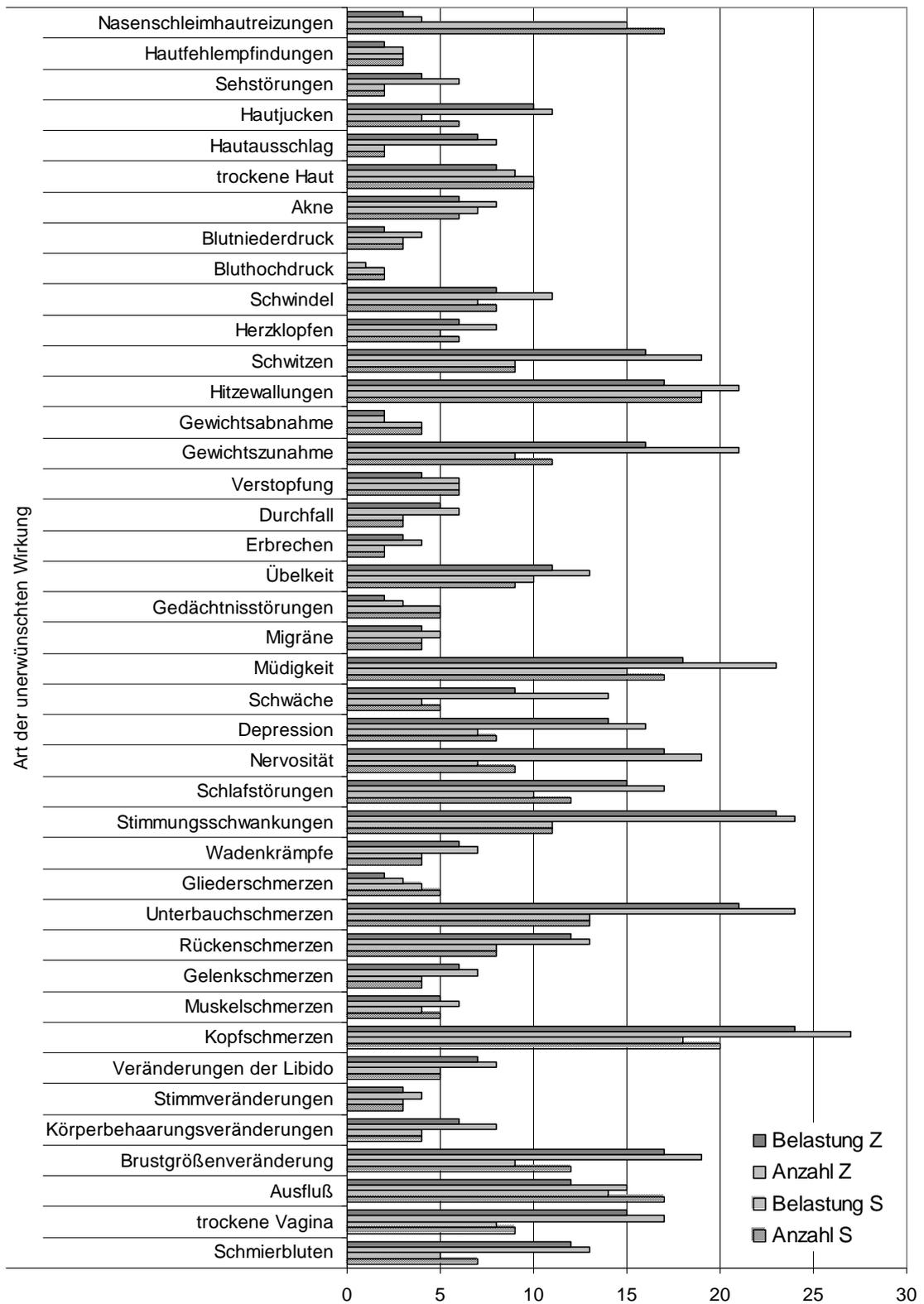


Abbildung 27: Ergebnisse des Erhebungsbogens für Synarela® (S) und Zoladex® (Z), Auswertung nach der Häufigkeit der Nennung

Die Patientinnen konnten im Fragebogen die Stärke der unerwünschten Wirkung aus drei Kategorien (stark-mittel-schwach) auswählen, ebenso die dadurch entstandene Belastung (sehr belastend – belastend - kaum belastend). Um dieser Einteilung Rechnung zu tragen, wurden die verschiedenen Kategorien mit einem Multiplikationsfaktor ausgestattet. Jeweils „stark“ und „sehr belastend“ mit Faktor drei, „mittel“ und „belastend“ mit Faktor zwei und „schwach“ bzw. „kaum belastend“ mit Faktor 1. Die einzelnen Angaben wurden nun multipliziert und für die Stärke und die Belastung jeweils addiert. Das Ergebnis zeigt Tabelle 81. Tabelle 82 zeigt die fünf durch Gewichtung der Kategorien mit dem Multiplikationsfaktor am häufigsten erscheinenden unerwünschten Wirkungen bzw. Belastungen durch diese Wirkung. Sind mehrere unerwünschte Wirkungen auf einem Platz genannt, wurden sie gleich häufig genannt. Abbildung 28 zeigt diese Ergebnisse nochmals in einem Balkendiagramm.

Tabelle 81: Die von den Patientinnen nach Anwendung von Synarela® bzw. Zoladex® genannten unerwünschten Wirkungen und der daraus entstehenden Belastung (nach den Kategorien gewichtet und addiert)

	Synarela®		Zoladex®	
	Stärke	Belastung	Stärke	Belastung
Schmierbluten	8	5	16	15
trockene Vagina	12	12	27	19
Ausfluss	31	17	21	15
Brustgrößenveränderung	22	11	28	21
Veränderung der Körperbehaarung	10	8	12	8
Stimmveränderungen	6	4	4	3
Veränderungen der Libido	6	5	12	9
Kopfschmerzen	33	30	50	45
Muskelschmerzen	7	5	10	8
Gelenkschmerzen	5	5	12	10
Rückenschmerzen	15	17	24	23
Unterbauschmerzen	24	20	44	33
Gliederschmerzen	6	4	4	2
Wadenkrämpfe	6	4	9	9
Stimmungsschwankungen	24	22	50	47
Schlafstörungen	19	14	32	31
Nervosität	16	12	34	28
Depression	12	10	27	27
Schwäche	9	8	22	15
Müdigkeit	36	22	44	29

	Synarela®		Zoladex®	
	Stärke	Belastung	Stärke	Belastung
Migräne	6	8	10	9
Gedächtnisstörungen	6	7	3	2
Übelkeit	14	15	22	19
Erbrechen	2	2	6	5
Durchfall	5	5	8	8
Verstopfung	10	7	11	10
Gewichtszunahme	19	11	35	29
Gewichtsabnahme	6	5	4	3
Hitzewallungen	35	28	46	35
Schwitzen	16	13	42	33
Herzklopfen	7	5	18	13
Schwindel	10	11	19	16
Bluthochdruck	2	2	1	0
Blutniederdruck	5	3	9	5
Akne	11	13	14	12
trockene Haut	20	15	16	14
Hautausschlag	2	2	20	18
Hautjucken	10	8	13	9
Sehstörungen	2	2	10	6
Fehlempfindungen der Haut (Kribbeln, pelziges Gefühl)	3	3	3	2
Reizung der Nasenschleimhaut	27	22	4	3

Tabelle 82: Die von den Patientinnen nach Anwendung von Synarela® bzw. Zoladex® genannten unerwünschten Wirkungen und der daraus entstehenden Belastung (nach den Kategorien gewichtet und addiert)

	Synarela®	Zoladex®
am häufigsten auftretende unerwünschte Wirkung nach Gewichtung		
Platz 1	Müdigkeit	Kopfschmerzen Stimmungsschwankungen
Platz 2	Hitzewallungen	Hitzewallungen
Platz 3	Kopfschmerzen	Unterbauchschmerzen Müdigkeit
Platz 4	Ausfluss	Schwitzen
Platz 5	Reizung der Nasenschleimhaut	Gewichtszunahme
größte Belastung nach Gewichtung		
Platz 1	Kopfschmerzen	Stimmungsschwankungen
Platz 2	Hitzewallungen	Kopfschmerzen
Platz 3	Reizung der Nasenschleimhaut Müdigkeit Stimmungsschwankungen	Hitzewallungen
Platz 4	Unterbauchschmerzen	Unterbauchschmerzen Schwitzen
Platz 5	Ausfluss Rückenschmerzen	Schlafstörungen

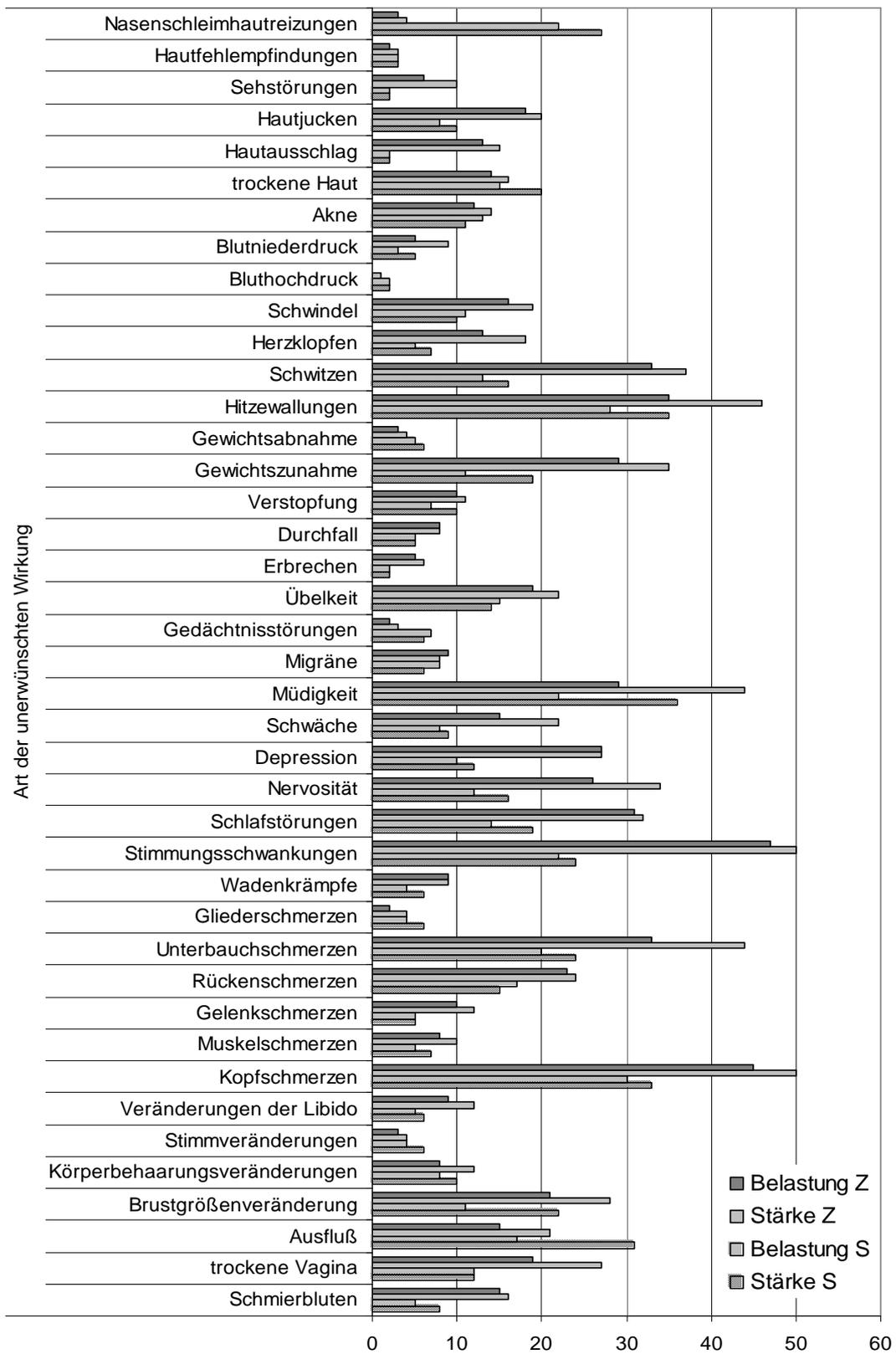


Abbildung 28: Ergebnisse des Erhebungsbogens für Synarela® (S) und Zoladex® (Z), Auswertung nach den Kategorien gewichtet und addiert

Fasst man Tabelle 80 und Tabelle 82 zusammen, indem man von Platz 1 (5 Punkte) bis Platz 5 (1 Punkt) Punkte verteilt, erhält man eine Liste der fünf wichtigsten unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeit, Stärke und Belastung für Synarela® und Zoladex®, wie sie subjektiv von den Patientinnen empfunden wurden (Tab. 83). Bei beiden Medikamenten wurden Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Unterbauchschmerzen und Müdigkeit genannt, wobei Kopfschmerzen jeweils den ersten Platz belegen.

Tabelle 83: Die fünf wichtigsten unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeit, Stärke und Belastung für Synarela® und Zoladex®

	Synarela®	Zoladex®
Platz 1	Kopfschmerzen Hitzewallungen	Kopfschmerzen
Platz 2	Müdigkeit	Stimmungsschwankungen
Platz 3	Reizung der Nasenschleimhaut	Unterbauchschmerzen
Platz 4	Ausfluss	Hitzewallungen
Platz 5	Unterbauchschmerzen	Müdigkeit

4.14 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Schwangerschaftsrate

4.14.1 Einfluss des Alters der Patientinnen und deren Partner auf die Schwangerschaftsrate

Die statistische Auswertung des Einflusses des Alters der Patientin auf die Schwangerschaftsrate zeigt eine signifikante Differenz der Häufigkeiten im Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ ($0,010 < 0,05$). Die signifikant meisten Schwangerschaften treten in der Altersgruppe von 32 bis 34 Jahren auf (Tab. 84). Für das Alter des Mannes kann statistisch kein Zusammenhang mit der Schwangerschaftsrate abgesichert werden (asymptotische zweiseitige Signifikanz $0,528 > 0,05$), (Tab. 85).

Tabelle 84: statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate in Relation zum Alter der Patientin: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Alter Frau * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Alter Frau	23 - 25	Anzahl		13	13
		% von Alter Frau		100,0%	100,0%
	26 - 28	Anzahl	12	39	51
		% von Alter Frau	23,5%	76,5%	100,0%
	29 - 31	Anzahl	21	68	89
		% von Alter Frau	23,6%	76,4%	100,0%
	32 - 34	Anzahl	28	63	91
		% von Alter Frau	30,8%	69,2%	100,0%
	35 - 37	Anzahl	6	59	65
		% von Alter Frau	9,2%	90,8%	100,0%
	38 - 40	Anzahl	5	28	33
		% von Alter Frau	15,2%	84,8%	100,0%
	41 - 43	Anzahl	1	11	12
		% von Alter Frau	8,3%	91,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	73	281	354
		% von Alter Frau	20,6%	79,4%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	16,709 ^a	6	,010
Likelihood-Quotient	20,081	6	,003
Zusammenhang linear-mit-linear	1,465	1	,226
Anzahl der gültigen Fälle	354		

a. 2 Zellen (14,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,47.

Tabelle 85: statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate in Relation zum Alter des Mannes: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Alter Mann * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Alter Mann	23 - 28	Anzahl	10	23	33
		% von Alter Mann	30,3%	69,7%	100,0%
	29 - 34	Anzahl	29	128	157
		% von Alter Mann	18,5%	81,5%	100,0%
	35 - 40	Anzahl	25	101	126
		% von Alter Mann	19,8%	80,2%	100,0%
	41 - 46	Anzahl	7	20	27
		% von Alter Mann	25,9%	74,1%	100,0%
	47 - 52	Anzahl	2	5	7
		% von Alter Mann	28,6%	71,4%	100,0%
	53 - 61	Anzahl		4	4
		% von Alter Mann		100,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	73	281	354
		% von Alter Mann	20,6%	79,4%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,153 ^a	5	,528
Likelihood-Quotient	4,753	5	,447
Zusammenhang linear-mit-linear	,177	1	,674
Anzahl der gültigen Fälle	354		

a. 3 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.
Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,82.

4.14.2 Einfluss vorausgegangener Schwangerschaften der Patientin auf die Schwangerschaftsrate

Es lässt sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson statistisch kein Zusammenhang zwischen der Schwangerschaftsrate und primärer bzw. sekundärer Sterilität der Patientinnen nachweisen ($0,369 > 0,05$), (Tab. 86).

Tabelle 86: statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate in Relation zu vorausgegangenen Schwangerschaften der Patientin: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Sterilität * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Sterilität	sekundäre Sterilität	Anzahl	32	107	139
		% von Sterilität	23,0%	77,0%	100,0%
	primäre Sterilität	Anzahl	41	174	215
		% von Sterilität	19,1%	80,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	73	281	354
		% von Sterilität	20,6%	79,4%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,805	1	,369		
Kontinuitätskorrektur	,582	1	,445		
Likelihood-Quotient	,798	1	,372		
Fisher's Exact Test				,420	,222
Zusammenhang linear-mit-linear	,803	1	,370		
Anzahl der gültigen Fälle	354				

4.14.3 Einfluss von vorheriger Kinderwunschbehandlung der Patientin auf die Schwangerschaftsrate

Es lässt sich statistisch kein Einfluss vorheriger Kinderwunschbehandlungen der Patientinnen auf die Schwangerschaftsrate belegen ($0,577 > 0,05$), (Tab. 87).

Tabelle 87: statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate in Relation zu vorheriger Kinderwunschbehandlung der Patientin: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

vorherige Kinderwunschbehandlung * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
vorherige Kinderwunsch- behandlung	ja	Anzahl % von vorh. Kinderwunschbeh.	63 21,1%	235 78,9%	298 100,0%
	nein	Anzahl % von vorh. Kinderwunschbeh.	10 17,9%	46 82,1%	56 100,0%
Gesamt		Anzahl % von vorh. Kinderwunschbeh.	73 20,6%	281 79,4%	354 100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,311	1	,577		
Kontinuitätskorrektur	,142	1	,706		
Likelihood-Quotient	,320	1	,572		
Fisher's Exact Test				,719	,361
Zusammenhang linear-mit-linear	,310	1	,578		
Anzahl der gültigen Fälle	354				

4.14.4 Einfluss der Hauptdiagnose auf die Schwangerschaftsrate

Auch bei dem Einfluss der Hauptdiagnose der Patientinnen und deren Partnern lässt sich statistisch kein Zusammenhang absichern ($0,691 > 0,05$), (Tab. 88).

Tabelle 88: statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate in Relation zur Hauptdiagnose der Patientin und deren Partner: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Hauptdiagnose * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Hauptdiagnose	idiopathisch	Anzahl	2	14	16
		% von Hauptdiagnose	12,5%	87,5%	100,0%
	männlich	Anzahl	25	105	130
		% von Hauptdiagnose	19,2%	80,8%	100,0%
	weiblich	Anzahl	27	87	114
		% von Hauptdiagnose	23,7%	76,3%	100,0%
	beide Partner	Anzahl	19	75	94
		% von Hauptdiagnose	20,2%	79,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	73	281	354
		% von Hauptdiagnose	20,6%	79,4%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,461 ^a	3	,691
Likelihood-Quotient	1,522	3	,677
Zusammenhang linear-mit-linear	,359	1	,549
Anzahl der gültigen Fälle	354		

a. 1 Zelle (12,5%) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,30.

4.14.5 Einfluss der Indikation zur Sterilitätstherapie der Frau auf die Schwangerschaftsrate

Es lässt sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Indikation der Frau zur Sterilitätstherapie und der Schwangerschaftsrate nachweisen ($0,794 > 0,05$), (Tab.89).

Tabelle 89: statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate in Relation zur Indikation zur Sterilitätstherapie der Patientin: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests (hormonell = keine Sexualhormone betreffend)

Indikation Frau * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Indikation Frau	ohne Befund	Anzahl	26	104	130
		% von Indikation	20,0%	80,0%	100,0%
	Tube	Anzahl	29	119	148
		% von Indikation	19,6%	80,4%	100,0%
	Endometriose	Anzahl	6	14	20
		% von Indikation	30,0%	70,0%	100,0%
	zervikal+genetisch +immunologisch	Anzahl		4	4
		% von Indikation		100,0%	100,0%
	uterin	Anzahl	1	7	8
		% von Indikation	12,5%	87,5%	100,0%
	ovariell	Anzahl	7	22	29
		% von Indikation	24,1%	75,9%	100,0%
	hormonell	Anzahl	4	11	15
		% von Indikation	26,7%	73,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	73	281	354	
	% von Indikation	20,6%	79,4%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz
Chi-Quadrat nach Pearson	3,116 ^a	6	,794
Likelihood-Quotient	3,840	6	,698
Zusammenhang linear-mit-linear	,377	1	,539
Anzahl der gültigen Fälle	354		

a. 5 Zellen (35,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.
Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,82.

4.14.6 Einfluss der Spermaqualität auf die Schwangerschaftsrate

Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Spermaqualität und der Schwangerschaftsrate ist nicht nachweisbar ($0,189 > 0,05$), (Tab. 90). Der Einfluss der Spermaqualität auf die Befruchtungsraten ist jedoch statistisch signifikant ($0 < 0,05$). So werden die höchsten Befruchtungsraten bei der Diagnose Normozoospermie, Hypospermie und Asthenozoospermie erreicht (Tab. 92). Im Vergleich der Befruchtungsraten zwischen den Behandlungen IVF und ICSI kann man erkennen, dass die Behandlungsform ICSI zur deutlichen Verbesserung der Befruchtungsraten besonders bei den Diagnosen OAT I, OAT II und OAT III führt (Tab. 91).

Tabelle 90: statistische Auswertung der Spermaqualität in Relation zur Schwangerschaftsrate: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Spermaqualität * Schwangerschaftsrate Kreuztabelle

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Spermaqualität	Normozoospermie	Anzahl	24	106	130
		% von Spermaqualität	18,5%	81,5%	100,0%
	Oligozoospermie	Anzahl		18	18
		% von Spermaqualität		100,0%	100,0%
	Asthenozoospermie	Anzahl	17	101	118
		% von Spermaqualität	14,4%	85,6%	100,0%
	Hypospermie	Anzahl	3	19	22
		% von Spermaqualität	13,6%	86,4%	100,0%
	OAT I - III	Anzahl	16	83	99
		% von Spermaqualität	16,2%	83,8%	100,0%
	Kryptozoospermie	Anzahl	8	28	36
		% von Spermaqualität	22,2%	77,8%	100,0%
	Azoospermie	Anzahl	1	27	28
		% von Spermaqualität	3,6%	96,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	69	382	451
		% von Spermaqualität	15,3%	84,7%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,734 ^a	6	,189
Likelihood-Quotient	12,398	6	,054
Zusammenhang linear-mit-linear	,372	1	,542
Anzahl der gültigen Fälle	451		

a. 3 Zellen (21,4%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.
Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,75.

Tabelle 91: Übersicht über die Spermaqualität in Relation zur Befruchtungsrate bei den verschiedenen Behandlungsformen IVF und ICSI (prozentuale Darstellung)

Spermiogramm	IVF Befruchtungsrate	ICSI Befruchtungsrate
Normozoospermie	92,68	100
Oligozoospermie	26,66	33,33
Asthenozoospermie	93,39	92,30
Hypoospermie	90,90	-
OAT I	31,57	100
OAT II	36,84	96,29
OAT III	33,33	96,00
Kryptozoospermie	-	86,11
Azoospermie		57,14

Tabelle 92: statistische Auswertung der Spermaqualität in Relation zur Befruchtungsrate: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Tests

Spermaqualität * Befruchtungsrate Kreuztabelle

			Befruchtung		Gesamt
			ja	nein	
Spermaqualität	Normozoospermie	Anzahl	120	10	130
		% von Spermaqualität	92,3%	7,7%	100,0%
	Oligozoospermie	Anzahl	12	6	18
		% von Spermaqualität	66,7%	33,3%	100,0%
	Asthenozoospermie	Anzahl	110	8	118
		% von Spermaqualität	93,2%	6,8%	100,0%
	Hypospermie	Anzahl	20	2	22
		% von Spermaqualität	90,9%	9,1%	100,0%
	OAT I	Anzahl	20	5	25
		% von Spermaqualität	80,0%	20,0%	100,0%
	OAT II	Anzahl	38	8	46
		% von Spermaqualität	82,6%	17,4%	100,0%
	OAT III	Anzahl	25	3	28
		% von Spermaqualität	89,3%	10,7%	100,0%
	Kryptozoospermie	Anzahl	31	5	36
		% von Spermaqualität	86,1%	13,9%	100,0%
	Azoospermie	Anzahl	16	12	28
		% von Spermaqualität	57,1%	42,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	392	59	451
		% von Spermaqualität	86,9%	13,1%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymp. Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	38,037 ^a	8	,000
Likelihood-Quotient	30,742	8	,000
Zusammenhang linear-mit-linear	13,026	1	,000
Anzahl der gültigen Fälle	451		

a. 6 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,35.

5 Diskussion

5.1 Einführung

Die vorliegende Studie betrachtet den Ausgang der IVF- und ICSI-Behandlungen der Universitätsfrauenklinik Tübingen mit Daten aus den Jahren 1997 und 1998 unter besonderer Berücksichtigung der hierfür verwendeten GnRH-Analoga. Zum Vergleich herangezogen wurden Stimulationszyklen, die mit den GnRH-Analoga Decapeptyl®, Synarela® und Zoladex® stimuliert wurden. Tabelle 94 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse. Daneben wird über den Ausgang der Schwangerschaften, die durch die Kinderwunschbehandlung entstanden, im Vergleich mit anderen IVF-Zentren berichtet. Die Ergebnisse des Erhebungsbogens für unerwünschte Wirkungen der GnRH-Analoga und der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Schwangerschaftsrate werden diskutiert. Einen Überblick über die Ergebnisse der untersuchten Einflussfaktoren auf die Schwangerschaftsrate gibt Tabelle 93.

Tabelle 93: Übersicht über die Ergebnisse verschiedener Einflussfaktoren auf die Schwangerschaftsrate (statistisch signifikante Unterschiede in Häufigkeiten auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$)

untersuchte Einflussgröße		Signifikanz
Alter Frau		ja
Alter Mann		nein
vorausgegangene Schwangerschaften		nein
vorausgegangene Kinderwunschbehandlungen		nein
Hauptdiagnose		nein
Indikation Frau		nein
Spermaqualität	bezüglich Schwangerschaftsrate	nein
	bezüglich Fertilisationsrate	ja
Anzahl transferierte Embryonen		ja

Tabelle 94: Übersicht über die Ergebnisse der IVF-/ICSI-Behandlungen unter dem Einfluss der GnRH-Analoga Decapeptyl®, Synarela® und Zoladex® (Signifikanz bezogen auf die Medikamente bzw. auf die Behandlung)

untersuchte Einflussgröße		statistische Signifikanz auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$		
		Unterschied in	Signifikanz	
Stimulationsdauer		Mittelwerten	ja	
Menge GnRH-Analoga		Mittelwerten	ja	
Menge Gonadotropine		Mittelwerten	ja	
Anzahl erzielter Oozyten		Mittelwerten	ja	
Auftreten des OHSS		Häufigkeiten	ja	
Abbruchrate	allgemein	Häufigkeiten	IVF/ICSI	nein
			GnRH _a	nein
	„poor response“	Häufigkeiten	nein	
	drohendes OHSS	Häufigkeiten	nein	
	keine Befruchtung	Häufigkeiten	ja	
	Spermabefund	Häufigkeiten	IVF/ICSI	nein
			GnRH _a	nein
Anzahl transferierte Embryonen		Häufigkeiten	IVF/ICSI	nein
			GnRH _a	nein
Fertilisationsrate		Häufigkeiten	IVF/ICSI	nein
			GnRH _a	ja
Schwangerschaftsrate		Häufigkeiten	IVF/ICSI	nein
			GnRH _a	nein
Abortrate		Häufigkeiten	IVF/ICSI	nein
			GnRH _a	nein
Baby-take-home-Rate		Häufigkeiten	IVF/ICSI	nein
			GnRH _a	ja

5.2 Ergebnisse der IVF- und ICSI-Behandlungen

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsformen der In-vitro-Fertilisation und der intrazytoplasmatischen Spermatozoeninjektion bezüglich der Parameter Abbruchrate der Stimulationszyklen, Fertilisationsrate, Schwangerschaftsrate, Abortrate und Baby-take-home-Rate gefunden werden.

Die Abbruchrate lag mit 27,1 % für die IVF-Behandlungen und 26,2 % für die ICSI-Behandlungen deutlich höher als die entsprechenden Werte des deutschen IVF-Registers (DIR) für die Jahre 1999 und 2002, auch ist die Abbruchrate des DIR für die ICSI-Behandlungen mindestens um 50% niedriger als die der IVF-Behandlungen (Tab. 95). Im Vergleich mit anderen Ländern fällt der Unterschied zwischen IVF und ICSI, mit Ausnahme der Werte von Spanien für 1999, nicht so hoch aus, und die Abbruchraten erreichen auch hier Werte von über 20 % (Maximum von 25,3 % Abbrüche für IVF in Frankreich im Jahr 2000). Im Vergleich der Abbruchursachen in der vorliegenden Studie bestehen keine deutlichen Unterschiede. Lediglich bei der Ursache Spermabefund findet sich eine größere Diskrepanz mit höherem Prozentsatz bei der ICSI-Behandlung mit 1,94 % gegenüber der IVF-Behandlung mit 0,27 %, der sich nur knapp nicht als statistisch signifikant verifizieren ließ ($p = 0,058$). Zu bedenken ist hierbei, dass solche Paare eine ICSI-Behandlung erhalten, bei denen der Spermabefund bereits in der Basisdiagnose relativ schlecht ist. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für einen Spermabefund im Stimulationszyklus, der wegen schlechter Spermaqualität zum Abbruch der Behandlung führt, hier sicherlich schon von vorneherein höher.

Die Fertilisationsrate mit 88,2 % für IVF in der vorliegenden Studie, ist den Werten des DIR und der anderen Länder entsprechend. Die Fertilisationsrate mit 87,9 % für ICSI liegt unter den Werten der zum Vergleich herangezogenen Länder (Tab. 95). Die Fertilisationsrate bei ICSI-Behandlungen liegt im Allgemeinen höher als bei der IVF, da hier der schlechten Spermaqualität des Mannes Rechnung getragen wird, und die Fertilisation direkt durch das Einbringen des Spermiums in die Oozyte unterstützt wird. So gibt Tournaye (2000) eine Fertilisationsrate bei ICSI an, die 3,9fach höher liegt als bei IVF. Die Fertilisation kann, wie die Qualität des Embryos, auch von saisonalen

Einflüssen abhängen, wie Rojansky et al. (2000) berichten. Ossenbühn (1998) berichtet ebenfalls von jahreszeitlichen Schwankungen nicht nur der Fertilisations-, sondern auch der Schwangerschaftsrate und Spermatozoenqualität, bei IVF-Behandlungen, wie auch in der Normalbevölkerung.

Die Schwangerschaftsraten in der vorliegenden Studie von 16,7 % bei IVF und 18,4 % bei ICSI liegen unter den Werten des deutschen IVF-Registers von 1999 mit 24,3 bzw. 24,7 %. Im Vergleich mit anderen Ländern, in denen die Schwangerschaftsrate teilweise über 30 % liegt, ist zu beachten, dass dort der Transfer von mehr als drei Embryonen gestattet ist und somit eine höhere Schwangerschaftsrate erreichbar ist. Dies beinhaltet allerdings auch das Risiko einer erhöhten Mehrlingsrate und das Risiko von Schwangerschaften mit mehr als drei Feten.

Die Abortrate der vorliegenden Studie von 28,9 % bei IVF liegt etwas höher als der Durchschnitt in Deutschland 1999 mit 22,3 %, ist aber mit den Abortraten anderer Länder vergleichbar, bei einem Maximum von 38,8 % Aborten in Spanien im Jahr 2000 (Tab. 95). Die Abortrate von 21,4 % bei ICSI ist praktisch identisch mit 21,5 % Abortrate des DIR 1999, und liegt im Vergleich mit den anderen Ländern eher im unteren Bereich (Tab. 95). Orvieto et al. (2000) finden eine signifikant kleinere Abortrate bei ICSI-Behandlungen, führen dies aber auf den Einfluss des Alters der im Durchschnitt 2,1 Jahre jüngeren Patientinnen in ihrer ICSI-Gruppe zurück.

Die Baby-take-home-Rate, also der Quotient aus erfolgreich beendeten Schwangerschaften und Stimulationszyklen mit erfolgtem Transfer, liegen in der vorliegenden Studie mit 11,5 % für IVF und 12,5 % für ICSI erfreulicherweise genau im Bereich der Werte für Deutschland der Jahre 1999 und 2002 (zwischen 9 und 13 %). Die höheren Werte im Ausland sind wiederum durch den erlaubten Transfer von mehr als drei Embryonen zu erklären.

Tabelle 95: Übersicht über die Ergebnisse der IVF- und ICSI-Behandlungen dieser Studie, des Deutschen IVF-Registers (DIR) und anderer Ländern (aus verschiedenen Jahren)

Literatur	Zyklusanzahl		Abbruchrate in %		Fertilisationsrate in %		Schwangerschaftsrate in %		Abortrate in %		Baby-take-home-Rate in %	
	IVF	ICSI	IVF	ICSI	IVF	ICSI	IVF	ICSI	IVF	ICSI	IVF	ICSI
vorliegende Studie	369	206	27,1	26,2	88,2	87,9	16,7	18,4	28,9	21,4	11,5	12,5
DIR 1999 ¹	21468	20658	15,6	5,4	84,4	94,6	24,3	24,7	22,3	21,5	9,0	10,2
DIR 2002 ⁶	22813	35877	12,4	5,1	89,6	96,7	26,8	27,2	19,7	18,9	11,4	13,0
Frankreich 1999 ² /2000 ⁷	22616 23347	20203 23228	17,8 25,3	11,3 18,3	85,1 85,0	91,8 90,7	25,5 26,7	26,3 28,6	23,3 24,6	22,5 27,8	19,6 20,1	20,4 20,6
Irland 1999 ³ /2000 ⁸	689 782	472 527	18,1 12,8	13,4 12,3	81,9 94,1	94,0 96,5	25,0 24,3	25,2 24,5	17,0 18,7	21,4 20,4	20,7 19,8	19,8 19,5
Spanien 1999 ⁴ /2000 ⁹	3234 3974	5155 6645	16,5 23,7	2,9 12,2	90,0 89,0	99,6 93,6	29,1 32,4	32,5 34,3	25,5 38,8	21,0 37,4	21,7 19,8	25,7 21,5
Schweden 1999 ⁵ /2000 ¹⁰	3750 4048	3757 3749	19,3 16,2	14,3 14,8	88,6 91,7	91,7 90,9	36,1 33,8	33,2 30,9	23,8 22,4	21,7 22,0	27,5 26,2	26,0 24,1
USA 2001 ¹¹	80864	-	19,2	-	94,0	-	40,6	-	17,8	-	27,0	-
¹ aus DIR (1999), ⁶ aus DIR (2002)												
^{2,3,4,5} aus Nygren und Andersen, 2002												
^{7,8,9,10} aus Andersen et al., 2004												
¹¹ aus Wright et al., 2004												

5.3 Ergebnisse der Stimulationszyklen mit den unterschiedlichen Stimulationsprotokollen

5.3.1 Decapeptyl® (Triptorelin)

In Tabelle 96 werden die Werte der verschiedenen Parameter der Stimulationszyklen dieser Studie und anderer Studien aus der Literatur aufgezeigt, die mit dem GnRH-Analogon Decapeptyl® (Triptorelin) durchgeführt wurden. Vergleicht man die Stimulationsdauer findet man bei allen Studien ähnliche Werte von 10,7 bis 13,7 Tagen. In der vorliegenden Studie dauerte die Stimulation mit 13,7 Tagen am längsten. Die Menge an verwendeten Gonadotropinen schwankt zwischen 1050 I.E. FSH und LH und 3482 I.E. FSH. Hier verwendet vorliegende Studie in der Anwendung von FSH mit LH am wenigsten Gonadotropine. Die Anzahl an gewonnenen Eizellen liegt zwischen 9,2 und 14,4 Eizellen. In dieser und der Studie 4 wurden mit 9,2 die wenigsten Eizellen gewonnen. Die Abbruchrate ist in der vorliegenden Studie am höchsten mit 22,9 % gegenüber 9,1 % und 4,5 % der anderen Studien. Die höchste Fertilisationsrate wurde in der vorliegenden Studie mit 97,6 % erreicht. In den anderen Studien schwankt die Fertilisationsrate zwischen 55,7 % und 65,2 %. Die Schwangerschaftsraten bewegen sich zwischen 12,3 und 35,0 %. Hier hat vorliegende Studie mit 12,3 % die niedrigsten Schwangerschaftsraten. Die Abortrate liegt mit 50 % in der vorliegenden Studie sehr hoch gegenüber den anderen Studien mit Werten zwischen 0 % und 30 % (bei jeweils kleiner Zyklenanzahl). Die Baby-take-home-Rate ist mit 4,9 % am niedrigsten im Vergleich der Studien (4,9 % bis 31,7 %). Auffällig ist in der vorliegenden Studie, dass trotz einer sehr hohen Fertilisationsrate, nur eine geringe Schwangerschaftsrate vorzuweisen ist, die u.a. wegen einer hohen Abortrate schlussendlich nur zu einer sehr geringen Baby-take-home-Rate führte. Die Ursache hierfür ist leider nicht bekannt und lässt sich auch in den anderen Studien nicht wieder finden.

Tabelle 96: Vergleich verschiedener Parameter eines Stimulationszyklusses der vorliegenden Studie mit anderen Studien aus der Literatur, durchgeführt mit Decapeptyl® (Triptorelin), (nb = nicht berichtet, wdh. = wiederholter)

Decapeptyl®	1	2	3	4	5	6
Anwendung	0,5/0,1 mg täglich	Depot	0,1 mg	0,1 mg täglich	Depot	0,1/0,05 mg täglich
Stimulationsdauer in Tagen	13,7	10,7	12,2	11,3	12,9	11,0
Menge Gonadotropine	je 1050 I.E. FSH + LH	je 1350 I.E. LH + 2520 I.E. FSH	je 2700 I.E. FSH + LH	2288 I.E. FSH	3482 I.E. FSH	3075 I.E. FSH
Anzahl gewonnene Eizellen	9,2	10,1	12,9	9,2	10,56	14,4
Abbruchrate	22,9 %	0 %	9,1 %	nb	nb	4,5 %
Fertilisationsrate	97,6 %	63,8 %	65,2 %	nb	55,7 %	65,1 %
Schwangerschafts- rate	12,3 %	21,4 %	35,0 %	25,6 %	19,8 %	34,9 %
Abortrate	50 %	0 %	14,3 %	30,0 %	nb	9,1 %
Baby-take-home- Rate	4,9 %	21,4 %	30,0 %	14,0 %	15,6 %	31,7 %
Vergleich mit	Nafarelin + Goserelin	Buserelin	Triptorelin 0,5 mg	Triptorelin Depot	Vergleich wdh. Zyklen	Triptorelin Depot
Art des Protokolls	long		long	long	nb	short
Art der Behandlung	IVF + ICSI	IVF	IVF	IVF	IVF + ICSI	IVF + ICSI
Anzahl Zyklen	105	30	42	102	203	66
Literatur	1: vorliegende Studie					
	2: Gianaroli et al., 1994					
	3: Simon et al., 1994					
	4: Porcu et al., 1994					
	5: Seifert et al., 1998					
	6: dal Prato et al., 2001					

Die drei Studien (3, 4 und 6), die verschiedene Arten der Triptorelin-Anwendung, also Depot-Form und unterschiedlich hohe tägliche Dosen verglichen, fanden keine signifikanten Unterschiede der Ergebnisse, so dass alle drei Studien eine Anwendung einer geringen Dosis von Triptorelin für ausreichend halten. Gianaroli et al. (1994), (Studie 2), erhielten eine signifikant größere Anzahl an reifen Eizellen nach Anwendung von Buserelin. Zhu et al. (2003) berichten im Vergleich von Triptorelin (0,1 mg täglich) und Buserelin von einer stärkeren LH-Suppression durch Triptorelin. Lipitz et al., (1989) konnten eine höhere Schwangerschaftsrate und eine geringere Stimulationsdauer nach Anwendung von Buserelin gegenüber Triptorelin (Depot bzw. 0,5 mg täglich) zeigen.

5.3.2 Synarela® (Nafarelin)

In Tabelle 97 werden die Werte der verschiedenen Parameter der Stimulationszyklen der vorliegenden Studie, wiederum verglichen mit anderen Studien und durchgeführt mit Synarela® (Nafarelin), aufgezeigt. Die Stimulationsdauer schwankt in den verschiedenen Studien zwischen 7,4 und 13,0 Tagen, wobei die 11,7 Tage aus der vorliegenden Studie im oberen Bereich liegen. Die Menge der eingesetzten Gonadotropine ist mit 2025 I.E. FSH ebenso im oberen Bereich (981 I.E. FSH + LH bis 2985 I.E. FSH + LH). Vergleicht man die Anzahl an gewonnenen Eizellen von 7,3 bis 16,5 liegen die durchschnittlich 8 gewonnenen Eizellen dieser Studie an der unteren Grenze. Die höchste Befruchtungsrate von 87,9 % in der Studie von Takeuchi et al. (2001) wird in der vorliegenden Studie mit 85,3 % nur knapp unterschritten. Die niedrigste Befruchtungsrate der verglichenen Studien war 59,8 % in der Studie von Dantas et al. (1994). Die Schwangerschaftsraten bewegen sich zwischen 14,0 % und 52,8 %. Hier sind die 15,9 % erzielte Schwangerschaften dieser Studie an der unteren Grenze. Die Abortrate von 32,0 % dieser Studie ist die höchste in den zu vergleichenden Studien (0,7 % bis 32,0 %). Im Vergleich der Baby-take-home-Raten hat vorliegende Studie auch einen der niedrigsten Werte mit 10,8 % (10,6 % bis 50,0 %).

Tabelle 97: Vergleich verschiedener Parameter eines Stimulationszyklusses, durchgeführt mit Synarela® (Nafarelin), der vorliegenden Studie mit anderen Studien aus der Literatur (nb = nicht berichtet)

Synarela®	1	2	3	4	5	6	7	8
Stimulationsdauer in Tagen	11,7	13,0	9,1	nb	9,4	7,4	7,8	nb
Menge Gonadotropine	2025 I.E. FSH	2573 I.E. FSH + LH	2415I.E. FSH + LH	981 I.E. FSH + LH	1871 I.E. FSH + LH	1690 I.E. FSH + LH	1597 I.E. FSH + LH	2985 I.E. FSH + LH
Anzahl gewonnene Eizellen	8,0	10,0	8,3	16,5	7,3	10,0	9,2	9,2
Abbruchrate	31,1	11,6	9,43	2,0	38,8	5,1	18,2	11,3
Fertilisationsrate	85,3 %	62,0 %	61,2 %	59,8 %	71,0 %	87,9	72,4	64,1
Schwangerschaftsrate	15,9 %	34,0 %	27,9 %	33,3 %	36,7 %	48,6	52,8	14,0
Abortrate	32,0 %	16,0 %	nb	0,7 %	11,1 %	16,7	5,3	16,7
Baby-take-home-Rate	10,8 %	25,5 %	nb	20 %	32,7 %	40,5	50,0	10,6
Vergleich mit	Nafarelin+ Trintorelin	Leuprolide	Buserelin	Leuprolide	Buserelin	Buserelin	Buserelin	Buserelin+ Leuprolide
Art des Protokolls	long	long	long	long	long	long	long	long
Menge Nafarelin	0,4 mg	0,4 mg	0,4 mg	0,4 mg	0,4 mg	0,2 mg	0,2 mg	0,8 mg
Art der Behandlung	IVF+ICSI	IVF	IVF	IVF	IVF	ICSI	IVF	IVF
Anzahl Zyklen	228	284	53	12	80	39	44	53

Literatur	1: vorliegende Studie
	2: Martin et al., 1994
	3: Goldman et al., 1994
	4: Dantas et al., 1994
	5: Lockwood et al., 1995
	6,7: Takeuchi et al., 2001
	8: El-Nemr et al., 2002

Wong et al. (2001) führten eine Analyse von neun Studien durch, die Nafarelin in IVF-Programmen mit anderen GnRH-Analoga verglichen, darunter Buserelin, Leuprolide und Triptorelin. Bezüglich der Fertilisationsraten berichten sie von gering, aber signifikant erhöhten Raten bei Patienten über 33 Jahren. Takeuchi et al. (2001) berichten ebenfalls von höheren Fertilisationsraten unter Verwendung von Nafarelin gegen Buserelin. Simberg et al. (1998) konnten im Vergleich mit Buserelin ebenfalls eine signifikant höhere Fertilisationsrate in den Zyklen mit Nafarelin zeigen, jedoch bei einer geringeren Anzahl gewonnener Eizellen. Die Stimulationsdauer war signifikant kürzer, was auch in Einzelstudien von Frydman und Salat-Baroux (1993) und Avrech et al. (1996, gegen Buserelin) gezeigt wurde. Lockwood et al. (1995) berichten hingegen von einer längeren Stimulationsdauer bei Verwendung von Nafarelin gegenüber Buserelin. Wong et al. (2001) berichten weiterhin von einer signifikanten Reduktion der verbrauchten Ampullen an Gonadotropinen bei der Verwendung von Nafarelin. Dies wiederum wird auch in den Einzelstudien von Penzias et al. (1992, gegen Leuprolide), Frydman und Salat-Baroux (1993, gegen Buserelin) und Goldman et al. (1994, gegen Buserelin) gezeigt. Martin et al. (1994) fanden im Vergleich zu Leuprolide eine höhere Baby-take-home-Rate.

5.3.3 Zoladex® (Goserelin)

In Tabelle 98 werden Werte der verschiedenen Parameter der Stimulationszyklen im Vergleich der vorliegenden Studie mit anderen Studien, die mit Zoladex® (Goserelin) durchgeführt wurden, aufgezeigt. Vergleicht man die Stimulationsdauer der verschiedenen Studien, findet man sehr ähnliche Werte, alle im Bereich von 11,6 bis 13,7 Stimulationstagen. In der vorliegenden Studie dauerte die Stimulation mit 13,7

Tagen am längsten. Die Menge der eingesetzten Gonadotropine schwankt in etwas größerem Umfang von 2250 I.E. FSH bis 4594 I.E. FSH und LH. Hier liegt vorliegende Studie mit 2250 I.E. im unteren Bereich. Die Anzahl an gewonnenen Eizellen differiert zwischen 6,7 und 12,9. Die vorliegende Studie ist mit 11,6 gewonnenen Eizellen an der oberen Grenze. Die Abbruchrate ist in der vorliegenden Studie mit 24,4 % gegenüber 14,1 % und 4,1% am höchsten. Die größte Anzahl an Befruchtungen konnte in der vorliegenden Studie erreicht werden, mit einer Fertilisationsrate von 86,8 % gegenüber 76,6 % und 57,0 %. Die Schwangerschaftsraten bewegen sich zwischen 20,8 % und 37,7 %. Hier hat vorliegende Studie die niedrigsten Schwangerschaftsraten mit 20,8 %. Die Abortrate liegt mit 15,8 % im unteren Bereich (13,6 % bis 36,4 %). Bei der Baby-take-home-Rate können nur Oeysanya et al. (1995) von einer hohen Rate von 32,8 % berichten. Die anderen Studien, darunter die vorliegende Studie (15,5 %), bewegen sich im Bereich um 15 %.

Tabelle 98: Vergleich verschiedener Parameter eines Stimulationszyklusses, durchgeführt mit Zoladex® (Goserelin), der vorliegenden Studie mit anderen Studien aus der Literatur (nb = nicht berichtet)

Zoladex®	1	2	3	4
Stimulationsdauer in Tagen	13,7	11,6	12,9	11,7
Menge Gonadotropine	2250 I.E. recFSH	je 2093 I.E. FSH + LH	je 4594 I.E. FSH + LH	je 3435 I.E. FSH + LH
Anzahl gewonnene Eizellen	11,6	6,7	11,4	12,9
Abbruchrate	24,4 %	4,1 %	14,1 %	nb
Fertilisationsrate	86,8 %	76,6 %	57,0 %	nb
Schwangerschaftsrate	20,8 %	30,6 %	37,7 %	nb
Abortrate	15,8 %	36,4 %	13,6 %	nb
Baby-take-home-Rate	15,8 %	14,9 %	32,8 %	nb
Vergleich mit	Nafarelin + Triptorelin	Buserelin	Buserelin	Leuprolide
Art des Protokolls	long	long	short	long
Art der Behandlung	IVF + ICSI	IVF	IVF	IVF
Anzahl Zyklen	242	49	71	292
Literatur	1: vorliegende Studie			
	2: Tapanainen et al., 1993			
	3: Oyesanya et al., 1995			
	4: Geber et al., 2002			

Betrachtet man die einzelnen Studien, finden Tapanainen et al. (1993) einen Unterschied im Vergleich mit Buserelin bezüglich der Anzahl an eingesetzten hMG-Ampullen. Hier benötigten die Patientinnen, die Goserelin anwandten, signifikant mehr hMG-Ampullen zur Follikelreifung. Zum gleichen Ergebnis kommen Geber et al. (2002) in ihrer Studie im Vergleich Goserelin zu Leuprolide, allerdings traf der Mehrverbrauch an hMG-Ampullen nur für über 40jährige Patientinnen zu. Oyesanya et al. (1995) berichten von signifikant weniger Stimulationstagen bei Verwendung von Goserelin gegenüber Buserelin.

5.3.4 Vergleich der Studien

Der Vergleich der drei in der vorliegenden Studie verwendeten GnRH-Analoga mit den entsprechenden Werten der anderen Studien, zeigt vor allem eine höhere Fertilisationsrate bei allen drei Medikamenten gegenüber den Werten der gleichen Medikamente aus der Literatur. Bei Verwendung von Triptorelin und Goserelin fällt positiv auf, dass die Menge an verwendeten Gonadotropinen in der vorliegenden Studie geringer ist. Die Abortrate bei Verwendung von Goserelin ist im Vergleich mit der Anwendung von Goserelin in der Literatur im unteren Bereich und die Anzahl an gewonnenen Eizellen liegt im oberen Bereich. Ansonsten schneiden die beobachteten Parameter in der vorliegenden Studie im Vergleich mit den Werten der anderen Studien schlechter ab.

Der Vergleich dieser Studie mit den verschiedenen Studien, in denen die gleichen Medikamente verwendet wurden, ist nicht ganz einfach, da nicht alle Unterschiede zwischen den Studien ausgeschlossen werden können. So ist das Patientenkollektiv nicht das Gleiche. Die Patientinnen hatten nicht das gleiche Durchschnittsalter und nicht die gleiche Vorgeschichte bezüglich der Sterilitätstherapie, auch sind die Indikationen zur Sterilitätstherapie unterschiedlich. In manchen Studien wurde das Patientenkollektiv auch bewusst selektioniert, um für den Vergleich zwei konforme Gruppen zu haben. Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht gemacht. Auch war die Anzahl der beobachteten Zyklen unterschiedlich und es kamen unterschiedliche Gonadotropine zum Einsatz. Bei den Schwangerschaftsraten muss man vor allem berücksichtigen, dass

im Ausland der Transfer von mehr als drei Embryonen zugelassen ist, was wiederum zu höheren Schwangerschafts- und Baby-take-home-Raten führt.

5.3.5 Vergleich der drei GnRH-Analoga in der vorliegenden Studie

Tabelle 99 zeigt den Vergleich der Parameter der Stimulationszyklen der vorliegenden Studie im Vergleich der drei verwendeten GnRH-Analoga. Im Vergleich der Stimulationsdauer ist ein signifikanter Unterschied zu finden. Die kürzeste Stimulationsdauer erfolgte nach Anwendung von Nafarelin mit 11,7 Tagen. Die Stimulationsdauer der beiden anderen GnRH-Analoga war mit 13,7 Tagen gleich. Die Menge an eingesetztem Gonadotropin ist bei Verwendung von Nafarelin signifikant geringer als bei Goserelin (2025 I.E. recFSH gegenüber 2250 I.E. recFSH). Mit der verwendeten Gonadotropinmenge in Zyklen mit Triptorelin wurde dies auf Grund der unterschiedlichen Gonadotropine, die hier eingesetzt wurden, nicht verglichen. Die Anzahl an gewonnenen Oozyten ist signifikant am höchsten bei Verwendung von Goserelin mit 11,63 gewonnenen Oozyten gegenüber 9,2 bei Triptorelin und 8,0 bei Nafarelin. Zwischen den Abbruchraten lässt sich kein signifikanter Unterschied belegen, eine Tendenz mit der höchsten Abbruchrate bei Verwendung von Nafarelin (31,14 %) ist jedoch zu erkennen. Betrachtet man die Ursachen für die Abbrüche genauer, findet sich ein signifikant häufigerer Abbruch mit der Ursache der nicht erfolgten Befruchtung bei Verwendung von Nafarelin und Goserelin gegenüber Triptorelin. Dies war insgesamt der häufigste Abbruchgrund in der vorliegenden Studie mit 50 Abbrüchen. Der zweithäufigste Grund für einen Abbruch des Zyklus war die „poor response“ mit 38 Abbrüchen, für den keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamenten gefunden werden konnten. Die höchste Rate an Abbrüchen wegen „poor response“ erfolgte unter Verwendung von Nafarelin (8,77 %). Ebenfalls unter Verwendung von Nafarelin wurde die höchste Rate an drohendem OHSS (3,95 %) zur Abbruchursache. Im Vergleich der Fertilisationsraten ist die signifikant höchste bei der Anwendung von Triptorelin zu finden (97,59 %). Für den Unterschied zwischen den Schwangerschaftsraten konnte keine Signifikanz gefunden werden, die höchste Schwangerschaftsrate findet sich mit 20,8 % bei Verwendung von Goserelin, gefolgt von 15,9 % bei Nafarelin und 12,3 % bei Triptorelin. Trotz des recht großen

Unterschiedes zwischen den Abortraten von 50 % bei Verwendung von Triptorelin, gefolgt von 32 % bei Nafarelin und 15,78 % bei Goserelin, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied belegt werden. Bei der Baby-take-home-Rate kann der größte Wert von 15,8 % unter Verwendung von Goserelin signifikant von den anderen Raten von 10,8 % bei Nafarelin und 4,9 % bei Triptorelin abgegrenzt werden.

Tabelle 99: Vergleich verschiedener Parameter eines Stimulationszyklusses, durchgeführt mit Decapeptyl® (Triptorelin) bzw. Synarela® (Nafarelin) bzw. Zoladex® (Goserelin) dieser Studie

	Triptorelin	Nafarelin	Goserelin	signifikanter Unterschied
Stimulationsdauer in Tagen	13,67	11,7	13,67	+
Menge Gonadotropine	je 1050 I.E. FSH + LH	2025 I.E. FSH	2250 I.E. FSH	+
Anzahl gewonnene Eizellen	9,2	8,0	11,6	+
Abbruchrate	22,9 %	31,1 %	24,4 %	-
Fertilisationsrate	97,6 %	85,3 %	86,8 %	+
Schwangerschaftsrate	12,3 %	15,9 %	20,8 %	-
Abortrate	50,0 %	32,0 %	15,8 %	-
Baby-take-home-Rate	4,9 %	10,8 %	15,8 %	+
Anzahl Zyklen	105	228	242	

Übereinstimmend mit der Literatur (siehe oben) war auch in der vorliegenden Studie die Stimulationsdauer unter Verwendung von Nafarelin signifikant verkürzt gegenüber den anderen beiden GnRH-Analoga. Ebenso war die Gonadotropinmenge unter Verwendung von Nafarelin signifikant geringer gegenüber der Verwendung von Goserelin. Die umgekehrte Betrachtung der signifikant höheren Anzahl an verwendeten Gonadotropinampullen bei Verwendung von Goserelin gegenüber anderen GnRH-Analoga in anderen Studien (siehe oben), kann gegenüber Nafarelin in der vorliegenden Studie bestätigt werden. In einem direkten Vergleich der GnRH-Analoga Triptorelin und Goserelin in einer Studie von Vauthier-Brouzes und Lefebvre (1993), finden die Autoren keinen Unterschied bei der Schwangerschaftsrate, jedoch eine geringere

Anzahl von Embryonen und eine geringere Anzahl an ovariellen Überstimulationssyndromen unter Verwendung von Triptorelin-Depot. In der vorliegenden Studie ist bezüglich beider Parameter jedoch gerade das Gegenteil der Fall. In der Studie von Tanos et al. (1995) wird die Anwendung von Nafarelin und Triptorelin in einem IVF-Programm bei jeweils 20 Patientinnen eingesetzt. Einen Unterschied finden Tanos et al. (1995) wiederum in der Dauer der Stimulation und der Gonadotropinampullenanzahl. Beide Parameter sind bei Anwendung von Nafarelin geringer. Die Anzahl an gewonnenen Eizellen war nicht unterschiedlich. Dies entspricht ganz den Ergebnissen dieser Studie.

5.4 Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS)

Durch Verwendung der Kombination aus GnRH-Analoga mit Gonadotropinen in artifiziellen Stimulationszyklen ist die ovarielle Antwort und auch die Schwangerschaftsrate erhöht, das Risiko des Auftretens des ovariellen Hyperstimulationssyndromes aber ebenfalls (Lindner et al., 1989; Beerendonk et al., 1998). Das Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms wurde in der vorliegenden Studie in insgesamt 32 Zyklen beobachtet, was einem Prozentsatz von 5,57 % entspricht. Die durchschnittlichen Werte bei der assistierten Reproduktion liegen zwischen 0,3 und 5 % (Neulen, 1997). Reljic et al. (1999) berichten in einer Studie von 973 IVF- bzw. ICSI-Patientinnen von 35 Fällen von OHSS (3,6%), MacDougall findet bei 1302 IVF-Patientinnen nur eine Rate von 0,6 %. Forman et al. (1990) berichten von 8 schweren Fällen von OHSS unter 413 IVF-Patientinnen (1,9 %). Herman et al. (1990) berichten bei einer kleinen Anzahl von 18 IVF-Patientinnen vom Auftreten des OHSS bei 5 Patientinnen (27,8 %). Im Überblick der Länder ergibt sich die Inzidenz des OHSS im Jahre 1999 für Deutschland eine Rate von 0,8 % der Zyklen, für Belgien 1,8 % und für Spanien 0,7 % (Nygren und Andersen, 2002). Betrachtet man in Deutschland nur die Zyklen, die mit GnRH-Analoga im „long protocol“ durchgeführt wurden, beträgt die Anzahl an OHSS 1999 0,91 % (DIR 1999).

Das Risiko ein OHSS zu entwickeln scheint zunächst von der ovariellen Prädisposition abhängig zu sein (Rizk und Smitz, 1992). Als weitere Risikofaktoren sind das PCO-Syndrom in der Vorgeschichte der Frau (Rizk und Smitz, 1992; McDougall, 1992) und

die Ovulationsauslösung im Zyklus mit hCG (Herman et al., 1990) bekannt. In der vorliegenden Studie war unter den betroffenen Patientinnen allerdings nur eine Patientin mit PCO-Syndrom. Diese Patientin war nicht unter den Patientinnen zu finden, die zweimal ein OHSS entwickelten. Als weiteres Risiko für die Entstehung eines OHSS im Verlauf des Stimulationszyklus nennen Reljic et al., (1999) die Anzahl an Eizellen und die eintretende Schwangerschaft.

In der vorliegenden Studie kam es hauptsächlich nur zu einem OHSS 1. Grades in 28 Fällen (4,5 %), in einem Fall zu einem OHSS 2. Grades (0,17 %) und in drei Fällen zu einem OHSS 3. Grades (0,87 %). Eine fortlaufende Schwangerschaft konnte nach einem OHSS 1. Grades und eine nach einem OHSS 3. Grades verzeichnet werden. Besonders auffallend ist der hohe Prozentsatz von 32,1 % an ovariellen Überstimulationssyndromen in den Zyklen, in denen das GnRH-Analogon Decapeptyl® eingesetzt wurde, gegenüber 1,9 % bei Einsatz von Synarela® und 1,6 % bei Verwendung von Zoladex®. Dies ist selbst dann noch statistisch signifikant, wenn fünf Fälle, bei denen das OHSS bei einer Patientin in zwei Zyklen aufgetreten ist (viermal die Kombination Decapeptyl®-Decapeptyl®, einmal Decapeptyl®-Zoladex®), nicht mit in die statistische Auswertung einbezogen wird, um den Einfluss der Patientin selbst auf das OHSS auszuschließen. Eine noch höhere Zahl an OHSS nach Anwendung von Decapeptyl® finden Lindner et al. (1989) mit 40 % OHSS Grad II und 5,2 % OHSS Grad III bei einer Anzahl von 115 Zyklen. Tapanainen et al. (1993) berichtet von einem Prozentsatz von 4,1 % Fälle von OHSS nach Verwendung von Zoladex®, Frydman und Salat-Baroux (1993) von 1,0 % Fälle von OHSS nach Verwendung von Synarela und Lopes et al. (1993) von 4 % OHSS nach Synarela®- und 7 % OHSS nach Decapeptyl®-Anwendung. Das Auftreten eines OHSS nach der Gabe von Decapeptyl®, noch vor der Gabe der Gonadotropine, bei Anwendung von Decapeptyl® entweder als Depot oder als tägliche Gabe berichten Weissman et al. (1998) und Shalev et al. (1996). Das Gleiche berichten Brett et al., (2001) und Letterie (2000) bei Anwendung von Synarela® in jeweils zwei Fallberichten.

Betrachtet man die Anzahl der drohenden OHSS in der vorliegenden Studie, die dann zum Abbruch des Zyklus führten, findet man 0 % bei Decapeptyl®, gegenüber 3,9 % bei Synarela® und 1,7 % bei Zoladex®. Hierfür lässt sich mit einem p-Wert von 0,056 nur knapp keine statische Signifikanz nachweisen. Erstaunlich ist der Vergleich mit den

tatsächlich aufgetretenen Fällen an OHSS. Hier ist die deutlich höchste Prozentzahl bei Einsatz von Decapeptyl® zu finden, wohingegen kein Fall von drohendem OHSS berichtet werden kann. Bei einer Anzahl von mehr als 20 Follikeln während der Stimulation und /oder E₂-Werten von über 3500 pg/ml wurden die Stimulationen in der vorliegenden Studie abgebrochen. Dies legt die Vermutung nahe, dass der Eintritt eines OHSS bei Verwendung des GnRH-Analogen Decapeptyl® erst spät im Zyklus in Erscheinung tritt bzw. zunächst keine Warnzeichen (E₂-Wert, Anzahl Follikel) vorhanden sind.

Keinen Unterschied in der Anzahl der Fälle von drohendem OHSS erkennt man im Vergleich der IVF-Behandlungen mit 2,2 % gegenüber ICSI-Behandlungen mit 2,4 % in der vorliegenden Studie. Dies ist auch nicht zu erwarten, da die Stimulationsprotokolle bei beiden Methoden die gleichen sind.

5.5 Anzahl der transferierten Embryonen und Mehrlingsrisiko

Die Anzahl an Mehrlingen steigt durch die Anwendung der assistierten Reproduktion durch Transfer von mehr als einem Embryo auf das 10 bis 20fache an (Neulen, 1997). So stieg die Zahl an Drillingen in Deutschland um das 30fache im Zeitraum zwischen 1972 und 1999 und die Anzahl an dizygoten Zwilligen um das 1,5fache im gleichen Zeitraum (Imaizumi, 2003). Dadurch ergeben sich erhöhte Risiken für Mutter und Kind (siehe Tab. 8, Kap. 1.6). Das Mehrlingsrisiko ist signifikant von der Anzahl an transferierten Embryonen und dem mütterlichen Alter abhängig (Schieve et al., 1999; Svendsen et al., 1996; Wood et al., 1985). In der vorliegenden Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den erreichten Schwangerschaftsraten bezüglich der Anzahl an transferierten Embryonen. Dieser Unterschied besteht nicht im Vergleich der Behandlungsformen IVF und ICSI. Er besteht ebenfalls nicht im Vergleich der verschiedenen Stimulationsprotokolle mit den unterschiedlichen GnRH-Analoga. Der Transfer von einem Embryo ergab eine Schwangerschaftsrate von 6,1 % gegenüber dem Transfer von zwei Embryonen mit 17,7 % und drei Embryonen mit 20,3 % Schwangerschaften. Ähnliche Werte waren 1999 in Deutschland zu verzeichnen mit 9,91 % Schwangerschaften nach dem Transfer von einem Embryo, 24,91 % Schwangerschaften nach dem Transfer von zwei Embryonen und 27,50 % nach dem

Transfer von drei Embryonen (DIR 1999). Brezinova et al. (1999) berichtet von einer Schwangerschaftsrate von 15 % beim Transfer von einem Embryo, 20 % beim Transfer von zwei Embryonen und 36 % beim Transfer von drei Embryonen. Westergaard et al. (2000) nennt eine Geburtenrate von 13,1 % beim Transfer eines Embryos gegenüber 25,4 % beim Transfer von zwei und 25,8 % beim Transfer von drei Embryonen. Auffällig ist hier, dass der Unterschied in den Schwangerschaftsraten zwischen dem Transfer von zwei bzw. drei transferierten Embryonen in der vorliegenden und anderen Studien gering ist. Zu diesem Ergebnis kommen auch Preutthipan et al. (1996b), die keinen signifikanten Unterschied der Schwangerschaftsraten nach dem Transfer von zwei bzw. drei Embryonen beobachteten. Staessen et al. (1993) nennen eine Schwangerschaftsrate von 42,5 % beim Transfer von zwei und 48,5 % beim Transfer von drei Embryonen bei Patientinnen mit guter IVF-Prognose. Dies führte zu Überlegungen die Anzahl der zu transferierenden Embryonen zu reduzieren, um das Mehrlingsrisiko zu senken, und trotzdem eine akzeptable Schwangerschaftsrate zu erreichen. Beim Transfer von selektierten Embryonen guter Qualität konnten bereits beim Transfer von einem Embryo zwischen 32,4 % und 65,4 %, beim Transfer von zwei Embryonen zwischen 47,1 % und 74,1 % Schwangerschaften in verschiedenen Studien erreicht werden (Tasdemir et al., 1995; Gerris et al., 1999; van Royen et al., 1999; Martikainen et al., 2001; Neubourg et al., 2002). So kann durch den Transfer von ein bis zwei Embryonen guter Qualität bei gleich bleibender oder sogar verbesserter Schwangerschaftsrate das Mehrlingsrisiko deutlich gesenkt werden. In Deutschland ist diese Selektion der Embryonen für den Transfer jedoch gesetzlich untersagt. Hier bietet sich der Transfer von zwei Embryonen an, da, wie oben berichtet, die Schwangerschaftsrate zwischen dem Transfer von zwei bzw. drei Embryonen nicht stark differiert.

In der vorliegenden Studie entstanden bei 421 durchgeführten Transfers 73 Schwangerschaften, dabei 10 Gemini und einmal Drillinge. Für das Auftreten von Gemini nach Transfer von 2 Embryonen findet man in der Literatur durchschnittliche Werte zwischen 16 und 18 %, bei Transfer von drei Embryonen durchschnittlich einen Anteil von 20 % an Gemini und einen Anteil von 3 % an Drillingen (Feige et al., 2001). In den 11 Mehrlingsschwangerschaften dieser Studie ergaben sich Prozentsätze von 18,18 % Gemini nach Transfer von zwei Embryonen, sowie 12,77 % Gemini und

2,13 % Drillinge nach Transfer von drei Embryonen (Tab. 100). Diese Werte sind gleich bzw. etwas niedriger als in den in Tabelle 96 aufgeführten Werten anderer Studien.

Tabelle 100: Mehrlingsgeburten in Abhängigkeit der Anzahl transferierter Embryonen (Angaben in Prozentzahlen)

Anzahl transferierte Embryonen	Einling	Zwilling	Drilling	Vierling	Literatur
1	100	-	-	-	vorliegende Studie
2	81,81	18,18	-	-	
3	85,10	12,77	2,13	-	
1	100	-	-	-	DIR 1999
2	79,71	19,89	0,4	-	
3	71,59	23,73	4,64	0,04	
1	100	-	-	-	Westergaard et al., 2000 (aus Danish National IVF Registry 1994 + 1995)
2	75	25	0,2	-	
3	68	29	4	-	
1	100	-	-	-	Brezinova et al., 1999
2	45	55	-	-	
3	84	13	3	-	
2		16-18			Feige et al., 2001 durchschnittliche Werte
3		20	3		

5.6 Einfluss des Alters der Patientinnen und deren Partner auf die Schwangerschaftsrate bei IVF- und ICSI-Behandlungen

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang des Alters der Patientin und der Schwangerschaftsrate gefunden werden. Die höchste Schwangerschaftsrate mit 30,08 % trat in der Gruppe der 32- bis 34-jährigen Frauen auf. Ab einem Alter der Patientin von über 35 Jahren zeigte sich eine abnehmende Tendenz der Schwangerschaftsraten von unter 16 % gegenüber mehr als 23 % bei den

26- bis 34-jährigen Frauen. Ähnliche Prozentsätze sind in der Literatur zu finden (Tab. 101). In einer Auswertung der Ergebnisse der IVF-Behandlungen der Jahre 1990 bis 1996 in Frankreich (FIVNAT) wird das Alter der Patientinnen als wichtigster Faktor, der die kumulativen Schwangerschaftsraten beeinflusst, genannt (de Mouzon et al., 1998). Auffallend in der vorliegenden Studie ist auch, dass in der Gruppe der 23- bis 25-jährigen Patientinnen keine Schwangerschaft eingetreten ist. Hier ist die Gruppe mit $n = 13$ auch relativ klein. Eine schlechte Schwangerschaftsrate bei jungen Frauen findet auch Wood et al. (1985) mit 4.2 % Schwangerschaften in der Gruppe der 21- bis 25-jährigen Patientinnen. Templeton et al. (1996) berichtet in einer Auswertung der IVF-Behandlungen in Großbritannien von 1991 bis 1994 ebenfalls von einer geringeren Rate an Lebendgeburten bei jüngeren Frauen. Templeton et al. (1996) fand die höchste Rate an Lebendgeburten in der Gruppe der 25-bis 30-jährigen Frauen.

Tabelle 101: Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit des Alters der Patientin

Schwangerschaftsrate	Alter	Art der Behandlung	Literaturangabe
35,17 %	unter 35 Jahre	IVF	Preutthipan et al., 1996a
17,93 %	über 35 Jahre		
47 %	unter 37 Jahre	ICSI	Alranyes et al., 1997
26 %	über 37 Jahre		
28 %	unter 38 Jahre	IVF	Meden-Vrtovec, 2004
16 %	über 38 Jahre		
28,2 %	unter 40 Jahre	IVF	Lass et al., 1998
11,3 %	über 40 Jahre		
12,4 % (pro Follikelpunktion)	über 41 Jahre	IVF + ICSI	Ron-El et al., 2000

Beim Alter des Mannes konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang mit der Schwangerschaftsrate gefunden werden. Ab einem Alter von 53 Jahren und älter konnte keine Schwangerschaft mehr erreicht werden. Hier war die Gruppe mit $n = 4$ aber sehr klein. Bostofte berichtet in zwei Studien von einem signifikanten Einfluss des Alters des Mannes auf die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft (Bostofte, 1987; Bostofte et al., 1990). Abramsson spricht ebenfalls

von einem starken Einfluss des Alters der Männer auf die Chance eine Schwangerschaft zu erzielen (Abramsson und Duchek, 1989). Der Parameter des Spermioграмms, der mit dem Alter der Männer abnimmt, ist der Prozentsatz an motilen Spermien, die Fertilisierungskapazität der Spermien und die Anzahl an normal geformten Spermien bleibt erhalten (Guerin und de Mouzon, 1997). Mit steigendem Alter beider Partner ist die Erfolgswahrscheinlichkeit mit Hilfe der assistierten Reproduktion eine Schwangerschaft zu erzielen immer geringer (de la Rochebrochard, 2002).

5.7 Einfluss verschiedener Parameter auf die Schwangerschaftsrate

5.7.1 Einfluss von primärer bzw. sekundärer Sterilität auf die Schwangerschaftsrate

In der vorliegenden Studie konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Schwangerschaftsrate und primärer bzw. sekundärer Sterilität der Patientinnen nachgewiesen werden. Die Schwangerschaftsrate bei primärer Sterilität betrug 19,1 % gegenüber 23,0 % bei sekundärer Sterilität. Untersuchungen des französischen IVF-Registers FIVNAT (1997) der In-vitro-Fertilisationen zwischen 1989 und 1995 ergaben einen statistisch signifikanten Einfluss primärer Sterilität auf die Schwangerschaftsrate und andere Parameter (keine Autoren aufgelistet, 1997). Hier wurden bei Patientinnen mit primärer Sterilität eine geringere Schwangerschaftsrate und eine geringere Fertilisationsrate gegenüber Patientinnen mit sekundärer Sterilität gefunden. Templeton et al. (1996) fanden in Großbritannien eine signifikant verbesserte Erfolgsrate der IVF-Zyklen durch vorhergehende Schwangerschaften und Lebendgeburten. Auch Ergebnisse der American Society for Reproductive Medicine des Jahres 2001 bestätigen die Aussage, dass Frauen, die bereits eine Lebendgeburt hatten, eine größere Chance auf eine erfolgreiche Sterilitätstherapie haben (Wright et al., 2004).

5.7.2 Einfluss vorheriger Kinderwunschbehandlungen auf die Schwangerschaftsrate

Für den Einfluss vorheriger Kinderwunschbehandlungen der Patientinnen auf die Schwangerschaftsrate konnte in der vorliegenden Studie kein statistischer Zusammenhang belegt werden. Die Schwangerschaftsrate bei vorheriger Kinderwunschbehandlung der Patientinnen ergab 21,1 % gegenüber 17,9 %, wenn die Patientin vorher keinerlei Sterilitätstherapie hatte. Templeton et al. (1996) und Tan et al. (1992b) fanden eine mit jedem weiteren IVF-Zyklus signifikant abnehmende Erfolgsrate. Bei Alpustun et al. (1993) ergab sich eine abnehmende Schwangerschaftsrate nach dem dritten Zyklus. Croucher et al. (1998) berichten hingegen von einer signifikant steigenden kumulativen Schwangerschaftsrate bis zu 72 % nach sechs Zyklen und einer signifikant verbesserten Chance auf eine Konzeption durch eine vorausgehende Schwangerschaft. Meldrum et al. (1998) sehen keine abnehmenden Schwangerschafts- und Geburtsraten nach wiederholten IVF-Zyklen. Kupka et al. (2003) sehen sogar einen Unterschied einer früheren spontanen Schwangerschaft mit einer schlechteren Prognose für den Ausgang eines artefiziellen Stimulationszyklusses gegenüber einer früheren mittels assistierter Reproduktion entstandenen Schwangerschaft.

5.7.3 Einfluss der Hauptdiagnose bzw. Indikation der Frau zur Sterilitätstherapie auf die Schwangerschaftsrate

Für die Hauptdiagnose der Sterilität der Patientinnen und deren Partner konnte ebenfalls kein statistischer Zusammenhang mit der Schwangerschaftsrate in der vorliegenden Studie hergestellt werden. Bei idiopathischer Sterilität betrug die Schwangerschaftsrate 12,5 % gegenüber 23,7 % bei Sterilitätstherapieindikation bei der Frau, 19,2 % beim Mann und 20,2 %, wenn bei beiden Partnern eine Indikation zur Sterilitätstherapie gegeben war. Tandler-Schneider et al. (1996) konnten zeigen, dass Paare mit männlicher Indikation eine signifikant höhere Chance auf eine Schwangerschaft nach IVF aufweisen, als Paare mit Tubenfaktor als weibliche Indikation zur Sterilitätstherapie. Tan et al. (1992b) hingegen findet die niedrigsten kumulativen

Konzeptionsraten und Lebendgeburtsraten bei Paaren mit männlicher Infertilität und Infertilität beider Partner. Die schlechtesten Schwangerschaftsraten ergaben sich in einer Studie von Alпустun et al. (1993) ebenso bei männlicher Infertilität. Betrachtet man die einzelnen Indikationen der Patientinnen bezüglich der Schwangerschaftsrate in der vorliegenden Studie konnte auch hier kein statistischer Zusammenhang gefunden werden. Die Prozentzahlen schwankten je nach Indikation zwischen 0 % und 30 %. Eine Untersuchung in Großbritannien ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss der medizinischen Indikation auf den Ausgang der IVF Zyklen (Templeton et al., 1996). Die American Society for Reproductive Medicine (SART) berichtet von geringeren Erfolgsraten in der assistierten Reproduktion bei den Indikationen „uteriner Faktor“, „verringerte Ovarialreserve“ und multiple Indikationen bei einer Patientin (Wright et al., 2004).

5.7.4 Einfluss der Spermaqualität auf die Schwangerschaftsrate

Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Spermaqualität und der Schwangerschaftsrate ist in der vorliegenden Studie nicht nachweisbar. Der Einfluss der Spermaqualität auf die Befruchtungsraten ist jedoch statistisch signifikant. So werden die höchsten Befruchtungsraten bei der Diagnose Normozoospermie mit 92,3 % Schwangerschaftsrate, Hypospermie mit 90,9 % und Asthenozoospermie mit 93,2 % erreicht. Tandler-Schneider et al. (1996) finden eine Schwangerschaftsrate von 23 % bei Normozoospermie und 13,8 % bei schwerem OAT-Syndrom, allerdings ohne statistische Signifikanz. In der vorliegenden Studie liegen die Schwangerschaftsraten für Normozoospermie mit 18,5 % und 16,2 % für das OAT-Syndrom näher beieinander. Hier sind jedoch die Werte für alle OAT-Syndrome Grad I bis III zusammengefasst. Donnelly et al. (1998) finden eine signifikante positive Korrelation für den Zusammenhang von Schwangerschaftsrate und Motilität bzw. Morphologie der Spermien bei IVF. Mansour et al. (1995) sieht bei ICSI-Behandlungen keine Auswirkungen der Spermienparameter auf die Fertilisations- und Schwangerschaftsraten, sofern für die Injektion morphologisch normalgeformte lebendige Spermien zur Verfügung stehen. Oehninger et al. (1995) finden ebenfalls keine Korrelation zwischen Spermienparametern der Samenanalyse und Ausgang der

ICSI-Behandlungen bezüglich Fertilisations- und Schwangerschaftsraten. Für eine präzise Untersuchung des Einflusses der Spermaqualität auf die Schwangerschaftsrate wäre eine Studie sinnvoll, die nur Paare mit männlicher Infertilität untersucht, um so den Einfluss der Frau auf die Schwangerschaftsrate bei IVF und ICSI zu eliminieren. Dies ist bei der vorliegenden Studie jedoch nicht gegeben.

5.8 Daten der nach IVF und ICSI geborenen Kinder

5.8.1 Gestationsalter

Die Kinder in der vorliegenden Studie wurden im Durchschnitt in der 38. Schwangerschaftswoche geboren. Betrachtet man die Verteilung auf Mehrlinge und Einlinge, so sind die Zwillinge im Durchschnitt in der 36. Schwangerschaftswoche zur Welt gekommen gegenüber den Einlingen, die im Schnitt in der 39. Woche zur Welt kamen. Die einzigen Drillinge dieser Studie kamen in der 33. Schwangerschaftswoche zur Welt. Vergleichende Werte aus der Literatur entsprechen den in der vorliegenden Studie erhobenen Werten (Tab. 102). Betrachtet man den Anteil an Frühgeborenen, die in der Normalbevölkerung mit einem Wert von 6,3 % (Bergh et al., 1999) auftreten, ist dieser nach Kinderwunschbehandlung deutlich erhöht (Tab. 103). In der Literatur finden sich Prozentsätze von Frühgeborenen von 24,7 % bis 31,8 % und für Sehr-Früh-Geborene, also Kinder die nach der vollendeten 32. bzw. 33. Schwangerschaftswoche geboren werden, von 3,5 % bis 6,5 %. Der Wert dieser Studie für Frühgeborene mit 24 % ist an der unteren Grenze, der Wert für Sehr-Früh-Geborene liegt mit 6 % eher im oberen Bereich. Beide liegen jedoch im Rahmen der in der Literatur aufgeführten Prozentsätze. Der höhere Prozentsatz an Frühgeborenen nach Kinderwunschbehandlung gegenüber der Normalbevölkerung wird von Lin et al. (2004) und Bergh et al. (1999) der größeren Zahl an Mehrlingen zugeschrieben, wohingegen Jackson et al. (2004) bereits für Einlinge nach IVF erhöhte Frühgeburtlichkeit feststellten. Govaerts et al. (1998) fanden im Vergleich von IVF und ICSI signifikant weniger Frühgeburtlichkeit bei Zwillingen, nicht jedoch bei Einlingen nach ICSI. In einer vergleichenden Untersuchung von Zwillingen, die mit Hilfe der IVF zur Welt kamen, gegenüber Zwillingen aus der Normalbevölkerung, fanden Putterman et al. (2003) keinen

signifikanten Unterschied bezüglich des Gestationsalters bei Geburt, Komplikationen nach Geburt und dem Geburtsmodus.

Tabelle 102: Gestationsalter der Kinder im Durchschnitt (in Wochen)

	IVF		ICSI		IVF + ICSI		
	Einling	-	-	-	38,7 ²	40,2 ¹	39 ⁸
Zwilling	35,5 ³	36,5 ⁴	35,5 ⁴	36,0 ²	35,6 ¹	36 ⁸	36 ⁹
Drilling	31,8 ³	-	-	31,4 ²	33,0 ¹	33 ⁸	32 ⁹
Literatur	¹ vorliegende Studie						
	² Tarlatzis, 1996: Daten der ESHRE 1991-1995						
	³ Seoud et al., 1992						
	⁴ Govaerts et al., 1998						
	⁸ DIR 2001						
	⁹ DIR 2002						

Tabelle 103: Anteil an Frühgeborenen und davon Anteil an Sehr-Früh-Geborenen (Prozentangaben)

Frühgeboren	IVF				ICSI			IVF + ICSI
	Einling	9,0 ⁵	-	5,5 ⁷	10,0 ¹⁰	8,4 ⁵	14,9 ⁷	
Zwilling	47,6 ⁵	-	46,3 ⁷	46,4 ¹⁰	54,6 ⁵	42,1 ⁷	44,4 ¹⁰	50 ¹
Drilling	84,8 ⁵	-	-	95,8 ¹⁰	94,7 ⁵	-	95,5 ¹⁰	100 ¹
Gesamt	29,3 ⁵	30,3 ⁶	-	27,7 ¹⁰	31,8 ⁵	-	24,7 ¹⁰	24 ¹
Sehr-Früh-Geboren								
Einling	-	-	-	2,5 ¹⁰	-	-	2,2 ¹⁰	0 ¹
Zwilling	-	-	-	9,9 ¹⁰	-	-	8,5 ¹⁰	30 ¹
Drilling	-	-	-	29,7 ¹⁰	-	-	35,2 ¹⁰	0 ¹
Gesamt	-	3,5 ⁶	-	6,5 ¹⁰	-	-	5,6 ¹⁰	6 ¹
Literatur	¹ vorliegende Studie, Sehr-Frühgeborene < 32 Schwangerschaftswochen							
	⁵ Bonduelle et al., 2002							
	⁶ Bergh et al., 1999, Sehr-Frühgeborene < 32 Schwangerschaftswochen							
	⁷ Lin et al., 2004							
	¹⁰ FIVNAT 1997-1999, Sehr-Frühgeborene < 33 Schwangerschaftswochen							

5.8.2 Entbindungsmodus

In der vorliegenden Studie wurden 50 % (25) der Geburten per Sectio caesarea durchgeführt. Darunter waren acht der zehn Geminigeburten und die Drillingsgeburt. Die erhöhte Rate an Kaiserschnitten wird hier durch die erhöhte Anzahl an Mehrlingen verursacht, denn 36 % der Schnittentbindungen wurden bei Mehrlingen durchgeführt. Bielak et al. (2003) berichtet von 47,2 % Sectiones nach IVF-Behandlung gegenüber 17,8 % in der Normalbevölkerung. Wie bereits weiter oben erwähnt, finden Putterman et al. (2003) in einer vergleichenden Untersuchung von Zwillingen, die mit Hilfe der IVF zur Welt kamen, gegenüber Zwillingen aus der Normalbevölkerung, keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Geburtsmodus. Dies spricht wiederum dafür, dass die erhöhte Rate an Kaiserschnitten nach Kinderwunschbehandlung durch die höhere Anzahl an Mehrlingen verursacht wird. Daniel et al. (2000) berichten jedoch von einer erhöhten Rate an Sectiones bei Zwillingen nach Kinderwunschbehandlung in einer vergleichenden Studie zwischen Zwillingen nach assistierter Reproduktion und Zwillingen aus der Normalbevölkerung. Govaerts et al., (1998) nennen im Vergleich der Methoden der assistierten Reproduktion Raten von 21 % Sectiones bei IVF-Behandlungen gegenüber 17 % bei ICSI-Behandlungen.

5.8.3 Geschlecht der Kinder

In der vorliegenden Studie wurden nach IVF- und ICSI-Behandlungen 35 Jungen und 26 Mädchen geboren, einmal ist das Geschlecht des geborenen Kindes unbekannt. Dies entspricht einem Prozentsatz von 56,45 % Jungen gegenüber 41,94 % Mädchen und einem Quotient von männlich zu weiblich von 1,35. Bonduelle et al. (2002) fanden einen Quotient von 1,01 bei 2660 ICSI-Kindern und einen Quotienten von 1,11 bei 2670 IVF-Kindern. Der etwas höhere Quotient in der vorliegenden Studie ist wohl der kleinen Zahl an Kindern zuzurechnen.

5.8.4 Geburtsgewicht der Kinder

Die Kinder in der vorliegenden Studie kamen mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 3123 Gramm für Einlinge, 2309 Gramm für Zwillinge und 1573 Gramm für Drillinge zur Welt. Diese Werte sind im Vergleich mit in der Literatur genannten Geburtsgewichten jeweils am niedrigsten (Tab. 104). Da nur einmal Drillinge in der vorliegenden Studie geboren wurden, muss man diesen Wert für einen Vergleich ausklammern. Betrachtet man die Rate an Kindern mit geringem Geburtsgewicht unter 2500 Gramm, ist diese mit 25,8 % deutlich über den in der Normalbevölkerung gemessenen 4,6 % (Bergh et al., 1999). In der Literatur finden sich Prozentsätze von Kindern mit geringem Geburtsgewicht von 26,5 % bis 30,1 % und für Kinder mit sehr geringem Geburtsgewicht von unter 1500 Gramm Werte von 3,7 % bis 5,6 %. Der Wert in der vorliegenden Studie für Kinder mit geringem Geburtsgewicht ist mit 25,8 % der niedrigste, der Wert für Kinder mit sehr geringem Geburtsgewicht liegt mit 4,8 % im Vergleich mit den in der Literatur genannten Werten in der Mitte (Tab. 105). Der höhere Prozentsatz an Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht nach Kinderwunschbehandlung gegenüber der Normalbevölkerung wird wiederum von Lin et al. (2004) und Bergh et al. (1999) der größeren Zahl an Mehrlingen zugeschrieben, wohingegen Jackson et al. (2004) wiederum bereits für Einlinge nach IVF erhöhte Raten an Kindern mit sehr geringem Geburtsgewicht feststellten. Govaerts et al. (1998) fanden in einem weiteren Vergleich von IVF und ICSI signifikant mehr Kinder mit höherem Geburtsgewicht bei Zwillingen, nicht jedoch bei Einlingen, nach ICSI. In einer vergleichenden Studie zwischen Zwillingen nach assistierter Reproduktion und Zwillingen aus der Normalbevölkerung, wurden von Daniel et al. (2000) bei den Zwillingen nach Kinderwunschbehandlung niedrigere Geburtsgewichte gefunden.

Tabelle 104: Gewicht der Kinder im Durchschnitt (in Gramm)

	IVF			ICSI			IVF + ICSI	
Einling	3176,4 ⁵	3143 ¹⁰	-	3224,3 ⁵	3177 ¹⁰	3201 ²	3122,8 ¹	3320 ¹¹
Zwilling	2382,5 ⁵	2375 ¹⁰	2473 ³	2394,5 ⁵	2397 ¹⁰	2423 ²	2308,8 ¹	2400 ¹¹
Drilling	1768,5 ⁵	1752 ¹⁰	1666 ³	1761,8 ⁵	1765 ¹⁰	1732 ²	1573,3 ¹	1600 ¹¹
Literatur	¹ vorliegende Studie							
	² Tarlatzis, 1996: Daten der ESHRE 1991-1995							
	³ Seoud et al., 1992							
	⁴ Govaerts et al., 1998							
	⁵ Bonduelle et al., 2002							
	¹⁰ FIVNAT 1997-1999							
	¹¹ DIR 1999							

Tabelle 105: Anteil an Kindern mit geringem Geburtsgewicht und mit sehr geringem Geburtsgewicht (Prozentangaben)

geringes Geburtsgewicht	IVF		ICSI		IVF + ICSI
Einling	10,3 ¹⁰	7,8 ⁵	8,8 ¹⁰	7,1 ⁵	12,8 ¹
Zwilling	52,9 ¹⁰	45,1 ⁵	54,2 ¹⁰	48,1 ⁵	45,0 ¹
Drilling	93,9 ¹⁰	65,0 ⁵	96,4 ¹⁰	54,0 ⁵	66,7 ¹
Gesamt	30,1 ¹⁰	26,5 ⁵	28,7 ¹⁰	26,7 ⁵	25,8 ¹
sehr geringes Geburtsgewicht					
Einling	1,5 ¹⁰	1,8 ⁵	1,1 ¹⁰	1,5 ⁵	0 ¹
Zwilling	7,8 ¹⁰	7,6 ⁵	6,1 ¹⁰	5,2 ⁵	10,0 ¹
Drilling	30,9 ¹⁰	27,6 ⁵	26,5 ¹⁰	34,5 ⁵	33,3 ¹
Gesamt	5,3 ¹⁰	5,6 ⁵	3,7 ¹⁰	4,4 ⁵	4,8 ¹
Literatur	¹ vorliegende Studie				
	¹⁰ FIVNAT 1997-1999				
	⁵ Bonduelle et al., 2002				

5.8.5 Größe der Kinder

Tabelle 106 zeigt die durchschnittliche Größe der in der vorliegenden Studie geborenen Kinder im Vergleich mit einer Studie von Bonduelle et al. (2002). Hierbei sind die Einlinge marginal größer, die Zwillinge praktisch gleich groß.

Tabelle 106: Größe der Kinder im Durchschnitt (in cm)

	IVF	ICSI	IVF + ICSI
Einling	49,3 ⁵	49,6 ⁵	50,34 ¹
Zwilling	46,0 ⁵	46,2 ⁵	45,92 ¹
Drillinge	42,9 ⁵	41,7 ⁵	-
Literatur	¹ vorliegende Studie		
	⁵ Bonduelle et al., 2002		

5.8.6 Missbildungen

In der vorliegenden Studie wurde bei keinem der geborenen Kinder eine Missbildung bekannt. Bergh et al. (1999) nennen einen Wert von 5,4 % Missbildungen bei Kindern, die durch IVF-Behandlungen entstanden, von 1982 bis 1995 in Schweden gegenüber einem Wert von 1,39 % in der Normalbevölkerung Schwedens. Eine Zunahme der Krebsrate bei Kindern konnte in Schweden nicht festgestellt werden. Lin et al. (2004) fanden eine Rate von 2,2 % Missbildungen bei ICSI-Kindern und 1,6 % bei IVF-Kindern im Jahr 1999 bis 2001 in China. Bonduelle et al. (2002) untersuchten IVF-Kinder von 1983 bis 1999 und ICSI-Kinder von 1991 bis 1999 auf Missbildungen und fanden eine Rate von 3,4 % für ICSI-Kinder und 3,8 % für IVF-Kinder. In der Auswertung der Kinderwunschbehandlungen des FIVNAT in Frankreich der Jahre 1997 bis 1999 findet sich eine Missbildungsrate von 2,8 % für ICSI-Kinder und 2,4 % für IVF-Kinder. Das Deutsche IVF-Register zeigt einen Prozentsatz von 1,21 % Missbildungen bei IVF-Kindern und 2,05 % bei ICSI-Kindern im Jahre 1999 auf. Die Diskussion um die Gesundheit der nach Kinderwunschbehandlung geborenen Kinder ist noch nicht beendet (siehe auch Kap. 1.6). Auf der einen Seite finden diverse Studien immer wieder unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Missbildungsraten, auf der

anderen Seite existieren Kinder, die mit Hilfe der ICSI-Behandlung auf die Welt gekommen sind, erst seit gut 10 Jahren, so dass neben der Rate an Missbildungen die Entwicklung der physischen und intellektuellen Fähigkeiten der Kinder noch nicht in vollem Umfang analysiert werden konnte. Die Komplikationen, die sich aus der erhöhten Rate an Frühgeburten durch die größere Zahl an Mehrlingen ergeben, ist ein weiterer wichtiger Faktor, der die Gesundheit der Kinder beeinflusst. Diesen Aspekt sollte man auch trotz großer Erfolge in der Frühgeborenen-Medizin nicht vergessen.

5.9 Ergebnisse des Erhebungsbogens zur Feststellung der Verträglichkeit der eingesetzten GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex®

Die Problematik der unerwünschten Wirkungen der GnRH-Analoga entsteht, wie bereits in Kap.1.7.2 erwähnt, hauptsächlich durch den hervorgerufenen hypoöstrogenen Zustand. 90 % der Patienten, die GnRH-Analoga verwenden, berichten von Hitzewallungen, Müdigkeit, verringerter Brustgröße, Kopfschmerzen, trockener Vagina, Übelkeit, Dyspareunie, Gewichtszunahme, Obstipation, Arthralgien, Myalgien, Depressionen und abnehmender Libido (Garner, 1994; Henzl et al., 1988).

Der in der vorliegenden Studie ausgeteilte Erhebungsbogen wurde hinsichtlich der Häufigkeit der Nennungen der unerwünschten Wirkungen, und deren durch die Patientin empfundenen Stärke und Belastung hierdurch ausgewertet. Die Patientin konnte angeben, wie angenehm sie die Art der Anwendung der beiden GnRH-Analoga empfunden hat. Die möglichen unerwünschten Wirkungen waren der Roten Liste® entnommen worden. 65,1 % der Synarela®-Anwenderinnen empfanden die Art der Anwendung angenehm, 30,2 % fanden sie weniger angenehm und nur 4,7 % empfanden sie sehr unangenehm. Bei Zoladex®-Anwenderinnen empfanden 42,4 % die Art der Anwendung angenehm, 54,2 % weniger angenehm und 3,4 % sehr unangenehm. Hier fällt auf, dass die einmalige Depot-Gabe von Zoladex® als Injektion doch von den meisten Anwenderinnen als weniger angenehm empfunden wird, hingegen die meisten Anwenderinnen des Nasalsprays (Synarela®) die Art der Anwendung angenehm empfanden. Die überwiegende Mehrheit von 94,9 % gibt auch an, keine Schwierigkeiten damit zu haben, sich die tägliche Anwendung merken zu müssen.

Schwierigkeiten bei der Anwendung des Nasalsprays werden von den meisten Anwenderinnen verneint (71,1 %). In einer Studie von Frydman und Salat-Baroux (1993) geben über 73 % der Patientinnen an, mit der Anwendung von Nafarelin „glücklich“ bzw. „sehr glücklich“ zu sein. In der Studie von Lopes et al. (1993) sind 91 % der Patientinnen, die Nafarelin benutzen, zufrieden gegenüber 36 % zufriedenen Patientinnen bei der Anwendung von Triptorelin.

Tabelle 83 zeigt hier nochmals die Liste der fünf wichtigsten unerwünschten Wirkungen, nach Häufigkeit, Stärke und Belastung gewichtet, für Synarela® und Zoladex®, wie sie subjektiv von den Patientinnen empfunden wurden. Bei beiden Medikamenten wurden Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Unterbauchschmerzen und Müdigkeit genannt, wobei Kopfschmerzen jeweils den ersten Platz belegen. Interessant ist die Beobachtung, dass auch 4 Anwenderinnen von Zoladex® die Reizung der Nasenschleimhaut als unerwünschte Wirkung angeben. Das gleiche Phänomen findet sich in der Studie von El-Nemr et al. (2002), in der 5,7 % der Leuprorelin-Depot-Anwenderinnen von einer allergischen nasalen Reaktion berichten. Dies macht die Subjektivität der Empfindungen der Patientin bezüglich der unerwünschten Wirkungen deutlich bzw. es zeigt den Einfluss der Psyche auf diese an.

Tabelle 83: Die fünf wichtigsten unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeit, Stärke und Belastung für Synarela® und Zoladex®

	Synarela®	Zoladex®
Platz 1	Kopfschmerzen Hitzewallungen	Kopfschmerzen
Platz 2	Müdigkeit	Stimmungsschwankungen
Platz 3	Reizung der Nasenschleimhaut	Unterbauchschmerzen
Platz 4	Ausfluss	Hitzewallungen
Platz 5	Unterbauchschmerzen	Müdigkeit

Unerwünschte Wirkungen der GnRH-Analoga Goserelin (Zoladex®) und Buserelin (Suprefact®) wurde von Tapanainen et al. (1993) untersucht. Die Patienten erhielten wöchentlich während der gesamten Behandlung einen Fragebogen auf dem sie folgende unerwünschte Wirkungen ankreuzen konnten: Müdigkeit, Depression, Irritationen,

Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwellungen und Bauchschmerzen. Im Vergleich der beiden GnRH-Analoga litten mehr Patientinnen, die Buserelin bekamen, an Müdigkeit, Depression, Kopfschmerzen und Bauchschmerzen.

Goldman et al. (1994) registrierten in einer Studie zum Vergleich von Synarela® (Nafarelin) und Suprefact® (Buserelin) sechs unerwünschte Wirkungen bei den Patientinnen (Tab. 107). Die meistgenannte unerwünschte Wirkung bei Verwendung von Nafarelin war Kopfschmerzen, gefolgt von Hitzewallungen und trockener Vagina. Im Vergleich der beiden GnRH-Analoga konnten Goldman et al. (1994) keine signifikanten Unterschiede bei den unerwünschten Wirkungen finden.

Tabelle 107: unerwünschte Wirkungen von Nafarelin und Buserelin (aus Goldman et al., 1994; Darstellung in Anzahl bzw. Prozent der Patientinnen mit jeweiliger Wirkung)

unerwünschte Wirkung	Nafarelin	Buserelin
Kopfschmerzen	10 (18,9 %)	7 (21,9 %)
Hitzewallungen	9 (17 %)	6 (18,8 %)
trockene Vagina	6 (11,3 %)	5 (15,6 %)
Schmierblutung	4 (7,6%)	7 (21,9 %)
ovarielle Zysten	3 (5,7%)	5 (15,6 %)
abnehmende Libido	1 (1,87 %)	2 (6,3 %)

Lockwood et al. (1995) finden in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied bei den unerwünschten Wirkungen von Nafarelin im Vergleich mit Buserelin. Patientinnen, die Nafarelin benutzten, hatten signifikant weniger Hitzewallungen und schwere Kopfschmerzen, als die Patientinnen, die Buserelin benutzten. Die Patientinnen waren nach Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Müdigkeit, Stimmungsschwankungen und Reizungen der Nase befragt worden.

Wong et al. (2001) verglichen neun Studien, in denen Nafarelin mit anderen GnRH-Analoga verglichen wurde. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die in den neun Studien für Nafarelin genannt wurden, waren Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Schmierbluten, trockene Vagina und reduzierte Libido.

El-Nemr et al. (2002) berichten von einem signifikant häufigeren Auftreten von allergischen nasalen Reaktionen als unerwünschte Wirkung bei der Anwendung von Nafarelin in einem Vergleich der GnRH-Analoga Nafarelin mit Buserelin und Leuprorelin (Tab. 108).

Tabelle 108: unerwünschte Wirkungen von Nafarelin, Buserelin und Leuprorelin (aus El-Nemr et al., 2002; Darstellung in Prozent der Patientinnen mit jeweiliger Wirkung)

unerwünschte Wirkung	Nafarelin	Buserelin	Leuprorelin
Hitzewallungen	64,2	41,2	50,9
Kopfschmerzen	60,4	37,3	45,3
Lustlosigkeit	49,1	35,3	35,9
Irritationen	37,7	31,4	37,7
allergische nasale Reaktionen	28,3	3,9	5,7
trockene Vagina	24,5	21,6	24,5

Unerwünschte Wirkungen des GnRH-Analogons Decapeptyl® werden in Filicori et al. (1998) aufgeführt (Tab. 109). Hier wurde ein Vergleich der unerwünschten Wirkungen zwischen der Anwendung von Decapeptyl® als Depot und als tägliche Injektion durchgeführt. Patientinnen aus der Gruppe, die Decapeptyl® in Depot-Form verwendeten, berichten von einem signifikant häufigeren Auftreten von Kopfschmerzen, Schwitzen, Depressionen, lokaler Rötung und Jucken der Einstichstelle.

Tabelle 109: unerwünschte Wirkungen bei der Anwendung des GnRH-Analogons Decapeptyl® (aus Filicori et al., 1998, in der Reihenfolge der Häufigkeit des Auftretens)

1 Hitzewallungen	8 Übelkeit
2 Schwitzen	9 Bauchschmerzen
3 Schlafstörungen	10 Müdigkeit
4 trockene Vagina	11 Jucken an der Einstichstelle
5 Depression	12 Rötung an der Einstichstelle
6 Dyspareunie	13 vaginale Blutung
7 Kopfschmerzen	14 Dysmenorrhoe

Goldman et al. (1994) fanden, wie in der vorliegenden Studie, am häufigsten Kopfschmerzen gefolgt von Hitzewallungen als Folge der Nafarelin-Anwendung bei den Patientinnen. Auch Wong et al. (2001) fand unter den häufigsten unerwünschten Wirkungen, die nach Anwendung von Nafarelin genannt wurden Kopfschmerzen und Hitzewallungen. Im direkten Vergleich von Nafarelin mit Goserelin in der vorliegenden Studie, stehen bei beiden GnRH-Analoga Kopfschmerzen an der Spitze der Liste mit unerwünschten Wirkungen. So sind einerseits die unerwünschten Wirkungen durch den hypoöstrogenen Zustand bedingt. Auf der anderen Seite sind einige der genannten unerwünschten Wirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Depression, Lustlosigkeit und Stimmungsschwankungen sicherlich auch auf den Einfluss der Psyche der Patientinnen zurückzuführen, die durch die Sterilitätstherapie und den unerfüllten Kinderwunsch einem gewissen Maß an Stress ausgesetzt sind.

5.10 Schlussfolgerung

Die Entwicklung der GnRH-Analoga hat eine kontrollierte ovarielle Hyperstimulation in der Sterilitätstherapie möglich gemacht, so dass das Heranreifen einer größeren Zahl reifer Follikel pro Zyklus ermöglicht wird. In Kombination mit dem in der vorliegenden Studie angewendeten „long protocol“ können höhere Implantations- und Schwangerschaftsraten erreicht werden (Tan et al., 1992a). Ein Ziel dieser Studie war es nun, einen Vergleich zwischen drei verschiedenen GnRH-Analoga bezüglich ihres Einflusses auf verschiedene Parameter der IVF- und ICSI-Behandlungen zu untersuchen. Für die Parameter Stimulationsdauer, Gonadotropinmenge, Anzahl gewonnene Oozyten, Fertilisationsrate und Baby-take-home-Rate konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anwendung der verschiedenen GnRH-Analoga gefunden werden.

Um die Frage, welches GnRH-Analogon nun in der Verwendung der artefiziellen Stimulationszyklen vorzuziehen ist, zu entscheiden, muss man auch noch einen Blick auf die unterschiedlichen Anwendungsformen der drei hier verwendeten GnRH-Analoga werfen. Nafarelin wird in Form eines Nasensprays appliziert. Der Vorteil liegt hier in der einfachen und angenehmen Anwendung für die Patientin. Nafarelin als kurzwirksames GnRH-Analogon erreicht innerhalb von 18 Minuten hohe Plasmawerte (Tanos et al., 1995) und hat eine Halbwertszeit von 245 Minuten (Kobayashi et al., 1992). Dies hat auch den Vorteil, dass nach Absetzen von Nafarelin innerhalb einer Woche wieder eine normale Hypophysen-Hypothalamus-Antwort zu Stande kommt und so der Effekt auf die Lutealphase minimal ist im Vergleich zu den Depot-Formen, bei denen die „down-regulation“ über 2 Monate hinweg anhält (Porcu et al., 1995). Im Vergleich mit Buserelin, das ebenfalls nasal angewendet wird, hat Nafarelin den Vorteil nur zweimal täglich appliziert werden zu müssen, was darin begründet liegt, dass Nafarelin eine 200mal höhere Aktivität als das native GnRH aufweist, im Vergleich mit Buserelin, das nur 15mal so aktiv ist (Milan et al., 1988). So muss Buserelin bis zu siebenmal täglich angewandt werden, was für die Patientin doch eine größere Belastung darstellt und das Risiko der Falschdosierung birgt. Der Nachteil der Anwendung des Nasalsprays ist die Möglichkeit der Entstehung von nasalen Irritationen bzw. allergischen nasalen Reaktionen.

Die Anwendung von Goserelin als einmalige Depotgabe hat den Vorteil, dass die Patientin sich keine Medikamenteneinnahme merken muss. Die Gefahr, eine Einnahme zu vergessen und damit den Erfolg der Therapie zu gefährden, entfällt hier. Der Nachteil liegt darin, dass keine Mengenregulation möglich ist und die Wirkung des Präparates, wie bereits erwähnt, über Monate hinweg anhält. Hier muss auch auf eine adäquate Lutealphasenunterstützung geachtet werden. Eine Studie, die die Depotform in der Anwendung des „long protocol“ mit der täglichen Anwendung verglich, berichtet von größeren Gonadotropinmengen und einer längeren Stimulationsdauer, die bei Verwendung des Depots zum Tragen kommen (Albuquerque et al., 2002). Ein weiterer Nachteil der Depot-Form wird von Seifert et al., (1998) berichtet, die nach wiederholter Anwendung von Depotpräparaten einen kumulativen „Down-Effekt“ feststellen konnten, der zu einer Verschlechterung der Schwangerschafts- und Geburtenrate führte. Bei der Anwendung von Triptorelin als tägliche Gabe ist eine Mengenregulierung möglich, jedoch ist die tägliche Injektion für die Patientin nicht sehr angenehm. Auch hier besteht die Möglichkeit, dass die Patientin die Anwendung vergisst.

Zieht man diese Erwägungen und die Ergebnisse dieser Studie in Betracht, kommt man beim Vergleich der verwendeten GnRH-Analoga Nafarelin, Triptorelin und Goserelin zunächst zu der Ansicht, die Anwendung von Triptorelin (Decapeptyl®) nicht zu empfehlen. Bei Anwendung von Triptorelin ergaben sich in der vorliegenden Studie zwar sehr hohe Befruchtungsraten (97,6 %), die jedoch nicht zu einer äquivalent hohen Baby-take-home-Rate führten. Im Gegenteil, es kam zu hohen Abortraten (50%), einer niedrigen Schwangerschafts- (12,3 %) und einer sehr niedrigen Baby-take-home-Rate (4,9 %) bei einer hohen Inzidenz von ovariellen Hyperstimulationen (32,1 %). Vergleicht man nun die Anwendung von Nafarelin und Goserelin, findet man bei den Zyklen, die mit Goserelin durchgeführt wurden zwar eine längere Stimulationsdauer und einen höheren Verbrauch an Gonadotropinen, aber es ergibt sich eine geringere Abbruch- und Abortrate, sowie eine höhere Fertilisations-, Schwangerschafts- und Baby-take-home-Rate gegenüber der Anwendung von Nafarelin. Beachtet man den kumulativen „Down-Effekt“ der Depot-Formen bei mehreren durchgeführten Zyklen, kann man für einen ersten Zyklus sicherlich Goserelin (Zoladex®) empfehlen. Bei einer länger dauernder Anwendung und Patientinnen, die stärker zu unerwünschten Wirkungen neigen ist Nafarelin (Synarela®) sicher eine Alternative, da hier die

eingesetzte Menge besser reguliert werden kann. Bei Patientinnen, die in der Sterilitätstherapie zu einer „poor response“ neigen, sollte auf Grund der in der vorliegenden Studie festgestellten höheren Rate an Abbrüchen wegen dieser Ursache bei Anwendung von Nafarelin, eher Goserelin empfohlen werden. Ebenfalls sollte Patientinnen, die zur Entwicklung eines OHSS neigen (z.B. PCO-Patientinnen), wegen der in der vorliegenden Studie festgestellten höheren Rate an Abbrüchen wegen drohendem OHSS bei Anwendung von Nafarelin, eher zu Goserelin geraten werden. Ansonsten bleibt die Bevorzugung einer Art der Anwendung als Nasalspray oder Depot-Injektion noch der Befindlichkeit der Patientin überlassen.

Zu erwähnen sind hier noch die GnRH-Antagonisten (siehe auch Kap. 1.7.3), die bereits in der Sterilitätstherapie eingesetzt werden. Im Vergleich zu den GnRH-Agonisten, bietet die Anwendung der GnRH-Antagonisten die sofortige Unterbrechung der hypothalamischen-gonadalen Achse, ohne einen „flare-up-Effekt“ auszulösen (Rivier et al., 1996; Kiesel et al., 2002). Die Gonadotropin-Suppression kann somit schnell und reversibel geblockt werden (Klingmüller et al., 1993). Der vorzeitige LH-Anstieg kann bereits durch eine Einmalinjektion verhindert werden bzw. auch dann noch gestoppt werden, wenn er bereits begonnen hat (Leinmüller, 1996; Olivennes et al., 2000). Die Effektivität der Unterdrückung des LH-Anstiegs, sowie die Reduktion der Zahl an ovariellen Überstimulationssyndromen, die Reduktion der Stimulationsdauer und die reduzierte Gonadotropinmenge bei Verwendung von GnRH-Antagonisten in artefiziellen Zyklen, wurde bereits von vielen Autoren publiziert (Felberbaum und Diedrich, 1999; Shapiro und Mitchell-Leef, 2003; Shalev und Leung, 2003; Tarlatzis und Bili, 2004). Im direkten Vergleich des GnRH-Antagonisten Cetorelix gegen Triptorelin in IVF-Zyklen, konnte der vorzeitige LH-Anstieg in der Cetorelix-Gruppe verhindert werden und es war eine geringere Stimulationsdauer und eine geringere Zahl an hMG-Ampullen nötig. Ebenfalls konnte die Rate an ovariellen Hyperstimulationssyndromen in der Cetorelix-Gruppe gesenkt werden (Olivenne et al., 2000; Olivennes et al., 2000). Im direkten Vergleich von Cetorelix und Goserelin konnte ebenfalls eine reduzierte Stimulationsdauer und eine verringerte Menge an Gonadotropinen in der Cetorelix-Gruppe gefunden werden (Vlaisavljevic, et al., 2003). So könnten in Zukunft die GnRH-Agonisten in der assistierten Reproduktion eventuell

von den GnRH-Antagonisten abgelöst werden. Ein Einsatz für die GnRH-Analoga wäre dann die Auslösung der Ovulation in Zyklen, in denen GnRH-Antagonisten verwendet wurden. Der Vorteil der Ovulationsauslösung mit einer einmaligen GnRH-Analoga-Gabe liegt darin, dass das Auftreten des ovariellen Überstimulationssyndroms gegenüber der Ovulationsauslösung mit hCG reduziert werden kann (Itskovitz-Eldor et al., 2000; Tay, 2002; Aboulghar und Mansour, 2003).

In der vorliegenden Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsformen der In-vitro-Fertilisation und der intrazytoplasmatischen Spermatozoeninjektion bezüglich der Parameter Abbruchrate der Stimulationszyklen, Anzahl der transferierten Embryonen, Gesamt-Fertilisationsrate, Schwangerschaftsrate, Abortrate und Baby-take-home-Rate gefunden werden. Im Vergleich der Spermaqualität und den Befruchtungsraten zwischen den Behandlungen IVF und ICSI konnte man jedoch erkennen, dass die Behandlungsform ICSI zur deutlichen Verbesserung der Befruchtungsrate besonders bei den Diagnosen OAT I, OAT II und OAT III führt. So kann die ICSI-Therapie besonders infertilen Paaren mit OAT-Syndrom des Mannes als effiziente Sterilitätstherapie empfohlen werden.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie kein statistisch signifikanter Einfluss der Parameter vorausgegangene Schwangerschaften, vorausgegangene Kinderwunschbehandlungen, Hauptdiagnose, Indikation der Frau und Spermaqualität auf die Schwangerschaftsrate festgestellt. Im Vergleich des Alters der Patientin und der Schwangerschaftsrate konnte jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Die höchste Schwangerschaftsrate mit 30,08 % trat in der Gruppe der 32- bis 34-jährigen Frauen auf. Ab einem Alter der Patientin von über 35 Jahren zeigte sich eine abnehmende Tendenz der Schwangerschaftsraten von unter 16% gegenüber mehr als 23 % bei den 26- bis 34-jährigen Frauen. Für das Alter des Mannes konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Schwangerschaftsrate gefunden werden. Ab einem Alter des Mannes von 53 Jahren und älter konnte in der vorliegenden Studie keine Schwangerschaft mehr erzielt werden. Diese Studie bestätigt den in der Literatur als starken Einflussfaktor genannten Parameter des Alters der Patientin als wichtigen Faktor, der das Ergebnis der Sterilitätstherapie beeinflusst. Dies mag vor allem an der

mit zunehmendem Alter nachlassenden ovariellen Funktion der Frau liegen. Somit sollte infertilen Paaren frühzeitig zu einer Sterilitätstherapie geraten werden, um neben den bereits bestehenden Indikationen nicht den Faktor Alter hinzuzufügen.

Die Anzahl der transferierten Embryonen hat in der vorliegenden Studie einen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaftsrate. Der Transfer von einem Embryo ergab eine Schwangerschaftsrate von 6,1 % gegenüber dem Transfer von zwei Embryonen mit 17,7 % und drei Embryonen mit 20,3 % Schwangerschaften. Der Unterschied zwischen dem Transfer von zwei bzw. drei transferierten Embryonen in dieser und anderen Studien ist allerdings gering. Dies führt zu der Empfehlung maximal zwei Embryonen zu transferieren, um das Mehrlingsrisiko zu senken und trotzdem eine akzeptable Schwangerschaftsrate zu erreichen.

Die hohen Befruchtungsraten in der assistierten Reproduktion lassen zunächst auch auf hohe Schwangerschaftsraten hoffen. Diese liegen leider pro Zyklus bei ca. 15 % (Feige et al., 2001). Hier muss man, denke ich, zunächst zum Vergleich die natürliche Konzeptionsrate von 20 % bis 25 % pro Ovulation (Steck, 2001) heranziehen. Die kumulative Konzeptionsrate eines normal fertilen Paares beträgt nach einem Jahr etwa 85 % (Steck, 2001). Im Vergleich beträgt die kumulative Schwangerschaftsrate bei der IVF bzw. ICSI nach zwei Zyklen 38,2 % bzw. 33,2 % und nach drei Zyklen 54,2 % bzw. 48,2 % (Engmann et al., 1999). Feige et al. (2001) nennen eine kumulative Schwangerschaftsrate von 40 % bis 65 % nach vier erfolgten Transfers bei IVF-Behandlungen. Wenn man sich diese Zahlen im Vergleich mit der natürlichen Konzeptionsrate anschaut, lässt sich infertilen Paaren mit der Sterilitätstherapie durchaus eine Perspektive geben.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der IVF- und ICSI-Behandlungen der IVF-Sprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Tübingen der Jahre 1997 und 1998 bezüglich der mit verschiedenen GnRH-Analoga durchgeführten Stimulationsprotokolle der im so genannten „long protocol“ durchgeführten Behandlungszyklen analysiert. Die Daten für die Analyse der mit dem GnRH-Analogen Decapeptyl® durchgeführten Stimulationszyklen wurden retrospektiv aus dem Jahr 1997 erfasst, die Daten für die Analyse der mit den GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex® durchgeführten Stimulationszyklen wurden prospektiv aus dem Jahr 1998 erfasst. Die Patientinnen wurden bezüglich des GnRH-Analogons randomisiert. Hierbei wurden 354 Paare mit insgesamt 575 Stimulationszyklen in die Studie aufgenommen. Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der GnRH-Analoga auf die Parameter Stimulationsdauer, Anzahl Eizellen und Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms der IVF- und ICSI-Stimulationszyklen zu untersuchen, sowie den Einfluss der GnRH-Analoga auf die Parameter Abbruchrate, Fertilisationsrate, Schwangerschaftsrate, Geburtenhäufigkeit und Abortrate der Stimulationszyklen getrennt nach IVF- bzw. ICSI-Behandlung zu analysieren. Die Relevanz der Parameter Alter der Patientinnen und deren Partner, Hauptdiagnose der Sterilität, primäre bzw. sekundäre Sterilität, vorausgegangene Kinderwunschbehandlungen, Spermaqualität und Anzahl der transferierten Embryonen für die Schwangerschaftsrate wurde geprüft. Der statistische Vergleich der Mittelwerte wurde mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA), dem T-Test bzw. dem Mann-Whithney U-Test durchgeführt. Für weitere Vergleiche wurden Kreuztabellen erstellt und mit dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede in den Verteilungen geprüft. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ für alle Tests festgelegt. Der Schwangerschaftsverlauf, die Geburtenhäufigkeit und die Daten der geborenen Kinder wurden dargestellt. Die Ergebnisse des Erhebungsbogens für Patientinnen über unerwünschte Wirkungen der GnRH-Analoga Synarela® und Zoladex® zur Feststellung der individuellen Verträglichkeit wurden aufgezeigt.

Die signifikant kürzeste Stimulationsdauer mit 11,7 Tagen ($p=0$) und der signifikant geringste Gonadotropinverbrauch mit 2025 I.E. recFSH ($p=0,001$) wurde bei Verwendung des GnRH-Analogons Synarela® gefunden. Die signifikant meisten Oozyten konnten mit 11,6 Oozyten ($p=0,008$) bei Verwendung von Zoladex® gewonnen werden. Die Abbruch-, Abort- und Schwangerschaftsraten waren nicht signifikant unterschiedlich, wenngleich die höchste Abbruchrate mit 31,14 % bei Anwendung von Synarela®, die höchste Abortrate mit 50 % bei Anwendung von Decapeptyl® und die höchste Schwangerschaftsrate mit 20,8 % bei Anwendung von Zoladex® gefunden werden konnten. Die signifikant höchste Befruchtungsrate mit 97,6 % ($p=0,012$) konnte durch Decapeptyl® erreicht werden. Die signifikant höchste Baby-take-home-Rate wurde mit 15,8 % ($p=0,036$) bei Zoladex®-Anwendung ermittelt. Die signifikant meisten Fälle von ovariellm Überstimulationssyndrom traten nach Anwendung von Decapeptyl® auf mit 32,9 % ($p=0$). Die von den Patientinnen für Synarela® und Zoladex® genannten unerwünschten Wirkungen, nach Häufigkeit, Stärke und Belastung ausgewertet, waren Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Unterbauschmerzen und Müdigkeit, wobei Kopfschmerzen bei beiden Medikamenten jeweils den ersten Platz belegte. Im Vergleich der Behandlungsformen IVF und ICSI konnte in der vorliegenden Studie kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der beobachteten Parameter gefunden werden.

Des Weiteren wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Parameter vorausgegangene Schwangerschaften, vorausgegangene Kinderwunschbehandlungen, Hauptdiagnose, Indikation der Frau, Alter des Mannes und Spermaqualität auf die Schwangerschaftsrate festgestellt. Im Vergleich der Spermaqualität mit den Befruchtungsraten konnte für das OAT-Syndrom eine deutliche Verbesserung der Befruchtungsrate durch die ICSI-Behandlung erreicht werden. Im Vergleich des Alters der Patientin und der Schwangerschaftsrate konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p=0,01$). Die höchste Schwangerschaftsrate mit 30,08 % trat in der Gruppe der 32- bis 34-jährigen Frauen auf. Ab einem Alter der Patientin von über 35 Jahren nahmen die Schwangerschaftsraten ab.

Die Anzahl der transferierten Embryonen hatte in der vorliegenden Studie einen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaftsrate ($p=0,026$). Der Transfer von einem Embryo ergab eine Schwangerschaftsrate von 6,1 % gegenüber dem Transfer von zwei

Embryonen mit 17,7 % und drei Embryonen mit 20,3 % Schwangerschaften, so dass der Transfer von zwei Embryonen empfohlen werden kann, um das Mehrlingsrisiko gering zu halten. Die Daten der Kinder entsprechen den Daten anderer Kinder, die nach assistierter Reproduktion zur Welt kamen. Es wurden keine Missbildungen festgestellt.

Zieht man alle Ergebnisse dieser Studie in Betracht, kommt man beim Vergleich der verwendeten GnRH-Analoga Synarela®, Decapeptyl® und Zoladex® zu der Ansicht, die Anwendung von Decapeptyl® nicht zu empfehlen. Hierbei ergaben sich zwar sehr hohe Befruchtungsraten (97,6 %). Dem stehen jedoch hohe Abortraten (50%), eine niedrige Schwangerschafts- (12,3 %) und eine sehr niedrige Baby-take-home-Rate (4,9 %) bei einer hohen Inzidenz von ovariellen Hyperstimulationen (32,1 %) gegenüber.

7 Literaturverzeichnis

[keine Autoren aufgelistet] (1997)

Results after an in vitro fertilization pregnancy. French national register on in vitro fertilization

Contracept. Fertil. Sex, 25(7-8), 507-510

Aboulghar, M.A., Mansour, R.T. (2003)

Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures

Hum. Reprod. Update, 9(3), 275-289

Abramsson, L., Duchek, M. (1989)

A prognostic score for subfertile men based on anamnestic data and semen variables

Int. J. Androl., 12(1), 1-9

Akaza, H. (2004)

Adjuvant goserelin improves clinical disease-free survival and reduces disease-related mortality in patients with locally advanced or localized prostate cancer

BJU Int., 93(1), 42-46

Albuquerque, L.E., Saconato, H., Maciel, M.C., Baracat, E.C., Freitas, V. (2003)

Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: a cochrane Review

Hum. Reprod., 18(10), 2008-2017

Alpustun, S., Al-Hasani, S., Diedrich, K., Bauer, O., Werner, A., Krebs, D. (1993)

In vitro fertilization. Prognostic factors

Geburtshilfe Frauenheilkd., 53(5), 351-355

Alrayyes, S., Fakh, H., Khan, I. (1997)

Effect of age and cycle responsiveness in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection

Fertil. Steril., 68(1), 123-127

Andersen, A.N., Gianaroli, L., Nygren, K.G. (2004)

Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE.

Hum. Reprod., 19, 490-503

Antoine, J.M., Salat-Baroux, J., Alvarez, S., Cornet, D., Tibi, C.H., Mandelbaum, J. (1990)

Ovarian stimulation using human menopausal gonadotropins with or without LHRH analogues in a long protocol for in vitro fertilisation: a prospective randomised comparison

Human Reprod., 5, 565-569

Avrech, O.M., Goldman, G.A., Pinkas, H., Amit, S., Neri, A., Zukerman, Z., Ovadia, J., Fisch, B. (1996)

Intranasal Nafarelin versus Buserelin (short protocol) for controlled ovarian hyperstimulation before in vitro fertilization: a prospective clinical trial.
Gynecol. Endocrinol., 10, 165-170

Baum, M., O'Shaughnessy, J.A. (2002)

Management of premenopausal woman with early-stage breast cancer: is there a role for ovarian suppression?
Clin. Breast Cancer, 3(4), 260-267

Bavister, B.D. (2002)

Early history of in vitro fertilization
Reproduction, 124(2), 181-196

Beerendonk, C.C., van Dop, P.A., Braat, D.D., Merkus, J.M. (1998)

Ovarian hyperstimulation syndrome: facts and fallacies
Obstet. Gynecol. Surv., 53(7), 439-449

Benninghaus, H. (1998)

Deskriptive Statistik
8. Aufl., Teubner Studienskripten, Stuttgart, Leipzig

Berg, B., Wilson, J.F. (1995)

Patterns of psychological distress in infertile couples
J. Psychosom. Obstet. Gynaecol., 16, 65-78

Bergh, T., Ericson, A., Hillensjo, T., Nygren, K.G., Wennerholm, U.B. (1999)

Deliveries and children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-1995: a retrospective cohort study
Lancet, 354(9190), 1579-1585

Bernado, A.L., Petrali, J., Weiss, P., Sternberger A.L. (1978)

Adrenal luteinizing hormone releasing hormone receptors
J. Histochem. Cytochem., 26, 613-618

Berson, S.A., Yalow, R.S. (1962)

Immunoassay of plasma insulin
Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 14, 182-211

Bielak, A., Hincz, P., Brot, A., Wilcynski, J. (2003)

Pregnancy and childbirth course after IVF-ET patients admitted to KMMP ICZMP in Lodz between 1996-2002
Ginekol. Pol., 74(10), 1049-1054

- Bolck, F. (1961)
Die Pathologie der Uterusmyome
Arch. Gynäkol., 195, 166
- Bonduelle, M., Liebaers, I., Deketelaere, V., Derde, M.P., Camus, M., Devroey, P., Van Steirteghem, A. (2002)
Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999)
Hum. Reprod., 17(3), 671-694
- Bostofte, E. (1987)
Prognostic parameters in predicting pregnancy. A twenty-year follow-up study comprising semen analysis in 765 men of infertile couples evaluated by the Cox regression model.
Acta Obstet. Gynecol. Scand., 66(7), 617-624
- Bostofte, E., Bagger, P., Michael, A., Stakemann, G. (1990)
Fertility prognosis for infertile men: results of follow-up study of semen analysis in infertile men from two different populations evaluated by the Cox regression model
Fertil. Steril., 54(6), 1100-1106
- Bourrouillou, G., Bujan, L., Calvas, P., Colombies, P., Mansat, A., Pontonnier, F. (1992)
Role and contribution of karyotyping in male infertility
Prog. Urol., 2(2), 189-195
- Brett, S., Yong, P.Y., Thong, K.J. (2001)
Ovarian hyperstimulation after the sole use of a gonadotropin-releasing hormone agonist (Nafarelin) as a complication of in vitro fertilization treatment
J. Assist. Reprod. Genet., 18(6), 353-356
- Brezinova, J., Svobodova, M., Talas, M., Chrastinova, L., Dostal, J., Oborna, I., Machac, S., Kudela, M. (1999)
Effect of the number of transferred embryos on multiple pregnancy
Ceska Gynekol., 64(5), 304-308
- Buttram, V.C. (1983)
Müllerian duct anomalies and their management
Fertil. Steril., 40, 159
- Chi, L., Zhou, W., Prikhozhan, A., Flanagan, C., Davidson, J.S., Golembo, M., Illing, N., Miliar, R.P., Sealfon, S.C. (1993)
Cloning and characterization of the human GnRH receptor
Mol. Cell. Endocrinol., 91, R1-6

- Chrisp, P., Goa, K. (1990)
Nafarelin. A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions
Drugs, 39, 523-551
- Clauß, G., Finze, F.-R., Partzsch L. (1999)
Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner
3. Aufl., Harri Deutsch Verlag, Thun, Frankfurt am Main
- Clayton, R. N., Katikineni, M., Chan, V., Dufau, M. L., Catt, K. J. (1980)
Direct inhibition of testicular function by gonadotropin-releasing hormone: mediation by specific gonadotropin-releasing hormone receptors in interstitial cells
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 4459-4463
- Clayton, R.N., Catt, K.J. (1981)
Gonadotropin-releasing hormone receptors: characterization, physiological regulation and relationship to reproductive function
Endocrinol. Rev, 2, 186
- Clayton, R.N., Huhtaniemi, I.T. (1982)
Absence of gonadotropin-releasing hormone receptors in human gonadal tissue
Nature, 299, 56-59
- Clédon, P., Müller, B., Hamori, M., Tinneberg, H.-R. (1992)
Technical strategy for preparing IVF sperms: a computer-assisted comparative study and results of the use of subnormal semen for IVF
Prog. Reprod. Biol. Med., 15, 210-221
- Coulam, C.B. (1982)
Premature gonadal failure
Fertil. Steril., 38, 645
- Coy, D.H., Horvath, A., Nekola, M.V., Coy, E.J., Ercheigyi, J., Schally, A.V. (1982)
Peptide antagonists of LH-RH: large increases in antiovarian activities produced by basic D-aminoacids in the six position
Endocrinology, 110, 1445
- Coy, D.H., Labrie, F., Savary, M., Coy, E.J., Schally, A.V. (1975)
LH-releasing activity of potent LH-RH analogs in vitro
Biochem. Biophys. Res. Commun., 67, 576-582
- Croucher, C.A., Lass, A., Margara, R., Winston, R.M. (1998)
Predictive value of the results of a first in-vitro fertilization cycle on the outcome of subsequent cycles
Hum. Reprod., 13(2), 403-408

- Dal Prato, L. Borini, A., Trevisi, M.R., Bonu, M.A., Sereni, E., Flamigni, C. (2001)
Effect of reduced dose of triptorelin at the start of ovarian stimulation on the outcome of IVF: a randomized study
Hum. Reprod., 16(7), 1409-1414
- Danforth, D.R., Williams, R.F., Gordon, K., Hodgen, G.D. (1991a)
Inhibition of pituitary gonadotropin secretion by the gonadotropin-releasing hormone antagonist antide. I. In vitro studies on mechanism of action
Endocrinology, 128, 2036-2040
- Danforth, D.R., Williams, R.F., Gordon, K., Leal, J.A., Hodgen, G.D. (1991b)
Inhibition of pituitary gonadotropin secretion by the gonadotropin-releasing hormone antagonist antide. II. Development of an in vitro bioassay for characterization of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antide in circulation
Endocrinology, 128, 2041- 2044
- Daniel, Y., Ochshorn, Y., Fait, G., Geva, E., Bar-Am, A., Lessing, J.B. (2000)
Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies
Fertil. Steril., 74(4), 683-689
- Dantas, Z.N., Vicino, M., Balmaceda, J.P., Asch, R.H., Stone, S.C. (1994)
Comparison between nafarelin and leuprolide acetate for in vitro fertilization: preliminary clinical study
Fertil. Steril., 61, 705-708
- De la Calle, J.F.V. (1991)
Human spermatozoa selection in improved discontinuous percoll gradients
Fertil. Steril., 56, 737-742
- De la Rochebrochard, E., Thonneau, P. (2002)
Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre european study
Hum. Reprod., 17(6), 1649-1656
- De Mouzon, J., Rossin-Amar, B., Bachelot, A., Renon, C., Devecchi, A. (1998)
FIVNAT. Influence of attempt rank in in vitro fertilization
Contracept Fertil. Sex, 26(7-8), 466-472
- Deligdisch, L., Loewenthal, M. (1970)
Endometrial changes associated with myomatosus uterus.
Clin. Pathol., 23, 676
- Devroey P., Liu J., Nagy Z. (1994)
Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection.
Fertil. Steril., 62, 639- 641

Diedrich, K., Diedrich, C., Santos, E., Zoll, C., Al-Hasani, S., Reissmann, T., Krebs, D., Klingmüller, D. (1994)

Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation
Hum. Reprod., 9(5), 788-791

DIR (1999)

Datenauswertung des Deutschen IVF-Registers 1999
Bundesgeschäftsstelle Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad Segeberg

DIR (2002)

Datenauswertung des Deutschen IVF-Registers 2002
Bundesgeschäftsstelle Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad Segeberg

Ditz, S. (2000)

Sterilität, 104-114

in: Neises, M., Ditz, S.: Psychosomatische Grundversorgung in der Frauenheilkunde
Thieme, Stuttgart, New York

Dodin, S., Lemay, A., Maheux, R., Dumont, M., Turcot-Lemay, L. (1991)

Bone mass in endometriosis patients treated with GnRH agonist implant or danazol.
Obstet. Gynecol., 77, 410-415

Donnelly, E.T., Lewis, S.E., McNally, J.A., Thompson, W. (1998)

In vitro fertilization and pregnancy rates: the influence of sperm motility and morphology on IVF outcome
Fertil. Steril., 70(2), 305-314

Downing, B.G., Mohr, L.R., Trounson, A.O., Freemann, L.E., Wood, C. (1985)

Birth after transfer of cryopreserved embryos
Med. J. Aust., 142, 409-411

Eggert-Kruse, W., Höfsäß, A., Haury, E. (1991)

Relationship between local anti-sperm antibodies and sperm-mucus interaction in vitro and in vivo
Hum. Reprod., 6, 267

Eggert-Kruse, W., Rohr, G., Wolf, M. (1997)

Zirkulierende Sperma-Antikörper im Serum: Vergleich verschiedener Kollektive
Geburtshilfe Frauenheilkd., 57, 52-61

El-Nemr, A., Bhide, M., Khalifa, Y., Al-Mizyen, E., Gillott, C., Lower, A.M., Al-Shawaf, T., Grudzinski, J.G. (2002)

Clinical evaluation of three different gonadotrophin-releasing hormone analogues in an IVF programme: A prospective study
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 103(2), 140-145

Engmann, L., Maconochie, N., Bekir, J.S., Jacobs, H.S., Tan, S.L. (1999)
Cumulative probability of clinical pregnancy and live birth after a multiple cycle IVF package: a more realistic assessment of overall and age-specific success rates?
Br. J. Obstet. Gynaecol., 106(2), 165-170

Feige, A., Rempfen, A., Würfel, W., Caffier, H., Jawny, J. (2001)
Frauenheilkunde
2. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

Felberbaum, R. (1998)
Zervixfaktor der weiblichen Sterilität
In: Diedrich, K.: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Band 3: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
3. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

Felberbaum, R., Diedrich, K. (1999)
Ovarian stimulation for in-vitro fertilization / intracytoplasmatic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone analogues: agonists and antagonists
Hum. Reprod., 14(1), 207-221

Filicori, M., Cognigni, G.E., Arnone, R., Pocognoli, P., Tabarelli, C., Ciampaglia, W., Taraborelli, S., Casadio, P. (1998)
Subcutaneous administration of a depot gonadotropin-releasing hormone agonist induces profound reproductive axis suppression in women
Fertil. Steril., 69(3), 443-449

Filicori, M., Flamigni, C., Meriggiala, M.C. (1991)
Ovulation induction with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: technical modalities and clinical perspectives
Fertil. Steril., 56, 1

FIVNAT 1997-1999
Aus: Bilanz FIVNAT 2001
<http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr/>

Forman, R., Fries, N., Testart, J., Belaisch-Allart, J., Hazout, A., Frydman, R. (1988)
Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation
Fertil. Steril., 49, 118-122

Forman, R.G., Frydman, R., Egan, D., Ross, C., Barlow, D.H. (1990)
Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: A European series and proposal for prevention
Fertil. Steril., 53(3), 502-509

- Frick-Bruder, V. (1989)
 Paarbeziehung und Paardynamik steriler Ehen
 Arch. Gyn. Obst., 245: 1050-1052
- Friedman, A.J. (1993)
 Use of gonadotropin-releasing hormone agonists before myomectomy
 Clin. Obstet. Gynecol, 36, 650-659
- Friese, K., Melchert, F. (2002)
 Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde
 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- Frydman, R., Salat-Baroux, J. (1993)
 A "long" stimulation protocol with Nafarelin acetate nasal spray in in vitro fertilization and embryo transfer: comparison with Buserelin sub-cutaneously (unpublished study)
 Laboratoires Syntex, Puteaux Cedex, France
- Garner, C. (1994)
 Uses of GnRH agonists
 J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs, 23(7), 563-570
- Geber, S., Sales, L., Sampaio, M.A. (2002)
 Comparison between a single dose of goserelin (depot) and multiple daily doses of leuprolide acetate for pituitary suppression in IVF treatment: a clinical endocrinological study of the ovarian response
 J. Assist. Reprod. Genet., 19(7), 313-318
- Gerris, J., De Neubourg, D., Mangelschots, K., Van Royen, E., Van de Meerssche, M., Valkenburg, M. (1999)
 Prevention of twin pregnancy after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial
 Hum. Reprod., 14(10), 2581-2587
- Gianaroli, L., Ferraretti, A.P., Feliciani, E., Tabanelli, C., Magli, C., Fortini, D. (1994)
 Prospective randomized study of D-Trp⁶-LHRH versus buserelin in long desensitization protocols for medically assisted conception cycles
 Hum. Reprod., 9(2), 220-225
- Goldman, J.A., Dicker, D., Feldberg, D., Ashkenazi, J., Voliowich, I. (1994)
 A prospective randomized comparison of two gonadotrophin-releasing hormone agonists, nafarelin acetate and buserelin acetate, in in-vitro fertilization-embryo transfer
 Hum. Reprod., 9, 226-228
- Govaerts, I., Devreker, F., Koeing, I., Place, I., Van den Bergh, M., Englert, Y. (1998)
 Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization
 Hum. Reprod., 13(6), 1514-1518

- Greil, A. (1997)
 Infertility and psychological distress: a critical review of the literature
 Soc. Sci. Med., 45(11), 1679-1704
- Grimmig, R. E., Jaiser, F., Pfründer D. (1992)
 Selbstbild und Körpererleben bei unfreiwilliger Kinderlosigkeit
 Psychother. Psychosom. Med. Psychol., 42, 253-259
- Guerin, J.F., de Mouzon, J. (1997)
 Paternal age and fertility
 Contracept. Fertil. Sex., 25(7-8), 515-518
- Henzl, M.R., Corson, S. L., Moghissi, K., Buttram, V.C., Berquist, C. (1988)
 Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis: A
 multi-center double-blind comparative trial
 N. Engl. J. Med., 318, 485-489
- Herman, A., Ron-El, R., Golan, A., Raziel, A., Soffer, Y., Caspi, E. (1990)
 Pregnancy rate and ovarian hyperstimulation after luteal human chorionic gonadotropin
 in in vitro fertilization stimulated with gonadotropin-releasing hormone analog and
 menotropins
 Fertil. Steril., 53(1), 92-96
- Hoff, J.D., Lasley, B.L., Yen, S.S. (1979)
 The functional relationship between priming and releasing actions of luteinizing
 hormone-releasing hormone
 J. Clin. Endocrinol. Metab., 49, 8-11
- Hoffman, P., Henzl, M., Chaplin, M., Nerenberg, C. (1987)
 Clinical development of nafarelin acetate. Phase I and phase II studies
 J. Androl. 8, 17-22
- Hsueh, A.J.W., Jones, P.B.C. (1981)
 Extrapituitary actions of gonadotrophin releasing hormone
 Endocrine Rev., 2, 437-461
- Hunter J. (1799)
 In Home E: Account of dissection of hermaphrodite dog.
 Philos. Trans. R. Soc. Lond., 18: 162
- Imaizumi, Y. (2003)
 A comparative study of zygotic twinning and triplet rates in eight countries, 1972-1999
 J. Biosoc. Sci., 35(2), 287-302

- Itskovitz-Eldor, J., Kol, S., Mannaerts, B. (2000)
Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication
Hum. Reprod., 15(9), 1965-1968
- Jackson, R.A., Gibson, K.A., Wu, Y.W., Croughan, M.S. (2004)
Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis
Obstet. Gynecol., 103(3), 551-563
- Janssen, J., Laatz, W.(1999)
Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows
3. Aufl.; Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Johansen, J.S., Riis, B.J., Hassager, C., Moen, M., Jacobson, J, Christiansen, C. (1988)
The effect of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (nafarelin) on bone metabolism
J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 67, 701-706
- Karck, U. (1996)
GnRH und seine Analoga
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- Karck, U., Neulen, J., Wieacker, P., Breckwoldt, M. (1992)
Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH) und seine Analoga in der heutigen Medizin.
Med. Klinik, 87, 87-93
- Kashyap, S., Davis, O.K. (2003)
Ovarian cancer and fertility medications: a critical appraisal
Semin. Reprod. Med., 21(1), 65-71
- Keck, C. (1997)
Klinische Diagnostik der männlichen Infertilität, 176-181
In: Keck, Neulen, Breckwoldt: Praxis der Frauenheilkunde, Band 1: Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie
1. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- Keck, C., Neulen, J., Breckwoldt, M. (1997)
Praxis der Frauenheilkunde, Band 1: Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie
1. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- Kiesel, L.A. (1993)
Molecular mechanisms of gonadotrophin releasing hormone-stimulated gonadotrophin secretion
Hum. Reprod., 8, 23-28

- Kiesel, L.A., Bertges, K., von Holst, T.R., Runnebaum B. (1989)
Treatment of endometriosis
Arch. Gynecol. Obstet., 245(1-4), 937-940
- Kiesel, L.A., Rody, A., Greb, R.R., Szilagyi, A. (2002)
Clinical use of GnRH analogues
Clin. Endocrinol., 56, 677-687
- Kingsland, C., Tan, S.L., Bickerton, N., Mason, B., Campbell, S. (1992)
The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilisation. Is there any medical advantage? A prospective randomized study
Fertil. Steril., 57, 804-809
- Klingmuller, D., Diedrich, K., Sommer, L. (1993)
Effects of the GnRH antagonist Cetrorelix in normal women
Gynecological Endocrinology, 7, 2
- Kobayashi, T., Minaguchi, H., Taga, M., Tanizawa, O., Terakawa, N. (1992)
Phase I study of nafarelin acetate nasal spray-confirmation of tolerability and pharmacokinetics in single or multiple administration
J. Clin. Ther. Med., 8, 1835-1851
- Koch, Y., Baram, T., Hazum, E., Fridkin, M. (1977)
Resistance to enzymatic degradation of LHRH analogues possessing increased biological activity
Biochem. Biophys. Res. Commun., 74, 488-491
- Kowalcek, I. (1996)
Reproduktionsmedizin und Psychosomatik - Gegensatz, Widerspruch oder Annäherung?
Gynäkologe, 29(6), :87-494
- Kupka, M.S., Dorn, C., Richter, O., Felberbaum, R., van der Ven, H. (2003)
Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from german IVF registry
Fertil. Steril., 80(3), 508-516
- Küppers-Chinnow, M., Karmaus, W. (1997)
Prävalenz von verminderter Fruchtbarkeit und Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe
Geburtshilfe Frauenheilkd, 57, 89-95
- Lane, N., Baptista, J., Snow-Harter, C. (1991)
Bone mineral density of the lumbar spine in endometriosis subjects compared to an age-similar control population
J. Clin. Endocrinol. Metab., 72, 510-514

Lass, A., Croucher, C., Duffy, S., Dawson, K., Margara, R., Winston, R.M. (1998)
One thousand initiated cycles of in vitro fertilization in women \geq 40 years of age
Fertil. Steril., 70(6), 1030-1034

Leinmüller, R. (1996)
Neue GnRH-Antagonisten: Mehrere Substanzen in klinischen Studien
Deutsches Ärzteblatt, 93(17), A-1131

Lemay, A., Maheux, R., Faure, N., Jean, C., Fazekas, A.T.A. (1984)
Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) agonist (Buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis
Fertil. Steril., 41, 863

Letterie, G.S. (2000)
Ovarian hyperstimulation caused by a gonadotropin agonist
Am. J. Obstet. Gynecol., 182(3), 747

Leyendecker, G., Wildt, L., Plotz, E.J. (1981)
Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz
Gynäkologe, 14, 84

Lin, W.Q., Lin, J.J., Ye, B.L., Chen, Y.Q., Zhao, J.Z., Zhou, Y., Chi, H.H. (2004)
Analysis of pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer and intracytoplasmic sperm injection
Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 39(2), 108-111

Lincoln, D.W., Fraser, H.M., Lincoln, G.A., Martin, G.B., McNeilly, A.S. (1985)
Hypothalamic pulse generators
Recent Prog. Horm. Res., 41, 369-419

Lindner, C., Braendle, W., Kohler, S., Bettendorf, G. (1989)
Increased incidence of ovarian hyperstimulation syndrome following combined GnRH agonist/hMG therapy
Geburtshilfe Frauenheilkd., 49(4), 337-344

Lipitz, S., Ben-Rafael, Z., Dor, J., Shalev, J., Elenbogen, A., Levran, D., Serr, D.M., Mashiach, S. (1989)
Suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues prior to stimulation with gonadotropins: comparison of three protocols
Gynecol. Obstet. Invest., 28(1), 31-34

Lockwood, G.M., Pinkerton, S.M., Barlow, D.H. (1995)
A prospective randomized single-blind comparative trial of nafarelin acetate with buserelin in long-protocol gonadotrophin-releasing hormone analogue controlled in-vitro fertilization cycles
Hum. Reprod., 10(2), 293-298

- Lopes, P., Barriere, P., Julou, V. (1993)
 A randomized comparison of Nafarelin nasal spray and Triptorelin sc in a short protocol of stimulation prior to IVF.
 Gynecol. Endocrinol., 70(7), 45
- Ludwig, M., Diedrich, K. (2002)
 Follow-up of children born after assisted reproductive technologies
 Reprod. Biomed. Online, 5(3), 317-322
- Ludwig, M., Katalinic, A. (2002)
 Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI - results of a prospective cohort study
 Reprod. Biomed. Online, 5(2), 171-178
- MacDougall, M.J., Tan, S.L., Jacobs, H.S. (1992)
 In-vitro fertilization and ovarian hyperstimulation syndrome
 Hum. Reprod., 7(5), 597-600
- MacLachlan, V., Besanko, M., O'Shea, F., Wade, H., Wood, C., Trounson, A., Healy, D.L. (1989)
 A controlled study of luteinizing hormone releasing hormone agonist (buserelin) for the induction of folliculogenesis before in vitro fertilization
 N. Engl. J. Med. 320, 1233-1237
- MacLeod, T.L., Eisen, A., Sussman, G.L. (1987)
 Anaphylactic reaction to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone
 Fertil. Steril., 48(3), 500-502
- Maier-Kirrstätter, C., Ditz, S. (1994)
 Psychosomatische Aspekte bei Diagnostik und Therapie der Sterilität, 189-207
 In: Runnebaum, B., Rabe, T.: Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. Band 2, Fortpflanzungsmedizin
 Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Makrydimas, G., Sotiriadis, A., Paraskevaïdis, E., Pavlidis, N., Agnantis, N., Lolis, D.
 Clear cell ovarian carcinoma in a pregnant woman with a history of infertility, endometriosis and unsuccessful IVF treatment.
 Eur. J. Gynaecol. Oncol., 24(5), 438-441
- Mallmann, P. (1998)
 Immunologie und Reproduktion
 In: Diedrich, K.: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Band 3: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 3. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

- Mansour, R.T., Aboulghar, M.A., Serour, G.I., Amin, Y.M., Ramzi, A.M. (1995)
The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection
Fertil. Steril., 64(5), 982-986
- Marks, N., Stern, F. (1974)
Enzymatic mechanisms for the inactivation of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)
Biochem. Biophys. Res. Commun., 61, 1458-1463
- Martikainen, H., Tiitinen, A., Tomas, C., Tapanainen, J., Orava, M., Tuomivaara, L., Vilska, S., Hyden-Granskog, C., Hovatta, O., (2001)
One versus two embryo transfer after IVF and ICSI: a randomized study
Hum. Reprod., 16(9), 1900-1903
- Martin, M.C., Givens, C.R., Schriok, E.D., Glass, R.H., Dandekar, P.V. (1994)
The choice of a gonadotropin-releasing hormone analog influences outcome of in vitro fertilization treatment
Am. J. Obstet. Gynecol., 170, 1629-1634
- Matta, W., Shaw, R., Burford, G. (1988)
Endocrinological and clinical evaluation following a single administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist (Zoladex), in a depot formulation, to premenopausal women
Fertil. Steril., 49, 163-165
- Mau, U. A., Bäckert I. T., Kaiser P., Kiesel, L. (1997)
Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection
Hum. Reprod., 12, 930-937
- Meden-Vrtovec, H. (2004)
Ovarian aging and infertility
Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 31(1), 5-8
- Meldrum, D.R., Silverberg, K.M., Bustillo, M., Stokes, L. (1998)
Success rate with repeated cycles of in vitro fertilization-embryo transfer
Fertil. Steril., 69(6), 1005-1009
- Milan, R.H. (1988)
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists in the management of endometriosis: a Review
Clin. Obstet. Gynecol., 31, 840-856
- Mortimer, D., Mortimer, S.T. (1992)
Methods of sperm preparation for assisted reproduction, 517-524
In: Ratnam, S.S., Bongso A., S.C.Ng: Assisted Reproduction
Academy of Medicine, Singapore

Moser, W., Pratt, W., National Center for Health Statistics (1990)
Fecundity and infertility in the United States, 1965-1988. Advanced data from vital and health statistics.
Public Health Service, DHHS publication, 192, 91-1250

Neubourg, D.D., Mangelschots, K., Van Royen, E., Vercruyssen, M., Ryckaert, G., Valkenburg, M., Barudy-Vasquez, J., Gerris, J. (2002)
Impact of patients' choice for single embryo transfer of a top quality embryo versus double embryo transfer in the first IVF/ICSI cycle
Hum. Reprod., 17(10), 2621-2625

Neulen J. (1997)
Rationelle Therapie der weiblichen Sterilität
Praxis der Frauenheilkunde, Band 1: Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie
1. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York

Neveu, S., Hedon, N.B., Bringer, J., Clinichole, J.M., Arnal, F., Humeau, C., Cristol, P., Viala, J.L. (1987)
Ovarian stimulation by a combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropins for in vitro fertilization
Fertil. Steril., 47, 639-643

Nygren, K.G., Anderson, A.N. (2002)
Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE
Hum. Reprod., 17(12), 3260-3274

Oehninger, S., Veeck, L., Lanzendorf, S., Maloney, M., Toner, J., Muasher, S. (1995)
Intracytoplasmic sperm injection: achievement of high pregnancy rates in couples with severe male factor infertility is dependent primarily upon female and not male factors
Fertil. Steril., 64(5), 977-981

Oldereid, N.B., Abyholm, T., Tanbo, T., Engelund, I.E., Irgens, L.M. (2003)
Congenital malformations in children born after assisted fertilization in Norway
Tidsskr Nor Laegeforen, 123(19), 2696-2699

Olivenne, F., Ayoubi, J.M., Fanchin, R., Rongieres-Bertrand, C., Hamamah, S., Bouchard, P., Frydman, R. (2000)
GnRH antagonist in single-dose applications
Hum. Reprod. Update, 6(4), 313-317

Olivennes, F., Belaisch-Allart, J., Emperaire, J.C., Dechaud, H., Alvarez, S., Moreau, L., Nicollet, B., Zorn, J.R., Bouchard, P., Frydman, R. (2000)

Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin)

Fertil. Steril., 73(2), 314-320

Ortmann, O., Pratsch-Bals, M., Felberbaum, R., Diedrich, K. (1998)

In: Diedrich, K.: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Band 3: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

3. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

Orvieto, R., Ben-Rafael, Z., Ashkenazi, J., Yoeli, R., Messing, B., Perri, T., Shalev, Y., Bar-Hava, I. (2000)

Outcome of pregnancies derived from assisted reproductive technologies: IVF versus ICSI

J. Assist Reprod. Genet., 17(7), 385-387

Ossenbühn, S. (1998)

Exogenous influences on human fertility: fluctuations in sperm parameters and results of IVF coincide with conceptions in the normal population

Hum. Reprod., 13, 2165-2171

Out, H.J., Mannaerts, B.M. (2002)

The gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix-history and introductory data

Hum. Fertil. (Camb), 5(1), G5-10

Oyesanya, O.A., Teo, S.K., Quah, E., Abdurazak, N., Lee, F.Y., Cheng, W.C. (1995)

Pituitary down-regulation prior to in-vitro fertilization and embryo transfer: a comparison between a single dose of Zoladex depot and multiple daily doses of Suprefact

Hum. Reprod., 10(5), 1042-1044

Palermo, G., Joris, H., Devroey, P., Van Steirteghem, A.C. (1992)

Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte

Lancet, 340, 17-18

Penzias, A.S., Shamma, F.N., Gutmann, J.N., Jones, E.E., DeCherney, A.H., Lavy, G. (1992)

Nafarelin versus leuprolide in ovulation induction for in vitro fertilization: a randomized clinical trial.

Obstet. Gynecol., 79; 739-742

Perren, T., Clayton, R., Blackledge, G. (1986)
Pharmacokinetic and endocrinological parameters of a slow release depot preparation of the GnRH analogue ICI 118630 (Zoladex) compared with a subcutaneous bolus and continuous infusion of the same drug in patients with prostatic cancer
Cancer Chemother. Pharmac. 18, 39-43

Pincus, G. (1940)
Superovulation in rabbits
Anat. Rec., 77, 1-8

Place, I., Englert, Y. (2003)
A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization
Fertil. Steril., 80(6), 1388-1397

Popkin, R., Bramley, T.A., Currie, A., Shaw, R.W., Baird, D.T., Frazer, H.M. (1983)
Specific binding of LHRH to human luteal tissue.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 114, 750-756

Porcu, E., Dal Prato, L., Seracchioli, R., Fabbri, R., Longhi, M., Flamigni, C. (1994)
Comparison between depot and standard release triptoreline in in vitro fertilization: pituitary sensitivity, luteal function, pregnancy outcome, and perinatal results
Fertility and Sterility, 62(1), 126-132

Porcu, E., Filicori, M., Dal Prato, L., Fabbri, R., Seracchioli, R., Colombi, C., Flamigni, C. (1995)
Comparison between depot leuprorelin and daily buserelin in IVF
J. Assist. Reprod. Genet., 12(1), 15-19

Preutthipan, S., Amso, N., Curtis, P., Shaw, R.W. (1996a)
Effect of maternal age on clinical outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET)
J. Med. Assoc. Thai., 79(6), 347-352

Preutthipan, S., Amso, N., Curtis, P., Shaw, R.W. (1996b)
The influence of number of embryos transferred on pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET)
J. Med. Assoc. Thai., 79(10), 613-617

Putterman, S., Figueroa, R., Garry, D., Maulik, D. (2003)
Comparison of obstetric outcomes in twin pregnancies after in vitro fertilization, ovarian stimulation and spontaneous conception
J. Matern. Fetal Neonatal Med., 14(4), 237-240

- Ratzel, R. (1998)
 Juristische Aspekte moderner Reproduktionsmedizin
 In: Diedrich, K.: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Band 3: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 1. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
- Reljic, M., Vlajsavljevic, V., Gavric, V., Kovacic, B. (1999)
 Number of oocytes retrieved and resulting pregnancy. Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome
 J. Reprod. Med., 44(8), 713-718
- Rivier, J., Jiang, G.-C., Lahrichi, S.L. (1996)
 Dose relationship between GnRH antagonists and pituitary suppression
 Hum. Reprod., 11(3), 133-147
- Rizk, B., Smitz, J. (1992)
 Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures
 Hum. Reprod., 7(3), 320-327
- Rojansky, N., Benschushan, A., Meirsdorf, S., Lewin, A., Laufer, N., Safran, A. (2000)
 Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF
 Fertil. Steril., 74(3), 476-481
- Ron-El, R., Herman, A., Golan, A., Nachum, H., Soffer, Y., Caspi, E. (1991)
 Gonadotropins and combined gonadotropins protocols in a randomized prospective study
 Fertil. Steril., 55, 574-578
- Ron-El, R., Raziel, A., Strassburger, D., Schachter, M., Kastertein, E., Friedler, S. (2000)
 Outcome of assisted reproductive technology in women over the age of 41.
 Fertil. Steril., 74(3), 471-475
- Sandow, J. (1983)
 Clinical applications of LHRH and its analogues
 Clin. Endocrinol., 18, 517-592
- Sass, H.-M. (1998)
 Ethische Aspekte moderner Reproduktionsmedizin
 In: Diedrich, K.: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Band 3: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 3. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

- Schally, A.V., Arimura, A., Baba, Y., Nair, R.M.G., Matsuo, H., Redding, T.W., Debeljuk, J. (1971)
Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 43, 393-399
- Schenker, J.G., Margalioth, E.J. (1982)
Intrauterine adhesions: an updated appraisal
Fertil. Steril., 37, 593
- Schepank, H. (1987)
Psychogene Erkrankungen der Stadtbevölkerung. Eine epidemiologisch-tiefenpsychologische Feldstudie in Mannheim.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Schieve, L.A., Peterson, H.B., Meikle, S.F., Jeng, G., Danel, I., Burnett, N.M., Wolcox, L.S. (1999)
Live-birth rates and multiple-birth risk using in vitro fertilization
JAMA., 282(19), 1832-1838
- Schindler, A.E. (1989)
Anwendungsmöglichkeiten von GnRH-Analoga in der Gynäkologie
Der Frauenarzt, 30, 823
- Schirren, C. (2003)
Unerfüllter Kinderwunsch – Leitfaden Reproduktionsmedizin für die Praxis.
3. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag Köln
- Schlößer, H.-W. (1998)
Tubenfaktor der weiblichen Sterilität/Infertilität
In: Diedrich, K.: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Band 3: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
3. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
- Schuth, W. (1997)
Das sterile Paar in der Kinderwunschsprechstunde, 149-160
In: Keck, Neulen, Breckwoldt: Praxis der Frauenheilkunde, Band 1: Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie
1. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- Schuth, W., Neulen, J., Breckwoldt, M. (1989)
Ein Kind um jeden Preis? Psychologische Untersuchungen an Teilnehmern eines in-vitro-Fertilisationsprogramms
Ethik Med., 1, 206-221

- Schweppe, K.-W., Küpker, W. (1998)
 Endometriose und weibliche Sterilität/Infertilität
 In: Diedrich, K.: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Band 3: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 3. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
- Seifert, B., Hein, H., Käsbauer, J., Liebl, A., Seifert, D. (1998)
 Der Effekt wiederholter Down-Regulationen mit Decapeptyl-Depot auf die klinischen Behandlungsergebnisse der IVF-ET während 3 Zyklen
 Fertilität, 13, 206-211
- Seoud, M.A., Toner, J.P., Kruithoff, C., Muasher, S.J. (1992)
 Outcome of twin, triplet and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: the Norfolk experience
 Fertil. Steril., 57(4), 825-834
- Shalev, E., Leung, P.C. (2003)
 Gonadotropin-releasing hormone and reproductive medicine
 J. Obstet. Gynaecol. Can., 25(2), 98-113
- Shalev, E., Matilsky, M., Geselevich, Y. (1996)
 Ovarian hyperstimulation syndrome after administration of gonadotropin releasing hormone agonist
 Gynecol. Endocrinol., 10, 41
- Shapiro, D.B., Mitchell-Leef, D. (2003)
 GnRH antagonist in in vitro fertilization: where we are now
 Minerva Ginecol., 55(5), 373-388
- Silber, S.J., Ord, T., Balmaceda, U. (1990)
 Congenital absence of the vas deferens: the fertilizing capacity of human epididymal sperm.
 N. Engl. J. Med., 323, 1788–1792
- Siler-Khodr, T.M., Kang, I.A., Khodr, G.S. (1991)
 Effects of chorionic GnRH on intrauterine tissues and pregnancy
 Placenta, 12, 91-103
- Simberg, N., Tulppala, M., Husa, L.M., Tiitinen, A. (1998)
 Comparison of buserelin and nafarelin in IVF cycles and in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles
 Acta Obstet. Gynecol. Scand., 77(8), 854-859

Simon, A., Benshushan, A., Shushan, A., Zajicek, G., Dorembus, D., Lewin, A., Laufer, N. (1994)

A comparison between a standard and reduced dose of D-Trp-6-luteinizing hormone-releasing hormone administered after pituitary suppression for in-vitro fertilization
Hum. Reprod., 9(10), 1813-1817

Sims, J.M. (1873)

Uterine surgery

William Wood and Co, New York

Smitz, J., Devroey, P., Braeckmans, P., Camus, M., Kha, I., Steassem, C., van Easberghe, L., Wisanto, A., van Steirteghem, A.C. (1997)

Management of failed cycles in an IVF/GIFT programme with the combination of a GnRH analogue and HMG
Hum. Reprod., 4, 309-314

Spitz, J., Behrens, R., Ordu, Y., Hoffmann, G. (1992)

Einflußfaktoren auf das Skelettsystem bei Anwendung von GnRH-Analoga, 78-85
In: B. Runnebaum, M. Breckwoltd (Hrsg.): Leuprorelinacetat - Ein neues GnRH-Analogon.

Springer Verlag. Berlin 1992

Staessen, C., Janssenswillen, C., Van den Abbeel, E., Devroey, P., Van Steirteghem, A.C. (1993)

Avoidance of triplet pregnancies by elective transfer of two good quality embryos
Hum. Reprod., 8(10), 1650-1653

Stauber, M. (1993)

Diagnose und Therapie der Unfruchtbarkeit.

Übersichtsgutachen für das Bundesgesundheitsministerium

Stauber, M. (1998)

Psychosoziale Aspekte der ungewollten Kinderlosigkeit, 91-100

In: Diedrich, K.: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Band 3: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

Stauber, M. (1999)

Kinderwunsch, Fertilität und Sterilität

In: Stauber, M., Kentenich, H., Richter, D.: Psychosomatische Geburtshilfe und Gynäkologie

1.Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Stauber, M., Weyerstahl, T. (2001)

Gynäkologie und Geburtshilfe

1.Aufl., Thieme, Stuttgart, New York

- Steck, T. (2001)
Praxis der Fortpflanzungsmedizin
1. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York
- Stephens, P.C., Edwards, R.G. (1978)
Birth after the reimplantation of a human embryo
Lancet, II, 366
- Strathy, J.H, Molgaard L.A., Coulam L.A. (1982)
Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women
Fertil. Steril., 83, 667-672
- Sutcliffe, A.G., Saunders, K., McLachlan, R., Taylor, B., Edwards, P., Grudzinskas, G., Leiberman, B., Thornton, S. (2003)
A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom
Fertil. Steril., 79(3), 512-516
- Svendsen, T.O., Jones, D., Butler, L., Muasher, S.J. (1996)
The incidence of multiple gestations after in vitro fertilization is dependent on the number of embryos transferred and maternal age
Fertil. Steril., 65(3), 561-565
- Syme, G. (1997)
Facing the unacceptable: the emotional response to infertility
Hum. Reprod., 12(2): 183-187
- Takeuchi, S., Hiroyuki, M., Takashi, S., Yukako, T., Futamura, N., Nagayasu, T. (2001)
A prospective randomized comparison of routine buserelin acetate and a decreasing dosage of nafarelin acetate with a low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist protocol for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection
Fertil. Steril., 76(3), 532-536
- Tan, S. –L., Kingsland, C., Campbell, S. (1992a)
The long protocol of gonadotropin-releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in-vitro fertilization
Fertil. Steril., 57, 810
- Tan, S.L., Royston, P., Campbell, S., Jacobs, H.S., Betts, J., Mason, B., Edwards, R.G. (1992b)
Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilisation
Lancet, 339(8806), 1390-1394

- Tandler-Schneider, A. , Kentenich, H. (1998)
 Psychosomatische Aspekte im Umgang mit Sterilitätspatienten
 GynSpectrum, 3, 5-9
- Tandler-Schneider, A., Haeske-Seeberg, H., Seeberg, B., Schmiady, H., Kentenich,H.
 (1996)
 Male subfertility and conventional in vitro fertilization in Germany 1990 to 1993
 Geburtshilfe Frauenheilkd., 56(3), 139-145
- Tanos, V., Friedler, S., Shushan, A., Strauss, N., Hetsroni, I., Lewin, A. (1995)
 Comparison between nafarelin acetate and D-Trp6-LHRH for temporary pituitary
 suppression in in vitro fertilization (IVF) patients: a prospective crossover study
 J. Assist. Reprod. Genet., 12(19), 715-719
- Tapanainen, J., Hovatta, O., Juntunen, K., Martikainen, H., Ratsula, K., Tulppala, M.,
 Tuomivaara, L. (1993)
 Subcutaneous goserelin versus intranasal buserelin for pituitary down-regulation in
 patients undergoing IVF: a randomized comparative study
 Hum. Reprod., 8(12), 2052-2055
- Tarlatzis, B.C. (1996)
 Report on the activities of the ESHRE Task Force on ICSI. European Society of Human
 Reproduction and Embryology
 Hum. Reprod., 11 Suppl 4,160-185
- Tarlatzis, B.C., Bili, H. (2004)
 Safety of GnRH agonists and antagonists
 Expert Opin Drug Saf., 3(1), 39-46
- Tasdemir, M., Tasdemir, I., Kodama, H., Fukuda, J., Tanaka, T. (1995)
 Two instead of three embryo transfer in in-vitro fertilization
 Hum. Reprod., 10(8), 2155-2158
- Tay, C.C. (2002)
 Use of gonadotrophin-releasing hormone agonists to trigger ovulation
 Hum. Fertil. (Camb.), 5(1), G35-37
- Templeton, A., Morris, J.K., Parslow, W. (1996)
 Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment
 Lancet, 348(9039), 1402-1406
- Tournaye (2000)
 Management of male infertility by assisted reproduction technologies
 Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 14, 423-435

- Trotnow, S., Kniewald, T., Al-Hasani, S., Becker, H. (1981)
Follikelpunktion, In-vitro-Fertilisierung, Embryotransfer und eingetretene Schwangerschaften in Dyneric/HCG-stimulierten Zyklen
Geburtshilfe Frauenheilkd., 41, 835-836
- Trounson, A., Mohr, L. (1983)
Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eightcell embryo
Nature, 305, 707-709
- Tzafettas, J.M. (2000)
Current and potential application of GnRH agonists in gynecologic practice
Ann. N. Y. Acad. Sci., 900, 435-443
- Van de-Helder, A.B., Helmerhorst, F.M., Blankhart, A., Brand, R., Waegemaekers, C., Naaktgeboren, N. (1990)
Comparison of ovarian stimulation regimens for in vitro fertilisation (IVF) with and without a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist: results of a randomized study.
J. In-Vitro-Fert. Embryo Transf. 7, 358-362
- Van Royen, E., Mangelschots, K., De Neubourg, D., Valkenburg, M., Van de Meerssche, M., Ryckaert, G., Eestermans, W., Gerris, J. (1999)
Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer
Hum. Reprod., 14(9), 2345-2349
- Van Steirteghem, A., Bonduelle, M., Devroey, P., Liebaers, I. (2002)
Follow-up of children born after ICSI
Hum. Reprod. Update, 8(2), 111-116
- Vauthier-Brouzes, D., Lefebvre, G. (1993)
Comparison of 3 long ovarian stimulation protocols for in vitro fertilization using a delayed acting GnRH analogue
Contracept. Fertil. Sex., 21(3), 209-212
- Verlinsky, Y., Rechitsky, S., Sharapova, T., Morris, R., Taranissi, M., Kuliev, A. (2004)
Preimplantation HLA testing
JAMA, 291(17), 2079-2085
- Vlaisavljevic, V., Reljic, M., Lovrec, V.G., Kovacic, B. (2003)
Comparable effectiveness using flexible single-dose GnRH antagonist (cetorelix) and single-dose long GnRH agonist (goserelin) protocol for IVF cycles—a prospective, randomized study
Reprod. Biomed. Online, 7(3), 301-308

- Vogt, P. (1992)
Das Y-Chromosom und die Spermatogenese des Menschen
Med. Genetik, 4, 27-33
- Weiske, W.-H. (1994)
Infertilität beim Mann - Diagnostik und Therapie
1. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- Weissman, A., Barash, A., Shapiro, H., Casper, R.F. (1998)
Ovarian hyperstimulation following the sole administration of agonistic analogues of gonadotropin releasing hormone
Hum. Reprod., 13(12), 3421-3424
- Wennerholm, U.B., Bergh, C. (2000)
Obstetric outcome and follow-up of children born after in vitro fertilization (IVF)
Hum. Fertil., 3(1), 52-64
- West, C., Baird, T. (1987)
Suppression of ovarian activity by zoladex depot (ICI 118630), a long acting luteinizing hormone releasing hormone agonist analogue
Clin. Endocrin., 26, 213-220
- Westergaard, H.B., Johansen, A.M., Erb, K., Andersen, A.N. (2000)
Danish national IVF registry 1994 and 1995. Treatment, pregnancy outcome and complications during pregnancy
Acta Obstet. Gynecol. Scand., 79(5), 384-389
- Whittemore, A.S., Harris, R., Itnyre, J. (1992)
Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies
Am. J. Epidemiol., 136, 1184-1203
- Wildt, L., Hausler, A., Marshall, G., Hutchinson, J.S., Plant, T.M., Belchetz, P.E., Knobil, E. (1981)
Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey
Endocrinology, 109, 376
- Winkler, U.H. (1992)
GnRH-Analoga-Therapie mit Leuprorelinacetat (Enantone Gyn Monats Depot) und Blutgerinnung, 69-77
In: Runnebaum, B., Breckwoldt, M.: Leuprorelinacetat - Ein neues GnRH-Analogon. Springer Verlag. Berlin 1992
- Wittemer, C., Machev, N., Viville, S. (2004)
Follow-up of children born by ICSI
Med. Sci. (Paris), 20(3), 352-356

Wong, J.M., Forrest, K.A., Snabes, S.Z., Zhao, S.Z., Gersh, G.E., Kennedy, S.H. (2001)
Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technology: a meta-analysis
Hum. Reprod. Update, 7(1), 92-101

Wong, P.C., Asch, R.H. (1986)
The pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) for
induction of ovulation
Int. J. Fertil., 11(3), 16-27

Wood, C., McMaster, R., Rennie, G., Trounson, A., Leeton, J. (1985)
Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer
Fertil. Steril., 43(2), 245-250

World Health Organisation (1993)
WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple
Cambridge university press

Wright, V.C., Schieve, L.A., Reynolds, M.A., Jeng, G., Kissin, D. (2004)
Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2001
MMWR Surveill Summ., 53(1), 1-20

Zhu, W.J., Li, X.M., Chen, X.M., Zhang, L. (2003)
Effect of low-dose triptorelin on pituitary down-regulation for patients undergoing in
vitro fertilization and embryo transfer
Zhonghua Nan Ke Xue, 9(5), 367-369

8 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Professor Dr. med. Ludwig Kiesel für die Überlassung des Themas danken, sowie für die Annahme und Korrektur der Arbeit auch nach seiner Berufung nach Münster.

Herzlicher Dank gilt Frau Oberärztin Dr. med. I.-T. Bäckert-Sifeddine für die gute Zusammenarbeit und die kompetente Betreuung während meiner Doktorarbeit, sowie für die konstruktive Kritik während der Korrektur, besonders auch nach ihrem Weggang aus Tübingen in eine Praxis in Aalen. Sie hatte immer ein offenes Ohr für kleinere und größere Probleme während der Bearbeitung meines Themas.

Vielen Dank auch an das gesamte IVF-Team in Tübingen für die stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung während meiner Arbeit dort.

Ein Dank an meine Freundin Nina, die mir die Welt des Computers erschlossen, sowie jeden meiner unzähligen Hilferufe geduldig beantwortet hat.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich auch meinem Mann und meinen Eltern, die mir eine große Hilfe bei der Kinderbetreuung waren, um mir die Arbeit an meiner Dissertation zu ermöglichen.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Anke Bonnet, geb. Dannenmaier
geboren am 21. April 1967
Heirat mit Dipl.-Ing. Thomas Bonnet am 12.09.1992
Geburt meines Sohnes Brian Frederic am 05.08.1999
Geburt meiner Tochter Vianne Caitlin am 28.09.2003

Schulbildung:

1973 - 1977 Grundschule Bergwald
1977 - 1986 Markgrafengymnasium Durlach
Abschluss der allgemeinen Hochschulreife

Berufsausbildung:

1986 - 1987 Ausbildung zur Kosmetikerin und Visagistin

Studium:

1988 - 1993 Studium der Biologie an der Universität Karlsruhe mit den
Schwerpunkten Botanik, Genetik, Biochemie und organische
Chemie
Nov. 1993 - Nov. 1994 Diplomarbeit am Institut für Genetik, Forschungszentrum Karlsruhe
11.11.1994 Abschluss als Diplom-Biologin
Okt. 1995 – April 2002 Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen
Mai 2002 – Mai 2003 Praktisches Jahr im Universitätsklinikum Tübingen mit Wahlfach
Gynäkologie
08.05.2003 3. Staatsexamen
Seit Nov. 2003 Arbeit an vorliegender Dissertation

Berufliche Tätigkeiten:

1987 – 1988 Tätigkeiten in folgenden Branchen: Kosmetik, kaufmännischer
Bereich, Verkauf, Mode, Gastronomie
Jan. 1995 – Sept. 1995 Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Genetik,
Forschungszentrum Karlsruhe
Aug. 1996 – Sept. 1996 Pflegepraktikum in der Universitätsfrauenklinik Tübingen
Okt. 1996 – Dez. 1998 Aushilfspflegetätigkeit in der Universitätsfrauenklinik Tübingen
Apr. 2001 – Dez. 2001 Arzthelferin, aushilfsweise, in der gynäkologischen Praxis Dr. med.
Dipl. Psych. Christel Valentin in Tübingen

