

Aus Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Follikelpunktion im Zentrum der Kinderwunschbehandlung:  
Kurzzeit-Komplikationen, Risiken und aktuelle Technik

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Tobias Christian Seibert  
aus Sankt Wendel

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Seufert

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christine Elisabeth Skala

Tag der Promotion: 07. August 2024

Für M.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>II</b>
<b>1 Einleitung/ Ziel der Dissertation</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion</b>	<b>2</b>
2.1 Einführung in die Reproduktionsmedizin . . . . .	2
2.1.1 Physiologie der Reproduktion . . . . .	2
Der weibliche Zyklus . . . . .	3
Menopause . . . . .	4
Schwangerschaft . . . . .	4
2.1.2 Geschichte der Eizellpunktion . . . . .	5
2.1.3 Ablauf einer klassischen Reproduktionsbehandlung . . . . .	5
Ursachenfindung/Diagnostik . . . . .	6
Stimulationsprotokolle und Art der Downregulation . . . . .	6
Follikelpunktion und Eizellentnahme . . . . .	6
IVF und ICSI . . . . .	7
Untersuchung, Kryokonservierung, In-vitro-Maturation . . . . .	7
Embryonentransfer . . . . .	8
Statistik . . . . .	8
2.1.4 Komplikationen in der Reproduktionsmedizin . . . . .	8
Risiken der Stimulation . . . . .	8
Operative Risiken bei Follikelpunktion . . . . .	9
Risiken der Schwangerschaft . . . . .	13
2.2 Anaesthesie: Verfahren bei der Follikelpunktion . . . . .	16
2.2.1 Ablauf . . . . .	16
Monitoring . . . . .	18
Medikamente: . . . . .	18
Atemwegsmanagement . . . . .	19
2.2.2 Selektiertes Patientenkollektiv und kurze Eingriffe . . . . .	19
2.2.3 Komplikationen und unerwünschte Effekte . . . . .	20
Definition/ Unterscheidung unerwünschte Effekte/ Komplikation, Früh- und Spätkompliation . . . . .	20
Zu erwartende unerwünschte Effekte und Komplikationen . . . . .	21

<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>25</b>
3.1	Material . . . . .	25
3.2	Ethikvotum und Anonymisierung . . . . .	25
3.3	Statistische Auswertung . . . . .	26
3.4	Fehlende Daten . . . . .	26
3.5	Unterscheidung unerwünschte Effekte und Komplikationen . . . . .	27
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
4.1	Deskriptive Statistik . . . . .	28
	Datenerfassung . . . . .	28
	(Assistierte) Beatmung . . . . .	29
	Altersverteilung . . . . .	30
	BMI . . . . .	30
	Anzahl entnommener Eizellen pro TVOR . . . . .	31
	Stimulationsprotokolle . . . . .	31
	FSH-Gesamtdosis . . . . .	32
	OHSS . . . . .	33
4.2	Auftreten von Komplikationen . . . . .	33
	Das Auftreten von Komplikationen war extrem selten. . . . .	33
4.3	Auftreten von unerwünschten Effekten . . . . .	33
4.3.1	Nullhypothese 1: Es gibt keine Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen angeht. . . . .	34
4.3.2	Nullhypothese 2: Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Gesamtdosis FSH . . . . .	37
4.3.3	Nullhypothese 3: Es gibt keine Unterschiede zwischen verschiedenen Therapiegruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten angeht. . . . .	40
4.3.4	Nullhypothese 4: Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Eizellen pro Eingriff. . . . .	42
4.4	Explorative Analyse . . . . .	43
	BMI . . . . .	43
	FSH-Gesamtdosis und Alter . . . . .	44
	Anzahl entnommener Eizellen und FSH-Gesamtdosis . . . . .	45

	Alter und Anzahl entnommener Eizellen . . . . .	45
4.4.1	Unerwünschte Effekte und Erfahrung der Operateur:innen . . . . .	47
4.4.2	Atemweg und Mittelwerte des BMI . . . . .	47
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
5.1	Erwartungen . . . . .	49
5.2	Ergebnisse . . . . .	49
5.2.1	Deskriptive Statistik . . . . .	49
5.2.2	Komplikationen . . . . .	50
5.2.3	Unerwünschte Effekte . . . . .	50
5.2.4	Es gibt Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplika- tionen angeht . . . . .	51
5.2.5	Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Gesamtdosis FSH	51
5.2.6	Es gibt keine Unterschiede zwischen verschiedenen Therapie- gruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten angeht .	52
5.2.7	Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Anzahl der entnom- menen Eizellen pro Eingriff . . . . .	52
5.2.8	Explorative Analyse . . . . .	52
5.3	Einschränkungen . . . . .	53
5.4	Ausblick . . . . .	54
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>58</b>

# Abkürzungsverzeichnis

AMA	Advanced maternal age
AMH	Anti-Müller-Hormon
ART	Assisted reproductive technology
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DIR	Deutsches IVF Register
eSET	Elective Single Embryo Transfer
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-releasing-Hormone (Gonadoliberin)
HCG	Humanes Choriongonadotropin
i.v.	Intravenös
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IVF	In-vitro Fertilisation
IVM	In-vitro-Maturation
LH	Luteinisierendes Hormon
OHSS	Ovarielles Überstimulationssyndrom
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PDNV	Post discharge nausea and vomiting
PID	Präimplantationsdiagnostik
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktionen
PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen (postoperative nausea and vomiting)

SC	Spontankonzeption (spontaneous conception)
Sd	Standardabweichung
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SpO2	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
TIVA	Total intravenöse Anaesthesie
TVOR	Transvaginale Eizellentnahme
WHO	World Health Organisation
WSA	Wiederholter Spontanabort

# Abbildungsverzeichnis

2.1 weiblicher Menstruationszyklus [11]	3
4.1 Von der Analyse ausgeschlossene Fälle	28
4.2 Übersicht Protokolle	28
4.3 Art der Beatmung	29
4.4 Altersverteilung	30
4.5 BMI der Patientinnen	31
4.6 Anzahl entnommener Eizellen pro TVOR	31
4.7 Therapieprotokolle	32
4.8 Gesamtdosis FSH	32
4.9 Häufigkeit des Ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS)	33
4.10 Häufigkeit von Komplikationen	33
4.11 Häufigkeit von unerwünschten Effekten	34
4.12 T-Test für Hypothese 1	35
4.13 Berechnung der Power für Hypothese 1	36
4.14 Plot der Power bei höherer Fallzahl (Hypothese 1)	36
4.15 Boxplot Nullhypothese 2	37
4.16 T-Test für Hypothese 2	38
4.17 Berechnung der Power für Hypothese 2	39
4.18 Plot der Power bei höherer Fallzahl (Hypothese 2)	39
4.19 Kreuztabelle Hypothese 3	40
4.20 Chi-Quadrat-Test Hypothese 3	40
4.21 Berechnung der Power für Hypothese 3	41
4.22 Plot der Power bei höherer Fallzahl (Hypothese 3)	41
4.23 T-Test für Hypothese 4	42
4.24 Berechnung der Power für Hypothese 4	43
4.25 Mittelwerte des BMI beim Auftreten und Nichtauftreten von unerwünschten Effekten	43
4.26 Mittlere FSH-Gesamtdosis bezogen auf das Patientinnenalter	44
4.27 Mittlere FSH-Gesamtdosis bezogen auf die Anzahl entnommener Eizellen	45
4.28 Anzahl entnommener Eizellen bezogen auf das Patientinnenalter	46
4.29 Auftreten von unerwünschten Effekten nach Erfahrung der punktierenden Ärzt:innen	47
4.30 Mittelwerte des BMI und Anästhesieverfahren	48

7.1	Zu Nullhypothese 2: Fehlende Werte Gesamtdosis FSH . . . . .	56
7.2	Zu Nullhypothese 4: Anzahl der gewonnenen Eizellen beim Auftreten von unerwünschten Effekten . . . . .	56

# 1 Einleitung/ Ziel der Dissertation

In der folgenden Arbeit soll untersucht werden, ob und in welchem Maße Komplikationen oder unerwünschte Effekte bei der Eizellentnahme im Rahmen der Reproduktionsbehandlung (Assisted reproductive technology [ART]) auftreten. Außerdem werden mögliche Risikofaktoren untersucht.

In Deutschland wurden im Jahr 2019 110.786 In-vitro-Fertilisations-Behandlungszyklen (IVF-Behandlungszyklen) im Deutschen IVF Register dokumentiert. [1]

Im betrachteten Kinderwunschzentrum VivaNeo Wiesbaden (inzwischen TFP Kinderwunschzentrum Wiesbaden) wurden im Zeitraum 09/18 bis 10/19 1695 Kinderwunschbehandlungen im Sinne von IVF bzw. Intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) durchgeführt, in deren Rahmen Eingriffe zur Eizellentnahme nötig waren.

Es wird untersucht, wie häufig oder selten es überhaupt zu Komplikationen oder unerwünschten Effekten im Zusammenhang mit der Eizellentnahme kommt. Möglicherweise können Risikofaktoren identifiziert werden, um Patientinnen besser vorbereiten zu können.

Die Gruppe der Patientinnen bei denen im Rahmen der Reproduktionsbehandlung Eizellen entnommen werden ist vergleichsweise homogen. Unterschiede bestehen u.a. im Alter, in der Gesamtdosis FSH, in der Art der Stimulationstherapie und in der Anzahl entnommener Eizellen. Daher soll geklärt werden, ob o.g. Faktoren zu höheren Nebenwirkungs- oder Komplikationsraten führen.

# 2 Literaturdiskussion

## 2.1 Einführung in die Reproduktionsmedizin

Wann sind Paare kinderlos bzw. wann wird eine Kinderwunschbehandlung durchgeführt?

Bei Paaren, bei denen trotz regelmäßigen Geschlechtsverkehrs nach 12 Monaten oder mehr keine Schwangerschaft eintritt, spricht man von unerfülltem Kinderwunsch. [2] Kommt es zur Schwangerschaft, ohne dass das Kind vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren werden kann, spricht man laut Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ab dem dritten Mal von wiederholtem Spontanabort (WSA). [3] Es existieren weitere Definitionen, zum Beispiel die der American Society of Reproductive Medicine (WSA ab dem zweiten Abort) [4]

Die Gründe für einen ungewollten Kinderwunsch sind sehr vielfältig, in den meisten Fällen liegt die Ursache in Einschränkungen beider Partner, die dann zusammen zu einem ungewollten Kinderwunsch führen. Diese Erkenntnis ist besonders wichtig, da viele Vorurteile und Fehlinformationen existieren, die für die betroffenen Paare sehr belastend sein können.

Ludwig et al. schlagen deswegen vor, die individuelle Situation des Paares möglichst präzise zu beschreiben. [5] Um die Chance einer Spontankonzeption abschätzen zu können, existieren verschiedene Scores, der aktuellste ist das „van Eekelen-Modell“ von 2017. Hier wurden 15 verschiedene Parameter verwendet, darunter individuelle Faktoren von Mutter und Vater sowie gemeinsame anamnestische Ereignisse wie schon erfolgreiche Schwangerschaften und Geburten in dieser Partnerschaft. [6]

### 2.1.1 Physiologie der Reproduktion

Um den Ablauf der Reproduktionsbehandlung zu verstehen, wird hier zunächst auf die Physiologie eingegangen.

Zu Beginn der Pubertät sind in den Ovarien der Frau ca. 400.000 primäre Oozyten (oder Primordialfollikel) vorhanden, die sich in einer Ruhephase des Zellzykluses (zwischen Prophase und Metaphase I) befinden. [7] Von diesen reifen dann LH- und FSH-gesteuert pro Zyklus 10-20 Follikel aus einer Gruppe von mehreren hundert heran. Aus diesen rekrutiert sich dann ein dominanter Graaf-Follikel. Somit kommt es bei einer Frau bis zum Eintritt der Menopause 300-500 mal zur Ovulation. In der Regel tritt die Menopause in Europa im Alter von 51 Jahren ein, wobei es eine hohe Varianz gibt. [8]

Zum Abschätzen der Eizellreserve kann das Anti-Müller-Hormon (AMH) verwendet werden. Werte größer als 1.0 µg/l zeigen eine ausreichende Reserve an. [9]

## Der weibliche Zyklus

Der weibliche Zyklus beginnt mit dem ersten Tag der einsetzenden Monatsblutung und dauert in der Regel 28 Tage, wobei Variationen von 24-35 Tagen als physiologisch betrachtet werden. Man unterteilt den Zyklus in Follikelfase und Lutealfase. Während erster reifen zunächst 5-15 Primordialfollikel, von denen dann einer zur Eizelle heranwächst. [10]

Mit dem Anstieg des Östrogens wird die Gebärmutter Schleimhaut auf das Einnisten einer befruchteten Eizelle vorbereitet. Der dominante Follikel bildet den Großteil des Östrogenspiegels, dessen starker Anstieg ca. 24h vor Ovulation dann zum Anstieg von LH und FSH führt. Dieser Anstieg führt dann im Verlauf wieder zu einem Abfall von Androgen- und Estradiolspiegeln. Es kommt durch den hohen LH-Spiegel zur Ovulation, d.h. die Eizelle tritt aus dem Follikel aus. Aus dessen Rest bildet sich der Gelbkörper, der vor allem Progesteron bildet. Falls es zu keiner Befruchtung kommt, bildet sich der Gelbkörper nach ca. 9 Tagen zurück, wodurch der Progesteronspiegel wieder fällt. Hierdurch kommt es dann zur Menstruation.

Zu diesem Zeitpunkt sind die Hormone Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH), Progesteron und Östrogen niedrig.

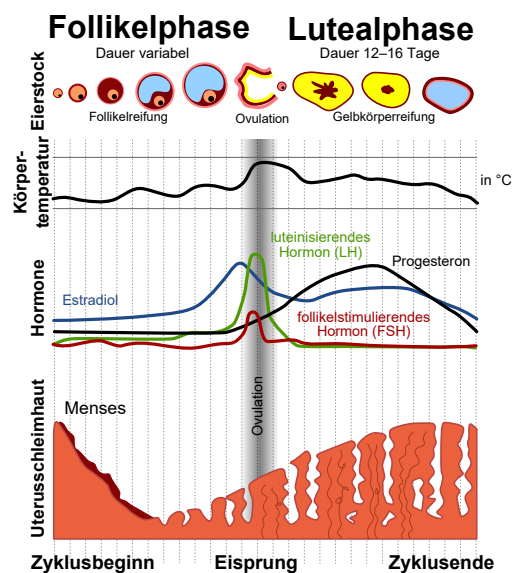


Abbildung 2.1: weiblicher Menstruationszyklus [11]

## Menopause

Mit dem Versiegen der Eizellreserve in den Ovarien steigt der Spiegel von FSH und LH an, der AMH-Spiegel fällt ab. Kommt es dann zu einem blutungsfreien Zeitraum von 12 Monaten, wird die letzte Blutung retrospektiv als Menopause definiert (WHO Definition 1996). Die Frau befindet sich dann in der Postmenopause. Eine genauere Einteilung der endokrinen Phasen der Frau lässt sich mittels der STRAW-Nomenklatur (*Stages of Reproductive Aging Workshop*) [12] vornehmen. Hier wird z.B. die Postmenopause in frühe und späte Phasen unterteilt. In der späten Phase stabilisieren sich die FSH-Werte, der AMH-Spiegel erreicht sein sehr niedriges Niveau. [13]

## Schwangerschaft

Damit es zu einer Befruchtung kommt, muss der Geschlechtsverkehr im fertilen Fenster, das 5-6 Tage dauert und nach dem Tag der Ovulation endet, stattfinden. Zur Identifizierung des fertilen Fensters ("window of implantation") sind verschiedene Methoden („fertility awareness“) verfügbar, die genauer als die rein rechnerische Bestimmung sind. [14]

Nach dem Geschlechtsverkehr durchdringen Spermien den Cervixschleim und steigen von dort aus weiter in die Tuben auf. Dabei geht ein Großteil der Spermien zugrunde. Trifft ein befruchtungsfähiges Spermium auf diesem Weg auf eine Eizelle finden verschiedene biochemische Prozesse statt. Im Rahmen der *Akrosomenreaktion* verschmelzen Spermium und Eizelle miteinander.

Die befruchtete Eizelle (*Zygote*) wird in den Uterus transportiert, wo es zur Einnistung in das Endometrium kommt. In den darauffolgenden Wochen bildet sich die Plazenta aus und der Trophoblast beginnt mit der Produktion von humanem Choriongonadotropin (HCG), das für den Erhalt der Schwangerschaft wichtig ist. Erwähnenswert ist auch die Tatsache, dass das mütterliche Immunsystem physiologischerweise die Plazenta toleriert und nicht angreift. Kämmerer, Garnier und Singer [10]

An jedem der genannten Punkte können Abweichungen von Physiologie (und Anatomie) zu Problemen bei der Reproduktion führen, idealerweise kann dann von Reproduktionsmediziner:innen gezielt eingegriffen werden.

Bei 80% der Paare kam es nach Gnoth et al. innerhalb der ersten sechs Zyklen mit Geschlechtsverkehr zur Schwangerschaft. Nach 12 Zyklen kam es bei ca. 92% der Paare zur Schwangerschaft, sodass bei ca. 10% der Paare von unerfülltem Kinderwunsch („subfertility or infertility“) ausgegangen wurde. Bei etwas mehr als der Hälfte dieser Paare kam es nach 36 Monaten auch ohne Behandlung zur Schwangerschaft, sodass

insgesamt etwas weniger als 5% der Paare ohne Behandlung sehr niedrige Schwangerschaftsraten zeigten. Um sowohl Über- als auch Unterbehandlung zu vermeiden, gilt es erstere von letzteren zu unterscheiden. [15]

### **2.1.2 Geschichte der Eizellpunktion**

Die ersten Eizellentnahmen wurde im Rahmen von Laparotomien im Jahr 1944 erfolgreich durchgeführt. [16] In den darauf folgenden Jahren wurde dann die Laparoskopie zur Diagnostik, Therapie und Eizellentnahme genutzt. [17] In den frühen 1980er Jahren wurden erste ultraschallgesteuerte Follikelpunktionen - allerdings transvesikal - durchgeführt. Lenz et al. beschrieben diese erstmals 1981. Vorteile waren der geringere Aufwand und die weniger invasive Prozedur. Die ultraschallgesteuerte Punktion war vorteilhaft bei starken intrapelvinen Verwachsungen, die oft ein Hindernis für die laparoskopische Eizellentnahme darstellten. [18–20] 1983 beschrieben Gleicher et al. die ultraschallgesteuerte transvaginale Follikelpunktion ("culdocentesis") [21] Seitdem wurde diese Methode immer mehr zum Standart für Eizellentnahmen. In den 90er Jahren wurden für die reine Indikation der Eizellentnahme kaum mehr andere Methoden verwendet. Die Vorteile waren geringerer Aufwand, gute Erreichbarkeit der Follikel, geringe Komplikationsraten und die gute Tolerierbarkeit durch die Patientinnen. Zudem kann die transvaginale Follikelpunktion gut ambulant durchgeführt werden. [22–24] Inzwischen werden teilweise unterschiedliche Nadelarten und -dicken verwendet. Hierbei scheinen kleinere Nadeln grundsätzlich eher weniger Schmerzen zu verursachen, die Zahl der entnommenen Eizellen kann aber sinken. [25] Es werden weiterhin neue Nadeln entwickelt und in Studien untersucht. [26] Bei Vorhandensein weniger Follikel kann ein Spülen und anschließendes Absaugen der Spülflüssigkeit erwogen werden um möglicherweise die Erfolgchancen zu erhöhen. Insgesamt ist die Studienlage für das follikuläre Spülen aber uneindeutig. [27] Weitere Faktoren für die Eizellentnahme neben der Nadelgröße sind u.a. der Ansaugdruck, die Flussrate beim Absaugen und verschiedene Aspekte im Handling der Nadel. [25] All diese Faktoren sind weiterhin Gegenstand von Studien. Die Technik dazu wird kontinuierlich weiterentwickelt.

### **2.1.3 Ablauf einer klassischen Reproduktionsbehandlung**

Bei der künstlichen Befruchtung kann man 5 Schritte unterscheiden: Hormonelle Stimulation der Frau, Entnahme der Eizellen, Entnahme von Spermien, Befruchtung durch IVF oder ICSI, Einsetzen von ein oder mehreren Embryonen.

## **Ursachenfindung/Diagnostik**

Jede ART beginnt zunächst mit einer ausführlichen Anamnese, einer gynäkologischen Untersuchung sowie einer Untersuchung der Spermien und verschiedener Blutwerte.

## **Stimulationsprotokolle und Art der Downregulation**

Für die Entnahme von mehreren Eizellen (Polyovulation) gilt häufig folgendes Prinzip: Die körpereigene LH-Produktion wird unterdrückt, d.h. Downregulation. Mittels FSH werden mehrere Follikel zum Wachstum angeregt. Anschließend wird der LH-Spiegel erhöht, um die Eizellreifung anzustoßen.

Die körpereigene LH-Produktion wird blockiert, da sich ein vorzeitiger Anstieg negativ auf die Entwicklung der Eizellen auswirkt. [28] Bei der Downregulation unterscheidet man grundsätzlich zwei verschiedene Arten von Protokollen: GnRH-Agonist und GnRH-Antagonist. Diese werden dann weiter unterteilt, je nachdem wie lange und in welchen Dosierungen stimuliert und downreguliert wird, z.B. gibt es lange („long“) und kurze („short“) Antagonisten-Protokolle.

GnRH-Agonisten wirken über eine dauerhafte Aktivierung der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse. Nach einer anfangs erhöhten Ausschüttung von LH und FSH („*flare-up-effect*“) kommt es nach 10-14 Tagen zur Hypogonadotropie. GnRH-Antagonisten konkurrieren mit endogenem GnRH um die Rezeptoren und blockieren diese innerhalb weniger Stunden, ohne dass es zu einem flare-up-effect kommt. [29]

Die Follikelstimulation erfolgt dann mittels erhöhter Dosen FSH, anschließend wird die Eizellreifung durch Humanes Choriongonadotropin (HCG ist strukturell verwandt mit LH, hat aber eine längere Halbwertszeit) oder bei Verwendung eines Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten (GnRH-Antagonist) durch Gabe eines GnRH-Agonisten (single shot) und den dadurch kurzfristig erhöhten LH-Spiegel induziert. [30]

## **Follikelpunktion und Eizellentnahme**

Die Follikelpunktion und Eizellentnahme erfolgt dann typischerweise in Kurznarkose (siehe unten) und 36 Stunden nach Ovulationsinduktion mittels HCG und Kontrolle des Follikelwachstums mit Ultraschall. [31] Die Patientinnen werden in Steinschnittlage gelagert. Die Vagina wird mit Kochsalzlösung ausgewischt. [32] Mittels vaginalem Ultraschall werden die Follikel aufgesucht und punktiert, die Eizellen werden mit Granulozotten und der durch diese gebildeten Flüssigkeit abgesaugt. [33, 34] In der Regel dauert der Eingriff weniger als 30 Minuten und es wurden in unserer Kohorte durch-

schnittlich  $9,2 \pm 5,4$  Eizellen (1 sd) gewonnen. Direkt im Anschluss wird das Punktat von Biolog:innen übernommen und untersucht. Die enthaltenen Eizellen werden gezählt und gemeldet. [35]

## **IVF und ICSI**

Die Spermien werden untersucht und aufbereitet. Für die Befruchtung der Eizelle stehen grundsätzlich zwei Techniken zur Verfügung. Bei der In Vitro Fertilisation (IVF) bringt man Spermien und Eizelle zusammen, die eigentliche Befruchtung geschieht dann aber ohne weitere Hilfe. Bei der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) wird ein Spermium in das Zytoplasma der Eizelle injiziert, wodurch man beispielsweise Problemen bei der Akrosomreaktion entgegenet. Dies ist vor allem wichtig bei geringer Spermienqualität oder wenn männlicher Samen chirurgisch gewonnen wurde, es existieren aber viele weitere Gründe für eine ICSI. [36] Bleiben befruchtete Eizellen übrig, werden diese in der Regel eingefroren. („Kryokonservierung“) [37]

## **Untersuchung, Kryokonservierung, In-vitro-Maturation**

Gewonnene Eizellen und Spermien, sowie anschließend auch Embryonen, werden durch Embryolog:innen mit Hilfe der Mikroskopie morphologisch beurteilt, um Schwangerschaftsraten zu optimieren. [38]

Es besteht die Möglichkeit, Eizellen, Spermien und Embryonen einzufrieren, d.h. zu kryokonservieren. Hierfür kann es verschiedene medizinische und persönliche Gründe geben, erstere z.B. Konservierung von Eizellen oder Spermien vor einer Bestrahlung oder Chemotherapie. Persönliche Gründe betreffen z.B. die individuelle Familienplanung im Sinne von *Social Freezing*, d.h. Eizellen werden zunächst ohne medizinischen Grund eingefroren, um zu einem späteren Zeitpunkt die Chancen für eine Schwangerschaft zu erhöhen. [39, 40]

Eine Alternative zur hormonellen Hyperstimulation der Frauen bietet die In-vitro-Maturation. Bei dieser relativ neuen Technik werden unreife Oozyten abpunktiert, die Maturation findet anschließend *in Vitro* statt. Dies bietet sich vor allem für Patientinnen mit PCOS oder nach einem OHSS an, da auf eine hormonelle Hyperstimulation verzichtet wird. Außerdem können Oozyten ohne lange Vorlaufzeit, z.B. vor zytotoxischen Therapien, entnommen werden. Die IVM ist allerdings noch recht neu, es gibt weniger Daten und Erfahrungen als bei den klassischen Methoden. Der technische und damit auch der finanzielle Aufwand ist in der Regel größer und Implantationsraten sind geringer. [41]

## **Embryonentransfer**

Grundsätzlich ist nach deutschem Embryonenschutzgesetz zur Zeit der Transfer von maximal 3 Embryonen erlaubt. Gängige Praxis ist der Transfer von 1-2 Embryonen, wobei immer die individuelle Situation der Patientin betrachtet werden muss. Ziel ist es, Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden, ohne jedoch den Therapieerfolg zu schmälern. Wünschenswert wäre der Transfer eines Embryos. Die aktuelle Tendenz geht auch zu diesem Single-Transfer. [42]

## **Statistik**

Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer im Frischzyklus lag 2018 in Deutschland bei 32,2%, die Geburtenrate bei 23,5%, beide nehmen mit steigendem Alter der Patientin stark ab. Die Mehrlingsrate lag bei 19,6%, wovon 0,4% Drillinge waren. Im Schnitt wurden 1,7 Embryonen (bzw. 1,6 im Auftauzyklus) transferiert, mit fallender Tendenz. [1]

## **2.1.4 Komplikationen in der Reproduktionsmedizin**

### **Risiken der Stimulation**

**Ovarielles Überstimulationssyndrom** Das Ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) trat 2018 in Deutschland in 0,3% der Fälle auf. [1] Durch die hormonelle Behandlung kommt es zu Aszites, Pleuraergüssen und Ödemen, was zu einer Erhöhung der Blutviskosität und einem erhöhten Thromboserisiko sowie einer Störung der Nierenperfusion führt. Die genaue Pathophysiologie ist unklar, es wird allerdings von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Stimulation mit HCG scheint das Risiko für OHSS zu erhöhen. [43]

Man unterscheidet eine milde, mittelschwere, schwere und lebensbedrohliche Form. Zur Therapie gehören symptomatische Therapie und Kontrollen je nach Ausmaß, Flüssigkeitssubstitution, Antikoagulation. Bei der lebensbedrohlichen Form ist eine Intensivtherapie notwendig. Eine Risikoreduktion kann durch ausführliche Anamnese und regelmäßige Kontrollen, besonders bei Risikopatient:innen, sowie eine möglichst niedrige Dosierung der Stimulationsmedikamente erreicht werden.

**Adnextorsion** Durch die hormonelle Stimulation und die damit verbundene Vergrößerung der Ovarien ist das Risiko einer Adnextorsion erhöht, dieses steigt nochmals

bei Vorliegen eines OHSS. Bei den bisher nur retrospektiv vorliegenden Studien wird das Risiko auf 0,2% geschätzt. [44]

### **Operative Risiken bei Follikelpunktion**

**Narkosekomplikationen** Narkosekomplikationen werden nicht an die Register gemeldet. Insgesamt ist aber von einer sehr niedrigen Komplikationsrate auszugehen, siehe dazu auch das nächste Kapitel. In einer prospektiven Untersuchung von Ludwig et al. traten bei etwas mehr als 1000 Punktionen keine Komplikationen bei der Kurznaarkose auf.

**Schmerzen** Es gibt wenige Daten bezüglich des Auftretens von Schmerzen bei und nach Follikelpunktion. Ludwig et al. konnten die Schmerzintensität in einer prospektiven Studie mit der Anzahl der entnommenen Eizellen korrelieren, die Schmerzen wurden dort 2 Stunden und 2-3 Tage nach Eizellentnahme erfasst, was dann eine genauere Einordnung nach Abklingen der Analgetika der Kurznaarkosen erlaubte. Auch bei Ludwig et al. lag die mittlere Schmerzintensität bei  $1.85 \pm 0.82$  für den Zeitpunkt 2 Stunden nach Eizellentnahme, sowie  $1.48 \pm 0.72$  für den Zeitpunkt 2-3 Tage danach, was ebenfalls leichten Schmerzen entspricht. Allerdings gaben 3% der Patientinnen starke oder sehr starke Schmerzen nach dem Eingriff an (die Skala reichte von 1, keine Schmerzen, bis 5, starke Schmerzen).

In einer Metaanalyse von Kwan et al. konnte aufgrund der niedrigen Fallzahlen der Einzelstudien und ihrer eher niedrigen Evidenz keine einzelne Methode als die Beste identifiziert werden. Die Schmerzreduktion war (bei niedriger Evidenz) besser, wenn Sedierung mit Analgesie und weiteren Methoden wie Akupunktur oder Lokalanaesthesie kombiniert wurden, als bei einer der Methoden alleine. Insgesamt war die Patientinnenzufriedenheit hoch. [45]

Die Schmerzstärke wird vermutlich multifaktoriell beeinflusst. Zusätzlich zur Analgesiemethode, der Dauer des Eingriffs sowie der Anzahl der entnommenen Eizellen beeinflussen auch psychologische Faktoren wie zuvor aufgetretene Nebenwirkungen durch die Hormonbehandlung, negative Erfahrungen bei gynäkologischen Behandlungen und größere Angst die Schmerzintensität. [46] Außerdem scheint der Durchmesser der verwendeten Nadel einen Einfluss zu haben. [47]

**Blutung** Blutungen sind die häufigsten Komplikationen bei Eizellentnahme. 2019 gab es in Deutschland bei 0,8% der Patientinnen, die im DIR erfasst wurden, Komplika-

tionen. Davon waren 63% vaginale Blutungen und 14,4% intraabdominelle Blutungen. In den meisten Fällen handelte es sich allerdings um leichte vaginale Blutungen, bei denen keine stationäre Therapie notwendig war. [1] Ragni et al. untersuchten den geschätzten Blutverlust bei 150 Frauen und errechneten einen Verlust von durchschnittlich 72ml, wobei der höchste Blutverlust nicht mehr als 162ml betrug. Diese Mengen sind für die meisten Patientinnen als klinisch irrelevant einzuschätzen. [48]

Arragona et al. notierten peritoneale Blutungen in 0,06% von 7.098 Eizellentnahmen, leichte vaginale Blutungen wurden nicht erfasst. [49]

Insgesamt werden gerade leichte vaginale Blutungen nicht immer erfasst und die Einteilung der Blutungen in Schweregrade ist nicht konstant. Blutungen mit Interventionsbedarf sind jedoch selten, in den meisten Fällen beschränkt sich die Intervention dann auf Kompression und es bleiben keine langfristigen Folgen bestehen. In Einzelfällen kommt es jedoch auch zu schwereren Blutungen, die weitere Operationen nötig machen. Vgl. auch folgende Übersichtstabellen nach Ludwig et al.: Die Häufigkeiten abdomineller Blutungen werden zwischen 0,02% (Bergh und Lundkvist [50], 2/10.125) und 0,37% (Siristatidis et al. [51], 2/542) angegeben. In etwas weniger als der Hälfte der Fälle (ca. 44%) war eine Operation nötig, teilweise (bei 8 von 100 Patientinnen mit abdomineller Blutung) eine Laparotomie. Eine häufige Blutungsquelle nach TVOR sind die Ovarien, die durch die Überstimulation vulnerabler gegenüber Blutungen sind. Nouri et al. fanden in ihrer Metaanalyse aller bis 2014 publizierten Fälle eine Gesamtinzidenz von 0,08% bei 32 dokumentierten Fällen von ovariellen Blutungen. Kann eine ovarielle Blutung nicht gezielt gestoppt werden, besteht die Gefahr, dass die behandelnden Chirurg:innen das gesamte Ovar entfernen müssen. In Nouri et al.'s Analyse wurde in 3 von 32 Fällen eine Ovarektomie, in einem Fall eine Keilresektion durchgeführt.

Todesfälle wurden nicht dokumentiert, auch in der Studie von Levi-Setti et al. konnten alle Patientinnen erfolgreich therapiert werden. [52, 53]

Das Risiko für intraabdominelle Blutungen, vor allem ovarielle Blutungen, steigt bei Vorliegen eines Polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) und insbesondere bei schlanken Patientinnen mit geringerem BMI. [54] Mögliche weitere Risikofaktoren, wie z.B. Störungen des Gerinnungssystems oder Vor-OPs im Bereich der Ovarien mit Narbenbildung waren statistisch nicht eindeutig, sodass weitere Studien nötig sind. Dennoch werden Gerinnungsanamnese und Blutuntersuchung häufig vor TVOR durchgeführt, auch weil Aufwand und Kosten gering sind. [52, 55]

Autoren	Art der Blutung, Inzidenz	Maßnahmen
Bergh und Lundkvist (1992) [50]	vaginale Blutung 35/ 10.125 (0,3%) intraperitoneale Blutung 2/ 10.125 (0,02%)	konservative Behandlung  Laparotomie
Bennett et al. (1993) [56]	vaginale Blutung (gesamt) 229/ 2670 (8,6%) vaginale Blutung mit > 100ml Blutverlust 22/ 2670 (0,8%) Hämatoperitoneum 2/ 2670 (0,1%) Punction Iliakalgefäß 1/ 2670 (0,04%)	Kompression in 28/2670 Fällen  1 x Naht  1x Laparotomie mit Naht  Antibiose, Beobachtung
Dicker et al. (1993) [57]	Starke abdominelle Blutung 3/ 3656 (0,08%)	1x Laparotomie und Blutstillung, 2x Laparoskopie und Blutstillung
Tureck et al. (1993) [58]	starke vaginale Blutung 2/ 676 (0,3%) intraabdominelle Blutung	1x Naht Beobachtung
Govaerts et al. (1998) [59]	intraperitoneale Blutung 3/ 1500 (0,2%)	3x Laparoskopie
Ludwig et al. (2006) [60]	vaginale Blutung 30/ 1049 (2,9%)	1x Tamponade, 29x Kompression > 1min
Bodri et al. (2008) [43]	intraabdominelle Blutung 14/ 4052 (0,35%)	4x Laparoskopie, 1x Laparotomie, 1x Bluttransfusion, 9x konservativ
Aragona et al. (2011) [49]	intraabdominelle Blutung 4/ 7089 (0,06%)	3x Laparoskopie, 1x Laparotomie
Siristatidis et al. (2013) [51]	intraperitoneale Blutung 2/ 542 (0,37%) vaginale Blutung („minor“) 98/ 542 (18,08%) vaginale Blutung („mild“) 32/542 (5,9%)	2x stationäre Aufnahme und Beobachtung 98x Kompression < 2 min. Kompression > 2 min. oder Tamponade (4x)
Levi-Setti et al. (2018) [53]	intraperitoneale Blutung 54/ 23.827 (0,2%) vaginale Blutung 2/ 23.827 (0,008%)	47 stat. Aufnahmen: davon 28 konservativ, 1 Laparotomie, 18 Laparoskopien 2x Naht

Tabelle 2.1: Auftreten von Blutungen, modifiziert und ergänzt nach Ludwig et al. [61]

Insgesamt werden in Tabelle 2.1 85 intraabdominelle Blutungen genannt.

Therapie:	Laparoskopie	Laparotomie	konservativ	unbekannt
	30 (35,3%)	7 (8,2%)	47 (55,3%)	1 (1,2%)

Tabelle 2.2: Intraabdominelle Blutungen und Therapien

**Organverletzung** Organverletzungen treten deutlich seltener auf. Es existieren Fallberichte von Verletzungen des Urethers, des Darmes [50, 62, 63], der Harnblase [53, 64, 65] sowie umliegender Gefäße wie z.B. den Ästen der Iliakalgefäße [66, 67]. Verletzungen des Urethers als häufigste Organverletzung nach Eizellentnahme wurden 13 mal beschrieben. [61, 68–70]. In vier weiteren Fallberichten wurde die Ausbildung einer ureterovaginalen Fistel beschrieben. [71–74]

Verletzungen von Organen sind eher seltene Einzelfälle; wenn es in den genannten Fallberichten zu solchen kam, ließen sie sich gut behandeln. Allerdings merken mehrere Autor:innen an, dass Organverletzungen ohne Notwendigkeit einer operativen Intervention womöglich seltener als solche registriert werden. Gründe dafür sind, dass diffuse Beschwerden wie Unterbauchschmerzen z.B. einem OHSS oder einer Appendizitis zugeschrieben werden, auch weil Beschwerden erst zeitverzögert auftreten können oder die Verletzung spontan heilt. Außerdem ist die Erfassung solcher Daten schwierig, nicht überall werden sie zentral erfasst. Levi-Setti et al. weisen in ihrer Auswertung auch darauf hin, dass Behandlungen in anderen Krankenhäusern schlechter oder gar nicht erfasst wurden. [53]

**Infektion** Wie bei allen Operationen besteht ein Infektionsrisiko. Die Häufigkeit von Infektionen schwankt zwischen 0 [60] und 1% für Adnexitiden [58] und 0,3% für Tuboovarialabszesse. [56] In Einzelfällen kam es auch zu schwereren Infektionen mit Sepsis. [75] Die Durchführung einer Antibiotikaphylaxe bleibt umstritten, auch weil die aktuelle Datenlage keine eindeutigen Schlüsse zulässt. [32, 61] Moini et al. fanden in einer retrospektiven Untersuchung von 5958 Follikelpunktionen 10 Fälle von akuten Entzündungen. 8 dieser Patientinnen hatten eine diagnostizierte Endometriose. Die Gesamthäufigkeit von Infektionen betrug 0,16%. [76] Pereira et al. verwenden bei allen Patientinnen mit Endometriose, *Pelvic inflammatory disease*, rupturiertem Appendix, oder mehrfachen Voroperationen in der Vorgeschichte eine Antibiotikaphylaxe. Allerdings

schreiben auch sie dass sich dieses Vorgehen auf Basis der aktuell schwachen Studienlage nicht verallgemeinern lasse. [77]

**Embolien** Das Auftreten von symptomatischen Embolien durch eine Follikelpunktion wird von Lavikainen et al. in einer Metaanalyse von 1.741.519 Patient:innen als kleiner 0,1% geschätzt. [78]

**Risikofaktoren für Komplikationen** Alle Komplikationen entstehen durch das Trauma der Nadel bei Follikelpunktion bzw. das Verschleppen von Keimen durch diese. Eine Reihe von Faktoren sowohl auf ärztlicher als auch auf Patientinnen-Seite beeinflussen jedoch das Risiko für Komplikationen:

In Levi-Setti et al.'s retrospektiver Untersuchung von 23.827 Eizellentnahmen bei 12.615 Patientinnen zwischen 1996 und 2016 in Mailand waren folgende Risikofaktoren signifikant:

- Hohe Anzahl an entnommenen Eizellen
- lange Dauer der Eizellentnahme und / oder höhere durchschnittliche Zeit pro entnommene Eizelle
- geringe Erfahrung des Operateurs / der Operateurin
- jüngere Patientinnen mit niedrigem BMI
- frühere abdominelle oder pelvine Eingriffe oder *pelvic inflammatory disease* in der Anamnese
- schwere Endometriose. [76]

### **Risiken der Schwangerschaft**

Im Allgemeinen ist jede Schwangerschaft für die Mutter mit gewissen Risiken verbunden. Die Auswirkungen und Komplikationen einer Schwangerschaft sind vielfältig und komplex, sodass für eine vollständige Übersicht auf einschlägige Literatur verwiesen wird.

Bei einer Schwangerschaft nach ART gibt es jedoch Besonderheiten: Zum einen weist die Kohorte der Schwangeren nach ART andere Eigenschaften auf als die Gruppe der Schwangeren ohne ART. Hierzu gehört z.B. das höhere Alter der Mutter (advanced

maternal age, AMA ). AMA erhöht das Risiko für maternale Schwangerschaftskomplikationen wie Gravidationsdiabetes und Erkrankungen, die mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH) einhergehen. Außerdem ist das Risiko für Intrauterinen Fruchttod (IUFT) , Frühgeburtlichkeit und intrauterine Wachstumsstörungen erhöht. [79–81]

Das Auftreten von Komplikationen kann möglicherweise auch Folge der Infertilität oder der Ursache für die Infertilität sein. Zum anderen gilt die ART als Risikofaktor für Komplikationen, u.a. für ektopische Schwangerschaften, Aborte und Frühgeburtlichkeit. [82, 83] In einer retrospektiven Studie von Woo et al. wurden Leihmutterschaften und spontane Schwangerschaften von Leihmüttern verglichen und es zeigten sich bei den Leihmutterschaften signifikant höhere Raten mütterlicher Komplikationen (u.a. SIH, Gestationsdiabetes, Placenta praevia) als auch der Raten an Frühgeburtlichkeit und niedrigerem Geburtsgewicht. [84, 85]

**Mehrlingsschwangerschaften** Für einen Großteil der Kinderwunschaare sind Zwillingschwangerschaften wünschenswert; die am Häufigsten genannten Gründe in einer Befragung durch Mendoza et al. 2018 waren: „*Vermeiden eines erneuten IVF/ICSI-Versuchs*“ sowie „*Ich mag die Vorstellung, Zwillinge zu haben*“. [86] Dabei werden Risiken der Zwillingschwangerschaft oft unterschätzt oder sind nicht bekannt. [87] Bei Mehrlingsschwangerschaften bestehen deutlich erhöhte perinatale und maternale Risiken. Es ist daher Ziel einer ART, Wahrscheinlichkeiten für Mehrlingsschwangerschaften so gering wie möglich zu halten, ohne den Behandlungserfolg zu verringern. Ausführliche Aufklärung und Beratung unter Berücksichtigung der individuellen Situation und Risikobereitschaft sowie Einschätzung der Erfolgchancen der ART haben einen hohem Stellenwert. [88, 89]

Bei Mehrlingsschwangerschaften wird eine Frühgeburtlichkeit wahrscheinlicher, damit steigen kindliche Morbidität und Mortalität, wie in Tabelle 2.3 sehr anschaulich gezeigt. Außerdem kommt es vermehrt zu fetalen Anomalien, Gestationsdiabetes und Präeklampsie. [90]

Charakteristik	Einling	Zwilling	Drilling	Vierling
Mittleres Geburtsgewicht [91]	3.285g	2.345g	1.680g	1.419g
Mittlere Schwangerschaftsdauer (Wochen)	38,5	35,0	31,7	30,3
Jünger als 34. SSW. (Prozent) [92]	2,1	19,5	63,1	82,6
Jünger als 37. SSW. (Prozent) [92]	8,2	60,3	98,3	97,4
Zerebralparese (pro 1000 Lebendgeburten) [93]	1,6	7,0	28,0	–
Säuglingssterblichkeit (pro 1000 Lebendgeburten) [94]	5,4	23,6	52,5	96,3*
SSW: Schwangerschaftswoche *Vierlinge und Fünflinge kombiniert				

Tabelle 2.3: Morbidität und Mortalität bei Mehrlingsschwangerschaften (nach ACOG Practice Bulletin [90])

Bei ART in Deutschland dürfen aktuell (Stand 06/2022) zwischen einem und drei Embryonen transferiert werden. Das Embryonenschutzgesetz verbietet es, mehr Embryonen zu befruchten, als im selben Zyklus übertragen werden sollen und es sollen alle befruchteten Embryonen übertragen werden. Die Alternative zum Transfer von mehreren Embryonen, der elective Single Embryo Transfer (eSET) ist in Deutschland problematisch. Hierbei werden mittels Präimplantationsdiagnostik (PID) Embryonen selektiert, um die Erfolgsrate zu verbessern.

[95, 96]

2019 wurden in Deutschland im Schnitt 1,69 Embryonen im Frischzyklus und 1,54 Embryonen im Auftauzyklus pro Transfer transferiert. Der Anteil der Mehrlingsgeburten betrug im Frischzyklus 18,3% und im Auftauzyklus 13,5%. [1]

Die Studienlage bezüglich der Risiken von Mehrlingsschwangerschaften nach ART im Vergleich zu Mehrlingsschwangerschaften nach spontaner Konzeption (SC) ist inkonsistent. Sowohl Bendsorp et al. 2016 als auch Yang et al. 2011 fanden zum Beispiel in ihren Studien vergleichbare maternale und perinatale Risiken. Jiang et al. fanden 2021 erhöhte maternale Risiken bei Zwillingsschwangerschaften nach ART. [61, 83, 85, 97–99]

## 2.2 Anaesthetie: Verfahren bei der Follikelpunktion

Es gibt wenige Daten über die Anaesthesieseite bei der Follikelpunktion, u.a. Studien von Ludwig et al. [60] und Yasmin et al. [100]

Yasmin et al. schlagen vor, dass für die Art der Schmerzreduktion vier Kriterien gelten sollten: 1. sie sollte einfach anzuwenden und zu überwachen sein, 2. sie sollte sicher sein, mit geringen unerwünschten Effekten und Komplikationen, 3. sie sollte kurz wirksam und leicht reversibel sein, 4. sie darf sich nicht negativ auf die Eizellen oder Embryos auswirken. [100] Die bisher vorliegenden Daten sind nicht so eindeutig, dass man von einer bestimmten Art der Anaesthetie (z.B. Inhalationsanaesthetie) aufgrund ihrer Wirkung auf die Eizellen grundsätzlich abraten würde. [101, 102]

### 2.2.1 Ablauf

Alle Abläufe sind in Standard Operating Procedures (SOP) festgelegt. Diese basieren auf den zugehörigen Leitlinien der Fachgesellschaften. [103, 104] Die Patientinnen erscheinen nüchtern mit einer Begleitperson 30 Minuten vor dem Eingriff. Es folgt eine Vorbereitung durch Anaesthesist:in, Einsicht in die Patientinnenakte und Kontrolle der Laborwerte (falls vorhanden). Die Patientin wird von der Anaesthesist:in über die Narkose aufgeklärt, außerdem werden Nüchternheitsstatus, Allergien und Anamnese abgefragt. Alle Besonderheiten werden auf den Anaesthesieprotokollen und dem Post-OP-Protokoll vermerkt und gelb markiert. Es wird eine Racheninspektion durchgeführt, um auf akute Infekte und mechanische Hindernisse zu überprüfen, die für eine etwaige Intubation und Beatmung relevant sind. Dann wird die Aufklärung unterschrieben und die Patientin wird vom Anaesthetie- oder OP-Personal in den Eingriffsraum begleitet.

Hier erfolgt nochmals die Identifikation der Patientin.

Die Patientin wird in Steinschnittlage gelagert, es werden Vitalparameter dokumentiert und ein periphervenöser Zugang angelegt. Eine Vollelektrolytlösung wird angeschlossen, ggf. werden weitere Kurzinfusionen (z.B. Antibiose, Desmopressin) oder eine Antihistaminikaprophylaxe verabreicht.

Es erfolgt das Fluten der Lunge mit Sauerstoff (Präoxigenierung, Denitrogenisierung) und anschließend die Narkoseeinleitung mit Propofol (1%). Ist vom Anaesthesisten eine Larynxmaske vorgesehen, so wird diese platziert. Ist die Beatmung gesichert und Remifentanyl appliziert, kann der Eingriff beginnen.

In der Regel erfolgt eine assistierte Maskenbeatmung, die Narkose wird als total intravenöse Anaesthetie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl durchgeführt. Bei Risikofaktoren für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) wird Dexamethason 4mg

intravenös (i.v.) gegeben. Weitere Analgesie erfolgt mit Dexketoprofen oder Metamizol i.v..

Alle verwendeten Produkte werden dokumentiert.

Nach dem Eingriff wird die vollständige Rückkehr der Schutzreflexe und die suffiziente Spontanatmung abgewartet. Ist die Patientin wach, ansprechbar und gehfähig, wird sie in den Ruheraum begleitet. Bei Kreislaufschwierigkeiten steht ein Rollstuhl zur Verfügung. Die Dokumentation des Zustandes erfolgt im Post-OP-Protokoll.

Im Ruheraum werden Patientin und Begleitperson über den Ablauf des Eingriffs, die erwartete Aufenthaltsdauer und eventuelle Besonderheiten informiert. Sie darf essen und trinken und in Begleitung auf Toilette gehen, wenn sie wach genug ist. Für stärkere Schmerzen sind weitere Analgetika (Buscopan, Paracetamol, Ibuprofen) verfügbar. Bei Auftreten von PONV kann Dimenhydrinat verabreicht werden.

Ist der Zustand der Patientin stabil und die Blasenfunktion sichergestellt, kann die ärztliche Entlassvisite erfolgen. Hierbei wird dann durch den Anaesthesisten beurteilt, ob eine Entlassung in Begleitung in die Häuslichkeit erfolgen kann.

Stabile Vitalzeichen	Aufnahme von Flüssigkeit durch Trinken ohne Erbrechen
Orientierung der Patienten nach Zeit, Ort und bekannten Personen	Keine oder minimale Blutung
Ausreichende Schmerztherapie durch orale Analgetika möglich	Die Fähigkeit, die Harnblase zu entleeren sollte gesichert sein
Fähigkeit der Patienten, sich anzuziehen und herumzugehen entsprechend dem Zustand nach Operation	verantwortliche Person zur Begleitung nach Hause steht fest
Allenfalls geringe Übelkeit	

Tabelle 2.4: Entlassungskriterien (Dr. W. Lorei)

Bei Entlassung bekommt die Patientin ein Rezept für die bedarfsorientierte Schmerztherapie für die nächsten Tage (in der Regel Ibuprofen 600mg, alternativ Novaminsulfon 500mg oder Paracetamol 500 mg, z.B. bei Allergien oder Unverträglichkeiten), sowie Informationen über die nächsten Behandlungsschritte und das Verhalten bei Problemen oder Komplikationen (z.B. Notfallkontakt).

## Monitoring

Es werden kontinuierlich Puls, periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>), ggf. Herzfrequenz und Blutdruck (nicht invasiv) gemessen.

## Medikamente:

Die verwendeten Medikamente sind bekannte Standardmedikamente, insbesondere in der ambulanten Anaesthesie: [105]

*Remifentanyl* ist Bestandteil der TIVA und wird besonders wegen der sehr kurzen Wirkdauer eingesetzt. Durch die schnelle Verstoffwechslung wird ein schnelles Aufwachen der Patientinnen erreicht. [106] Die analgetische Wirkung lässt schnell nach, sodass ein zusätzliches Analgetikum, in der Regel *Dexketoprofen*, gegeben wird. *Dexketoprofen* wirkt als Hemmer von Cyclooxygenasen. [107]

*Propofol* wird als Hypnotikum verwendet. Es ist gut steuerbar, wird schon sehr lange in der Anaesthesie eingesetzt und scheint selbst eine leichte antiemetische Wirkung zu haben. [108] Es führt, insbesondere in Kombination mit Opioiden, zu einem Blutdruckabfall. [109]

*Midazolam* als Benzodiazepin wird zur Beruhigung und Analgosedierung gegeben. [110]

In der Regel werden keine Muskelrelaxantien verwendet, es stehen aber welche zur Verfügung, falls zum Beispiel im Notfall eine endotracheale Intubation notwendig wird.

Vollelektrolytlösung wird als Flüssigkeitersatz, bei Hypotonie und zum Spülen des intravenösen Zugangs verabreicht. Außerdem wirkt sich die Flüssigkeitstherapie positiv auf das Befinden nach der Narkose aus, Übelkeit sowie Benommenheit und Schwindel werden verringert. [111]

*Dimetinden* und *Cimetidin* als H<sub>1</sub>- bzw. H<sub>2</sub>-Histamin-Blocker werden bei Allergieanamnese als Prophylaxe verabreicht. Bei allergischen Reaktionen kommen diese ebenfalls als Notfallmedikamente zusammen mit Solu-Decortin H 250 mg (Prednisolon 21-Succinat) zum Einsatz. [112, 113]

*Dexamethason* als Corticosteroid findet zusätzlich auch Anwendung in der PONV-Prophylaxe. [114]

Dexketoprofen	Vollelektrolytlösung
Dimetinden	Cimetidin
Propofol	Remifentanyl
Metamizol	Midazolam
Muskelrelaxantien	Dexamethason

Tabelle 2.5: Verwendete Medikamente

## **Atemwegsmanagment**

In der Regel werden Patientinnen mit einer Maske der Größe 4 assistiert beatmet (s.u.). Ist ein dichter Sitz der Maske nicht gewährleistet oder die Beatmung schwierig, bzw. besteht ein Aspirationsrisiko (z.B. Refluxkrankheit), wird eine supraglottische Atemwegs-sicherung in Form einer Larynxmaske verwendet.

### **2.2.2 Selektiertes Patientenkollektiv und kurze Eingriffe**

Das Patientenkollektiv ist für den ambulanten Bereich stark vorselektiert, um mögliche Risiken zu minimieren.

Hierbei wird sich an die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anaesthesiologie und Intensivmedizin (DGAI) gehalten. [103]

Bei den untenstehenden Kriterien wird überprüft, ob der Zustand der Patientin verbessert werden kann (z.B. Blutdruckeinstellung) und es erfolgt eine Vorstellung bei den verantwortlichen Anästhesist:innen. Außerdem soll die Narkosefähigkeit für das ambulante elektive Setting kritisch überprüft werden. Ggf. kann der elektive Eingriff verschoben werden. Falls diese gegeben ist wird das Anaesthesieverfahren festgelegt. Bei erhöhtem Risiko für Komplikationen werden die Eingriffe nicht ambulant durchgeführt.

#### Erhobene Daten für ein Anaesthesiekonsil:

- Komplikationen bei vorangegangenen Anaesthesieverfahren
- ausdrücklicher Wunsch der Patientin (z.B. erhebliche Phobien oder Angststörungen)
- BMI größer 35 oder Gewicht größer 100kg
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus

- Unbehandelte arterielle Hypertonie oder schlecht eingestellte Hypertonie
- Allergie gegen Anaesthetika, Analgetika und Soja
- Relevante Herzerkrankungen und Herzrhythmusstörungen oder Vor-OP im kardialen Bereich
- Lungenerkrankungen wie COPD, schweres Asthma, Mukoviszidose oder Vor-OP im pulmonalen Bereich
- Akute psychiatrische oder neurologische Erkrankungen
- Schwere Nierenerkrankungen oder Lebererkrankungen
- Nicht eingestellte Hyperthyreose
- Anämie mit Hb < 9g/dl
- Blutgerinnungsstörungen z.B. Morbus Willebrand –Jürgens oder Thrombozytopenien < 100.000 /mm<sup>3</sup>
- Maligne Hyperthermie oder Cholinesterasemangel in der Anamnese
- Besondere Physiognomie oder Anatomie (z.B. Akromegalie, z.n. schweren Gesichtsverletzungen oder Deformitäten durch angeborene Defekte), insbesondere in Kombination mit weiteren Vorstellungskriterien

Adipositas per Magna – Richtwert von 130 kg bzw. ein BMI von > 40	Schwere, nicht besserbare Grunderkrankung
Nichteinhaltung des Nüchternheitsgebots	Nicht kooperative Patientin
Akut schlechter Gesundheitszustand	Unverträglichkeit der verwendeten Medikamente
Unbehandelte Grunderkrankung	Anaesthesierelevante Probleme bei Vor-OPs
	Summierung mehrerer Risikofaktoren

Tabelle 2.6: Ausschlusskriterien für eine Narkose (Dr. W. Lorei)

### 2.2.3 Komplikationen und unerwünschte Effekte

#### Definition/ Unterscheidung unerwünschte Effekte/ Komplikation, Früh- und Spätkomplikation

Als unerwünschte Effekte der Kurznarkose zählen wir postoperative Übelkeit und Erbrechen, Kreislaufschwierigkeiten, postoperative Schmerzen, Harnverhalt (in unserem

Auswertungszeitraum nicht aufgetreten). Postoperative Schmerzen sind natürlich auch stark vom Operationsablauf beeinflusst, wir vermuten zum Beispiel eine Korrelation mit der Anzahl der Eizellen, so wie sie auch von Ludwig et al. 2006 beobachtet wurde [60] (siehe Auswertung).

Zu den Komplikationen zählen wir je nach Schweregrad respiratorische, kardiovaskuläre und neurologische Störungen, z.B. allergische Reaktionen, Schock, Bronchospasmus.

### **Zu erwartende unerwünschte Effekte und Komplikationen**

Aufgrund der strengen Vorselektion, des kurzen Eingriffs und der sorgfältigen Vorbereitung sind Komplikationen selten zu erwarten.

In einer prospektiven Untersuchung von Ludwig et al. an der Universität Lübeck und dem Endokrinologikum Hamburg von März 2004 bis August 2005 gab es bei etwas mehr als 1000 Eizellentnahmen keine Komplikationen im Rahmen der Sedierung oder Anaesthesie. [60]

Mortalität und Morbidität sind bei ambulanten Eingriffen insgesamt sehr gering, wie mehrere große Studien zeigen. Die Morbidität bewegte sich zwischen 0,09% und 0,6%, die Mortalität wurde auf 0,0017% geschätzt. [115–119]

Es gibt aktuell noch keine Untersuchungen, die zeigen, ob bestimmte Stimulationsprotokolle oder FSH-Dosen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Effekten oder Komplikationen bei Eizellentnahme beeinflussen. In dieser Studie sollen hier weitere Erkenntnisse gewonnen werden. Auch soll die Auswirkung von Patientinnenalter und Anzahl der entnommenen Eizellen auf die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen untersucht werden.

**PONV (Postoperative Übelkeit und Erbrechen)** Als PONV ("Postoperative Nausea and Vomiting") bezeichnet man jedes Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nach einem operativen Eingriff. Je nach Quelle betrachtet man einen Zeitraum von 24 - 48 Stunden, außerdem wird zwischen PONV und *Post discharge nausea and vomiting* (PDNV) unterschieden. [120]

Bei vorliegenden Risikofaktoren für PONV (Apfel-Score: Weibliches Geschlecht, PONV in der Anamnese, Nichtraucherin, postoperative Opioidgabe [121]) wird eine Prophylaxe, in Wiesbaden in der Regel Dexamethason 4 mg i.v., gegeben.

PONV ist eine der häufigsten Komplikationen nach einer Narkose und ist für die Betroffenen sehr unangenehm. [122, 123] Die Häufigkeit wird in der Literatur immer noch

mit 20-30% beschrieben. [124, 125]

**Schmerzen** Schmerzen zählen mit Sicherheit zu den häufigsten unerwünschten Effekten der Eizellpunktion. [126] Frederiksen et al. befragten 2017 810 Frauen bei denen ART durchgeführt wurde. Von diesen gaben 6,9% starke Schmerzen bei der Eizellentnahme an. Prädiktive Faktoren für starke Schmerzen waren negative gynäkologische Erfahrungen und Nebenwirkungen während der Hormonbehandlung, sowie während der TVOR (Transvaginale Eizellentnahme) stärkere Angst, subjektiv als niedrig wahrgenommene Kontrolle und längere Dauer der TVOR. [46] Ludwig et al. untersuchten das Auftreten von Schmerzen 2 Stunden und 2 Tage nach Punktion. Die meisten Frauen gaben keine oder leichte Schmerzen an. Bei 16,9% bzw. 7,6% wurden nach 2 Stunden bzw. 2 Tagen mittlere Schmerzen angegeben und bei 3,1% bzw. 1,7% starke oder sehr starke Schmerzen. Insgesamt mussten 7 Patientinnen (0,7%) wegen ihrer Schmerzen stationär betreut werden. Die Schmerzintensität war signifikant erhöht, wenn mehr Eizellen entnommen wurden. [60] Kwan et al. fanden in ihrem Cochrane-Review von 24 randomisiert kontrollierten Studien insgesamt eine hohe Patientinnenzufriedenheit. Anhand der vorliegenden Daten konnte keine Form der Schmerzreduktion als überlegen hervorstechen. [45]

Multiple Faktoren beeinflussen Art, Stärke, Dauer und das Auftreten von Schmerzen: Hernández et al. unterscheiden in ihrer Meta-Studie von 2015 sozio-demographische, klinische, psychologische und operations-bezogene Faktoren, was sich mit den vorliegenden Daten deckt. [127]

Nach Anwendung von Larynxmasken kann es zu Halsschmerzen kommen, diese klingen in der Regel nach wenigen Tagen ab. Die Häufigkeit von Halsschmerzen schwankt stark je nach Technik und Art der Larynxmaske. El-Boghdadly et al. fanden in ihrem systematischen Review Häufigkeiten zwischen 2,6% und 49%. [128]

**Respiratorische Störungen** Postoperative respiratorische Störungen treten insgesamt eher selten auf. Zu den respiratorischen Störungen zählen: Abfall der Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) unter 90%, Hypoventilation, Obstruktion der oberen Atemwege. Die meisten Risikofaktoren, wie sie z.B. Rose et al. identifizieren konnten, treffen auf Patientinnen nach TVOR nicht zu (OP-Dauer > 4h, männliches Geschlecht, Opioid-Premedikation, Alter > 60, Verwendung von *Thiopental* als Hypnotikum). Bei ihrer Untersuchung von mehr als 24.000 Patienten und Patientinnen nach Allgemeinanaesthetie lag die Rate aller postoperativen respiratorischen Störungen bei 1,3%. [129] Duncan et al. schätzen die intraoperative Rate an respiratorischen Störungen ebenfalls auf

1,3%, Schwierigkeiten bei der Intubation traten bei 0,5% auf. [130]

**Kardiovaskuläre Störungen** Zu den möglichen kardiovaskulären Störungen während oder nach Anaesthetie gehören Hypotonie, Hypertonie und Herzrhythmusstörungen.

Hypotonie	Hypertonie	Herzrhythmusstörungen
Hypovolämie	vorbekannte Hypertonie	primäre Herzrhythmusstörungen
Herzrhythmusstörungen	Schmerzen	Schmerzen
kardiale Dysfunktion	Harnretention	Harnretention
Vasodilanzien	Hypothermie	Hypothermie
	Hypoxie	Hypoxie
	Hyperkapnie	Hyperkapnie
		Hypovolämie
		Elektrolytstörungen
		endokrine Störungen

Tabelle 2.7: Bei Eizellpunktion relevante Ursachen kardiovaskulärer Störungen in der postoperativen Phase, nach Eberhart et al. [131]

Werden ambulante Eingriffe insgesamt betrachtet sind kardiovaskuläre Ereignisse unter den häufigsten beobachteten intraoperativen Ereignissen. Dabei handelt es sich größtenteils um Hypo- oder Hypertonien, die Häufigkeit wird von Duncan et al. auf 1,6 % geschätzt. Herzrhythmusstörungen traten intraoperativ bei 1,1% der PatientInnen auf. [130, 132]

Veränderungen von Herzrhythmus, Blutdruck und Herzfrequenz sind in der postoperativen Phase nicht ungewöhnlich und in der Regel harmlos. [133]

**Harnverhalt** Postoperativer Harnverhalt bei einer Allgemeinanesthetie kann unterschiedliche Ursachen haben: Eine Harnretention kann durch Atonie des *M. detrusor vesicae* als Folge der Opioid-Wirkung oder der Manipulation durch den Eingriff entstehen. Diese kann mittels Ultraschall von einer verminderten Harnproduktion unterschieden werden: Deren Ursachen können verminderte renale Durchblutung z.B. durch Hypovolämie oder Kreislaufinstabilität oder der intraoperative Gebrauch nierenschädlicher Substanzen sein. [131] TVOR-Patientinnen ohne postoperativen Harnverhalt in

der Anamnese haben ein niedriges Risiko für das Auftreten eines Harnverhalts. In einer Untersuchung von Pavlin et al. von 227 Patient:innen, bei denen der Eingriff außerhalb des Beckens stattfand, bzw. 40 Patientinnen mit gynäkologischer Operation kam es bei 0,5% bzw 0% zu einem Harnverhalt. [134]

**Hypothermie und Shivering** Das Risiko für ein Auftreten von Hypothermie und Shivering (Zittern) ist bei TVOR als sehr gering einzuschätzen. Torossian et al. empfehlen in den Leitlinien eine Temperaturmessung alle 15 Minute, einen aktiven Wärmeerhalt ab 30 Minuten ohne und 60 Minuten mit stattgefunderer Erwärmung vor der OP. Ein Großteil der TVORs dauert weniger als 15 Minuten. [135, 136]

**Neurologische Störungen** Postoperative kognitive Dysfunktionen (POCD) treten vor allem bei älteren PatientInnen und längeren Eingriffen auf, in der Regel ist die kognitive Einschränkung temporär und verschwindet spätestens nach 3 Monaten postoperativ. [137, 138] Für unser Patientinnenkollektiv existieren keine passenden Studien, fast alle vorhandenen Studien schlossen PatientInnen unter 60 Jahren aus. [139]

Es kommen auch passagere Störungen in der Aufwachphase vor, wie z.B. das postoperative Delir (*emergence delirium*) und verzögertes Erwachen aus der Narkose (*delayed emergence*). Die Ursachen hierfür können multifaktoriell sein. Cascella et al. teilen in pharmakodynamische, pharmakokinetische, metabolische und (seltene) neurologische bzw. psychiatrische Ursachen ein. Auch hier ist das Risiko bei TVOR als eher gering einzuschätzen, da wichtige Faktoren (Alter, Dauer der Narkose, Komorbiditäten wie z.B. Nierenerkrankungen) günstig sind. [140]

Das Auftreten von Schwindel und Benommenheit kann durch eine adäquate Infusionstherapie vermindert werden. [111]

**Extra- und Paravasate** Bei jedem venösen Zugang besteht das Risiko einer Dislokation der Kanüle oder Verletzung des Gefäßes, sodass verabreichte Substanzen in die umliegenden Gewebe austreten. Bei Chemotherapeutika wird die Häufigkeit des Auftretens eines Paravasates zwischen 0,01% und 6% beschrieben. [141] In der Regel verursachen die bei der Kurzarkose verabreichten Substanzen keine Gewebsnekrosen oder langfristigen Schäden, allerdings existieren Einzelfallberichte, in denen es doch zu Schäden durch Propofol-Paravasate gekommen ist. [142–144]

# 3 Material und Methoden

## 3.1 Material

Die Anaesthesieprotokolle und Post-OP-Protokolle wurden als Scans aus der Praxissoftware (CGM M1 Pro, CompuGroup Medical Deutschland AG, Koblenz, Deutschland), weitere Patientinnendaten aus der IVF-Dokumentationssoftware (Meditex IVF, CRITEX GmbH, Regensburg, Deutschland) entnommen und hausintern ausgewertet. Die Patientinnendaten wurden per Meditex in einer anonymisierten Exceltabelle (Microsoft Excel, Microsoft Corporation, Redmond, USA) zusammengeführt und dann per SPSS (IBM SPSS Statistics 27, International Business Machines Corporation, Armonk, USA) und G\*Power 3.1.9.6 (Axel Buchner, Edgar Erdfelder, Franz Faul, Albert-Georg Lang; Universitäten Kiel, Düsseldorf und Mannheim) ausgewertet. Die Anaesthesieprotokolle enthalten Art und Zeitpunkt der Anaesthetietechnik, Art und Größe der Maske und der Venenverweilkanüle, Überwachungsparameter wie SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, NIBD, Puls, CO<sub>2</sub>, verabreichte Medikamente und Patientinnenparameter wie Größe, Gewicht, Risikofaktoren, Allergien, Besonderheiten bei der Narkose oder beim Vorgesprächs, beteiligtes Personal sowie das Auftreten von unerwünschten Effekten (Schmerzen, PONV, Orthostase) oder Komplikationen.

Die Post-OP-Protokolle enthalten ebenso Angaben zur Patientin, zu beteiligtem Personal, Art der Narkose und der verwendeten Medikamente, Anzahl der entnommenen Eizellen und unerwünschte Effekte und Komplikationen. Bei Entlassung wurden Zeitpunkt, vorhandene Schutzreflexe, stabile Kreislaufverhältnisse und Respiration, Orientierung nach Zeit und Ort, mögliche Nahrungsaufnahme ohne akutes PONV und Sicherstellung einer adäquaten Schmerztherapie dokumentiert.

Traten Komplikationen auf oder gibt es sonstige Besonderheiten, so wurden diese auf den Bögen dokumentiert.

## 3.2 Ethikvotum und Anonymisierung

Aufgrund der retrospektiven Untersuchung anonymisierter Daten konnte auf ein Ethikvotum verzichtet werden. Die Daten wurden zuerst pseudonymisiert (Entfernung von Namen und Geburtsdatum) und anschließend anonymisiert: Behandlungsdaten wurden entfernt und anstelle der internen Patientinnen-IDs wurden zufällig generierte IDs verwendet. Eine nachträgliche Zuordnung zu einer Patientin ist somit nicht mehr möglich. Alle Daten sind hausintern und wurden alle hausintern ausgewertet. Die Helsinki-Kriterien für medizinische Forschung wurden eingehalten.

### 3.3 Statistische Auswertung

Diese Studie ist eine retrospektive Beobachtungsstudie. Es wurden alle im TFP-Kinderwunschzentrum Wiesbaden durchgeführten transvaginalen Eizellentnahmen im Zeitraum vom 01. August 2018 bis 31. Oktober 2019 betrachtet, die nicht von externen Anästhesist:innen betreut wurden. Das umfasst genau 1200 Eizellentnahmen. Doppelt oder mehrfach vorhandene Fälle wurden einmalig mit ausgewertet. Fälle ohne Narkose und Fälle ohne digitalisierte Protokolle wurden von der Analyse ausgeschlossen. Somit werden 1142 Fälle analysiert.

Zu Beginn erfolgte eine deskriptive Auswertung. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte und ggf. Median berechnet, als Streumaß die Standardabweichung. Bei den kategorialen Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Aufgrund des multiplen Testens wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni auf  $p < 0,0125$  ( $0,05/4$ ) korrigiert. Bei allen Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung.

Hypothesen 1 (*Nullhypothese 1: Es gibt keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen angeht.*), 2 (*Nullhypothese 2: Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Gesamtdosis FSH.*) und 4 (*Nullhypothese 4: Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Eizellen pro Eingriff.*) wurden mittels T-Test überprüft, als Effektgröße wurde Cohens  $d$  betrachtet. Hypothese 3 (*Nullhypothese 3: Es gibt keine Unterschiede zwischen verschiedenen Therapiegruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten angeht.*) wurde mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test überprüft, als Effektgröße wurde Phi betrachtet. Anschließend wurde die Power aller Tests mittels G\*Power berechnet und der Anschaulichkeit halber für größere Fallzahlen als Graph geplottet.

### 3.4 Fehlende Daten

9 Fälle, bei denen sowohl Anaesthesieprotokoll als auch Post-OP-Protokoll fehlen, werden aus der Analyse ausgeschlossen. Bei vorhandenem Anaesthesieprotokoll und fehlendem Post-OP-Protokoll wird ersteres ausgewertet. Im betrachteten Kinderwunschzentrum ist es üblich, etwaige unerwünschte Effekte und Komplikationen auf beiden Bögen zu protokollieren, sodass es unwahrscheinlich ist, dass durch ein fehlendes Post-OP-Protokoll die Nebenwirkungsrate geringer eingeschätzt wird.

### **3.5 Unterscheidung unerwünschte Effekte und Komplikationen**

In Anlehnung an Goldfuss et al. [145] werden unerwünschte Effekte (Nebenwirkungen) und Komplikationen unterschieden. Unerwünschte Effekte beinhalten Schmerzen, PONV, Kreislaufbeschwerden und Harnverhalt (in unserem Auswertungszeitraum nicht aufgetreten). Zu den Komplikationen zählen vor allem Zustände, die eine Verlegung in ein Krankenhaus notwendig machen, z.B. starke Nachblutungen.

# 4 Ergebnisse

Die Auswertung der erhobenen Patientinnendaten erfolgte in Kooperation mit Herrn Chung Shing Rex Ha vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz.

## 4.1 Deskriptive Statistik

### Datenerfassung

Unser Patientinnenkollektiv umfasst 1200 Punctionen, die im Zeitraum vom 01. August 2018 bis 31. Oktober 2019 im Kinderwunschzentrum Wiesbaden durch angestellte Anästhesisten des Zentrums betreut wurden. In der Ausgabetabelle erscheinen 44 doppelt oder mehrfach vorhandene Fälle, die wir nur einmalig in die Auswertung aufnehmen. Bei 9 Fällen sind keine Protokolle (d.h. weder Anaesthesie- noch Post-OP-Protokoll) im System vorhanden, bei 5 Fällen wurde keine Narkose oder Analgosedierung durchgeführt. Es bleiben also 1142 auszuwertende Fälle. Post-OP-Protokolle wurden teilweise erst mit zeitlicher Verzögerung nach dem Auswertungszeitraum elektronisch erfasst. Das erklärt die hohe Anzahl an „nicht vorhandenen“ Post-OP-Protokollen.

	Häufigkeit	Prozent
	1142	95,2
doppelter Fall	44	3,7
keine Narkose	5	0,4
keine Protokolle	9	0,8
Gesamt	1200	100,0

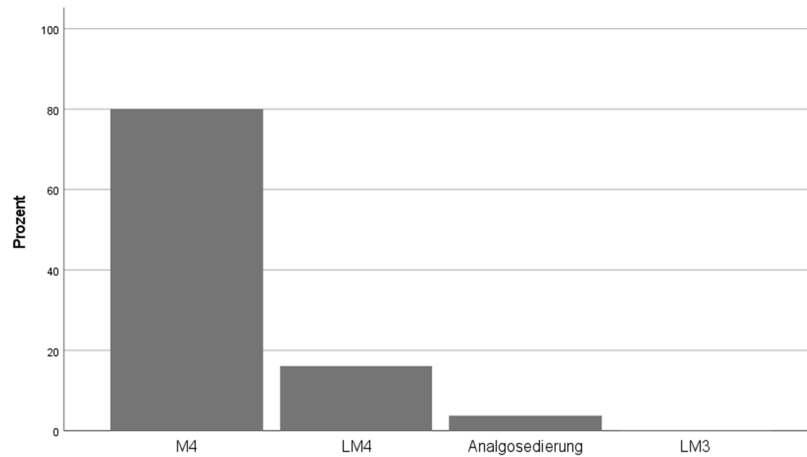
Abbildung 4.1: Von der Analyse ausgeschlossene Fälle

<b>Anaesthesieprotokoll</b>			<b>Post-OP Protokoll</b>		
	Häufigkeit	Prozent		Häufigkeit	Prozent
nicht vorhanden	18	1,6	nicht vorhanden	673	58,9
vorhanden	1124	98,4	vorhanden	469	41,1
Gesamt	1142	100,0	Gesamt	1142	100,0

Abbildung 4.2: Übersicht Protokolle

### (Assistierte) Beatmung

In der Regel wurden die Patientinnen mit einer Maske der Größe 3-5 beatmet. Bei schwieriger Maskenbeatmung wurde eine Larynxmaske Größe 4 verwendet (184 Fälle, 16,1%), in einem Fall musste auf Größe 3 zurückgegriffen werden. Eine Analgosedierung ohne Beatmung fand in lediglich 3,8% der Fälle statt.

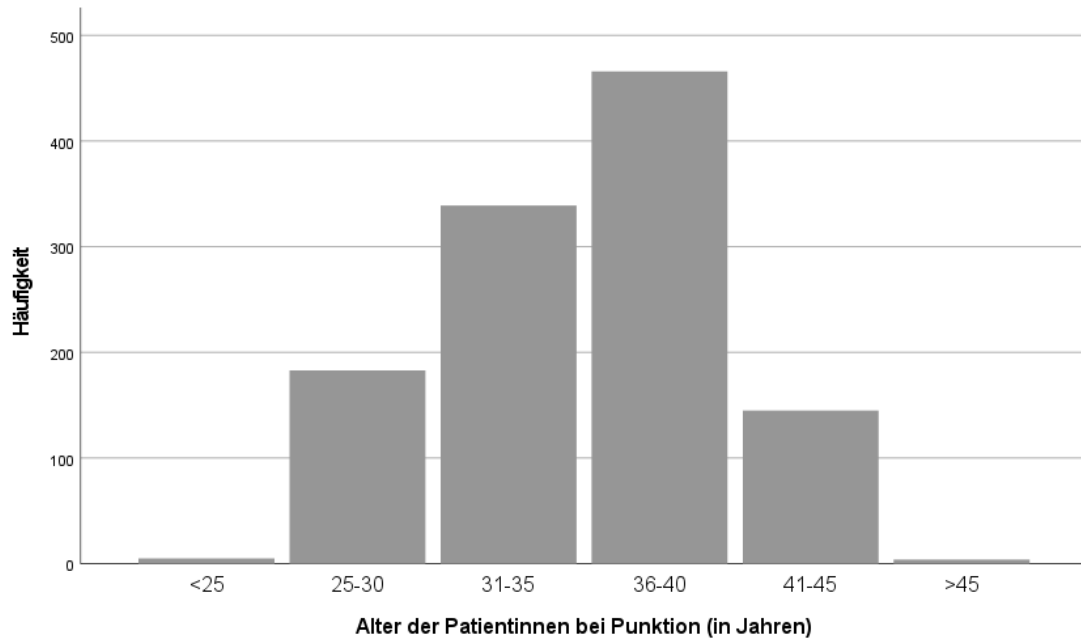


	Häufigkeit	Prozent
M4	914	80,0
LM4	184	16,1
Analgosedierung	43	3,8
LM3	1	0,1
Gesamt	1142	100,0

Abbildung 4.3: Art der Beatmung

## Altersverteilung

Im folgenden Diagramm wird die Altersverteilung gezeigt. Die größte Gruppe bilden die 36-40-Jährigen bei einem Altersmittel von 35,5 Jahren.



<u>Alter der Patientin (in Jahren)</u>	
Mittelwert	35,47
Median	36,00
Modus	39
Std.-Abweichung	4,630
Minimum	21
Maximum	47

Abbildung 4.4: Altersverteilung

## BMI

Der mittlere BMI der Patientinnen liegt bei  $24,5 \pm 4,9$  und damit im Bereich Normalgewicht/Präadipositas. [146, 147]

BMI		BMI		Häufigkeit	Prozent
Mittelwert	24,458	Untergewicht (BMI <18,5)		44	3,9
Median	23,100	Normalgewicht (BMI 18,5 - 25)		710	62,2
Modus	23,1	Präadipositas (BMI 25,1 - 30)		238	20,8
Std.-Abweichung	4,9382	Adipositas Grad I (BMI 30,1 - 35)		100	8,8
Varianz	24,385	Adipositas Grad II (BMI 35,1 - 40)		37	3,2
Minimum	13,4	Adipositas Grad III (BMI > 40)		13	1,1
Maximum	50,8	Gesamt		1142	100,0

Abbildung 4.5: BMI der Patientinnen

### Anzahl entnommener Eizellen pro TVOR

Die Anzahl gewonnener Eizellen pro Fall schwankte zwischen 1 und 32 Eizellen, im Schnitt wurden  $9,2 \pm 5,4$  Eizellen pro Punktion entnommen.

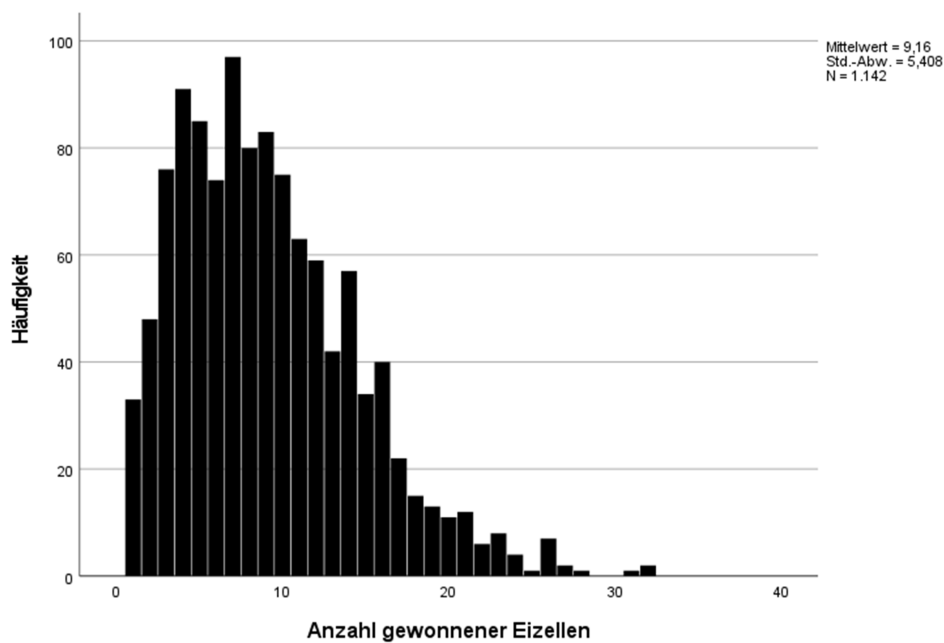


Abbildung 4.6: Anzahl entnommener Eizellen pro TVOR

### Stimulationsprotokolle

Es wurden drei Stimulationsprotokolle verwendet:

1. Antagonisten-Protokoll, sehr häufig (87%). Verwendet werden die medizinischen GnRH-Antagonisten Orgalutran® (Ganirelix), Cetrotide® (Cetrorelixacetat), Fyrema-del® (Ganirelix).

2. Langes Agonisten-Protokoll, gelegentlich (5,6%). Verwendet werden die medizinischen GnRH-Agonisten Synarela® (Nafarelinacetat), Enantone® (Leuprorelinacetat), Decapeptyl® (Triptorelinacetat).

3. Kurzes Agonisten-Protokoll, selten (3,2%). Verwendet werden die medizinischen GnRH-Agonisten Synarela® oder Decapeptyl® nach 3-4 Tagen.

In 31 Fällen (2,7%) fand die Stimulation außerhalb eines festen Protokolls mit Hilfe von GnRH-Antagonisten statt, in 17 Fällen (1,4%) fand keine Stimulation statt.

	Häufigkeit	Prozent
GnRH-Antagonist	993	87,0
Langes Protokoll (Agonisten)	64	5,6
Kurzes Protokoll (Agonisten)	37	3,2
Kein Protokoll (Antagonisten)	31	2,7
Natural cycle ohne Stimulation	17	1,5
Gesamt	1142	100,0

Abbildung 4.7: Therapieprotokolle

### FSH-Gesamtdosis

Die Gesamtdosen FSH schwanken zwischen 0 IE und 7250 IE, bei einem Mittelwert von 1803,7 IE.

Gesamtdosis FSH [IU]	
Mittelwert	1803,7
Median	1800,0
Std.-Abweichung	837,40
Minimum	0,0
Maximum	7250,0

Abbildung 4.8: Gesamtdosis FSH

## OHSS

Bei 14 Patientinnen (1,3%) wurde ein OHSS diagnostiziert, wobei die schwere Form (Grad III) lediglich 3 Mal (in 0,3% der Fälle) vorkam.

	Häufigkeit	Prozent
kein OHSS	1090	95,4
keine Angabe	38	3,3
Grad I	8	0,7
Grad II	3	0,3
Grad III	3	0,3
Gesamt	1142	100,0

Abbildung 4.9: Häufigkeit des Ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS)

## 4.2 Auftreten von Komplikationen

**Das Auftreten von Komplikationen war extrem selten.**

In zwei Fällen traten Komplikationen auf. Beim ersten Fall traten starke Schmerzen nach dem Eingriff auf. Die Patientin musste wegen freier Flüssigkeit im Abdomen in eine Klinik verlegt werden. Hier wurde von einer Blutung als Folge der Punktion ausgegangen. Beim zweiten Fall kam es zur paravasalen Injektion von 30 mg Propofol. Die Eizellentnahme konnte wie geplant durchgeführt werden. Es wurde ein neuer peripherer Zugang gelegt.

Komplikation		
	Häufigkeit	Prozent
0	1140	99,8
1	2	0,2
Gesamt	1142	100,0

Abbildung 4.10: Häufigkeit von Komplikationen

## 4.3 Auftreten von unerwünschten Effekten

Es traten verschiedene unerwünschte Effekte während der postoperativen Phase bis zur Entlassung auf, von denen die häufigste das Auftreten von leichten Schmerzen war. Orthostase und PONV traten sehr selten auf (jeweils in 0,4% der Fälle).

Alle unerwünschten Effekte		
	Häufigkeit	Prozent
0	1005	88,0
1	137	12,0
Gesamt	1142	100,0

PONV		
	Häufigkeit	Prozent
kein PONV	1137	99,6
PONV	5	0,4

Orthostase		
	Häufigkeit	Prozent
keine Orthostase	1137	99,6
Orthostase aufgetreten	5	0,4

Schmerzen		
	Häufigkeit	Prozent
keine Schmerzen	1019	89,2
Schmerzen vorhanden	123	10,8

Abbildung 4.11: Häufigkeit von unerwünschten Effekten

#### 4.3.1 Nullhypothese 1: Es gibt keine Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen angeht.

Diese Nullhypothese muss abgelehnt werden. Es zeigen sich signifikante Unterschiede ( $p = 0,003$ ) im Alter zwischen Patientinnen mit und ohne unerwünschte Effekte, wobei der statistische Effekt nicht groß ist (Cohen's  $d = 4,6$ ). Aufgrund dessen ist auch die Power nicht sehr groß (Power = 0,67). Insgesamt lässt sich aber sagen, dass der Altersunterschied nicht groß genug ist, um daraus konkrete Konsequenzen abzuleiten. Die Mittelwerte ( $35,6 \pm 4,6$  Jahre ohne Nebenwirkung,  $34,4 \pm 4,4$  Jahre mit Nebenwirkung) liegen sehr nah beieinander.

	Nebenwirkung	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Alter der Patientin	0	1005	35,62	4,641	0,146
	1	137	34,38	4,411	0,377

**Test bei unabhängigen Stichproben**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer Wert	Oberer Wert
Alter der Patientin	Varianzen sind gleich	0,412	0,521	2,954	1140	0,003	1,241	0,420	0,417	2,066
	Varianzen sind nicht gleich			3,070	179,590	0,002	1,241	0,404	0,444	2,039

**Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben**

		Standardisier er <sup>a</sup>	Punktschätzu ng	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Alter der Patientin	Cohen's d	4,614	0,269	0,090	0,448
	Hedges' Korrektur	4,617	0,269	0,090	0,448
	Glass' Delta	4,411	0,281	0,099	0,463

- a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.  
Cohen's d verwendet die zusammengefasste Standardabweichung.  
Hedges' Korrektur verwendet die zusammengefasste Standardabweichung und einen Korrekturfaktor.  
Glass' Delta verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe von der Kontrollgruppe.

Abbildung 4.12: T-Test für Hypothese 1

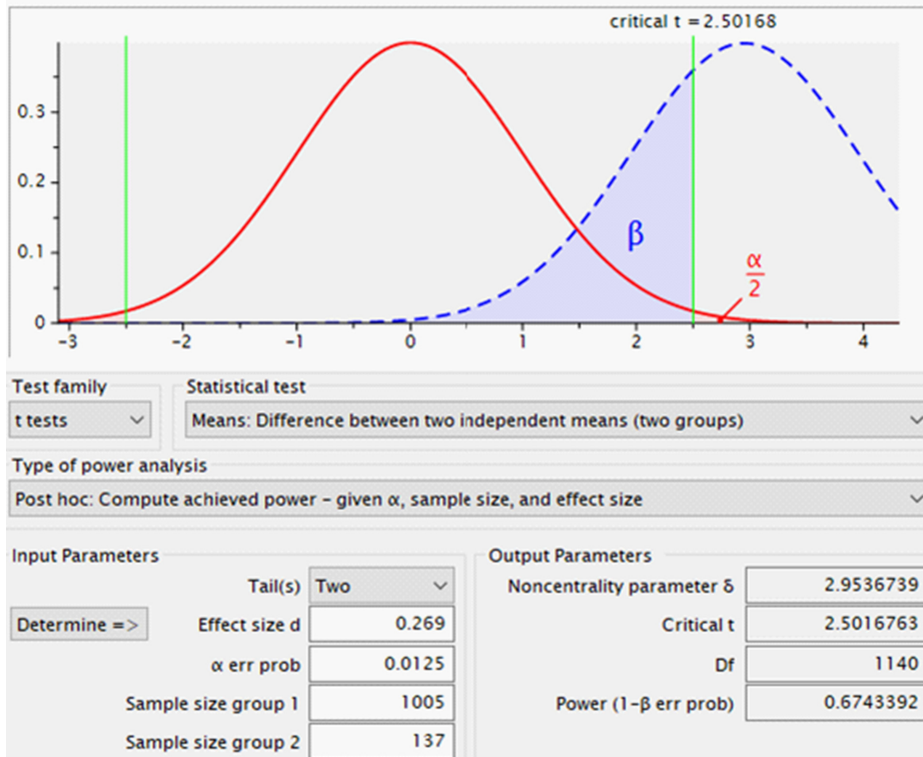


Abbildung 4.13: Berechnung der Power für Hypothese 1

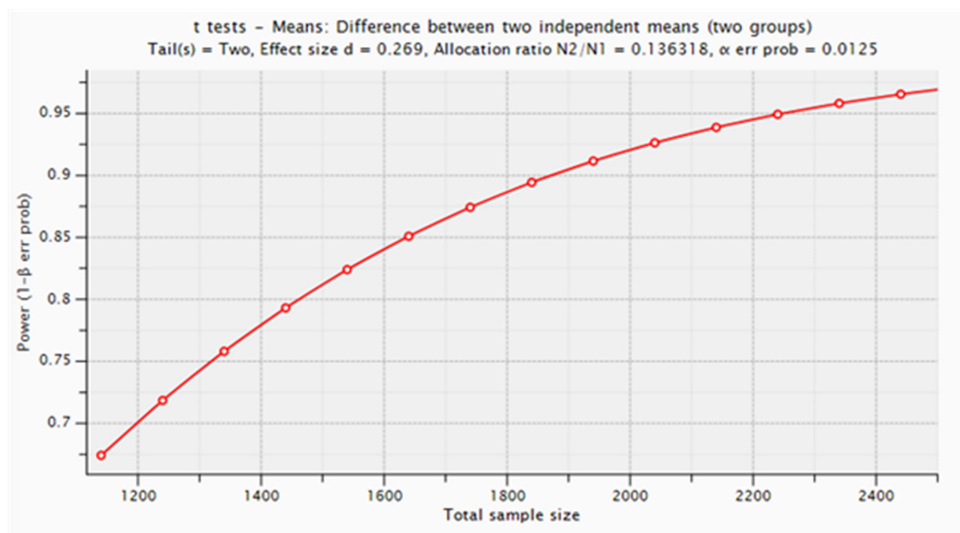


Abbildung 4.14: Plot der Power bei höherer Fallzahl (Hypothese 1)

### 4.3.2 Nullhypothese 2: Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Gesamtdosis FSH

Diese Nullhypothese wird nicht abgelehnt. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,047$ ) der Gesamt-FSH-Dosis zwischen Patientinnen mit und ohne unerwünschte Effekte. Fehlende FSH-Werte werden von der Analyse ausgeschlossen, um das Ergebnis nicht zu verfälschen (siehe Anhang).

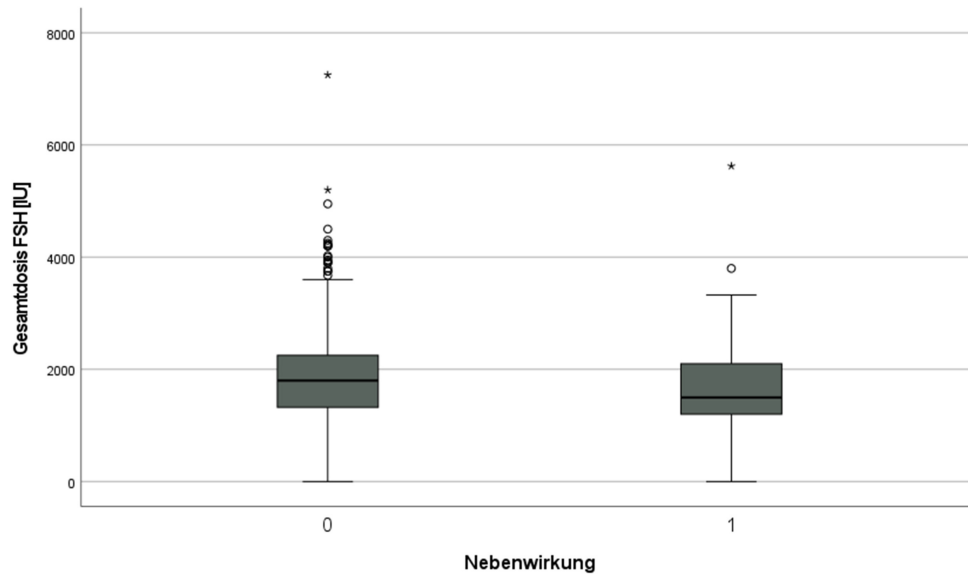


Abbildung 4.15: Boxplot Nullhypothese 2

	Nebenwirkung	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Gesamtdosis FSH [IU]	0	995	1821,84	839,12	26,60
	1	134	1668,97	814,96	70,40

**Test bei unabhängigen Stichproben**

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer Wert	Oberer Wert
Gesamtdosis FSH [IU]	Varianzen sind gleich	0,080	0,778	1,987	1127	0,047	152,88	76,96	1,880	303,871
	Varianzen sind nicht gleich			2,031	173,218	0,044	152,88	75,26	4,331	301,420

**Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben**

		Standardisier ter <sup>a</sup>	Punktschätzu ng	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Gesamtdosis FSH [IU]	Cohen's d	836,306	0,183	0,002	0,363
	Hedges' Korrektur	836,863	0,183	0,002	0,363
	Glass' Delta	814,956	0,188	0,005	0,369

- a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.  
 Cohen's d verwendet die zusammengefasste Standardabweichung.  
 Hedges' Korrektur verwendet die zusammengefasste Standardabweichung und einen Korrekturfaktor.  
 Glass' Delta verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe von der Kontrollgruppe.

Abbildung 4.16: T-Test für Hypothese 2

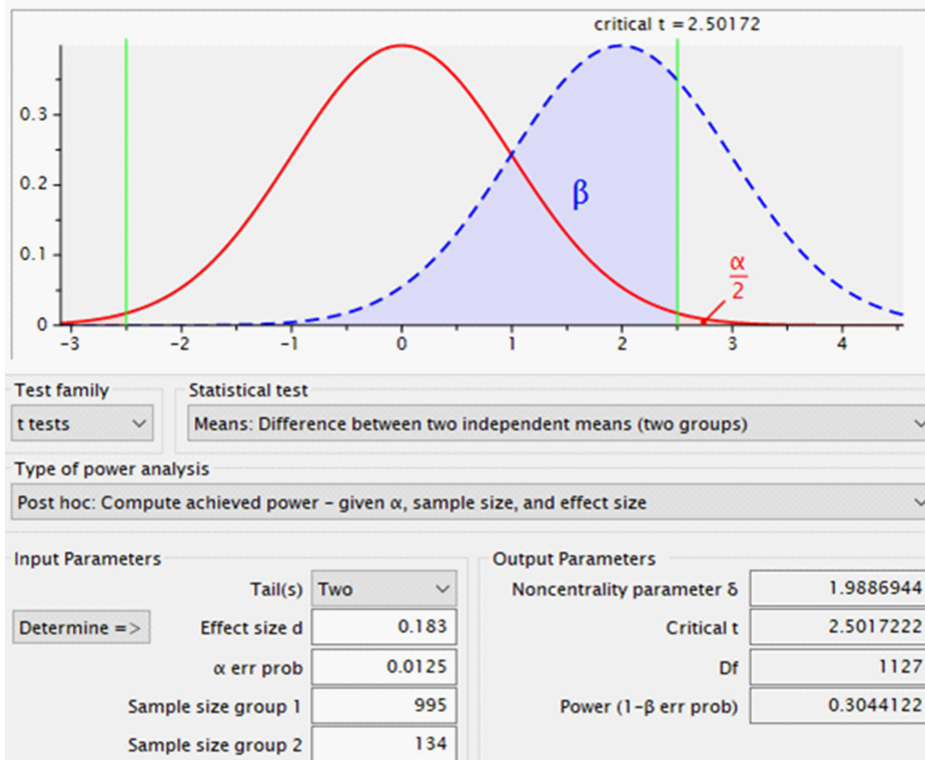


Abbildung 4.17: Berechnung der Power für Hypothese 2

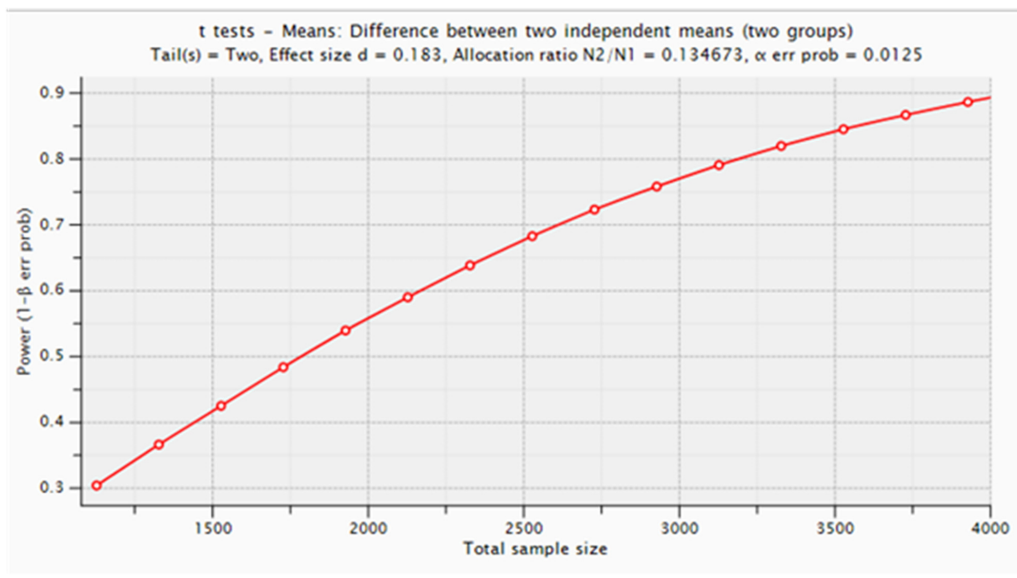


Abbildung 4.18: Plot der Power bei höherer Fallzahl (Hypothese 2)

### 4.3.3 Nullhypothese 3: Es gibt keine Unterschiede zwischen verschiedenen Therapiegruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten angeht.

Diese Nullhypothese wird nicht abgelehnt. Die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen bezüglich der Häufigkeit von unerwünschten Effekten sind statistisch nicht signifikant ( $p = 0,877$ ).

		Therapie.Protokoll					Gesamt	
		Natural cycle ohne Stimulation	GnRH-Antagonist	Kein Protokoll (Antagonisten)	Langes Protokoll (Agonisten)	Kurzes Protokoll (Agonisten)		
Nebenwirkung	0	Anzahl	14	876	26	57	32	1005
		Erwartete Anzahl	15,0	873,9	27,3	56,3	32,6	1005,0
		% von Nebenwirkung	1,4%	87,2%	2,6%	5,7%	3,2%	100,0%
		% von Therapie.Protokoll	82,4%	88,2%	83,9%	89,1%	86,5%	88,0%
	1	Anzahl	<5	117	5	7	5	137
		Erwartete Anzahl	2,0	119,1	3,7	7,7	4,4	137,0
		% von Nebenwirkung	n<5	85,4%	3,6%	5,1%	3,6%	100,0%
		% von Therapie.Protokoll	n<5	11,8%	16,1%	10,9%	13,5%	12,0%
Gesamt		Anzahl	17	993	31	64	37	1142
		Erwartete Anzahl	17,0	993,0	31,0	64,0	37,0	1142,0
		% von Nebenwirkung	1,5%	87,0%	2,7%	5,6%	3,2%	100,0%
		% von Therapie.Protokoll	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Abbildung 4.19: Kreuztabelle Hypothese 3

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1,207 <sup>a</sup>	4	0,877
Likelihood-Quotient	1,108	4	0,893
Anzahl der gültigen Fälle	1142		

a. 3 Zellen (30,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,04.

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,033
	Cramer-V	0,033
Anzahl der gültigen Fälle		1142

Abbildung 4.20: Chi-Quadrat-Test Hypothese 3

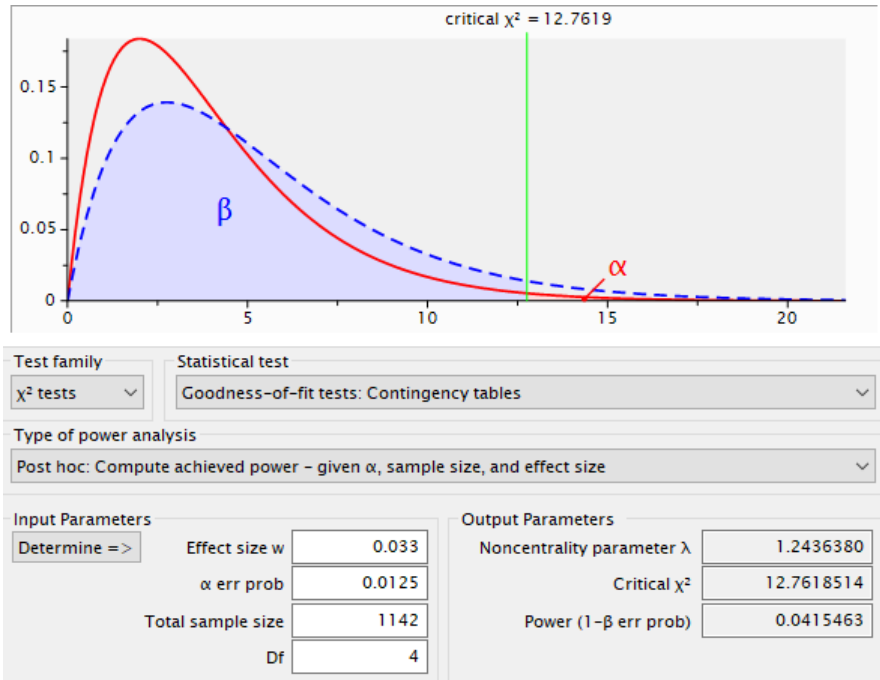


Abbildung 4.21: Berechnung der Power für Hypothese 3

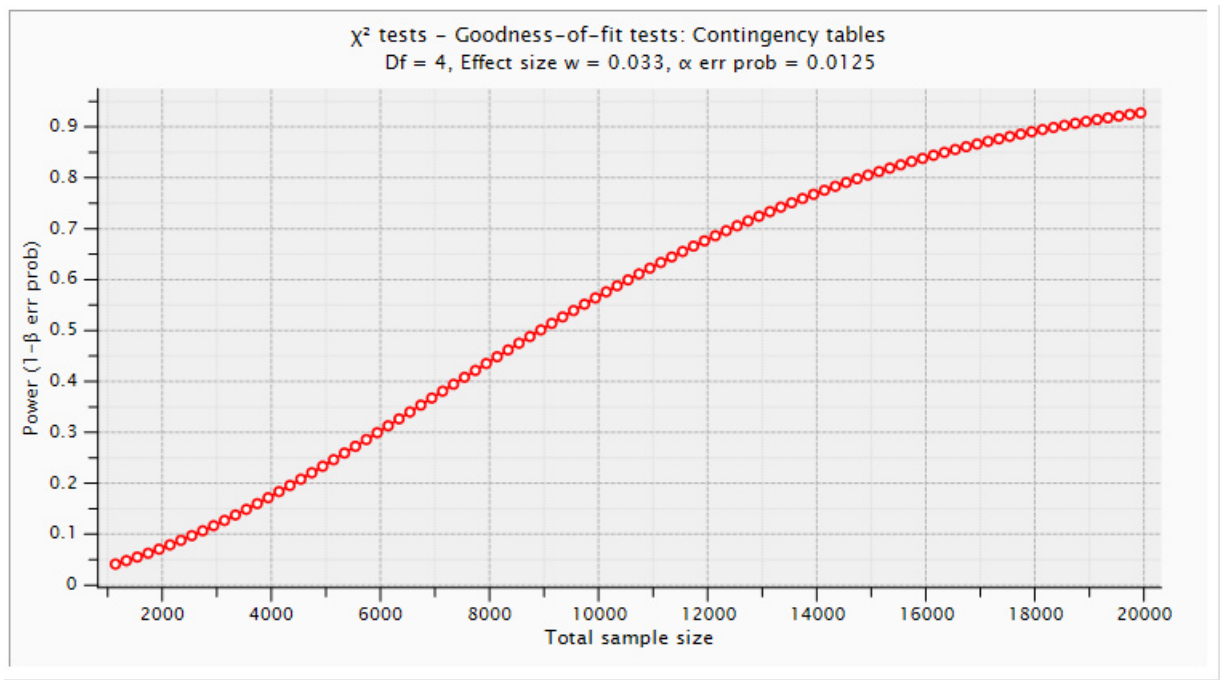


Abbildung 4.22: Plot der Power bei höherer Fallzahl (Hypothese 3)

#### 4.3.4 Nullhypothese 4: Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Eizellen pro Eingriff.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) in der Anzahl der entnommenen Eizellen bei Patientinnen mit und ohne unerwünschte Effekte. Die Nullhypothese wird also abgelehnt. Die Power ist sehr gut (Power = 0,9996).

	Nebenwirkung	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Anzahl gewonnener Eizellen	0	1005	8,82	5,246	0,165
	1	137	11,65	5,927	0,506

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer Wert	Oberer Wert
Anzahl gewonnener Eizellen	Varianzen sind gleich	3,685	0,055	-5,828	1140	<0,001	-2,830	0,486	-3,782	-1,877
	Varianzen sind nicht gleich			-5,312	166,344	<0,001	-2,830	0,533	-3,881	-1,778

Effektgrößen bei unabhängigen Stichproben					
		Standardisierter <sup>a</sup>	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Anzahl gewonnener Eizellen	Cohen's d	5,332	-0,531	-0,710	-0,351
	Hedges' Korrektur	5,335	-0,530	-0,710	-0,351
	Glass' Delta	5,927	-0,477	-0,664	-0,289

- a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.  
 Cohen's d verwendet die zusammengefasste Standardabweichung.  
 Hedges' Korrektur verwendet die zusammengefasste Standardabweichung und einen Korrekturfaktor.  
 Glass' Delta verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe von der Kontrollgruppe.

Abbildung 4.23: T-Test für Hypothese 4

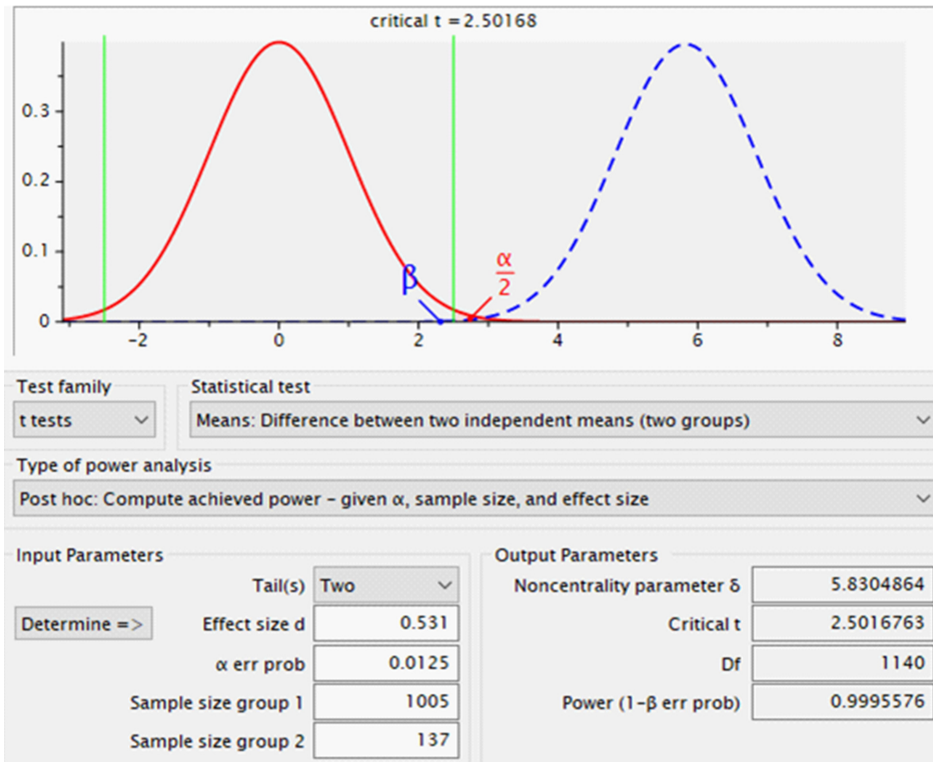


Abbildung 4.24: Berechnung der Power für Hypothese 4

## 4.4 Explorative Analyse

Eine explorative Analyse der Daten soll weitere Informationen bezüglich der Kohorte liefern. Auf weitere statistische Tests wird verzichtet, um die mathematischen Probleme durch mehrfaches Testen zu vermeiden.

### BMI

BMI der Patientin				
Nebenwirkung	Mittelwert	N	Std.- Abweichung	Standardfehler r des Mittelwerts
0	24,52	1005	4,971	0,157
1	24,02	137	4,687	0,400
Insgesamt	24,46	1142	4,938	0,146

Abbildung 4.25: Mittelwerte des BMI beim Auftreten und Nichtauftreten von unerwünschten Effekten

Die Mittelwerte des BMI bei Patientinnen mit und ohne unerwünschte Effekte unterscheiden sich kaum. Der mittlere BMI bei Frauen mit unerwünschten Effekten ist allerdings etwas geringer.

### FSH-Gesamtdosis und Alter

Vergleicht man die mittlere FSH-Gesamtdosis bezogen auf das Patientinnenalter scheint es eine leichte Tendenz zu höheren FSH-Gesamtdosen mit steigendem Alter zu geben, allerdings schwanken die Werte sehr stark.

Gesamtdosis FSH [IU]			
Altersverteilung	Mittelwert	N	Std.-Abweichung
<25	1415,0000	5	478,80058
25-30	1620,4730	179	661,06150
31-35	1834,6612	337	795,74542
36-40	1844,6180	462	870,24477
41-45	1836,5610	142	1003,89772
>45	1987,5000	4	225,00000
Insgesamt	1803,6986	1129	837,39748

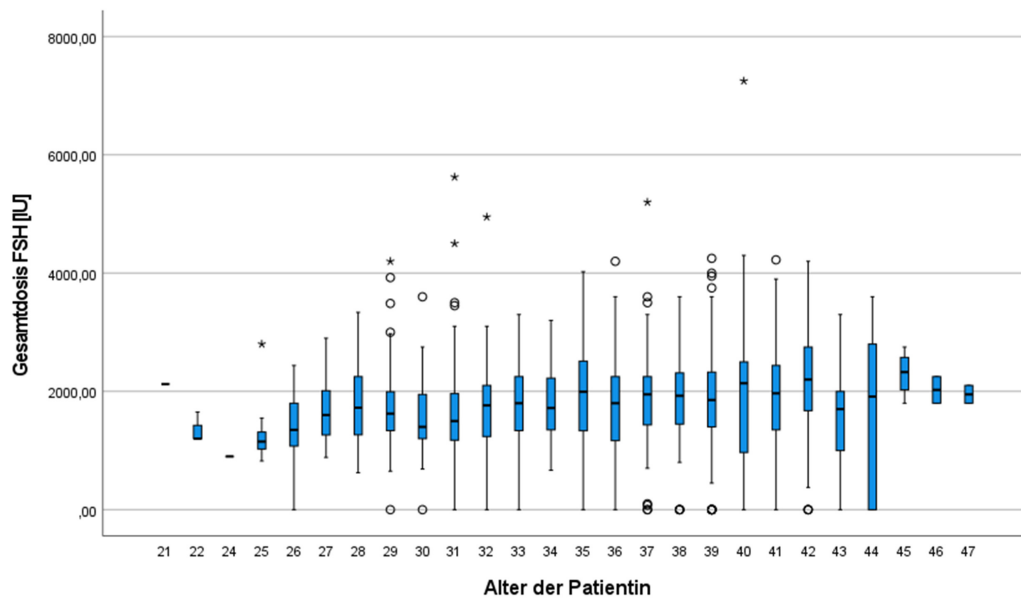


Abbildung 4.26: Mittlere FSH-Gesamtdosis bezogen auf das Patientinnenalter

## Anzahl entnommener Eizellen und FSH-Gesamtdosis

Betrachtet man die mittlere Anzahl entnommener Eizellen bezogen auf die FSH-Gesamtdosis so ist die mittlere Anzahl entnommener Eizellen tendenziell bei niedrigeren FSH-Gesamtdosen etwas höher. Aber auch hier schwanken die Werte stark.

Anzahl gewonnener Eizellen			
	Mittelwert	N	Std.- Abweichung
FSH gesamt 0 - 1400 IE	10,02	294	6,141
FSH gesamt 1401-2025 IE	9,52	289	5,292
FSH gesamt >2025 IE	7,66	281	4,541
Insgesamt	9,08	864	5,465

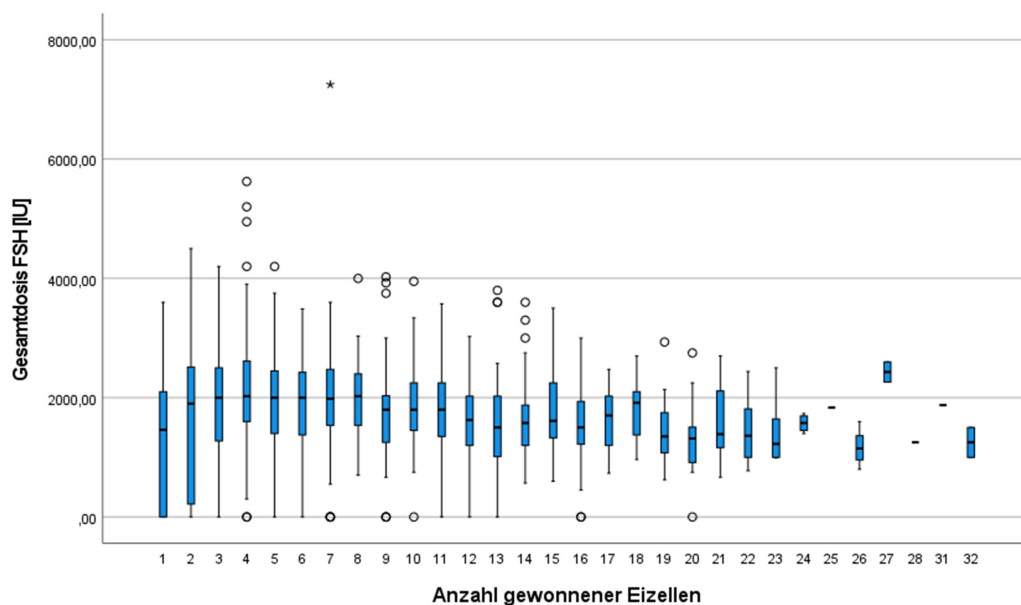


Abbildung 4.27: Mittlere FSH-Gesamtdosis bezogen auf die Anzahl entnommener Eizellen

## Alter und Anzahl entnommener Eizellen

Wie aufgrund der Physiologie zu erwarten ist, werden mit höherem Patientinnenalter tendenziell im Durchschnitt weniger Eizellen gewonnen, wobei auch hier die Werte stark schwanken.

Anzahl gewonnener Eizellen			
Altersverteilung	Mittelwert	N	Std.- Abweichung
<25	11,80	5	7,190
25-30	11,33	183	5,573
31-35	10,59	339	5,704
36-40	8,21	466	4,790
41-45	6,17	145	4,111
>45	4,25	4	1,500
Insgesamt	9,16	1142	5,408

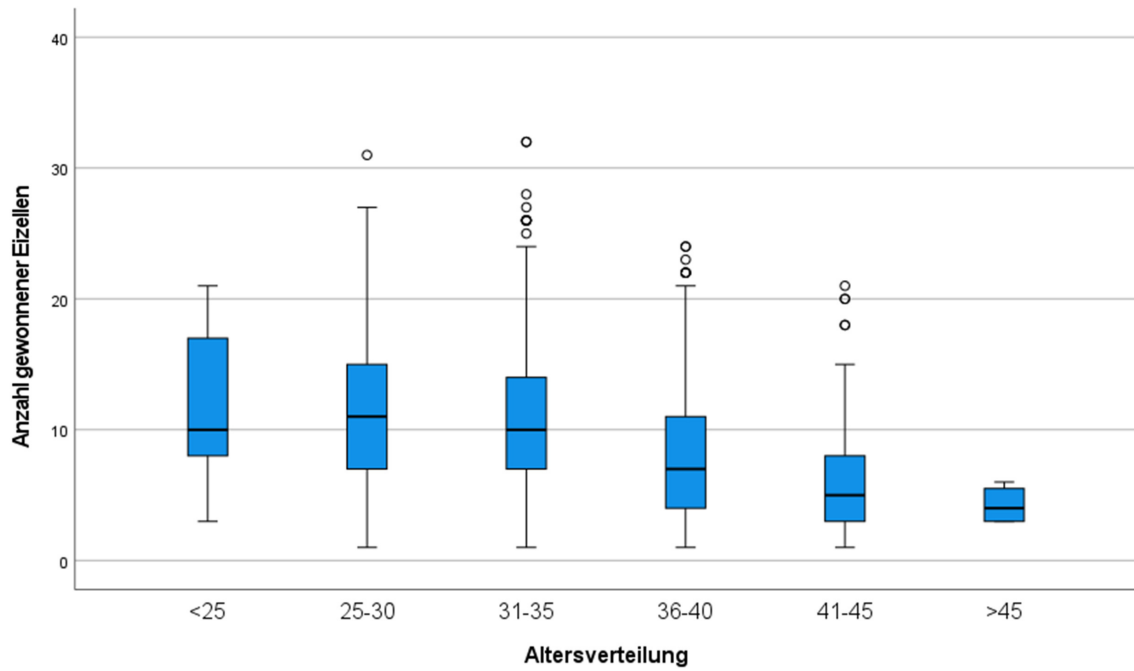


Abbildung 4.28: Anzahl entnommener Eizellen bezogen auf das Patientinnenalter

#### 4.4.1 Unerwünschte Effekte und Erfahrung der Operateur:innen

Wird das Auftreten von unerwünschten Effekten und die Erfahrung der Operateur:innen in einer Kreuztabelle aufgetragen, scheint es kaum Unterschiede zwischen den Gruppen zu geben. Es wurden folgende Gruppen unterschieden: Ärzt:innen ohne abgeschlossene Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Ärzt:innen mit Schwerpunktbezeichnung seit weniger als 5 Jahren, Ärzt:innen mit Schwerpunktbezeichnung seit mehr als 5 Jahren und Ärzt:innen mit Schwerpunktbezeichnung seit mehr als 10 Jahren.

**Auftreten von unerwünschten Effekten nach Erfahrung der punktierenden Ärzt:innen (Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin)**

		Erfahrung punktierende Ärzt:innen				Gesamt	
		keine abgeschlossene Schwerpunktbezeichnung	Schwerpunktbezeichnung seit < 5 Jahren	Schwerpunktbezeichnung seit > 5 Jahren	Schwerpunktbezeichnung seit > 10 Jahren		
Unerwünschte Effekte	0	Anzahl	119	304	11	568	1002
		Erwartete Anzahl	120,5	307,0	9,7	564,8	1002,0
		% von Unerwünschte Effekte	11,9%	30,3%	1,1%	56,7%	100,0%
		% der Gesamtzahl	10,4%	26,7%	1,0%	49,9%	88,0%
	1	Anzahl	18	45	0	74	137
		Erwartete Anzahl	16,5	42,0	1,3	77,2	137,0
		% von Unerwünschte Effekte	13,1%	32,8%	0,0%	54,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	1,6%	4,0%	0,0%	6,5%	12,0%
Gesamt		Anzahl	137	349	11	642	1139
		Erwartete Anzahl	137,0	349,0	11,0	642,0	1139,0
		% von Unerwünschte Effekte	12,0%	30,6%	1,0%	56,4%	100,0%
		% der Gesamtzahl	12,0%	30,6%	1,0%	56,4%	100,0%

Abbildung 4.29: Auftreten von unerwünschten Effekten nach Erfahrung der punktierenden Ärzt:innen

#### 4.4.2 Atemweg und Mittelwerte des BMI

Bei Frauen mit höherem BMI wurden vermehrt Larynxmasken verwendet. Vor allem bei sehr hohen BMIs wurde eine Analgosedierung gewählt (43 Mal).

BMI der Patientin			
Anästhesie	Mittelwert	N	Std.- Abweichung
Analgosedierung	34,791	43	8,2168
LM3	22,500	1	.
LM4	30,179	184	4,0942
M4	22,822	914	3,1146
Insgesamt	24,458	1142	4,9382

Abbildung 4.30:

# 5 Diskussion

## 5.1 Erwartungen

Aufgrund der strengen Vorselektion der Patientinnen und dem ambulanten und elektiven Setting (siehe oben) war von einer sehr niedrigen Nebenwirkungs- und Komplikationsrate auszugehen. Schon vorhandene Daten stützten diese Annahme (vgl. Literaturdiskussion).

## 5.2 Ergebnisse

Die Statistische Auswertung geschah in Zusammenarbeit mit Herrn Ha vom Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Johannes Gutenberg Universität Mainz. In der statistischen Auswertung beschränken wir uns auf vier Haupthypothesen, um statistische Probleme, die durch mehrfaches Testen entstehen, gering zu halten:

Nullhypothese 1: Es gibt keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen angeht.

Nullhypothese 2: Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Gesamtdosis FSH.

Nullhypothese 3: Es gibt keine Unterschiede zwischen verschiedenen Therapiegruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten angeht.

Nullhypothese 4: Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Eizellen pro Eingriff.

Die Nullhypothesen 1 und 4 müssen abgelehnt werden. Das heißt es gibt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den anderen beiden Hypothesen erscheint es unwahrscheinlich, aber nicht unmöglich, dass es geringe Unterschiede zwischen den Gruppen gibt, die sich erst bei sehr viel höheren Fallzahlen bestätigen ließen.

### 5.2.1 Deskriptive Statistik

Im deutschlandweiten Vergleich war das Durchschnittsalter der Frauen, bei denen 2019 eine TVOR durchgeführt wurde, 35,5 Jahre, was ziemlich genau dem errechneten Mittel von 35,47 Jahren bei unseren Patientinnen entspricht.

Die Häufigkeit der verwendeten Therapieprotokolle unterscheidet sich vom Kinderwunschzentrum Wiesbaden, hier wurden häufiger GnRH-Antagonistenprotokolle ein-

gesetzt (87,0% vs. 65,8% DIR). Allerdings konnten bei 9.451 (16,1%) der im DIR registrierten Therapien die Therapieprotokolle nicht eindeutig identifiziert werden.

Eine Einordnung der Anzahl der TVORs im deutschlandweiten Vergleich ist nicht möglich.

Das Auftreten eines OHSS Grad III (bei uns 0,3%) war ähnlich selten wie in der Statistik des Deutschen IVF Registers (DIR). 2019 wurde in 0,3-0,4% der IVF/ICSI-Behandlungen ein OHSS Grad III dokumentiert. Die Rate bei Ludwig et al. war mit 2,7% etwas höher. [1, 60]

## **5.2.2 Komplikationen**

Die erfassten Komplikationsraten sind erfreulich niedrig. Eine postoperative stationäre Aufnahme aufgrund starker Schmerzen und intraabdomineller Flüssigkeit (0,09%) passt zu den in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten intraabdomineller Blutungen im Bereich von 0,02% - 0,37% (s.o.). Das Auftreten eines Paravasats ist eine typische Komplikation beim Verabreichen von Substanzen über periphere Venenverweilkanülen. Die Daten in der Literatur beziehen sich häufig auf zytotoxische Substanzen, wobei auch andere Faktoren das Risiko für Gewebsschädigungen erhöhen. Dazu gehören z.B. Osmolalität, vasokonstriktive Eigenschaften, Injektionsdruck sowie anatomische oder patient:innenbezogene Eigenschaften. [148] Die im Rahmen der Kurznarkose verabreichten Medikamente zählen klassischerweise nicht zu den Substanzen mit hohem Risiko für Gewebsschädigung nach Paravasat, allerdings gibt es Einzelfallberichte, die Gewebsschäden u.a. auch durch Paravasate von Propofol beschreiben. [142–144] Häufigkeiten beziehen sich in der Literatur meist auf zytotoxische Substanzen. Diese werden mit 0,01% - 6% angegeben. [141] Es ist davon auszugehen, dass Paravasate ohne Gewebsschädigung häufiger auftreten, aber seltener dokumentiert werden. [149] Das Auftreten des Paravasates von Propofol bei unserer Patientin ist also eine typische anästhesiebezogene Komplikation, die wie auch von uns beobachtet in den meisten Fällen ohne langfristige Schäden bleibt. In seltenen Fällen können allerdings auch Gewebeschädigungen auftreten, sodass die Patientinnen auch hierüber aufgeklärt werden sollen.

## **5.2.3 Unerwünschte Effekte**

Die von uns erhobenen Schmerzen wurden alle im Post-OP-Protokoll als „leicht“ kategorisiert (auf einer Skala von leicht, mittel, stark). Ludwig et al. konnten die Schmerzintensität in einer prospektiven Studie mit der Anzahl der entnommenen Eizellen korrelieren.

ren. Die Schmerzen wurden dort 2 Stunden und 2-3 Tage nach Eizellentnahme erfasst, was dann eine genauere Einordnung nach Abklingen der Analgetikawirkung der Kurz-narkosen erlaubte. Auch bei Ludwig et al. lag die mittlere Schmerzintensität bei  $1.85 \pm 0.82$  für den Zeitpunkt 2 Stunden nach Eizellentnahme, sowie  $1.48 \pm 0.72$  für den Zeitpunkt 2-3 Tage nach dem Eingriff, was ebenfalls leichten Schmerzen entspricht. Allerdings gaben 3% der Patientinnen starke oder sehr starke Schmerzen nach dem Eingriff an (die Skala reichte von 1, keine Schmerzen, bis 5, starke Schmerzen). [60]

#### **5.2.4 Es gibt Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen angeht**

Bei unserem Kollektiv sind Patientinnen mit Schmerzen tendenziell etwas jünger. Insgesamt handelt es sich auch um ein sehr junges Kollektiv. In unserer Studie sind die Frauen zwischen 21 und 47 Jahren alt.

Yang et al. fanden in ihrer Meta-Studie von 2019, dass u.a. weibliches Geschlecht und jüngeres Alter signifikante Prädiktoren für schlechte postoperative Schmerzkontrolle sind. [150]

Auch Hernández et al. konnten in ihrer Meta-Studie von 2015 eine inverse Abhängigkeit postoperativer Schmerzen vom Patientinnenalter feststellen, wobei der Effekt als gering eingeschätzt wurde. Diese Ergebnisse sind allerdings kaum auf das hier betrachtete Kollektiv übertragbar, da dort der Großteil der Patient:innen älter als 60 Jahre war und Knieoperationen betrachtet wurden. [127]

Auch in unserer Studie scheint der Effekt gering zu sein, dennoch kann das Alter als Prädiktor für postoperative Schmerzen von Nutzen sein, vor allem wenn zusätzliche Prädiktoren wie z.B. hohe Anzahl an entnommenen Eizellen hinzukommen. In zukünftigen Studien kann durch eine höhere Fallzahl eventuell eine genauere Aussage getroffen werden, bzw. die Power kann verbessert werden.

#### **5.2.5 Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich nicht in Abhängigkeit von der Gesamtdosis FSH**

Es existieren nach unserem Kenntnisstand derzeit keine Daten bezüglich der Korrelation von Komplikationen oder unerwünschten Effekten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis FSH oder von unterschiedlichen Therapiegruppen (s.u.).

Im Rahmen unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Unterschied der Gesamtdosis FSH zwischen den Patientinnen mit und ohne unerwünschte Effekte feststellen.

Dieses Ergebnis ist überraschend, da man vermuten könnte, dass durch höhere FSH-Dosen in manchen Fällen auch eine stärkere Stimulation der Follikel stattfindet.

### **5.2.6 Es gibt keine Unterschiede zwischen verschiedenen Therapiegruppen, was die Häufigkeit von unerwünschten Effekten angeht**

Auch zwischen den unterschiedlichen Therapiegruppen gibt es bei uns keine signifikanten Unterschiede bei der Häufigkeit von unerwünschten Effekten. Allerdings wurden größtenteils GnRH-Antagonisten eingesetzt (in 87,0% der Fälle), sodass die Häufigkeit der anderen Therapiegruppen deutlich geringer ausfiel. Deshalb wären zukünftige Untersuchungen mit größeren Gruppen aussagekräftiger.

### **5.2.7 Die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Eizellen pro Eingriff**

Es gibt in der Literatur bereits einige Quellen, die deutlich darauf hinweisen, dass die Häufigkeit von unerwünschten Effekten und Komplikationen mit der Anzahl der entnommenen Eizellen ansteigt. Dies gilt auch für chirurgische Komplikationen. [53, 60] Auch wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Anzahl der entnommenen Eizellen und der Häufigkeit von unerwünschten Effekten feststellen ( $p < 0,001$ ).

Dies ist nicht verwunderlich, da die OP-Dauer und auch die mechanische Manipulation durch den/die Operateur:in mit einer höherer Anzahl entnommener Eizellen zunehmen. Die Kenntnis dieses Risikofaktors für unerwünschte Effekte (insbesondere postoperative Schmerzen) ist aber wichtig. Hierüber kann die Patientin nach dem Eingriff aufgeklärt werden und die Schmerzmedikation kann angepasst werden.

### **5.2.8 Explorative Analyse**

Die Daten der explorativen Analyse wurden nicht statistisch getestet, sind aber dennoch wichtige Beobachtungen.

Die Korrelation von unerwünschten Effekten mit dem BMI wurde in der Literatur immer wieder beschrieben, allerdings ist der Effekt in der speziellen Gruppe von Frauen mit TVOR geringer und hier gilt eher ein geringer BMI als Risikofaktor für unerwünschte Effekte. Auch Levi-Setti et al. konnten eine signifikante Korrelation feststellen, wobei der Effekt gering zu sein scheint. (Odds Ratio 0.93, 95%-Konfidenzintervall 0.87-0.99) [53]

Insgesamt scheint das Risiko für chirurgische Komplikationen bei Frauen mit niedrigem BMI höher zu sein. Da wir vor allem Schmerzen als Nebenwirkung des Eingriffs registriert haben, könnte auch der von uns beobachtete niedrigere mittlere BMI der Frauen mit Nebenwirkung die Beobachtung von Levi-Setti et al. bestätigen.

Wir konnten beobachten, dass mit höherem Patientinnenalter durchschnittlich höhere FSH-Gesamtdosen verabreicht wurden und die mittlere Anzahl entnommener Eizellen durchschnittlich abnahm, wobei es starke Schwankungen mit großen Standardabweichungen gab.

Mit höherem Alter versiegt die Eizellreserve und es können weniger Eizellen zum Heranreifen gebracht werden. Bei jüngeren Frauen reichen eventuell niedrigere FSH-Dosen aus, um eine ausreichende Anzahl an Follikeln gewinnen zu können. Bei Frauen mit niedriger Eizellreserve können die FSH-Dosen erhöht werden um eine Maximalantwort der Eierstöcke zu provozieren. Darüber hinaus kann eine weitere Steigerung aber in der Regel die versiegende Eizellreserve nicht ausgleichen. [151, 152]

### **5.3 Einschränkungen**

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf ein einziges Kinderwunschzentrum, sodass Ergebnisse nur bedingt auf andere Zentren übertragbar sind.

Einige der Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant, hier könnten in Zukunft weitere Untersuchungen erfolgen.

Nicht alle Post-OP Protokolle waren zum Zeitpunkt der Auswertung digitalisiert, insbesondere Protokolle ohne Besonderheiten. Dadurch kann es sein, dass die Nebenwirkungsrate zu hoch eingeschätzt wird.

Möglicherweise wurden späte Komplikationen nicht auf den Anaesthesiebögen erfasst. Es ist allerdings davon auszugehen, dass späte Komplikationen (insbesondere Nachblutungen) nicht auf die Anaesthetik bzw. die Follikelpunktion selbst zurückzuführen sind. Ausnahmen stellen verzögertes postoperatives Erbrechen sowie POCD dar.

Als retrospektive Untersuchung ist die Aussagekraft beschränkt. Weitere mögliche Risikofaktoren wie z.B. Raucherstatus wurden nicht immer dokumentiert. Prospektive Untersuchungen hätten eine stärkere Aussagekraft und können für zukünftige Studien erwogen werden.

Ein Vergleich mit einem klinischen Setting ist nur begrenzt möglich. Viele Parameter, die in einer Klinik erhoben werden (müssen), sind im ambulanten Setting nicht relevant oder das Messen solcher ist hier nicht praktikabel oder nicht möglich, z.B. Körpertemperatur oder invasive Blutdruckmessung.

## 5.4 Ausblick

Die Eizellentnahme (TVOR, *transvaginal oocyte retrieval*) bei *Assisted reproductive technology* (ART) ist insgesamt sehr sicher. Möglicherweise kann eine Erfassung der Patientinnenzufriedenheit auch weitere Möglichkeiten der Verbesserung aufzeigen. Eine solche Erfassung bietet dann auch noch den Vorteil der subjektiven Bewertung der unerwünschten Effekte durch die Betroffenen selbst.

## 6 Zusammenfassung

Die Eizellentnahme (TVOR, *transvaginal oocyte retrieval*) bei *Assisted reproductive technology* (ART) ist insgesamt sehr sicher. Dies ist Folge einerseits des relativ gesunden Kollektivs und andererseits der Vorselektion in einem ambulanten Zentrum. Wirklich relevante Komplikationen sind extrem selten und werden durch die Punktion selbst und weniger durch die Anästhesie bedingt.

In unserer Untersuchung von 1142 Punktionen bei Frauen im Alter von 21-47 Jahren traten am häufigsten leichte Schmerzen nach dem Eingriff auf (10,8%). Bei 5 Frauen trat PONV (*Postoperative nausea and vomiting*) auf (0,4%), bei 5 Frauen gab es Kreislaufschwierigkeiten im Sinne einer Orthostase (0,4%). Thrombosen, Thrombembolien sowie ernsthafte Infektionen sind nicht bekannt worden.

Die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Effekte stieg mit der Anzahl der entnommenen Eizellen signifikant ( $p < 0,001$ ). Ebenso unterschied sich das durchschnittliche Alter der Frauen mit und ohne unerwünschte Effekte signifikant, wobei der Effekt gering ist ( $35,6 \pm 4,6$  Jahre ohne unerwünschte Effekte,  $34,4 \pm 4,4$  Jahre mit unerwünschten Effekten,  $p = 0,003$ ).

In einem Fall (0,09%) kam es zur paravasalen Injektion von Propofol ohne langfristige Folgen. In einem anderen Fall (0,09%) wurde eine Patientin aufgrund freier Flüssigkeit und starker Schmerzen nach TVOR im Krankenhaus behandelt.

Weder die Art der Oozytenstimulation noch die verabreichte Gesamtdosis FSH scheinen Risikofaktoren für unerwünschte Effekte bei der Eizellentnahme zu sein.

Die vaginale Follikelpunktion unter Kurznarkose stellt ein ausgesprochen sicheres Verfahren dar und zeigt eine optimale Kombination aus Anästhesie und OP-Technik.

# 7 Anhang

Gesamtdosis FSH [IU]		
N	Gültig	1129
	Fehlend	13

Abbildung 7.1: Zu Nullhypothese 2: Fehlende Werte Gesamtdosis FSH

Anzahl gewonnener Eizellen				Anzahl gewonnener Eizellen			
	Mittelwert	N	Std.- Abweichung		Mittelwert	N	Std.- Abweichung
keine Orthostase	9,14	1137	5,406	keine Schmerzen	8,83	1019	5,234
Orthostase aufgetreten	13,20	5	4,658	Schmerzen vorhanden	11,85	123	6,066
Insgesamt	9,16	1142	5,408	Insgesamt	9,16	1142	5,408

Anzahl gewonnener Eizellen			
	Mittelwert	N	Std.- Abweichung
kein PONV	9,14	1137	5,400
PONV	14,00	5	5,788
Insgesamt	9,16	1142	5,408

Abbildung 7.2: Zu Nullhypothese 4: Anzahl der gewonnenen Eizellen beim Auftreten von unerwünschten Effekten

## 8 Danksagung

Ich danke Herrn Dr. Amrani, Herrn Dr. Lorei und Herrn Univ.-Prof. Dr. Seufert für die Betreuung, Herrn Ha für die Hilfe bei der Statistischen Auswertung, Prof. Dr. med. Hendrik Gervais für hilfreiche Kommentare, dem Team von TFP Fertility Wiesbaden, für die Hilfe bei der Datenerfassung.



## 9 Lebenslauf



# Literatur

- [1] Ute Czeromin, Jan Steffen Kruessel, Andreas Tandler-Schneider, Blumenauer Verona und Christian Gnoth. „D I R Jahrbuch 2019 Deutsch“. In: *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 17.5 (2020), S. 1–57. ISSN: 1810-9292. URL: [https://www.researchgate.net/publication/345254916\\_DIR\\_Jahrbuch\\_2019\\_Deutsch](https://www.researchgate.net/publication/345254916_DIR_Jahrbuch_2019_Deutsch).
- [2] WHO, Hrsg. *Multiple definitions of infertility*. 17.08.2021. URL: <https://www.who.int/news/item/04-02-2020-multiple-definitions-of-infertility> (besucht am 20.08.2021).
- [3] WHO: *recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of ...* 1977. URL: <https://doi.org/10.3109/00016347709162009> (besucht am 20.08.2021).
- [4] „Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion“. eng. In: *Fertility and sterility* 113.3 (2020). Journal Article Practice Guideline, S. 533–535. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.025. eprint: 32115183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115183/>.
- [5] Michael Ludwig, Klaus Diedrich und Frank Nawroth. „Was ist „Sterilität“ – eine Begriffsbestimmung“. In: *Reproduktionsmedizin*. Hrsg. von Klaus Diedrich, Michael Ludwig und Georg Griesinger. 2., erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage. Springer Reference Medizin. Berlin: Springer, 2020, S. 3–9. ISBN: 978-3-662-57636-6. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6\_1.
- [6] R. van Eekelen, I. Scholten, R. I. Tjon-Kon-Fat, J. W. van der Steeg, P. Steures, P. Hompes, M. van Wely, F. van der Veen, B. W. Mol, M. J. Eijkemans, E. R. Te Velde und N. van Geloven. „Natural conception: repeated predictions over time“. eng. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 32.2 (2017). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 346–353. ISSN: 1460-2350. DOI: 10.1093/humrep/dew309. eprint: 27993999. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993999/>.
- [7] Tim Cordes. „Endokrine Kontrolle der Ovarfunktion“. In: *Reproduktionsmedizin*. Hrsg. von Klaus Diedrich, Michael Ludwig und Georg Griesinger. 2., erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage. Springer Reference Medizin. Berlin: Springer, 2020, S. 23–38. ISBN: 978-3-662-57636-6. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6\_3.

- [8] Kazuhiro Kawamara, Tom Kelsey und Osamu Hiraike. „Editorial: Ovarian Ageing: Pathophysiology and Recent Development of Maintaining Ovarian Reserve“. eng. In: *Frontiers in endocrinology* 11 (2020). Editorial Introductory Journal Article, S. 591764. ISSN: 1664-2392. DOI: 10.3389/fendo.2020.591764. eprint: 33071989. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071989/>.
- [9] Hans-Christian Pape, Armin Kurtz und Stefan Silbernagl, Hrsg. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag KG, 2019. ISBN: 9783132423916.
- [10] Ulrike Kämmerer, Yves Garnier und Dominique Singer. „Sexualfunktionen, Schwangerschaft und Geburt“. DE. In: *Physiologie*. Hrsg. von Hans-Christian Pape, Armin Kurtz und Stefan Silbernagl. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag KG, 2019. ISBN: 9783132423916. DOI: 10.1055/b-006-163285. URL: [https://eref.thieme.de/ebooks/cs\\_10278468#/ebook\\_cs\\_10278468\\_cs8075](https://eref.thieme.de/ebooks/cs_10278468#/ebook_cs_10278468_cs8075).
- [11] Wikipedia, Hrsg. *Menstruationszyklus*. de. Creative Commons Attribution-ShareAlike License Page Version ID: 207122982. 2021. URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Menstruationszyklus&oldid=207122982> (besucht am 19.08.2021).
- [12] Siobán D. Harlow, Margery Gass, Janet E. Hall, Roger Lobo, Pauline Maki, Robert W. Rebar, Sherry Sherman, Patrick M. Sluss und Tobie J. de Villiers. „Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging“. eng. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 19.4 (2012). Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 387–395. ISSN: 1530-0374. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40. eprint: 22343510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22343510/>.
- [13] Katharina Hancke. „5 - Peri- und Postmenopause“. In: *Facharztwissen Gynäkologie*. Hrsg. von Wolfgang Janni, Katharina Hancke, Tanja Fehm, Christoph Scholz und Brigitte K. Rack. 3. Auflage. Facharztwissen. München: Elsevier, 2021, S. 89–101. ISBN: 978-3-437-23917-5. DOI: 10.1016/B978-3-437-23917-5.00005-7. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9783437239175000057>.
- [14] Jamie L. Bigelow, David B. Dunson, Joseph B. Stanford, René Ecochard, Christian Gnath und Bernardo Colombo. „Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse“. eng. In: *Human Repro-*

- duction* 19.4 (2004). Evaluation Study Journal Article, S. 889–892. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/deh173. eprint: 14990542. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14990542/>.
- [15] C. Gnoth, E. Godehardt, P. Frank-Herrmann, K. Friol, Jürgen Tigges und G. Freund. „Definition and prevalence of subfertility and infertility“. eng. In: *Human Reproduction* 20.5 (2005). Journal Article Review, S. 1144–1147. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/deh870. eprint: 15802321. URL: <https://academic.oup.com/humrep/article/20/5/1144/2356853>.
- [16] Elizabeth Barbieri, Sonya Kashyap und Pak H. Chung. „Chapter 35 - Infertility and In Vitro Fertilization“. In: *Principles of Gender-Specific Medicine*. Hrsg. von Marianne J. Legato. 2. Aufl. s.l.: Elsevier professional, 2009, S. 381–399. ISBN: 978-0-12-374271-1. DOI: 10.1016/B978-0-12-374271-1.00035-6. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742711000356>.
- [17] P. C. Steptoe. „Laparoscopy and ovulation“. eng. In: *Lancet (London, England)* 2.7574 (1968). Journal Article, S. 913. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/s0140-6736(68)91079-9. eprint: 4176162.
- [18] S. Lenz, J. G. Lauritsen und M. Kjellow. „Collection of human oocytes for in vitro fertilisation by ultrasonically guided follicular puncture“. eng. In: *Lancet (London, England)* 1.8230 (1981). Letter, S. 1163–1164. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/s0140-6736(81)92335-7. eprint: 6112519.
- [19] M. Wikland, L. Nilsson, R. Hansson, L. Hamberger und P. O. Janson. „Collection of human oocytes by the use of sonography“. eng. In: *Fertility and Sterility* 39.5 (1983). Journal Article, S. 603–608. ISSN: 0015-0282. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)47053-6. eprint: 6840301. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6840301/>.
- [20] S. Lenz und J. G. Lauritsen. „Ultrasonically guided percutaneous aspiration of human follicles under local anesthesia: a new method of collecting oocytes for in vitro fertilization“. eng. In: *Fertility and Sterility* 38.6 (1982). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 673–677. ISSN: 0015-0282. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)46692-6. eprint: 7141008. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216466926>.
- [21] N. Gleicher, J. Friberg, N. Fullan, R. V. Giglia, K. Mayden, T. Kesky und I. Siegel. „EGG retrieval for in vitro fertilisation by sonographically controlled vaginal culdocentesis“. eng. In: *Lancet (London, England)* 2.8348 (1983). Case Reports

- Letter Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 508–509. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)90530-5. eprint: 6136659.
- [22] U. Gembruch, K. Diedrich, B. Welker, J. Wahode, H. van der Ven, S. Al-Hasani und D. Krebs. „Transvaginal sonographically guided oocyte retrieval for in-vitro fertilization“. eng. In: *Human Reproduction* 3 Suppl 2 (1988). Journal Article, S. 59–63. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/3.suppl\_2.59. eprint: 3230121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3230121/>.
- [23] W. Feichtinger. „Current technology of oocyte retrieval“. eng. In: *Current opinion in obstetrics & gynecology* 4.5 (1992). Journal Article Review, S. 697–701. ISSN: 1040-872X. eprint: 1391641. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1391641/>.
- [24] D. A. Wiseman, W. B. Short, H. A. Pattinson, P. J. Taylor, S. F. Nicholson, P. D. Elliott, J. A. Fleetham und S. T. Mortimer. „Oocyte retrieval in an in vitro fertilization-embryo transfer program: comparison of four methods“. eng. In: *Radiology* 173.1 (1989). Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Comparative Study Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 99–102. ISSN: 0033-8419. DOI: 10.1148/radiology.173.1.2528782. eprint: 2528782.
- [25] B. I. Rose. „Approaches to oocyte retrieval for advanced reproductive technology cycles planning to utilize in vitro maturation: a review of the many choices to be made“. eng. In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 31.11 (2014). Journal Article Review Journal Article Review, S. 1409–1419. ISSN: 1573-7330. DOI: 10.1007/s10815-014-0334-9. eprint: 25212532.
- [26] Saeed Baradwan, Norah Awadh Almalki, Majed Saeed Alshahrani, Albraa Shodari, Rayan AlSghan, Najlaa Talat Miski, Kareem Labib, Bassem Aly Islam, Amr Ahmed Mahmoud Riad, Ahmed Alanwar, Mona Amin Albayomi Elhawary, Doaa M. Saleh, Mostafa Rabie Mohamed Elsharkawy, Mohamed Daoud, Ahmed Mohamed Abdelhakim und Hossam Abdou. „Effect of reduced needle versus standard needle on pain experience during oocyte retrieval procedure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials“. eng. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 38.4 (2022). Journal Article Meta-Analysis Systematic Review, S. 296–302. ISSN: 1473-0766. DOI: 10.1080/09513590.2021.2015758. eprint: 34907828. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34907828/>.

- [27] Ektoras X. Georgiou, Pedro Melo, Ying C. Cheong und Ingrid E. Granne. „Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques“. eng. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 11.11 (2022). Journal Article Review Systematic Review EG has no interests to declare. PM has no interests to declare. YC is a consultant for Complete Fertility, and has received lecture fees from Merck (to April 2021). IG is a principal investigator on a project grant from Bayer. She declares that she has not received the funds personally and cannot access or control the spending of the moneys., S. CD004634. DOI: 10.1002/14651858.CD004634.pub4. eprint: 36409927. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36409927/>.
- [28] E. Loumaye. „The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer“. eng. In: *Human Reproduction* 5.4 (1990). Journal Article Review, S. 357–376. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137105. eprint: 2193939. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2193939/>.
- [29] Ingrid J. M. Duijkers, Christine Klipping, Peter J. Boerrigter, Christel S. M. Machielsen, Joris J. de Bie und Gerrit Voortman. „Single dose pharmacokinetics and effects on follicular growth and serum hormones of a long-acting recombinant FSH preparation (FSH-CTP) in healthy pituitary-suppressed females“. eng. In: *Human Reproduction* 17.8 (2002). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 1987–1993. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/17.8.1987. eprint: 12151425. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12151425/>.
- [30] Georg Griesinger. „Ovulationsinduktion und ovarielle Stimulation“. In: *Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature* (14. März 2019). URL: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/reproduktionsmedizin/ovulationsinduktion-und-ovarielle-stimulation?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-55601-6\\_15](https://www.springermedizin.de/emedpedia/reproduktionsmedizin/ovulationsinduktion-und-ovarielle-stimulation?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-55601-6_15) (besucht am 15. 12. 2021).
- [31] Thomas Ebner und Klaus Diedrich. „In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion“. In: *Reproduktionsmedizin*. Hrsg. von Klaus Diedrich, Michael Ludwig und Georg Griesinger. Springer Nature Living Reference Medicine. Berlin und Heidelberg: Springer, 2019, S. 1–10. ISBN: 978-3-662-55601-6. DOI: 10.1007/978-3-662-55601-6\_22-1.
- [32] Mae Wu Healy, Micah J. Hill und Eric D. Levens. „Optimal oocyte retrieval and embryo transfer techniques: where we are and how we got here“. eng. In: *Se-*

- minars in reproductive medicine* 33.2 (2015). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review, S. 83–91. DOI: 10.1055/s-0035-1545365. eprint: 25734346.
- [33] Michael Ludwig. „Follikelpunktion und Eizellgewinnung“. In: *Reproduktionsmedizin*. Hrsg. von Klaus Diedrich, Michael Ludwig und Georg Griesinger. 2., erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage. Springer Reference Medizin. Berlin: Springer, 2020, S. 213–216. ISBN: 978-3-662-57636-6. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6\_21.
- [34] Michael Ludwig. *Kinderwunschprechstunde (German Edition)*. ger. Dordrecht: Springer, 2007. 196 S. ISBN: 9783540709787.
- [35] Thomas Ebner und Klaus Diedrich. „In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion“. de. In: *Reproduktionsmedizin* (2020), S. 217–226. ISSN: 2625-350X. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6\_22. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-57636-6\\_22](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-57636-6_22).
- [36] Mounia Haddad, Joshua Stewart, Philip Xie, Stephanie Cheung, Aysha Trout, Derek Keating, Alessandra Parrella, Sherina Lawrence, Zev Rosenwaks und Gianpiero D. Palermo. „Thoughts on the popularity of ICSI“. eng. In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 38.1 (2021). Journal Article Review, S. 101–123. ISSN: 1573-7330. DOI: 10.1007/s10815-020-01987-0. eprint: 33155089. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823003/>.
- [37] Jürgen Liebermann. „Kryokonservierung“. In: *Reproduktionsmedizin*. Hrsg. von Klaus Diedrich, Michael Ludwig und Georg Griesinger. Springer Nature Living Reference Medicine. Berlin und Heidelberg: Springer, 2019, S. 1–14. ISBN: 978-3-662-55601-6. DOI: 10.1007/978-3-662-55601-6\_24-1.
- [38] D. A. Beyer und K. Diedrich. „Bewertung von Eizellen und Embryonen“. de. In: *Reproduktionsmedizin*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, S. 225–231. DOI: 10.1007/978-3-642-30181-0\_19. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-30181-0\\_19](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-30181-0_19).
- [39] J. Liebermann und F. Nawroth. „Kryokonservierung“. de. In: *Reproduktionsmedizin*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, S. 233–246. DOI: 10.1007/978-3-642-30181-0\_20. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-30181-0\\_20](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-30181-0_20).

- [40] Valentin Nicolae Varlas, Roxana Georgiana Bors, Dragos Albu, Ovidiu Nicolae Penes, Bogdana Adriana Nasui, Claudia Mehedintu und Anca Lucia Pop. „Social Freezing: Pressing Pause on Fertility“. eng. In: *International journal of environmental research and public health* 18.15 (2021). Journal Article Review Systematic Review. ISSN: 1660-4601. DOI: 10.3390/ijerph18158088. eprint: 34360381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360381/>.
- [41] T. Strowitzki und K. Diedrich. „In-vitro-Maturation (IVM)“. de. In: *Reproduktionsmedizin*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, S. 247–254. DOI: 10.1007/978-3-642-30181-0\_21. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-30181-0\\_21](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-30181-0_21).
- [42] Safaa Al-Hasani und Klaus Diedrich. „Embryonentransfer“. In: *Reproduktionsmedizin*. Hrsg. von Klaus Diedrich, Michael Ludwig und Georg Griesinger. Springer Nature Living Reference Medicine. Berlin und Heidelberg: Springer, 2019, S. 1–6. ISBN: 978-3-662-55601-6. DOI: 10.1007/978-3-662-55601-6\_26-1.
- [43] Daniel Bodri, Juan José Guillén, Ana Polo, Marta Trullenque, Carolina Esteve und Oriol Coll. „Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles“. In: *Reproductive biomedicine online* 17.2 (2008). PII: S1472648310602003, S. 237–243. ISSN: 1472-6491. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60200-3. eprint: 18681998. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18681998/>.
- [44] Kara N. Maxwell, Ina N. Cholst und Zev Rosenwaks. „The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation“. eng. In: *Fertility and sterility* 90.6 (2008). Journal Article, S. 2165–2171. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.065. eprint: 18249368. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028207039519>.
- [45] Irene Kwan, Rui Wang, Emily Pearce und Siladitya Bhattacharya. „Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction“. eng. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 5.5 (2018). Journal Article Meta-Analysis Review Systematic Review, S. CD004829. DOI: 10.1002/14651858.CD004829.pub4. eprint: 29761478. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004829.pub4/full>.
- [46] Yoon Frederiksen, Mimi Y. Mehlsen, Signe M. S. Matthiesen, Robert Zachariae und Hans Jakob Ingerslev. „Predictors of pain during oocyte retrieval“. eng. In: *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 38.1 (2017). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 21–29. ISSN: 1743-8942. DOI: 10.

1080/0167482X.2016.1235558. eprint: 27670651. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670651/>.

- [47] Erato Terpsichori Iduna Antigoni Buisman, Jan Peter de Bruin, Didi Dorothea Maria Braat und Jan Willem van der Steeg. „Effect of needle diameter on pain during oocyte retrieval-a randomized controlled trial“. eng. In: *Fertility and sterility* 115.3 (2021). Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 683–691. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.040. eprint: 33077240. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077240/>.
- [48] Guido Ragni, Claudia Scarduelli, Graziella Calanna, Giulia Santi, Laura Benaglia und Edgardo Somigliana. „Blood loss during transvaginal oocyte retrieval“. eng. In: *Gynecologic and Obstetric Investigation* 67.1 (2009). Journal Article, S. 32–35. ISSN: 1423-002X. DOI: 10.1159/000158649. eprint: 18827490.
- [49] Cesare Aragona, Mohamed A. Mohamed, Maria Salomè B. Espinola, Antonella Linari, Francesco Pecorini, Giulietta Micara und Marco Sbracia. „Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles“. eng. In: *Fertility and sterility* 95.1 (2011). Journal Article, S. 293–294. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1054. eprint: 20727520. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028210021606>.
- [50] T. Bergh und O. Lundkvist. „Clinical complications during in-vitro fertilization treatment“. eng. In: *Human Reproduction* 7.5 (1992). Journal Article, S. 625–626. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137708. eprint: 1639980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1639980/>.
- [51] C. Siristatidis, C. Chrelias, A. Alexiou und D. Kassanos. „Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis“. eng. In: *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 33.1 (2013). Journal Article, S. 64–66. DOI: 10.3109/01443615.2012.721818. eprint: 23259882.
- [52] Kazem Nouri, Katharina Walch, Regina Promberger, Christine Kurz, Clemens B. Tempfer und Johannes Ott. „Severe haematoperitoneum caused by ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis and systematic literature review“. eng. In: *Reproductive biomedicine online* 29.6 (2014). Case Reports Journal Article Review Systematic Review, S. 699–707. ISSN: 1472-6491. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.08.008. eprint: 25444503. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648314004842>.

- [53] Paolo Emanuele Levi-Setti, Federico Cirillo, Valeria Scolaro, Emanuela Morengi, Francesca Heilbron, Donatella Girardello, Elena Zannoni und Pasquale Patrio. „Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program“. eng. In: *Fertility and sterility* 109.6 (2018). Journal Article, 1038–1043.e1. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.002. eprint: 29871795. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871795/>.
- [54] Gad Liberty, Jordana Hadassah Hyman, Talia Eldar-Geva, Boris Latinsky, Michael Gal und Ehud J. Margalioth. „Ovarian hemorrhage after transvaginal ultrasonographically guided oocyte aspiration: a potentially catastrophic and not so rare complication among lean patients with polycystic ovary syndrome“. eng. In: *Fertility and sterility* 93.3 (2010). Journal Article, S. 874–879. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.028. eprint: 19064264. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028208042763>.
- [55] Ariel Revel, Yael Schejter-Dinur, Shlomi Z. Yahalomi, Alexander Simon, Orly Zelig und Shoshana Revel-Vilk. „Is routine screening needed for coagulation abnormalities before oocyte retrieval?“ eng. In: *Fertility and sterility* 95.3 (2011). Journal Article, S. 1182–1184. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.002. eprint: 21067719. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067719/>.
- [56] S. J. Bennett, J. J. Waterstone, W. C. Cheng und J. Parsons. „Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures“. eng. In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 10.1 (1993). Journal Article, S. 72–77. ISSN: 1573-7330. DOI: 10.1007/BF01204444. eprint: 8499683. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/bf01204444>.
- [57] Dov Dicker, Jacob Ashkenazi, Dov Feldberg, Tally Levy, Arie Dekel und Zion Ben-Rafael. „Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer“. In: *Fertility and Sterility* 59.6 (1993). PII: S0015028216559974, S. 1313–1315. ISSN: 0015-0282. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)55997-4. eprint: 8495784. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8495784/>.
- [58] R. W. Tureck, C. R. García, L. Blasco und L. Mastroianni. „Perioperative complications arising after transvaginal oocyte retrieval“. eng. In: *Obstetrics and*

- gynecology* 81.4 (1993). Journal Article, S. 590–593. ISSN: 0029-7844. eprint: 8459973. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8459973/>.
- [59] I. Govaerts, F. Devreker, A. Delbaere, Ph Revelard und Y. Englert. „Short-term medical complications of 1500 oocyte retrievals for in vitro fertilization and embryo transfer“. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 77.2 (1998). PII: S0301211597002637, S. 239–243. ISSN: 0301-2115. DOI: 10.1016/s0301-2115(97)00263-7. eprint: 9578285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9578285/>.
- [60] A. K. Ludwig, M. Glawatz, G. Griesinger, K. Diedrich und M. Ludwig. „Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of 1000 oocyte retrievals“. eng. In: *Human Reproduction* 21.12 (2006). Journal Article, S. 3235–3240. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/de1278. eprint: 16877373.
- [61] Annika K. Ludwig und Michael Ludwig. „Direkte Komplikationen der Behandlungsmethoden in der Reproduktionsmedizin“. In: *Reproduktionsmedizin*. Hrsg. von Klaus Diedrich, Michael Ludwig und Georg Griesinger. Springer Nature Living Reference Medicine. Berlin und Heidelberg: Springer, 2019, S. 1–11. ISBN: 978-3-662-55601-6. DOI: 10.1007/978-3-662-55601-6\_31-1.
- [62] J. Roest, H. V. Mous, G. H. Zeilmaker und A. Verhoeff. „The incidence of major clinical complications in a Dutch transport IVF programme“. eng. In: *Human reproduction update* 2.4 (1996). Journal Article Review, S. 345–353. ISSN: 1355-4786. DOI: 10.1093/humupd/2.4.345. eprint: 9080231. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9080231/>.
- [63] G. J. van Hoorde, A. Verhoeff und G. H. Zeilmaker. „Perforated appendicitis following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization and embryo transfer“. eng. In: *Human Reproduction* 7.6 (1992). Case Reports Journal Article, S. 850–851. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137748. eprint: 1500484. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1500484/>.
- [64] Yu-Ting Su, Kuan-Hui Huang, Fei-Chi Chuang und Kuo-Chung Lan. „Use of an Ellik evacuator to remove tenacious bladder clots resulting from transvaginal oocyte retrieval: 2 cases and a literature review“. eng. In: *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 58.6 (2019). Case Reports Journal Article Review, S. 880–884. ISSN: 1875-6263. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.033. eprint: 31759548. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759548/>.

- [65] Tat Xin Ee, Wuen Lynn Toh und Jerry K. Y. Chan. „Rare Surgical Complication of In Vitro Fertilisation Treatment: Bladder Injury During Oocyte Retrieval“. eng. In: *Journal of medical cases* 12.3 (2021). Case Reports None to declare., S. 102–106. ISSN: 1923-4155. DOI: 10.14740/jmc3632. eprint: 34434438. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34434438/>.
- [66] Gurkan Bozdog, Ahmet Basaran, Barbaros Cil, Ibrahim Esinler und Hakan Yarli. „An oocyte pick-up procedure complicated with pseudoaneurysm of the internal iliac artery“. eng. In: *Fertility and sterility* 90.5 (2008). Case Reports Journal Article, 2004.e11–3. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.010. eprint: 18423457. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028208002513>.
- [67] Catherine Pappin und Graham Plant. „A pelvic pseudoaneurysm (a rare complication of oocyte retrieval for IVF) treated by arterial embolization“. eng. In: *Human Fertility* 9.3 (2006). Case Reports Journal Article, S. 153–155. ISSN: 1464-7273. DOI: 10.1080/14647270600595952. eprint: 17008267.
- [68] W. R. Jones, C. J. Haines, C. D. Matthews und C. A. Kirby. „Traumatic ureteric obstruction secondary to oocyte recovery for in vitro fertilization: a case report“. eng. In: *Journal of in vitro fertilization and embryo transfer : IVF* 6.3 (1989). Case Reports Journal Article Case Reports Journal Article, S. 185–187. ISSN: 0740-7769. DOI: 10.1007/BF01130786. eprint: 2794736.
- [69] Oscar Eduardo Fugita und Louis Kavoussi. „Laparoscopic ureteral reimplantation for ureteral lesion secondary to transvaginal ultrasonography for oocyte retrieval“. en. In: *Urology* 58.2 (2001). PII: S0090429501011475, S. 281. ISSN: 0090-4295. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01147-5.
- [70] Paul B. Miller, Thomas Price, John E. Nichols und Lawrence Hill. „Acute ureteral obstruction following transvaginal oocyte retrieval for IVF“. eng. In: *Human Reproduction* 17.1 (2002). Case Reports Journal Article, S. 137–138. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/17.1.137. eprint: 11756377. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11756377/>.
- [71] Anne K. Mongiu, Brian T. Helfand und Stephanie J. Kielb. „Ureterovaginal fistula formation after oocyte retrieval“. eng. In: *Urology* 73.2 (2009). Case Reports Journal Article, 444.e1–3. ISSN: 0090-4295. DOI: 10.1016/j.urology.2008.02.042. eprint: 18384861.

- [72] Helena von Eye Corleta, Marcelo Moretto, Angela Marcon D'Avila und Milton Berger. „Immediate ureterovaginal fistula secondary to oocyte retrieval—a case report“. eng. In: *Fertility and sterility* 90.5 (2008). Case Reports Journal Article, 2006.e1–3. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.005. eprint: 18440002.
- [73] Elysia Sophie Spencer, Heather S. Hoff, Anne Z. Steiner und Robert Matthew Coward. „Immediate ureterovaginal fistula following oocyte retrieval: A case and systematic review of the literature“. eng. In: *Urology Annals* 9.2 (2017). Journal Article Journal Article Review There are no conflicts of interest., S. 125–130. ISSN: 0974-7796. DOI: 10.4103/UA.UA\_122\_16. eprint: 28479761.
- [74] B. Coroleu, F. Lopez Mourelle, L. Hereter, A. Veiga, G. Calderón, F. Martinez, O. Carreras und P. N. Barri. „Ureteral lesion secondary to vaginal ultrasound follicular puncture for oocyte recovery in in-vitro fertilization“. eng. In: *Human Reproduction* 12.5 (1997). Case Reports Comparative Study Journal Article, S. 948–950. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/12.5.948. eprint: 9194645. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9194645/>.
- [75] Zohreh Nikkhah-Abyaneh, Neekianand Khulpateea und Muhammad Faisal Aslam. „Pyometra after ovum retrieval for in vitro fertilization resulting in hysterectomy“. eng. In: *Fertility and sterility* 93.1 (2010). Case Reports Journal Article, 268.e1–2. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.023. eprint: 19939375. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19939375/>.
- [76] Ashraf Moini, Kiarash Riazi, Vida Amid, Mahnaz Ashrafi, Ensieh Tehraninejad, Tahereh Madani und Monir Owj. „Endometriosis may contribute to oocyte retrieval-induced pelvic inflammatory disease: report of eight cases“. eng. In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 22.7-8 (2005). Case Reports Journal Article, S. 307–309. ISSN: 1573-7330. DOI: 10.1007/s10815-005-6003-2. eprint: 16195828. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-005-6003-2>.
- [77] Nigel Pereira, Anne P. Hutchinson, Jovana P. Lekovich, Elie Hobeika und Rony T. Elias. „Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures prior to and during the Utilization of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review“. eng. In: *Journal of pathogens* 2016 (2016). Journal Article Review Journal Article Review, S. 4698314. ISSN: 2090-3057. DOI: 10.1155/2016/4698314. eprint: 27047692.

- [78] Lauri I. Lavikainen et al. „Risk of Thrombosis and Bleeding in Gynecologic Non-Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis“. eng. In: *American journal of obstetrics and gynecology* (2023). Journal Article Review. ISSN: 1097-6868. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.11.1255. eprint: 38072372. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38072372/>.
- [79] S. Cnattingius, M. R. Forman, H. W. Berendes und L. Isotalo. „Delayed child-bearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study“. eng. In: *JAMA* 268.7 (1992). Comparative Study Journal Article, S. 886–890. ISSN: 0098-7484. DOI: Study. eprint: 1640617. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1640617/>.
- [80] Uma M. Reddy, Chia-Wen Ko und Marian Willinger. „Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States“. eng. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 195.3 (2006). Journal Article, S. 764–770. ISSN: 1097-6868. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.06.019. eprint: 16949411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16949411/>.
- [81] Emmanuel Attali und Yariv Yogev. „The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome“. eng. In: *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 70 (2021). Journal Article Review Declaration of Competing Interest The authors have no conflicts of interest., S. 2–9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.006. eprint: 32773291. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693420300961>.
- [82] Joseph G. Schenker und Yossef Ezra. „Complications of assisted reproductive techniques“. In: *Fertility and Sterility* 61.3 (1994). PII: S0015028216565686, S. 411–422. ISSN: 0015-0282. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)56568-6. eprint: 8137959. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8137959/>.
- [83] Fang Jiang, Jinsong Gao, Jing He, Yabing Tang, Yinli Cao, Xietong Wang, Xiaowei Liu, Tianyun Wang, Xinghui Liu, Jingxia Sun, Mei Zhong, Xiaohong Liu, Shixiu Liao, Caixia Liu und Jinying Yang. „Obstetric outcomes for twins from different conception methods - A multicenter cross-sectional study from China“. eng. In: *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 100.6 (2021). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 1061–1067. ISSN: 1600-0412. DOI: 10.1111/aogs.14116. eprint: 33556189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33556189/>.

- [84] Irene Woo, Rita Hindoyan, Melanie Landay, Jacqueline Ho, Sue Ann Ingles, Lynda K. McGinnis, Richard J. Paulson und Karine Chung. „Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects“. eng. In: *Fertility and sterility* 108.6 (2017). Comparative Study Journal Article, S. 993–998. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.014. eprint: 29202976. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202976/>.
- [85] Jennifer F. Kawwass und Martina L. Badell. „Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology“. eng. In: *Obstetrics and gynecology* 132.3 (2018). Journal Article Review, S. 763–772. ISSN: 0029-7844. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002786. eprint: 30095760. URL: <https://journals.lww.com/greenjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2018&issue=09000&article=00031&type=Fulltext#>.
- [86] Rosario Mendoza, Teresa Jáuregui, Maria Diaz-Nuñez, Mariana de La Sota, Alaitz Hidalgo, Marcos Ferrando, Lorea Martínez-Indart, Antonia Expósito und Roberto Matorras. „Infertile Couples Prefer Twins: Analysis of Their Reasons and Clinical Characteristics Related to This Preference“. eng. In: *Journal of reproduction & infertility* 19.3 (2018). Journal Article Conflict of Interest Authors declare no conflict of interest., S. 167–173. ISSN: 2228-5482. eprint: 30167398. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167398/>.
- [87] Elisabet Clua, Marta Roca-Feliu, Marta Tresánchez, Laura Latre, Ignacio Rodríguez, Francisca Martínez, Pedro Nolasco Barri und Anna Veiga. „Single or double embryo transfer? Decision-making process in patients participating in an oocyte donation program“. eng. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 36.4 (2020). Clinical Trial Journal Article, S. 365–369. ISSN: 1473-0766. DOI: 10.1080/09513590.2019.1653845. eprint: 31464145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464145/>.
- [88] S. Murray, A. Shetty, A. Rattray, V. Taylor und S. Bhattacharya. „A randomized comparison of alternative methods of information provision on the acceptability of elective single embryo transfer“. eng. In: *Human Reproduction* 19.4 (2004). Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial, S. 911–916. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/deh176. eprint: 14990543. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14990543/>.

- [89] Christopher R. Newton, Joanna McBride, Valter Feyles, Francis Tekpetey und Stephen Power. „Factors affecting patients' attitudes toward single- and multiple-embryo transfer“. eng. In: *Fertility and sterility* 87.2 (2007). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 269–278. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.043. eprint: 17097648. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097648/>.
- [90] 10.1097/AOG.0000000000004397. „Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231“. eng. In: *Obstetrics and gynecology* 137.6 (2021). Journal Article Practice Guideline All ACOG committee members and authors have submitted a conflict of interest disclosure statement related to this published product. Any potential conflicts have been considered and managed in accordance with ACOG's Conflict of Interest Disclosure Policy. The ACOG policies can be found on [acog.org](http://acog.org). For products jointly developed with other organizations, conflict of interest disclosures by representatives of the other organizations are addressed by those organizations. The American College of Obstetricians and Gynecologists has neither solicited nor accepted any commercial involvement in the development of the content of this published product., e145–e162. ISSN: 0029-7844. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004397. eprint: 34011891. URL: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2021/06000/Multifetal\\_Gestations\\_\\_Twin,\\_Triplet,\\_and.39.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2021/06000/Multifetal_Gestations__Twin,_Triplet,_and.39.aspx).
- [91] *Natality, 2016-2020 expanded Request*. National Center for Health Statistics. 10.07.2022. URL: <https://wonder.cdc.gov/natality-expanded-current.html> (besucht am 10.07.2022).
- [92] Joyce A. Martin, Brady E. Hamilton, Michelle J. K. Osterman und Anne K. Driscoll. „Births: Final Data for 2018“. eng. In: *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System* 68.13 (2019). Journal Article, S. 1–47. ISSN: 1551-8930. eprint: 32501202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32501202/>.
- [93] B. Petterson, K. B. Nelson, L. Watson und F. Stanley. „Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s“. eng. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 307.6914 (1993). Journal Article, S. 1239–1243. ISSN: 0959-8138. DOI: 10.1136/bmj.307.6914.1239. eprint: 8281055. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8281055/>.

- [94] Barbara Luke und Morton B. Brown. „The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989-1991 versus 1999-2001“. eng. In: *Pediatrics* 118.6 (2006). Comparative Study Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural, S. 2488–2497. ISSN: 1098-4275. DOI: 10.1542/peds.2006-1824.eprint: 17142535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17142535/>.
- [95] Eva Richter-Kuhlmann. „Embryonenschutzgesetz: Das Dilemma der Reproduktionsmedizin“. In: 117.37 (2020). Copyright: Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt, A-1666-B–1428. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/215480/Embryonenschutzgesetz-Das-Dilemma-der-Reproduktionsmedizin> (besucht am 13.06.2022).
- [96] *Gesetz zum Schutz von Embryonen*. ESchG. Version 21.11.2011. 13. Juni 2022. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/eschg/BJNR027460990.html> (besucht am 13.06.2022).
- [97] Alexandra J. Bendsorp, Chantal W. Hukkelhoven, Fulco van der Veen, Ben W. J. Mol, Cornelis B. Lambalk und Madelon van Wely. „Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes“. eng. In: *Fertility and sterility* 106.2 (2016). Comparative Study Journal Article, 371–377.e2. ISSN: 1556-5653. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.042. eprint: 27108393. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108393/>.
- [98] Sheree L. Boulet, Laura A. Schieve, Angela Nannini, Cynthia Ferre, Owen Devine, Bruce Cohen, Zi Zhang, Victoria Wright und Maurizio Macaluso. „Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study“. eng. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 23.8 (2008). Journal Article Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., S. 1941–1948. ISSN: 1460-2350. DOI: 10.1093/humrep/den169. eprint: 18487216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18487216/>.
- [99] Hyoin Yang, Young Sik Choi, Ka Hyun Nam, Ja Young Kwon, Yong Won Park und Young Han Kim. „Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization“. eng. In: *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 14.1 (2011). Comparative Study Journal Article Twin Study, S. 98–103. ISSN: 1832-4274. DOI: 10.1375/twin.14.1.98. eprint: 21314262. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314262/>.

- [100] Ephraim Yasmin, Martin Dresner und Adam Balen. „Sedation and anaesthesia for transvaginal oocyte collection: an evaluation of practice in the UK“. eng. In: *Human Reproduction* 19.12 (2004). Journal Article, S. 2942–2945. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/deh526. eprint: 15388681. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15388681/>.
- [101] Emilia Guasch, Rebeca Gómez, Nicolas Brogly und Fernando Gilsanz. „Anesthesia and analgesia for transvaginal oocyte retrieval. Should we recommend or avoid any anesthetic drug or technique?“ eng. In: *Current opinion in anaesthesiology* 32.3 (2019). Journal Article Review, S. 285–290. ISSN: 1473-6500. DOI: 10.1097/ACD.0000000000000715. eprint: 31045635. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31045635/>.
- [102] Hyun Joo Heo, Yu Yil Kim, Ji Hye Lee, Han Gyeol Lee, Seung Min Baek und Ki Man Kim. „Comparison of chemical pregnancy rates according to the anesthetic method during ultrasound-guided transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization: a retrospective study“. eng. In: *Anesthesia and pain medicine* 15.1 (2020). Journal Article CONFLICTS OF INTEREST No potential conflict of interest relevant to this article was reported., S. 49–52. ISSN: 1975-5171. DOI: 10.17085/apm.2020.15.1.49. eprint: 33329789. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329789/>.
- [103] Deutsche Gesellschaft fuer Anaesthesiologie und Intensivmedizin. „Leitlinie fuer ambulantes Operieren bzw. Tageschirurgie“. In: *Anästhesie & Intensivmedizin*. Bd. 39, S. 201–206.
- [104] M. Wehner. „Überwachung nach Anästhesieverfahren : Kommentar zu den neuen Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten“. ger. In: *Der Anaesthesist* 59.2 (2010). English Abstract Guideline Journal Article, S. 171–174. ISSN: 1432-055X. DOI: 10.1007/s00101-010-1677-y. eprint: 20127055.
- [105] W. Wilhelm, A. Herminghaus, T. Standl, S. Rapp und A. Gottschalk. „Anästhesiologische Aspekte“. In: *Ambulantes Operieren. Rahmenbedingungen Organisation Patientenversorgung*. Hrsg. von Thomas Standl und Christoph Lussi. 2. Aufl. Springer E-book Collection. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012, S. 153–184. ISBN: 978-3-642-20687-0. DOI: 10.1007/978-3-642-20687-0\_15.

- [106] Charly Kahle. „Remifentanil“. In: *Vidal MMI Germany GmbH* (25. Sep. 2017). URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Remifentanil\\_44908](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Remifentanil_44908) (besucht am 07.08.2022).
- [107] Charly Kahle. „Dexketoprofen“. In: *Vidal MMI Germany GmbH* (10. Nov. 2016). URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Dexketoprofen\\_28301](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Dexketoprofen_28301) (besucht am 07.08.2022).
- [108] D. F. Cechetto, T. Diab, C. J. Gibson und A. W. Gelb. „The effects of propofol in the area postrema of rats“. eng. In: *Anesthesia and analgesia* 92.4 (2001). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 934–942. ISSN: 1526-7598. DOI: 10.1097/00000539-200104000-00027. eprint: 11273930. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11273930/>.
- [109] Janina Seiffert. „Propofol“. In: *Vidal MMI Germany GmbH* (17. Feb. 2021). URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Propofol\\_1641](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Propofol_1641) (besucht am 07.08.2022).
- [110] Sonja Klein. „Midazolam“. In: *Vidal MMI Germany GmbH* (3. Feb. 2019). URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Midazolam\\_2598](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Midazolam_2598) (besucht am 07.08.2022).
- [111] S. Yogendran, B. Asokumar, D. C. Cheng und F. Chung. „A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery“. eng. In: *Anesthesia & Analgesia* 80.4 (1995). Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 682–686. ISSN: 0003-2999. DOI: 10.1097/00000539-199504000-00006. eprint: 7893018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7893018/>.
- [112] Ellen Reifferscheid. „Dimetinden“. In: *Vidal MMI Germany GmbH* (18. Mai 2016). URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Dimetinden\\_20181](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Dimetinden_20181) (besucht am 21.08.2022).
- [113] Melanie Klingler. *Cimetidin*. 5.02.2018. URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Cimetidin\\_1888](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Cimetidin_1888) (besucht am 21.08.2022).
- [114] Dr. Daniela Leopoldt, Nurcan Alnouri. *Dexamethason*. 2.05.2016. URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Dexamethason\\_7](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Dexamethason_7) (besucht am 21.08.2022).

- [115] M. A. Warner, S. E. Shields und C. G. Chute. „Major morbidity and mortality within 1 month of ambulatory surgery and anesthesia“. eng. In: *JAMA* 270.12 (1993). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 1437–1441. ISSN: 0098-7484. DOI: 10.1001/jama.270.12.1437. eprint: 8371443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8371443/>.
- [116] Geoffrey R. Keyes, Robert Singer, Ronald E. Iverson, Michael McGuire, James Yates, Alan Gold und Dennis Thompson. „Analysis of outpatient surgery center safety using an internet-based quality improvement and peer review program“. eng. In: *Plastic and reconstructive surgery* 113.6 (2004). Journal Article, S. 1760–1770. ISSN: 0032-1052. DOI: 10.1097/01.prs.0000124743.75839.11. eprint: 15114143. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15114143/>.
- [117] J. Engbaek, J. Bartholdy und N-C Hjortsø. „Return hospital visits and morbidity within 60 days after day surgery: a retrospective study of 18,736 day surgical procedures“. eng. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 50.8 (2006). Journal Article Multicenter Study, S. 911–919. ISSN: 0001-5172. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01090.x. eprint: 16923084. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923084/>.
- [118] G. Bettelli. „High risk patients in day surgery“. eng. In: *Minerva anesthesiologica* 75.5 (2009). Journal Article Review, S. 259–268. ISSN: 1827-1596. eprint: 18946427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946427/>.
- [119] Michael R. Mathis, Norah N. Naughton, Amy M. Shanks, Robert E. Freundlich, Christopher J. Pannucci, Yijia Chu, Jason Haus, Michelle Morris und Sachin Kheterpal. „Patient selection for day case-eligible surgery: identifying those at high risk for major complications“. eng. In: *Anesthesiology* 119.6 (2013). Journal Article Research Support, N.I.H., Extramural, S. 1310–1321. ISSN: 0003-3022. DOI: 10.1097/ALN.000000000000005. eprint: 24108100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108100/>.
- [120] Christian C. Apfel, Beverly K. Philip, Ozlem S. Cakmakkaya, Ashley Shilling, Yun-Ying Shi, John B. Leslie, Martin Allard, Alparslan Turan, Pamela Windle, Jan Odom-Forren, Vallire D. Hooper, Oliver C. Radke, Joseph Ruiz und Anthony Kovac. „Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery?“ eng. In: *Anesthesiology* 117.3 (2012). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 475–486. ISSN: 0003-3022. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318267ef31. eprint: 22846680. URL: <https://pubs.asahq>.

org/anesthesiology/article/117/3/475/13283/Who-Is-at-Risk-for-Postdischarge-Nausea-and.

- [121] Tong J. Gan et al. „Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting“. eng. In: *Anesthesia and analgesia* 131.2 (2020). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review, S. 411–448. ISSN: 1526-7598. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004833. eprint: 32467512. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32467512/>.
- [122] R. Hines, P. G. Barash, G. Watrous und T. O'Connor. „Complications occurring in the postanesthesia care unit: a survey“. In: *Anesthesia and analgesia* 74.4 (1992). ISSN: 1526-7598. DOI: 10.1213/00000539-199204000-00006. eprint: 1554116. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1554116/>.
- [123] Sébastien Pierre und Rachel Whelan. „Nausea and vomiting after surgery“. In: *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 13.1 (2013). PII: S1743181617300641, S. 28–32. ISSN: 1743-1816. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mks046. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743181617300641>.
- [124] Brooke Szachnowicz, Jayne Pawasauskas und Todd Brothers. „An analysis of the management and incidence of postoperative nausea and vomiting“. eng. In: *Journal of perioperative practice* 31.10 (2021). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 366–372. ISSN: 2515-7949. DOI: 10.1177/1750458920950659. eprint: 33779395. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779395/>.
- [125] Peter Kienbaum, Maximilian S. Schaefer, Stephanie Weibel, Tobias Schlesinger, Patrick Meybohm, Leopold H. Eberhart und Peter Kranke. „Update PONV – Was gibt es Neues bei der Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen? : Zusammenfassung rezenter Konsensusempfehlungen sowie Cochrane-Reviews zu Prophylaxe und Therapie postoperativer Übelkeit und postoperativen Erbrechens“. ger. In: *Der Anaesthetist* 71.2 (2022). Journal Article Meta-Analysis Review, S. 123–128. ISSN: 1432-055X. DOI: 10.1007/s00101-021-01045-z. eprint: 34596699. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34596699/>.
- [126] Scott I. Marshall und Frances Chung. „Discharge Criteria and Complications After Ambulatory Surgery“. In: *Anesthesia & Analgesia* 88.3 (1999), S. 508–517. ISSN: 0003-2999. DOI: 10.1213/00000539-199903000-00008. URL:

[https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1999/03000/Discharge\\_Criteria\\_and\\_Complications\\_After.8.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1999/03000/Discharge_Criteria_and_Complications_After.8.aspx).

- [127] Clara Hernández, Jorge Díaz-Heredia, María Luisa Berraquero, Pablo Crespo, Estibaliz Loza und Miguel Ángel Ruiz Ibán. „Pre-operative Predictive Factors of Post-operative Pain in Patients With Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review“. en. In: *Reumatología Clínica (English Edition)* 11.6 (2015). PII: S2173574315001070, S. 361–380. ISSN: 2173-5743. DOI: 10.1016/j.reumae.2014.12.011. URL: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-pre-operative-predictive-factors-post-operative-pain-articulo-S2173574315001070>.
- [128] K. El-Boghdadly, C. R. Bailey und M. D. Wiles. „Postoperative sore throat: a systematic review“. eng. In: *Anaesthesia* 71.6 (2016). Journal Article Review Systematic Review, S. 706–717. ISSN: 0003-2409. DOI: 10.1111/anae.13438. eprint: 27158989. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158989/>.
- [129] D. K. Rose, M. M. Cohen, D. F. Wigglesworth und D. P. DeBoer. „Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical, and anesthetic factors“. eng. In: *Anesthesiology* 81.2 (1994). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 410–418. ISSN: 0003-3022. DOI: 10.1097/00000542-199408000-00020. eprint: 8053592. URL: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/81/2/410/34557/Critical-Respiratory-Events-in-the-Postanesthesia>.
- [130] P. G. Duncan, M. M. Cohen, W. A. Tweed, D. Biehl, W. D. Pope, R. N. Merchant und D. DeBoer. „The Canadian four-centre study of anaesthetic outcomes: III. Are anaesthetic complications predictable in day surgical practice?“ eng. In: *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 39.5 Pt 1 (1992). Clinical Trial Journal Article Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 440–448. ISSN: 0832-610X. DOI: 10.1007/BF03008707. eprint: 1596967. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1596967/>.
- [131] Leopold Eberhart, Marc Anders, Stephan-Martias Reyle-Hahn und Peter Kranke. „Postoperative Phase/Aufwachraum“. In: *Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature* (13. Juni 2017). URL: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-anaesthesiologie/postoperative-phase-aufwachraum?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45539-5\\_70#](https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-anaesthesiologie/postoperative-phase-aufwachraum?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45539-5_70#) (besucht am 08.08.2022).

- [132] F. Chung und G. Mezei. „Adverse outcomes in ambulatory anesthesia“. eng. In: *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 46.5 Pt 2 (1999). PII: BF03013179 Journal Article Review, R18–34. ISSN: 0832-610X. DOI: 10.1007/BF03013179. eprint: 10370828.
- [133] D. K. Rose. „Recovery room problems or problems in the PACU“. eng. In: *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 43.5 Pt 2 (1996). Journal Article Review, R116–28. ISSN: 0832-610X. DOI: 10.1007/BF03011674. eprint: 8706214. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8706214/>.
- [134] D. J. Pavlin, E. G. Pavlin, D. R. Fitzgibbon, M. E. Koerschgen und T. M. Plitt. „Management of bladder function after outpatient surgery“. eng. In: *Anesthesiology* 91.1 (1999). Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 42–50. ISSN: 0003-3022. DOI: 10.1097/00000542-199907000-00010. eprint: 10422927. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10422927/>.
- [135] Alexander Torossian, Anselm Bräuer, Jan Höcker, Berthold Bein, Hinnerk Wulf und Ernst-Peter Horn. „Preventing inadvertent perioperative hypothermia“. eng. In: *Deutsches Arzteblatt international* 112.10 (2015). Journal Article, S. 166–172. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0166. eprint: 25837741. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4383851/>.
- [136] Himanshu Singhal, Prasanna S. Premkumar, Achamma Chandy, Aleyamma T. Kunjummen und Mohan S. Kamath. „Patient Experience with Conscious Sedation as a Method of Pain Relief for Transvaginal Oocyte Retrieval: A Cross Sectional Study“. eng. In: *Journal of human reproductive sciences* 10.2 (2017). Journal Article There are no conflicts of interest., S. 119–123. ISSN: 0974-1208. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_113\_16. eprint: 28904501. URL: <https://www.jhrsonline.org/article.asp?issn=0974-1208;year=2017;volume=10;issue=2;spage=119;epage=123;aulast=Singhal>.
- [137] Tim Johnson, Terri Monk, Lars S. Rasmussen, Hanne Abildstrom, Peter Houx, Kari Korttila, Harrie M. Kuipers, Chris D. Hanning, Volkert D. Siersma, Diana Kristensen, Jaime Canet, Maria Teresa Ibañez und Jakob T. Moller. „Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients“. eng. In: *Anesthesiology* 96.6 (2002). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't, S. 1351–1357. ISSN: 0003-3022. DOI: 10.1097/00000542-200206000-00014. eprint: 12170047. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12170047/>.

- [138] Stanton Newman, Jan Stygall, Shashivadan Hirani, Shahzad Shaefi und Mervyn Maze. „Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review“. eng. In: *Anesthesiology* 106.3 (2007). Journal Article Review Systematic Review, S. 572–590. ISSN: 0003-3022. DOI: 10.1097/00000542-200703000-00023. eprint: 17325517. URL: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/106/3/572/7549/Postoperative-Cognitive-Dysfunction-after>.
- [139] Daniel Negrini, Andrew Wu, Atsushi Oba, Ben Harnke, Nicholas Ciancio, Martin Krause, Claudia Clavijo, Mohammed Al-Musawi, Tatiana Linhares, Ana Fernandez-Bustamante und Sergio Schmidt. „Incidence of Postoperative Cognitive Dysfunction Following Inhalational vs Total Intravenous General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis“. eng. In: *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 18 (2022). Journal Article Review Ana Fernandez-Bustamante reports grants from NIH/NHLBI, Merck, and US DoD, outside the submitted work. The authors report no other potential conflicts of interest in relation to this work., S. 1455–1467. DOI: 10.2147/NDT.S374416. eprint: 35874550. URL: <https://www.dovepress.com/incidence-of-postoperative-cognitive-dysfunction-following-inhalation-peer-reviewed-fulltext-article-NDT#cit0004>.
- [140] Marco Cascella, Sabrina Bimonte und Raffaella Di Napoli. „Delayed Emergence from Anesthesia: What We Know and How We Act“. eng. In: *Local and Regional Anesthesia* 13 (2020). Journal Article Review The authors report no conflicts of interest in this work., S. 195–206. DOI: 10.2147/LRA.S230728. eprint: 33177867. URL: <https://www.dovepress.com/delayed-emergence-from-anesthesia-what-we-know-and-how-we-act-peer-reviewed-fulltext-article-LRA>.
- [141] Carmel Sauerland, Constance Engelking, Rita Wickham und Dominick Corbi. „Vesicant extravasation part I: Mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk“. eng. In: *Oncology nursing forum* 33.6 (2006). Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review, S. 1134–1141. ISSN: 1538-0688. DOI: 10.1188/06.ONF.1134-1141. eprint: 17149396. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17149396/>.
- [142] Rajesh Mahajan, Rahul Gupta und Anju Sharma. „Extravasation injury caused by propofol“. eng. In: *Anesthesia and analgesia* 102.2 (2006). Case Reports Comment Letter, S. 648. ISSN: 1526-7598. DOI: 10.1213/01.ANE.0000190745.29994.58. eprint: 16428584. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16428584/>.

- [143] Winfried Roth, Stephan Eschertzhuber, Alexander Gardetto und Christian Keller. „Extravasation of propofol is associated with tissue necrosis in small children“. eng. In: *Paediatric anaesthesia* 16.8 (2006). Case Reports Journal Article, S. 887–889. ISSN: 1155-5645. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.01873.x. eprint: 16884474. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16884474/>.
- [144] Matthew Varacallo, Lora Shirey, Venkat Kavuri und Susan Harding. „Acute compartment syndrome of the hand secondary to propofol extravasation“. eng. In: *Journal of clinical anesthesia* 47 (2018). Case Reports Letter, S. 1–2. ISSN: 1873-4529. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.01.020. eprint: 29476968. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476968/>.
- [145] Sophia Goldfuss, Sigrid Wittmann, Fabian Würschinger, Diane Bitzinger, Timo Seyfried, Andreas Holzamer, Marcus Fischer, Daniele Camboni, Barbara Sinner und York Alexander Zausig. „Anaesthesia-related complications and side-effects in TAVI: a retrospective study in Germany“. eng. In: *BMJ open* 9.4 (2019). Journal Article Competing interests: None declared., e025825. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025825. eprint: 31048439.
- [146] *Obesity and overweight*. 18.08.2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (besucht am 21.08.2022).
- [147] Cdc. *Defining Adult Overweight and Obesity*. 2022. URL: <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html> (besucht am 26.10.2022).
- [148] Wolfram Schummer, Claudia Schummer, Ole Bayer, Andreas Müller, Don Bredle und Waheedullah Karzai. „Extravasation injury in the perioperative setting“. eng. In: *Anesthesia & Analgesia* 100.3 (2005). Case Reports Journal Article, S. 722–727. ISSN: 0003-2999. DOI: 10.1213/01.ANE.0000154442.30278.3C. eprint: 15728059. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728059/>.
- [149] Ann Le und Samit Patel. „Extravasation of Noncytotoxic Drugs: A Review of the Literature“. eng. In: *The Annals of pharmacotherapy* 48.7 (2014). Review, S. 870–886. DOI: 10.1177/1060028014527820. eprint: 24714850.
- [150] Michael M. H. Yang, Rebecca L. Hartley, Alexander A. Leung, Paul E. Ronksley, Nathalie Jetté, Steven Casha und Jay Riva-Cambrin. „Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis“. eng. In: *BMJ open* 9.4 (2019). Journal Article Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Systematic Review Competing interests: None declared.,

e025091. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025091. eprint: 30940757. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30940757/>.

- [151] E. R. Klinkert, F. J. M. Broekmans, C. W. N. Looman, J. D. F. Habbema und E. R. Te Velde. „Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial“. eng. In: *Human Reproduction* 20.3 (2005). Clinical Trial Journal Article Randomized Controlled Trial, S. 611–615. ISSN: 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/deh663. eprint: 15591079. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15591079/>.
- [152] G. Griesinger. „Ovarielle Stimulation“. de. In: *Reproduktionsmedizin*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, S. 109–136. DOI: 10.1007/978-3-642-30181-0\_11. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-30181-0\\_11](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-30181-0_11).