

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

Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen
nach Anwendung von Techniken der modernen
Reproduktionsmedizin (ART)

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

vorgelegt von

Laura Pittel aus Mainz

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Seufert
2. Gutachter: PD Dr. med. habil. Anne-Sophie Heimes

Tag der Promotion: 30. April 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-4.0

Inhalt

1	Einleitung.....	11
1.1	Einführung in die Reproduktionsmedizin	12
1.1.1	Historie.....	12
1.1.2	Sterilität, Infertilität & Subfertilität	13
1.2	Klinische Untersuchungen und Diagnostik	15
1.2.1	Relevante Anamnesedaten	15
1.2.2	Endokrinologische Basisdiagnostik und hormonelle Störungen	16
1.2.3	Männliche Faktoren und Basisspermiogramm	18
1.3	Auswahl ART	21
1.3.1	Intrauterine Insemination.....	21
1.3.2	In-vitro-Fertilisation (IVF).....	22
1.3.3	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).....	22
1.3.4	Kryokonservierung und Kryotransfer	23
1.4	Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen	24
2	Material und Methoden	43
2.1	Fragestellung und Ziele	43
2.2	Studienformat und Patientenauswahl.....	43
2.3	Vorstellung Patientenkollektiv	45
2.4	Statistische Auswertung	48
2.5	Relevante Anamnesedaten des Gesamtkollektivs.....	49
3	Ergebnisse und Diskussion.....	62
3.1	Auftreten von Komplikationen	62
3.2	Anamnestische Faktoren und Komplikationen.....	63
3.2.1	Hypothyreose.....	72
3.2.2	(Habituelle) Aborte	74
3.3	Aktuelle Therapie und Schwangerschaft	77
3.3.1	Ovariell Hyperstimulationssyndrom	77
3.3.2	Mehrlingsschwangerschaften.....	81
3.3.3	Vanishing Twin	86
3.3.4	Gestationsdiabetes	89
3.3.5	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und HELLP-Syndrom	94
3.3.6	Hyperemesis gravidarum	96
3.3.7	Plazentationsstörungen und vorzeitiger Blasensprung	98
3.3.8	Drohende Frühgeburt.....	103
3.4	Entbindung und Zustand der Neugeborenen.....	107
3.5	Angeborene Fehlbildungen	118
4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	123

4.1	Ausblick.....	126
4.2	Limitationen und Methodenkritik	128
5	Literaturverzeichnis	130
6	Anhang.....	147
7	Danksagungen.....	149
8	Tabellarischer Lebenslauf	150

Abkürzungsverzeichnis

ABW	Average birth weight
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists Committee
AIS	Amnioninfektionssyndrom
AMH	Anti-Müller-Hormon
APGAR	Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
ART	Assisted Reproductive Technology
ASD	Atriumseptumdefekt
BEL	Beckenendlage
BMI	Body-Mass-Index
BWS	Beckwith-Wiedemann-Syndrom
CTG	Kardiotokographie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DIR	Deutsches IVF-Register
ELBW	Extremely low birth weight
EUG	Extrauterin gravidität
EUROCAT	European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies
FIRS	Fetal inflammatory response syndrome
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDM	Gestationsdiabetes
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HELLP	Hemolysis, Elevated liver enzymes, low platelet count
HMG	Humanes Menopausengonadotropin
i.m.	Intramuskulär
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine growth retardation, intrauterine Wachstumsretardierung
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
LBW	Low birth weight
LGA	Large for gestational age
LH	Luteinisierendes Hormon
LSK	Laparoskopie
OAT	Oligoasthenoeratozoospermie-Syndrom
oGTT	Oraler Glucosetoleranztest
OHSS	Ovariellles Hyperstimulationssyndrom, Ovarian Hyperstimulation Syndrome
PCOS	Polyzystisches Ovar-Syndrom
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PPROM	Preterm premature rupture of membranes, früher vorzeitiger Blasensprung
PROM	Premature rupture of membranes, vorzeitiger Blasensprung

SERM	Selektiver Estrogenrezeptormodulator
SET	Single Embryo Transfer
SGA	Small for gestational age
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
T3, T4	Trijodthyronin, Thyroxin
TPO-AK	Thyreoid-Peroxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
VLBW	Very low birth weight
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VZO	Verkehr zum Optimum
WHO	World Health Organization
WSA	Wiederholte Spontanaborte
Z. n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Zusammenfassung der Therapieoptionen der ART-Kohorte</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 2 Zusammenfassung Kontrollgruppe IUI und VZO</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 3 Altersverteilung der Frauen der ART-Kohorte.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 4 Altersverteilung der Männer der ART-Kohorte.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 5 BMI der Frauen der ART-Kohorte.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 6 BMI der Männer der ART-Kohorte.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 7 Vorerkrankungen der Frauen der ART-Kohorte</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 8 Sterilitätsfaktoren der Frauen der ART-Kohorte</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 9 Spezifische Einschränkung des SpermioGRAMMS der Männer der ART-Kohorte.....</i>	<i>59</i>
<i>Abbildung 10 Fertilitätsmindernde Faktoren der Männer der ART-Kohorte</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 11 Auftreten eines OHSS in der ART-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen Alters.</i>	<i>80</i>
<i>Abbildung 12 Verteilung der Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften der ART-Kohorte.....</i>	<i>82</i>
<i>Abbildung 13 Verteilung der Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften der IUI- und VZO-Kohorte</i>	<i>82</i>
<i>Abbildung 14 Entbindungszeitpunkt von Einlingen und Mehrlingen in der ART-Kohorte</i>	<i>83</i>
<i>Abbildung 15 Geburtsgewicht von Einlingen und Mehrlingen in der ART-Kohorte</i>	<i>84</i>
<i>Abbildung 16 Anzahl d. transferierten Embryos d. ART-Kohorte i. Abhängigkeit d. maternalen Alters</i>	<i>87</i>
<i>Abbildung 17 Mehrlingsschwangerschaften in Abhängigkeit des maternalen Alters der ART-Kohorte</i>	<i>88</i>
<i>Abbildung 18 Auftreten eines Gestationsdiabetes in Abhängigkeit vom BMI der Frau</i>	<i>91</i>
<i>Abbildung 19 Verteilung d. Erkrankungen Formenkreis d. schwangerschaftsinduzierten Hypertonie</i>	<i>95</i>
<i>Abbildung 20 Therapiezweige der ART-Kohorte mit Entbindungsmodus</i>	<i>108</i>
<i>Abbildung 21 Zusammenfassung der IUI- und VZO-Kohorte mit Entbindungsmodus</i>	<i>109</i>
<i>Abbildung 22 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte nach WHO-Definition</i>	<i>111</i>
<i>Abbildung 23 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der IUI- und VZO-Kohorte nach WHO-Definition</i>	<i>112</i>
<i>Abbildung 24 Geburtsgewicht der Neugeborenen der ART-Kohorte in Abhängigkeit zum Entbindungszeitpunkt.....</i>	<i>114</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Mögliche Ursachen für Infertilität und Sterilität, modifiziert nach.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 2 Fertilitätsmindernde Faktoren des Mannes</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 3 Stadieneinteilung des OHSS nach den Richtlinien der WHO</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 4 Maternale Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 5 Anzahl der vorausgegangenen reproduktionsmedizinischen Behandlungen</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 6 Sterilitätsfaktoren der Frauen</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 7 Ausgang vorausgegangener Schwangerschaften.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 8 Einschränkungen des SpermioGRAMMS der Männer.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 9 Fertilitätsmindernde Faktoren der Männer der IUI- und VZO-Kohorte</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 10 Anzahl der Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 11 Allgemeine Komplikationen der ART-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen Alters.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 12 Allgemeine Komplikationen der IUI- und VZO-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen Alters</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 13 Allgemeine Komplikationen der ART-Kohorte in Abhängigkeit des paternalen Alters.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 14 Allgemeine Komplikationen der IUI- und VZO-Kohorte in Abhängigkeit des paternalen Alters.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 15 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte in Abhängigkeit zum paternalen Alter</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 16 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der IUI- und VZO-Kohorte in Abhängigkeit zum paternalen Alter</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 17 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte bei Vorliegen einer Hypothyreose.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 18 Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften in der ART-Kohorte in Abhängigkeit eines OHSS.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabelle 19 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte in Abhängigkeit eines OHSS.....</i>	<i>78</i>
<i>Tabelle 20 Geburtsgewicht der Neugeborenen der ART-Kohorte in Abhängigkeit eines OHSS ...</i>	<i>79</i>
<i>Tabelle 21 Auftreten eines OHSS in der ART-Kohorte in Abhängigkeit der genutzten Medikation zur Ovulationsauslösung</i>	<i>81</i>
<i>Tabelle 22 Auftreten eines Gestationsdiabetes in der ART-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen BMI.....</i>	<i>91</i>
<i>Tabelle 23 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte bei Vorliegen eines Gestationsdiabetes</i>	<i>92</i>
<i>Tabelle 24 Geburtsgewicht der Neugeborenen der ART-Kohorte bei Vorliegen eines Gestationsdiabetes</i>	<i>93</i>
<i>Tabelle 25 Auftreten einer Hyperemesis gravidarum in der ART-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen Gewichts</i>	<i>97</i>
<i>Tabelle 26 Auftreten einer Hyperemesis gravidarum in der ART-Kohorte bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften</i>	<i>98</i>
<i>Tabelle 27 Übersicht der Plazentationsstörungen</i>	<i>99</i>
<i>Tabelle 28 Geburtsgewicht d. Neugeborenen d. ART-Kohorte nach vorzeitigem Blasensprung</i>	<i>101</i>
<i>Tabelle 29 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte nach vorzeitigem Blasensprung.....</i>	<i>102</i>

<i>Tabelle 30 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte nach drohender Frühgeburt</i>	105
<i>Tabelle 31 Geburtsgewicht der Neugeborenen nach WHO-Definition</i>	114
<i>Tabelle 32 Zustand der Neugeborenen der ART-Kohorte</i>	116
<i>Tabelle 33 Zustand der Neugeborenen der ART-Kohorte nach Therapiepfad</i>	117
<i>Tabelle 34 Angeborene Fehlbildungen in der ART-Kohorte im Vergleich zu Daten des Mainzer Modells und des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt</i>	118
<i>Tabelle 35 Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	123
<i>Tabelle 36 Anhang 1, metrische Parameter der Vergleichsgruppen</i>	147
<i>Tabelle 37 Anhang 2, Gruppenvergleich und Zusammenfassung der Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen</i>	148

1 Einleitung

Die vorliegende Dissertation widmet sich einem aktuellen und interdisziplinärem Thema: inwiefern stehen reproduktionsmedizinische Maßnahmen zur Verwirklichung eines unerfüllten Kinderwunsches in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Schwangerschaft und der Geburt. Die Technologien der Kinderwunschtherapie entwickeln sich seit Jahren rasant weiter und bieten Paaren hierdurch neue Hoffnung, ungewollte Kinderlosigkeit abzuwenden. Dennoch haben das Wohlergehen und die Sicherheit der werdenden Mutter und des Kindes oberste Priorität. Obwohl die Assisted Reproductive Technology (ART) als sichere Therapie für betroffene Patientinnen und deren ungeborene Kinder gilt, wird sowohl in der Literatur als auch in der Öffentlichkeit eine Risikoerhöhung durch Nutzung einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme diskutiert.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit werden die Inzidenzen von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen von Paaren aus dem MVZ Kinderwunschzentrum Wiesbaden herausgearbeitet, welche mittels assistierter Reproduktionstechniken behandelt wurden. Diese Ergebnisse werden einerseits mit Angaben aus der Literatur für natürliche Empfängnis und andererseits mit Daten von Patientinnen und deren Partnern aus dem MVZ Kinderwunschzentrum vergleichen, bei denen es mittels Verkehr zum Optimum und intrauteriner Insemination zur Konzeption und Entbindung kam.

Ziel ist es, Einflussfaktoren für bestimmte Schwangerschafts- und Geburtsstörungen zu identifizieren und zu quantifizieren, ob eine reproduktionsmedizinische Behandlung an sich das Risiko für Negativereignisse während der Schwangerschaft und der Geburt erhöht.

Gender-Hinweis

Die in dieser Dissertation im allgemeinen Text verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche und männliche Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet. Sollten nur die Patientinnen oder deren Partner gemeint sein, geht dies aus dem Text unmissverständlich hervor.

1.1 Einführung in die Reproduktionsmedizin

1.1.1 Historie

Die humane Reproduktionsmedizin und deren Technologien gewinnen seit Jahren zunehmend an Bedeutung. Paare mit ungewollter Kinderlosigkeit erhalten hierbei die Möglichkeit, auf verschiedene Therapien und Interventionen zurückzugreifen, um einen bestehenden Kinderwunsch erfüllen zu können. Der Gynäkologe Patrick Steptoe und der Biologe Robert Edwards konnten bereits 1976 die erste klinische Schwangerschaft nach In-vitro-Fertilisation (IVF) erzielen, welche sich jedoch als Tubargravidität herausstellte [1]. Im Jahr 1978 kam mit Louise Joy Brown das erste Kind auf die Welt, welches im Rahmen einer IVF gezeugt wurde [2].

In Deutschland wurde 1982 das erste Mal von der Geburt eines Kindes nach erfolgreicher In-vitro-Fertilisation berichtet und seit diesem Zeitpunkt erhebt das Deutsche IVF-Register (DIR) Daten aus ganz Deutschland. Seit 1992 werden die Daten aus nahezu allen deutschen reproduktionsmedizinischen Einrichtungen im Jahrbuch des DIR zusammengestellt und veröffentlicht [3]. Ebenfalls in diesem Jahr wurde durch den amerikanischen Arzt Gianpiero Palermo in Belgien mit der sogenannten intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) eine Möglichkeit gefunden, auch bei eingeschränkter männlicher Fertilität eine erfolgreiche Konzeption zu realisieren [4]. Bereits in den frühen 1980er Jahren wurde die Technik der Kryokonservierung von Embryonen und Eizellen entwickelt, welche ebenfalls in dieser Arbeit erläutert werden soll und beim ausgewählten Patientenkollektiv Anwendung fand [5].

Die im Jahrbuch des DIR veröffentlichten Ergebnisse der Jahre 2016 bis 2023 zeigen eindrücklich, dass die Reproduktionsmedizin ein Fachbereich der Humanmedizin ist, der sich in den vergangenen Jahren enorm weiterentwickelt hat und zu stets steigenden Schwangerschaftsraten führt. Bis zum Jahre 2016 konnten weltweit mindestens 6,5 Millionen Kinder nach erfolgreicher In-vitro-Fertilisation oder intrazytoplasmatischer Spermieninjektion geboren werden. Insgesamt gibt es deutschlandweit inzwischen 141 Mitgliedszentren des Deutschen IVF-Registers, die ihre Daten zum Stichtag exportieren und zur Qualitätssicherung in der Reproduktionsmedizin beitragen. In diesen Zentren konnten allein im Jahr 2023 127.973 IVF- oder ICSI-Zyklen durchgeführt werden – Deutschland belegt hiermit nach Russland und Spanien den dritten Platz [6].

In den folgenden Kapiteln soll nun eine Auswahl an Therapien und Technologien aus der humanen Reproduktionsmedizin dargestellt werden, welche sich in den Kinderwunschzentren in Deutschland und auch international bewährt haben. Zuvor werden die Begrifflichkeiten Sterilität, Infertilität und Subfertilität erläutert, da deren Ätiologie eine entscheidende Rolle in der Therapie der ungewollten Kinderlosigkeit spielt und diese tiefergehende Erwähnung in der Auswertung und Diskussion dieser Arbeit finden soll.

1.1.2 Sterilität, Infertilität & Subfertilität

In Deutschland sind schätzungsweise mehr als 15 % der Paare ungewollt kinderlos [7]. Grundsätzlich spricht man in diesem Zusammenhang von Sterilität, wenn trotz ungeschütztem, regelmäßigem Geschlechtsverkehr und ohne kontrazeptive Maßnahmen innerhalb von 12 Monaten keine Schwangerschaft eintritt. Infertilität bezeichnet hingegen das Unvermögen, die Schwangerschaft bis zum Ende und damit bis zur Lebensreife des Kindes auszutragen, obwohl die Konzeption als solche nicht gestört ist [8]. Kommt es hierbei zu mehr als drei Abbrüchen der Schwangerschaft vor der 20. Schwangerschaftswoche, spricht man von habituellen Aborten oder wiederholten Spontanaborten, wovon etwa 1 % bis 3 % der Paare im reproduktionsfähigen Alter betroffen sind [9].

Die Ursachen von Sterilität und Infertilität sind vielfältig und betreffen sowohl Mann als auch Frau, sodass bei unerfülltem Kinderwunsch eine ausführliche Anamnese und Diagnostik beider Partner zielführend ist. Eine tabellarische Übersicht möglicher Gründe für Paarsterilität oder auch -infertilität wird im Folgenden dargestellt. Einige dieser Aspekte können im weiteren Verlauf auch die Schwangerschaft und die Geburt negativ beeinflussen und stellen eigenständige Risikofaktoren für Komplikationen dar.

Mögliche Ursache	Beispiele und Folgen
Tubare Störungen	<ul style="list-style-type: none">- Störungen der Durchgängigkeit od. Beweglichkeit- Postinfektiös (z. B. Adnexitis, Appendizitis)- Zustand nach Tubargravidität od. nach operativen Eingriffen
Endometriose	<ul style="list-style-type: none">- Bildung von Adhäsionen/Narben- Verschluss/Obstruktion der Tube
Myome, Uterus myomatosus	<ul style="list-style-type: none">- Komprimierung von Uterus und Tuben- Störung Implantation und Wachstum während der Schwangerschaft- Dysperistaltik der Gebärmutter- Störung der Spermienmigration
Endokrine Störungen	<ul style="list-style-type: none">- Hyperandrogenämie, polyzystisches Ovarsyndrom- Primäre Ovarialinsuffizienz, Follikelreifungsstörungen- Schilddrüsenfunktionsstörungen
Infektionen	<ul style="list-style-type: none">- Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum (Syphilis)- Chronische Endometritis

Urogenitale Auffälligkeiten	<ul style="list-style-type: none"> - Uterine Fehlbildungen (z. B. Uterus (sup)septus, Uterus bicornis) - Zervikal (z. B. Zustand nach Konisation)
Störungen der Ejakulatparameter	<ul style="list-style-type: none"> - Maleszensus testis - Orchitis, Prostatitis, Epididymitis - Varikozele/Hydrozele
Grunderkrankungen (internistisch, psychosomatisch, immunologisch)	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Adipositas - (Zustand nach) Malignomkrankung - Antikörper gegen Spermien im Zervixschleim
Genetische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Chromosomenaberrationen - Klinefelter-Syndrom (47, XXY) - Turner-Syndrom (45, X) - Cystische Fibrose - Adrenogenitales Syndrom
Idiopathische Sterilität	<ul style="list-style-type: none"> - Nach abgeschlossener Diagnostik keine Ursache für Sterilität/Infertilität zu finden - Ausschlussdiagnose

Tabelle 1 Mögliche Ursachen für Infertilität und Sterilität, modifiziert nach [8,10]

Auch gewisse Lebensgewohnheiten, beispielweise Nikotin- oder Alkoholkonsum, schädliche Umwelteinflüsse oder psychische Störungen werden heutzutage als Gründe für eine eingeschränkte Reproduktionsfähigkeit diskutiert. Inzwischen erwiesen ist hingegen, dass das Alter eine entscheidende Rolle in der Reproduktionsmedizin spielt, da die ovarielle Reserve und die Eizellqualität deutlich abnehmen und es zu Zyklusstörungen und damit verbunden zu Anovulationen kommt [10,11]. Im Alter von 45 Jahren sinken somit die Chancen auf eine Schwangerschaft pro Zyklus auf unter 3 % und es kommt darüber hinaus in den Blastozysten zu Aneuploidieraten von über 90 %. Im Vergleich hierzu liegen diese bei Frauen unter 35 Jahren bei etwa 30 % [12]. Dies zeigt, dass auch soziale und berufliche Faktoren einen großen Beitrag zu ungewollter Kinderlosigkeit leisten, da Paare die Familienplanung in einen späteren Lebensabschnitt verlegen und Frauen bei der Geburt des ersten Kindes im Jahr 2022 mit 30,4 Jahren im Schnitt etwa 5 Jahre älter waren als noch vor 40 Jahren [13].

Im Laufe der letzten Jahre wird zunehmend Abstand von den Begrifflichkeiten Sterilität und Infertilität genommen, da nur in wenigen Fällen eine absolute Sterilität vorliegt. Inzwischen geht man vermehrt davon aus, dass auch bei der idiopathischen Sterilität fertilitätseinschränkende Faktoren bei wenigstens einem der Partner vorliegen, die sich den heutigen diagnostischen Maßnahmen und Methoden entziehen. Diskutiert werden hier vor allem epigenetische und immunologische Faktoren, welche Bestandteil der aktuellen

Forschung sind. Zunehmend an Bedeutung gewinnt hingegen der Begriff der Subfertilität, der in Hinblick auf die Entscheidung zu einer reproduktionsmedizinischen Behandlung die Zusammenstellung aus Alter beider Partner, Dauer des Kinderwunsches, ovarieller Reserve und weiterer oben genannter fertilitätsmindernder Faktoren berücksichtigt und diese gemeinsam in Betracht zieht. In Hinblick auf die Ursachenfindung für eine ungewollte Kinderlosigkeit spielen diverse Faktoren eine wichtige Rolle, die nicht selten kombiniert auftreten und sowohl Frau als auch Mann betreffen können. Dementsprechend ist eine ausführliche Anamneseerhebung und eine zielführende Diagnostik bei der weiteren Planung der Kinderwunschtherapie unverzichtbar geworden.

1.2 Klinische Untersuchungen und Diagnostik

Der Schwerpunkt dieses Kapitels soll auf der Anamnese und der Diagnostik von Tubenstörungen und endokrinologischen Funktionsstörungen der Frau liegen, da diese einen Hauptfaktor zur Entstehung einer Subfertilität darstellen und standardisiert beim untersuchten Patientenkollektiv erhoben bzw. diagnostiziert wurden. Hierbei stehen einige Faktoren in Abhängigkeit zum Auftreten von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen:

1.2.1 Relevante Anamnesedaten

Im Rahmen der Anamneseerhebung vor Beginn einer ART wird regelhaft erfragt, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Sterilität handelt und dementsprechend, ob bereits zuvor eine Schwangerschaft eingetreten ist, eventuell auch in zurückliegenden Partnerschaften. Sollte es sich um eine sekundäre Sterilität nach bereits stattgefundener Schwangerschaft handeln, werden seinerzeit aufgetretene Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen in die folgende Therapie miteinbezogen. Auch die Dauer des Kinderwunsches und eine ausführliche Zyklusanamnese werden im ersten Gespräch erhoben und sollten unter anderem Zeitpunkt der Menarche, Länge des Zyklus und Dauer der Blutung erfassen. Vorangegangene abdominelle Operationen können einen Hinweis auf Verwachsungen oder Vernarbungen geben, während Schmerzen beim Geschlechtsverkehr oder bei der Defäkation an Endometriose oder Infektionen denken lassen. Falls die Patientin bereits vorher in medizinischer Behandlung war, können Befunde bezüglich Vorerkrankungen, Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus oder Schilddrüsenfunktionsstörungen oder jedoch ein aktueller Medikamentenplan eingefordert werden. Neben der Medikamenteneinnahme sollte auch der Gebrauch von Genussmitteln wie Alkohol, Nikotin oder anderen Drogen, beziehungsweise generell der Lebensstil erfragt werden, da dieser einen Einfluss sowohl auf die Schwangerschaftsentstehung als auch auf deren Ausgang haben kann. In Hinblick auf genetische Erkrankungen, Fehlbildungen oder wiederholte Spontanaborte können auch familiäre Faktoren in die Anamneseerhebung einbezogen werden [14,15].

1.2.2 Endokrinologische Basisdiagnostik und hormonelle Störungen

Vor Beginn einer Fertilitätstherapie wird meist zwischen dem dritten und fünften Tag des Zyklus laborchemisch ein basaler Hormonstatus bestimmt, da zu diesem Zeitpunkt die Variation der Hormonspiegel am geringsten ist. Hierbei werden die wichtigsten Parameter erhoben, deren Störungen im Folgenden erläutert werden. Der Fokus wurde in diesem Zusammenhang auf die häufigsten Krankheitsbilder der untersuchten Kohorte gelegt.

In der Regel erfolgt eine Bestimmung des luteinisierenden Hormons (LH) und des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) mit Berechnung des Quotienten der beiden Werte. Liegt der LH-/FSH-Quotient über einem Wert von zwei und weist somit auf eine LH-Dominanz hin, kann dies ein Ausdruck für eine gestörte Follikelreifung und somit für eine Anovulation sein. Als möglicher Grund hierfür sollte ein **polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)** in Betracht gezogen werden. Bei dieser Krankheitsentität kommt es zu Zyklusstörungen im Sinne einer Oligo- oder Amenorrhoe und zu einer Hyperandrogenämie. Laut Azziz et al. sind weltweit etwa 5 bis 20 % aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter von diesem Syndrom betroffen [16]. Pathophysiologisch liegt sowohl ein LH/FSH-Quotient von über 2 (Normwert < 2) als auch eine Insulinresistenz vor, welche zu einer Erhöhung der Androgensynthese und zu einer erniedrigten Produktion des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) führt. Hierdurch kommt es zu einer erhöhten Konzentration freier Androgene, welche zu typischen Virilisierungserscheinungen führt [17]. Etwa die Hälfte der Frauen, die an einem PCOS leiden, weist ein metabolisches Syndrom auf, welches durch eine zentrale Adipositas und die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus kardi-ovaskuläre Folgekomplikationen mit sich bringen kann [18,19]. Ebenfalls von Bedeutung sind eine Vielzahl an teils schwerwiegenden Schwangerschaftskomplikationen, die im Zusammenhang mit einem PCOS gewertet werden. Als Ursache hierfür wird vor allem eine veränderte Placentastruktur diskutiert, welche in Hypoxie, Inflammation und thrombembolischen Ereignissen des placentaren Gewebes resultiert. Vermutlich geschieht dies durch hormonelle Prozesse und ein verändertes metabolisches Profil auf Boden einer bestehenden Hyperandrogenämie [20,21]. Somit wird das PCOS unter anderem mit Komplikationen wie Präeklampsie, Gestationsdiabetes, intrauteriner Wachstumsrestriktion und Frühgeburtlichkeit in Verbindung gebracht [22–25].

Darüber hinaus erfolgt standardmäßig die Bestimmung der Sexualhormone, um deren adäquate Synthese, Zwischenschritte der Metabolisierung und Transport im Blut zu überprüfen. Hierbei werden die Werte des Sexualhormon-bindendes Globulins (SHBG), des Testosterons und Androstendions, sowie des Dehydroepiandrosterons (DHEA) und Östradiols bestimmt. Kommt es in diesem Zusammenhang zu einer vermehrten Ausschüttung oder einem erhöhten Nachweis der entsprechenden Werte, spricht man von einer **Hyperandrogenämie**, die zu Zyklusstörungen und damit ausbleibender Konzeption führen kann. Diese Störung stellt eine der häufigsten endokrinen Funktionsstörungen der Frau dar und betrifft viele Patientinnen des hier untersuchten Patientenkollektivs. Ursächlich kann einerseits eine medikamentöse Therapie mit Glucocorticoiden sein, die zu

einer iatrogenen Erhöhung der Androgene führt. Andererseits stehen vor allem adrenale Enzymdefekte, zum Beispiel im Rahmen des adrenogenitalen Syndroms, oder das polyzystische Ovarsyndrom im Vordergrund. Im praktischen Alltag beschreiben Patientinnen häufig Androgenisierungserscheinungen wie Hirsutismus, eine Veränderung der Körperfettverteilung oder Akne und Seborrhoe. [26]. Eine Hyperandrogenämie bei der Frau kann weitere Gesundheitsrisiken mit sich bringen und, aufgrund des engen Zusammenhangs mit einem PCOS, beispielsweise zu habituellen Aborten oder dem erhöhten Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen führen [27]. Da Hyperandrogenämie und PCOS nicht immer getrennt betrachtet werden können, erfolgt eine ausführliche Darstellung der genannten Komplikationen im Rahmen des PCOS.

Mit Hilfe der Prolaktinbestimmung kann eine **Hyperprolaktinämie** erkannt beziehungsweise ausgeschlossen werden, welche wiederum Ursache einer Follikelreifungsstörung sein und damit zu Zyklusstörungen und folglich einer Amenorrhoe führen kann. Die vermehrte Sekretion von Prolaktin kann physiologisch auftreten, beispielsweise bei Stress, während der Schwangerschaft oder der Tastuntersuchung der Mammæ, jedoch auch im Rahmen von Hypophysen- und anderen Gehirntumoren (sog. Prolaktinome) oder durch die Einnahme bestimmter Medikamente wie Neuroleptika, Antidepressiva oder Metoclopramid, die als Dopaminrezeptorantagonisten wirken. Symptomatisch zeigt sich eine Hyperprolaktinämie in der gynäkologischen Untersuchung vor allem durch eine Galaktorrhoe, Vaginal- und Endometriumatrophie oder jedoch erniedrigte Östrogenspiegel. Auch Gesichtsfeldausfälle oder Visusminderungen sind im Falle eines Hypophysentumors möglich und sollten durch eine radiologische Bildgebung abgeklärt werden. Da Dopamin die Sekretion von Prolaktin in der Hypophyse hemmt, werden Dopaminagonisten wie Bromocriptin, Lisurid oder Cabergolin als medikamentöse Therapie eingesetzt, sollten keine anderen reversiblen Ursachen für die Hyperprolaktinämie vorliegen. Auch im Falle eines Tumors steht diese Art der Therapie noch vor der operativen Entfernung an erster Stelle und führt in 95 % zu einer Normalisierung des Prolaktinwerts im Serum [26,28]. Während der Schwangerschaft ist ein erhöhter Prolaktinspiegel physiologisch, da dieser im Rahmen der Differenzierung der Brustdrüse steigt und postpartal für eine adäquate Laktation sorgt. Somit gibt es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen vorbestehender Hyperprolaktinämie und Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen. Im Rahmen der Reproduktionsmedizin hat diese Form der hormonellen Störung dennoch einen hohen Stellenwert, da sie wie oben beschrieben zu Infertilität führen kann [29].

Eine der häufigsten Ursachen für eine Hyperprolaktinämie im klinischen und praktischen Alltag stellt die **Hypothyreose** dar. Der pathophysiologische Zusammenhang erklärt sich dadurch, dass die niedrigen Spiegel an freien Schilddrüsenhormonen T3 und T4 eine erhöhte Ausschüttung des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) bewirken, welches auch als Prolaktin-Releasing-Hormon aktiv ist. Dementsprechend beinhaltet die endokrinologische Basisdiagnostik die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone

Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4), sowie des Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH). Besteht darüber hinaus der Verdacht einer autoimmunen Genese können bedarfsgerecht die Thyreoid-Peroxidase-Antikörper (TPO-AK) und TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) Teil der reproduktionsmedizinischen Diagnostik sein [26]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von TPO-Antikörpern auch bei euthyreoter Stoffwechsellage das Risiko für Fehlgeburten und Frühgeburtlichkeit erhöhte und dementsprechend ebenfalls bei normalen TSH-Werten die Bestimmung sinnvoll sein kann. Hierbei wurden in 28 von 31 Studien Assoziationen zwischen positiven TPO-Antikörpern und der Rate an Fehlgeburten gefunden, wohingegen der therapeutische Einsatz von Levothyroxin eine relative Risikoreduktion von 52 % aufwies [30]. Außerdem konnte im Rahmen einer Studie mit über 220.000 Einlingsschwangerschaften in den USA aufgezeigt werden, dass eine bestehende Hypothyreose im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Präeklampsie, Gestationsdiabetes und Frühgeburtlichkeit stand [31].

Das gleiche Prinzip gilt im Falle einer Schilddrüsenüberfunktion, die ebenfalls autoimmun durch TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) bedingt sein kann und als Morbus Basedow bekannt ist. Weitere Ursachen stellen eine funktionelle Schilddrüsenautonomie, entzündliche Veränderungen oder die iatrogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen dar. Diesbezüglich konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine Hyperthyreose während der Schwangerschaft das Risiko für die Entstehung einer Präeklampsie oder von Frühgeburtlichkeit deutlich erhöhen kann und auch das Geburtsgewicht schien im Rahmen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion geringer auszufallen [31–33]. Wie auch bei der Schilddrüsenunterfunktion, sollte im Falle einer manifesten Hyperthyreose von einer Schwangerschaft abgeraten werden, bis sich die Parameter stabilisiert haben [33,34].

Die endokrinologische Basisdiagnostik ist entscheidend für die weitere Therapie und zeigt das Zusammenspiel aus multiplen Parametern, Symptomen und Behandlungsoptionen bei der Planung einer assistierten Reproduktionsmaßnahme. Der Beginn der ART sollte möglichst erst nach Erreichen von physiologischen Hormonparametern erfolgen, um eine komplikationsarme Schwangerschaft zu erzielen.

1.2.3 Männliche Faktoren und Basisspermiogramm

Diese Dissertation betrachtet vor allem die weiblichen Einflussfaktoren auf das Auftreten von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen. Dennoch scheinen auch männliche Faktoren einen nicht unwesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Schwangerschaft nehmen zu können, sodass im Folgenden eine Erläuterung der Basisdiagnostik des Mannes im Zuge einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme erfolgt.

Die Erstellung eines Spermogramms gehört derzeit zum Behandlungsstandard in der assistierten Reproduktionsmedizin. Bei etwa der Hälfte der Paare, die sich in einem

Kinderwunschzentrum oder einer ähnlichen Einrichtung vorstellen, liegt ein sogenannter männlicher Faktor vor, der sich vor allem in einem eingeschränkten Spermogramm zeigt [35]. Ursachen einer männlichen Fertilität sind, ähnlich denen der Frau, vielfältig und treten nicht selten kombiniert auf:

Ursache	Beispiele und Folgen
Infektionen des Urogenitaltrakts	Chlamydien, Mumps, Epididymitis, Prostatitis
Hodenhochstand	Maldescensus testis, Kryptorchismus
Urologische Vorerkrankungen	Hydrocele/Varikozele testis Zustand nach Hodentorsion Tumore/Malignome
Verschlüsse der Samenwege	Cystische Fibrose, kongenitale Aplasie des Vas deferens
Spermatogenese-schädigende Faktoren	Zytostatika, Hitze, Strahlung, Nikotin, Drogen, Alkohol
Sexualstörungen	Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung
Endokrinologische Störungen	Hypothalamisch-hypophysäre Störungen, Hyperprolaktinämie
Immunologische Faktoren	Spermienautoantikörper
Genetische Störungen	Klinefelter-Syndrom, Deletionen des Y-Chromosoms

Tabelle 2 Fertilitätsmindernde Faktoren des Mannes (27,28)

Um den Laborbefund des Spermogramms zu konkretisieren, wird die Nomenklatur der European Association of Urology verwendet, welche unter anderem die Spermienkonzentration, die Motilität und die Anzahl der fehlgeformten Spermien berücksichtigt. Sollten alle drei der zuvor genannten Parameter pathologisch ausfallen, ergibt sich die Diagnose des Oligoastheno-teratozoospermie-Syndroms (OAT), welches in der Regel die Indikation für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) darstellt [36].

Nicht nur die Qualität der weiblichen Eizellen, sondern auch die Ejakulatqualität nimmt im Laufe des Lebens stetig ab. Man geht heutzutage davon aus, dass etwa ab dem 40. bis 45. Lebensjahr des Mannes die Beweglichkeit der Spermien und das Ejakulatvolumen reduziert sind, während epigenetische Alterationen und hierdurch bedingt veränderte gen-regulierende Aktivitäten Teil aktueller Diskussion und Forschung sind [37,38].

Lange Zeit wurde lediglich das Alter der Frau als potenzieller Risikofaktor für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen betrachtet. Zunehmend wird auch der Zusammenhang zwischen väterlichem Alter und neonatalem Outcome, jedoch ebenso Komplikationen während der Schwangerschaft vermutet. Eine groß angelegte Kohortenstudie aus den Jahren 2007 bis 2016 wertete die Daten von über 40,5 Millionen Lebendgeburten in den USA aus und zeigte eindrücklich, dass die Schwangerschaften mit den ältesten Männern auch den ungünstigsten Verlauf in Bezug auf Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht aufwiesen [39]. Betrug das paternale Alter über 55 Jahre, schienen die Neugeborenen außerdem schwerwiegende Anpassungsschwierigkeiten direkt nach der Geburt zu haben. Sie zeigten hierbei um 14 % niedrigere Apgar-Scores sowie eine um 18 % erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass Krampfanfälle auftraten, verglichen mit Kindern, deren Väter zwischen 25 und 34 Jahre alt waren. Auch der Schwangerschaftsverlauf wurde in der im British Medical Journal veröffentlichten Studie analysiert. Hierbei zeigte sich, dass die Chance für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes bei Frauen mit den ältesten Partnern (über 55 Jahre) bis zu 34 % höher lag als die der Referenzgruppe. Bei Vätern zwischen 45 und 54 Jahren stieg das Gestationsdiabetesrisiko bei der werdenden Mutter um bis zu 28 % an, wohingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen paternalem Alter und der Entwicklung einer Präeklampsie oder Eklampsie zu bestehen schien [39]. Die Ergebnisse der Studie aus den vereinigten Staaten werden auch von dänischen Medizinern der Universität Aarhus unterstützt, die herausfanden, dass das Risiko für eine Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche etwa doppelt so hoch war, wenn die werdenden Väter bereits 50 Jahre oder älter waren [40]. Auch Folgeerkrankungen der Kinder älterer Männer werden aktuell tiefergehend erforscht, jedoch zeigen bereits einige Studien, dass vor allem psychiatrisch-neurologische Erkrankungen wie Schizophrenie, Autismus-Spektrum-Störungen oder Epilepsie in Zusammenhang mit dem paternalen Alter stehen könnten [37,41]. Auswirkungen auf negative Vorkommnisse während der Schwangerschaft oder der Geburt nach Nutzung einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme konnten derzeit noch nicht mit dem paternalen Alter assoziiert werden.

1.3 Auswahl ART

In den folgenden Kapiteln soll eine Auswahl an assistierten Reproduktionstechniken erläutert werden, die im später vorgestellten Patientenkollektiv angewandt wurden und die Grundlage der verglichenen Kategorien in der Auswertung darstellen.

1.3.1 *Intrauterine Insemination*

Die intrauterine Insemination (IUI) besitzt nach wie vor einen hohen Stellenwert in der Kinderwunschtherapie ungewollt kinderloser Paare. Die Methoden konnten in den letzten Jahren stetig verbessert werden, beispielsweise durch Techniken der Spermienaufbereitung oder die Modifizierung der ovariellen Stimulation und Ovulationsinduktion. Das Ziel der intrauterinen Insemination liegt darin, aufbereitete Spermien zum richtigen Zeitpunkt in den Uterus einzubringen und somit auf möglichst physiologische Weise für das Eintreten einer Schwangerschaft zu sorgen. Klassische Indikationen für die Wahl dieser Behandlung auf Seiten der Frau stellen beispielsweise sogenannte zervikale Faktoren dar, bei denen es sich vor allem um Stenosen oder Adhäsionen des Gebärmutterhalses handelt, welche angeboren sein oder nach operativen Eingriffen auftreten können. Auch Endometriose oder eine eingeschränkte Bildung von Zervixschleim sind Indikationen zur intrauterinen Insemination, wobei die Durchgängigkeit der Tuben gewährleistet und vorher überprüft werden sollte [42,43]. Die Übertragung von Spermien kann hierbei entweder homolog, also mit aufbereiteten Spermien des Partners, oder heterolog mittels Samenspende erfolgen. Die heterologe oder auch donogene Insemination kann in Betracht gezogen werden, wenn beim Partner eine Azoospermie vorliegt, nach onkologischen Therapien oder bei vorliegenden genetischen Erkrankungen [44,45]. Andererseits haben auch alleinstehende Frauen oder homosexuelle Paare durch die Nutzung der heterologen Insemination eine Möglichkeit der Familiengründung [46]. Entscheidet sich das Paar oder die Frau für die Durchführung einer intrauterinen Insemination, werden zeitlich möglichst nahe zur Ovulation bzw. zur Ovulationsinduktion die aufbereiteten Samenzellen des Mannes mittels eines dünnen flexiblen Katheters in die Uterushöhle eingebracht. Generell ist eine Inseminationsbehandlung mit oder ohne vorheriger hormoneller Stimulation möglich. Im Falle der zuvor erwähnten idiopathischen Sterilität scheint es von Vorteil zu sein, eine hormonelle Stimulation mit Clomifen oder Letrozol vor der Insemination durchzuführen, da dies zu einer erhöhten Schwangerschaftsrate führe [47]. Komplikationen, sowohl der eigentlichen Inseminationsbehandlung als auch während der Schwangerschaft nach IUI, werden in der Literatur kaum beschrieben. Man geht aktuell davon aus, dass gesundheitliche Risiken für Mutter und Kind ähnlich hoch einer IVF- oder ICSI-Therapie sind und diese nicht aus der Technik an sich, sondern aus den individuellen Einflussfaktoren und der meist bestehenden Subfertilität der Paare resultieren [48,49].

1.3.2 *In-vitro-Fertilisation (IVF)*

Bei der In-vitro-Fertilisation werden eine oder mehrere Eizellen mit Spermien außerhalb des Körpers in einem Kulturmedium zusammengebracht, sodass es zur Befruchtung kommt. Bevor dies passiert, wird eine ovarielle Stimulation durchgeführt und die heranreifen Follikel werden nach Auslösung der Ovulation punktiert. Indiziert ist die IVF-Therapie vor allem bei tubaren Faktoren wie Tubenverschlüssen oder Endometrioseherden, jedoch auch bei idiopathischer Unfruchtbarkeit und erfolglosen Stimulations- oder Inseminationsversuchen. Im Anschluss an die Follikelpunktion werden die Cumulus-Oozyten-Komplexe mikroskopisch analysiert und mit aufbereiteten Spermien in eine Kultur eingebracht, woraufhin, im Falle einer erfolgreichen Befruchtung, etwa 16 - 20 Stunden später die Kontrolle der Vorkernstadien stattfinden kann. Der intrauterine Transfer von maximal drei Embryonen findet nach zwei bis fünf Tagen Inkubation ambulant und ohne Narkose statt. Hierbei befinden sich die Embryonen zumeist im 4- oder 8-Zell-Stadium, jedoch ist auch eine Blastozystenkultur mit anschließendem Transfer am fünften Tag nach Follikelpunktion möglich und zeigt bei guter Qualität der Zellkultur überdurchschnittlich hohe Schwangerschaftsraten [15].

Werden zwei oder drei Embryonen transferiert, steigen entsprechend die Schwangerschaftsraten, jedoch besteht hierbei die Problematik der Mehrlingsschwangerschaften, die laut DIR im Jahr 2023 bei Zwillingen in 86,2 % und bei Drillingen sogar in 100 % der Fälle zu einer Frühgeburt führten [6]. Auch andere teils schwerwiegende Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen wie Gestationsdiabetes, intrauterine Wachstumsrestriktion und reduziertes Geburtsgewicht stehen in Zusammenhang mit Zwillingsschwangerschaften. Diese Problematik wird in den folgenden Kapiteln tiefergehend erläutert. Darüber hinaus kann im Rahmen der ovariellen Stimulation ein ovariellen Hyperstimulationssyndrom auftreten, wohingegen weitere Komplikationen der eigentlichen Fertilitätsbehandlung, beispielsweise Punktionsverletzungen oder Blutungen, in 0,8 % der Behandlungen beschrieben werden und somit insgesamt selten auftreten [3].

Voraussetzung für eine erfolgreiche In-vitro-Fertilisation ist eine gute Qualität des männlichen SpermioGRAMMS mit einer ausreichenden Motilität und Fähigkeit zur Kapazitation der Spermien. Sollte dies nicht der Fall sein, kommt eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) in Betracht.

1.3.3 *Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)*

Sowohl die Follikelstimulation mit darauffolgender Eizellentnahme als auch der anschließende Embryonentransfer mit Unterstützung der Lutealphase erfolgen simultan zur In-vitro-Fertilisation. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen besteht darin, dass im Rahmen der ICSI einzelne zuvor selektierte Spermien direkt in eine Oozyte injiziert werden. Dies ist vor allem bei schweren Formen von Fertilitätsstörungen mit deutlich eingeschränkter Spermienqualität indiziert, kann jedoch auch bei zuvor

fehlgeschlagenen In-vitro-Fertilisationen angezeigt sein. Die Eizelle muss im Rahmen einer ICSI nach der Punktion von den umgebenden Granulosazellen befreit werden, bevor sie mittels Mikromanipulator inseminiert werden kann [7]. Der weitere Verlauf entspricht der zuvor beschriebenen IVF-Therapie.

Im Jahr 2023 wurden in 35,6 % aller ART-Behandlungen eine ICSI durchgeführt (Frisch- und Auftauzyklen), die IVF-Therapie wurde im Vergleich hierzu in 15,7 % genutzt [6].

1.3.4 Kryokonservierung und Kryotransfer

Der Anteil an assistierten Reproduktionsmaßnahmen nach einer Kryokonservierung nimmt in Deutschland seit einigen Jahren stetig zu und lag 2023 laut Deutschem IVF-Register bei 33,5 % [6]. Im Rahmen der Kryokonservierung werden bevorzugt befruchtete Eizellen bei -196 °C in flüssigem Stickstoff gelagert, bis ein Embryonentransfer gewünscht wird oder medizinisch möglich ist. Seit einigen Jahren etabliert sich zusätzlich das sogenannte „Social Freezing“ bei dem junge Frauen meist aus persönlichen oder beruflichen Gründen unbefruchtete Eizellen einfrieren lassen, um diese zu einem späteren Zeitpunkt zu nutzen, wenn eine Schwangerschaft zu den aktuellen Lebensumständen passt. Somit kann das Problem der schwindenden ovariellen Reserve und Eizellqualität mit steigendem Alter umgangen werden. Die Befruchtung der zuvor gelagerten Eizelle und der Transfer finden hierbei regulär im Rahmen einer ICSI statt [50,51]. Wurde die Eizelle bereits vor der Kryokonservierung mittels IVF oder ICSI befruchtet, kann sie auf Wunsch abgetaut, weiter kultiviert und in die Gebärmutter übertragen werden.

Ein großer Vorteil der Kryokonservierung und des darauffolgenden Kryotransfers besteht darin, dass die Frau sich nicht zwangsläufig einer hormonellen Stimulation unterziehen muss. Hierdurch kann vor allem die Inzidenz des ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) und der damit verbundenen Komplikationen gesenkt werden [52].

Zwei veröffentlichte Meta-Analysen von Bourdon et al. und Zaat et al. konnten darüber hinaus keine nachteiligen Auswirkungen auf Fehlgeburtenrate, Frühgeburtlichkeit und Wachstumsrestriktion im Vergleich zum Frischtransfer zeigen. Es ergaben sich sogar etwas höhere Geburtsgewichte der Neugeborenen nach Kryotransfer. Im Gegensatz hierzu gibt es Hinweise, dass das Risiko für die Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und hierbei vor allem einer Präeklampsie deutlich erhöht sein kann, sollte eine Kryokonservierung und eine spätere Übertragung stattgefunden haben. Für weitere Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen wie Gestationsdiabetes, Placenta praevia, postpartale Blutungen oder kongenitalen Anomalien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Frisch- und Auftauzyklus [53,54].

1.4 Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

Paare mit Kinderwunsch, die sich in einem Kinderwunschzentrum in Behandlung begeben, unterziehen sich hierbei einer medikamentösen Behandlung und/oder einem medizinischen Eingriff, welche/r grundsätzlich mit Risiken behaftet sein kann. Tritt im Rahmen dieser Behandlung eine Schwangerschaft ein, scheinen einigen Autoren zufolge gewisse unerwünschte Ereignisse insgesamt häufiger nach einer assistierten Reproduktionsmaßnahme aufzutreten. Andererseits treten Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt auch nach spontanen Konzeptionen auf und zeigen somit keinen direkten Zusammenhang zur Kinderwunschbehandlung. Im folgenden Kapitel soll eine Auswahl an Komplikationen erläutert werden, welche im Rahmen dieser Dissertation beim ausgewählten Patientenkollektiv untersucht wurde.

Habituelle Aborte

Unabhängig davon, ob eine ART durchgeführt wurde oder es sich um eine spontan konzipierte Schwangerschaft handelt, und auch unabhängig vom Verlauf einer derzeit bestehenden Schwangerschaft, stehen Pathologien und Komplikationen in früheren Graviditäten in Zusammenhang mit dem Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse und können somit gesundheitliche Folgen für werdende Mutter und Kind haben.

Die WHO definiert eine Fehlgeburt als den Verlust einer Schwangerschaft ab dem Zeitpunkt der Konzeption bis zur 24. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. als den Verlust eines Feten mit einem Gewicht unter 500 g. Man geht davon aus, dass etwa 80 % aller Aborte in der Frühschwangerschaft und somit vor der 12. SSW stattfinden, wohingegen Spätaborte ab dem 2. Trimenon, also zwischen der 12. und 24. SSW, deutlich seltener auftreten. Kommt es nach der 24. SSW zu einem Verlust des Feten, wird dies hingegen als intrauteriner Fruchttod bezeichnet.

Habituelle Aborte oder auch wiederholte Spontanaborte (WSA) bezeichnen in diesem Zusammenhang drei oder mehr spontane Fehlgeburten vor der 20. SSW und stellen nach wie vor eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung dar [55]. Schätzungen zufolge erleben etwa 1 bis 3 % aller Paare den wiederholten Abgang einer Schwangerschaft [56]. Obwohl sich allgemeine Risikofaktoren nur schwer identifizieren lassen, scheinen vor allem das mütterliche Alter und die Anzahl der vorangegangenen Fehlgeburten eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des wiederholten Spontanaborts zu spielen. Das Wiederholungsrisiko für einen Abort steigt somit mit zunehmenden Alter an und erhöht sich zusätzlich, falls die Frau bereits zuvor eine Fehlgeburt erlebt hat [57,58]. Auch das paternale Alter soll einer groß ausgelegten Metaanalyse aus dem Jahr 2020 zufolge mit dem Auftreten von Fehlgeburten assoziiert sein, hierbei konnte das väterliche Alter jedoch nicht separat untersucht werden, da auch die zugehörigen Partnerinnen meist fortgeschrittenen Alters waren [59].

Chromosomenstörungen stellen nach derzeitigem Kenntnisstand die häufigste Ursachen für spontane Aborte dar und betreffen hierbei etwa 50 % der frühen Fehlgeburten vor der 12. SSW [60,61]. In Abhängigkeit vom maternalen Alter steigt das Risiko für Chromosomenaberrationen an, sodass häufiger Trisomien (v. a. 16 und 22), Triploidien und Monosomien in der zytogenetischen Untersuchung detektierbar sind [62]. Wann eine Chromosomenanalyse beider Partner gerechtfertigt ist, ist nicht einheitlich beschrieben, jedoch erfordert jede genetische Diagnostik eine ausführliche Aufklärung und Einwilligung der betroffenen Person bzw. Personen. Bei Vorliegen eines Befundes muss das Ergebnis entsprechend des Gendiagnostikgesetzes durch einen Facharzt oder einer Fachärztin für Humangenetik mitgeteilt werden [63].

Ebenfalls als relevante Risikofaktoren für wiederholte Spontanaborte gelten anatomische Fehlbildungen des Uterus, wobei diese angeboren (z.B. Uterus subseptus, Uterus bicornis) oder erworben (z.B. Myome, Polypen, Adhäsionen) sein können. Die genaue Pathophysiologie ist hierbei nicht geklärt, es werden vor allem Plazentationsstörungen vermutet [64].

Endokrine Störungen, die mit wiederholten Spontanaborten assoziiert sind, sind vor allem Schilddrüsenerkrankungen wie Hypo- oder Hyperthyreose, die mit dem Nachweis von Autoantikörpern einhergehen können [30,34]. Auch das PCO-Syndrom, das häufig mit Adipositas und Hyperandrogenämie einhergeht, scheint einigen Studien zufolge die Rate an Fehlgeburten zu erhöhen, vor allem wenn die Schwangerschaft durch eine reproduktionsmedizinische Behandlung zustande kam [65,66]. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand scheint die Pathophysiologie der wiederholten Aborte multifaktoriell zu sein. Kann trotz ausführlicher interdisziplinärer Diagnostik entsprechend der Empfehlung der Leitlinien keine Ursache gefunden werden, spricht man von idiopathischen wiederholten Spontanaborten. Hiervon sind im gesamten Kollektiv der Frauen mit WSA schätzungsweise 50 % bis 75 % betroffen, jedoch fehlt es an einheitlichen Therapiestandards, sodass die prophylaktische Gabe von synthetischem Progesteron, Heparin, Glucocorticoiden oder G-CSF von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) nur in Studien empfohlen wird [9,67]. Kommt es nach rezidivierenden Aborten zu einer Schwangerschaft, muss mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, Frühgeburtslichkeit und einer erhöhten perinatalen Mortalität gerechnet werden, sodass den werdenden Müttern eine risikoadaptierte Vorsorge angeboten werden kann.

Ovariell Hyperstimulationssyndrom

Das ovarielle Hyper- oder Überstimulationssyndrom, auch Ovarian Hyperstimulation Syndrom (OHSS) genannt, beschreibt eine Komplikation, bei der es zu einer überschießenden Antwort auf eine hormonelle Stimulationstherapie im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung kommt. Die Inzidenz eines schweren Überstimulationssyndroms (Grad III nach WHO) konnte in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden und lag 2023 laut Deutschem IVF-Register nur noch bei 0,2 % [6]. Dennoch bleibt das OHSS eine der

Hauptkomplikationen im Rahmen der assistierten Reproduktionsmethoden [68]. Vor allem das nach wie vor zur Ovulationsauslösung applizierte Hormon hCG scheint eine entscheidende Rolle in der Entstehung eines Überstimulationssyndroms zu spielen, da es zwar den notwendigen LH-Peak imitiert, jedoch eine große Anzahl an Folgereaktionen auslösen kann [69]. Die Pathogenese ist nicht eindeutig geklärt und beruht vermutlich auf einer Verschiebung von Flüssigkeit aus dem Intravasalraum in die großen Körperhöhlen durch eine erhöhte Permeabilität der Kapillaren. Infolgedessen kommt es zu einer Hämokonzentration innerhalb des Intravasalraums, welche sowohl durch eine Aktivierung des renalen als auch des ovariellen Renin-Angiotensin-Systems und der damit verbundenen Kontraktion von Endothelzellen bedingt zu sein scheint [70,71]. Das Ausmaß dieses iatrogenen Syndroms fällt unterschiedlich aus und reicht von moderaten Formen mit leichtem Unwohlsein und Übelkeit bis hin zu Einschränkungen der Nierenfunktion mit therapiebedürftiger Hypovolämie, Atembeschwerden oder Gerinnungsstörungen mit der Entwicklung von Thromboembolien. Es stellt somit einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand dar und bedarf teilweise stationärer oder intensivmedizinischer Überwachung. Bereits 1973 wurde das ovarielle Überstimulationssyndrom durch die WHO in drei Schweregrade eingeteilt, welche in der folgenden Tabelle dargestellt sind, jedoch hat sich in der klinischen Praxis ebenfalls die Einteilung nach Golan mit fünf Schweregraden aus dem Jahr 1989 etabliert [70].

Schweregrad	Symptomatik und Befunde	Therapie
Leicht (Grad I)	<ul style="list-style-type: none"> - Unwohlsein - Übelkeit, Erbrechen - Ovarien vergrößert (bis 5 cm) - Östradiolspiegel > 1500 pg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> - Ambulante Überwachung - Flüssigkeitszufuhr - Körperliche Schonung
Mittel (Grad II)	<p><i>Grad I plus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aszites - Unterbauchschmerzen - Diarrhoe/Obstipation - Ovarien vergrößert auf 6-12 cm 	<ul style="list-style-type: none"> - Stationäre Aufnahme - Tgl. Laborkontrollen - Intravenöse Flüssigkeitssubstitution, Bilanzierung - Antikoagulation
Schwer (Grad III)	<p><i>Grad I und II plus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pleura- und Perikarderguss - Schwere Hämokonzentration - Thromboembolien - Oligurie - Ovarien vergrößert auf > 12 cm 	<p><i>Grad II plus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Elektrolythaushalt kontrollieren und ausgleichen - Bilanzierung - Ggf. Aszites- oder Pleurapunktion

Tabelle 3 Stadieneinteilung des OHSS nach den Richtlinien der WHO, modifiziert nach Kissler et al. (104)

Zusätzlich zur Einteilung in verschiedene Schweregrade werden Early-Onset- und Late-Onset-OHSS unterschieden, je nachdem ob sich die Symptome innerhalb von drei bis

sieben Tagen nach der Ovulationsauslösung präsentieren oder erst acht bis 17 Tage später. Tritt das Hyperstimulationssyndrom bereits kurz nach der Induktion des Eisprungs auf, wird dies auf die exogene Gabe von hCG zurückgeführt, während beim später auftretenden OHSS vor allem das endogene plazentar gebildete hCG ursächlich für dessen Entstehung scheint [72].

Bestimmte Patientengruppen, vor allem sehr junge Frauen, Patientinnen mit PCOS oder OHSS in der Anamnese, scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Überstimulationssyndroms aufzuweisen und sollten somit bereits vor Beginn der hormonellen Stimulation identifiziert werden, um einen schweren Verlauf zu vermeiden [73]. Präventiv kann hierbei vor allem die Gonadotropin-Dosis für Risikopatientinnen reduziert und die Ovulationsinduktion mittels hCG durch einen GnRH-Agonisten (bspw. Triptorelin) ersetzt werden. Stellt man hingegen erst im Verlauf der Stimulationsbehandlung fest, dass die Östradiolspiegel deutlich über das normale Maß hinaus ansteigen und die Anzahl der reifenden Follikel erhöht ist, kann ein sofortiger Transfer verschoben und die befruchteten Oozyten können kryokonserviert werden [74].

Hinsichtlich des weiteren Schwangerschaftsverlaufs korreliert scheinbar vor allem das Late-Onset-OHSS mit der Anzahl der Fruchthöhlen und damit der Inzidenz von Mehrlingschwangerschaften. Jedoch treten einigen Autoren zufolge Komplikationen wie schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Gestationsdiabetes ebenfalls gehäuft nach der Entwicklung eines OHSS auf. Darüber hinaus kam es vermehrt zu Frühgeburtslichkeit und einem niedrigen Geburtsgewicht, wobei in Zusammenhang der genannten Komplikationen keine ausreichende Datenmenge zur Angabe von Häufigkeiten vorliegt [75,76].

Mehrlingsschwangerschaften und Vanishing Twin

Mehrlingsschwangerschaften stellen eine der bedeutendsten Komplikationen im Rahmen einer ART dar, da diese mit teilweise schwerwiegenden gesundheitlichen Risiken für die werdende Mutter und deren Kindern assoziiert sind. Durch den Transfer von bis zu drei Embryonen im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung steigt folglich das Risiko für die Entstehung einer Mehrlingsschwangerschaft, welches weltweit im Schnitt zwischen 25 % und 50 % liegt [77]. Das Deutsche IVF-Register berichtet in den letzten Jahren über einen konstanten Rückgang der Mehrlingsgeburten mit einer Abnahme von 10 % in Auftau- und 7 % in Frischzyklen. Im Jahr 2022 betrug die Mehrlingsrate somit 8,2 % in den Kryo- und 12 % in den Frischzyklen [6]. Diese Tendenz lässt sich vor allem durch das Erzielen höherer Schwangerschaftsraten und die Aufklärung der Paare mit Zunahme des Single Embryo Transfers (SET) erklären, welche dementsprechend auch zu einer Abnahme der Frühgeburtslichkeit und zu einem verbesserten perinatalen Outcome führt [3,78].

Die Häufigkeit von spontan konzipierten Mehrlingsschwangerschaften kann mithilfe der Hellin-Regel berechnet werden und liegt für Zwillinge bei 1:85, also 1,18 % und für Drillinge bei 1:85², also 0,014 % [79]. Im Jahr 2019 betrug laut statistischem Bundesamt die

Anzahl der Mehrlingsgeburten in Deutschland insgesamt 3,7 %, wovon 98 % Zwillingsgeburten waren [80]. Im Jahr 2023 sank die Inzidenz der Mehrlingsgeburten in Deutschland auf 1,7 %, hierbei kam es in 1,6 % der Fälle zu Zwillingschwangerschaften und in 0,03 % der Fälle zu Drillingsschwangerschaften [81].

Unabhängig davon, ob die Mehrlingsschwangerschaft spontan oder im Rahmen einer ART entstanden ist, geht diese mit einer Vielzahl an Risiken und möglicher Komplikationen einher. Mehreren Autoren zufolge erhöhen Zwillingschwangerschaften nicht nur die Wahrscheinlichkeit für allgemeine Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, sondern auch für einen vorzeitigen Blasensprung und die hierdurch bedingte Frühgeburtlichkeit um das 6- bis 10-fache [7,82]. Auch das Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht unter 2500 g steigt um das 7- bis 10-fache [83,84]. Etwa 60 % der Zwillingsgeburten erfolgen vor der 37. Schwangerschaftswoche, sodass zur Detektion einer drohenden Frühgeburt und zur Ergreifung präventiver Maßnahmen wie der Anlage einer Cerclage oder der Durchführung einer Tokolyse, die sonographische Zervixlängenmessung durchgeführt wird, die als prädiktiver Faktor für Frühgeburtlichkeit gilt und im Normalfall über 25 mm beträgt [85]. Generell wird jedoch bei dichorialen und diamnialen Zwillingschwangerschaften auch im Falle eines unkomplizierten Schwangerschaftsverlaufs eine Entbindung zwischen der 36. und 38. SSW angestrebt, da diese Maßnahme in einigen Studien ein deutlich verbessertes kindliches Outcome und eine verringerte Rate an Totgeburten zeigte [86,87]. Darüber hinaus stellt die intrauterine Wachstumsrestriktion (vgl. Kapitel IUGR) bzw. bei Mehrlingen vor allem eine Wachstumsdiskordanz, eine gefürchtete Komplikation dar, die mit einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität einhergeht [88].

Nicht nur die Feten sind gesundheitlichen Risiken ausgesetzt, auch maternale Komplikationen wie schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankungen, Thromboembolien oder die Entwicklung eines Gestationsdiabetes treten im Rahmen von Mehrlingsgraviditäten gehäuft auf. Insgesamt wird für die werdende Mutter ein vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von schwangerschaftsbedingten Komplikationen angenommen, welche sowohl prä- als auch postnatal auftreten können [89,90].

Eine weitere relevante Komplikation, die vor allem in Bezug auf Mehrlingsschwangerschaften in der Reproduktionsmedizin Erwähnung findet, ist der intrauterine Fruchttod eines Feten im ersten Trimenon, der sogenannte „vanishing twin“. Die Inzidenz dieses unerwünschten Ereignis kann nicht genau beziffert werden, da der Verlust eines Feten im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen teilweise nicht eindeutig diagnostiziert werden kann, wenn der Fruchttod bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt stattgefunden hat. Schätzungen belaufen sich im Zusammenhang mit einer ART auf etwa 10 bis 30 %, wohingegen für die Normalbevölkerung auch höhere Inzidenzen bis zu 50 % genannt werden [15,91,92]. Gegenstand der aktuellen Forschung ist die weitere Entwicklung des verbliebenen Feten, wobei es erste Hinweise darauf gibt, dass diese Kinder mit niedrigeren Geburtsgewichten auf die Welt kommen und häufiger Entwicklungsverzögerungen und kongenitale Malformationen zeigen. In diesem Zusammenhang schienen die Folge-

komplifikationen nach ART häufiger aufzutreten als nach dem Verlust eines Feten in spontanen Schwangerschaften, jedoch ist bei reproduktionsmedizinischen Maßnahmen die Anzahl der transferierten Embryonen bekannt, sodass ein früher Abgang in der Regel überhaupt erst identifiziert werden kann [93–95].

Zusammenfassend gilt eine Mehrlingsschwangerschaft auch bei komplikationslosem Verlauf und ohne relevante Vorerkrankungen der Mutter als Risikoschwangerschaft und bedarf somit engmaschiger Kontrollen und einer intensiven risikoadaptierten Schwangerschaftsvorsorge. In Hinblick auf reproduktionsmedizinische Behandlungen erkennt man trotz etwas geringerer Schwangerschaftsraten einen deutlichen Trend zum Single Embryo Transfer, sodass auch hier die Rate an Mehrlingsschwangerschaften sukzessive sinkt. Dies kann wiederum in einer Reduktion der Frühgeburtlichkeit, perinatalen Morbidität und Mortalität resultieren und das gesundheitliche Wohl der werdenden Mutter schützen [78,79,96].

Hyperemesis gravidarum

Der Begriff Hyperemesis gravidarum beschreibt das übermäßige Erbrechen, über fünfmal pro Tag, im Rahmen einer Schwangerschaft, welches zusätzlich mit einer Gewichtsabnahme von über 5 % des Körpergewichts aufgrund gestörter Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme verbunden ist. Als Folge können schwerwiegende Elektrolytstörungen und Verschiebungen des Säure-Basen-Haushalts entstehen, die einer stationären Überwachung und Therapie bedürfen. Diese Form des Schwangerschaftserbrechens tritt vor allem im ersten Trimenon der Schwangerschaft auf und klingt in der Regel in den ersten 20 Schwangerschaftswochen wieder ab [97]. Die genaue Pathogenese der Hyperemesis gravidarum ist unklar, es werden vor allem hormonelle Veränderungen in der Frühschwangerschaft, und hierbei vor allem hohe Werte an hCG und Östrogenen, jedoch ebenfalls eine genetische Prädisposition diskutiert [98]. Auch psychosomatische oder depressive Störungen scheinen im Zusammenhang mit der Entstehung von übermäßigem schwangerschaftsbedingtem Erbrechen zu stehen [99,100].

Während eine Emesis gravidarum, also eine schwangerschaftsbedingte Übelkeit ohne weitgehende Beeinträchtigung des Wohlbefindens, in 50 bis 90 % aller Schwangerschaften auftritt, liegt die Inzidenz der Hyperemesis gravidarum weltweit bei etwa 0,5 bis 2 % [101,102]. Vor allem bei Erstgebärenden oder Patientinnen, die bereits unter einer Hyperemesis gravidarum in vorangegangenen Schwangerschaften litten, kann ein gehäuftes Auftreten beobachtet werden. Auch Adipositas, Mehrlingsschwangerschaften und vorbestehende Essstörungen wie Anorexia oder Bulimia nervosa scheinen eine Rolle als Risikofaktor zu spielen [103,104]. Die Durchführung einer Sonographie kann angebracht sein, um eine intakte intrauterine Schwangerschaft festzustellen und Trophoblastenerkrankungen auszuschließen. Zunächst besteht die Möglichkeit einer ambulanten Betreuung, hierfür müssen schwerwiegende Stoffwechsellentgleisungen ausgeschlossen werden. Medikamentös können Antiemetika wie Dimenhydrinat oder Doxylamin angewendet

werden, wobei auch Vitamin B6 (Pyridoxin) in der Therapie der Hyperemesis gravidarum zu einer Linderung der Beschwerden führt [98,105]. Kommt es hingegen zu schwerwiegenden Elektrolytstörungen und einer ausgeprägten Exsikkose kann eine stationäre Therapie zum Ausgleich des Elektrolythaushaltes und Flüssigkeitsdefizites notwendig werden [97].

Mehrere Studien zeigten, dass auch das fetale und maternale Outcome im Rahmen einer Hyperemesis gravidarum beeinflusst wird. So zeigten sich Assoziationen zwischen übermäßigem schwangerschaftsbedingtem Erbrechen und dem Auftreten einer Präeklampsie bei den Müttern, während die Kinder eine fetale Wachstumsretardierung zeigten und es zu Frühgeburtlichkeit mit niedrigem Geburtsgewicht kam [106–108].

Gestationsdiabetes

Als Gestationsdiabetes (GDM) bezeichnet man eine Glucosetoleranzstörung, die im Rahmen einer Schwangerschaft erstmalig auftritt. Manifestiert sich hingegen ein Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 erstmalig in der Schwangerschaft, fällt dies nicht unter die Definition eines Gestationsdiabetes und erfordert weitere Diagnostik [109]. Generell wird allen Schwangeren zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche ein oraler Glucosetoleranztest (oGTT) angeboten, bei dem die Blutzuckerwerte eine und zwei Stunden nach Aufnahme von 50 g Glucose bestimmt werden [110]. Fallen hierbei pathologische Werte auf, wird der Test mit 75 g Glucose wiederholt. Bei Patientinnen mit bekannten Risikofaktoren wird der oGTT bereits vor der 24. Schwangerschaftswoche empfohlen, da ein Gestationsdiabetes in der Regel symptomarm verläuft, jedoch schwerwiegende Folgen für Mutter und Kind haben kann.

Die Prävalenz des Gestationsdiabetes ist regional unterschiedlich, nimmt jedoch in Deutschland seit Jahren stetig zu. Laut Perinatalstatistik lag sie im Jahr 2010 noch bei 3,7 % und Berechnungen des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) zufolge im Jahr 2014 bereits bei 4,5 % [111,112]. Das Robert Koch-Institut gibt für das Jahr 2020 erstmals eine Prävalenz von über 8,0 % an, während sie im Jahr darauf auf 8,5 % anstieg [113,114]. Diese Steigerung liegt einerseits an verbesserten Screeningmethoden und neu angepasster Grenzwerte, jedoch auch an der Zunahme von mütterlichen Risikofaktoren wie Alter und Gewicht. In diesem Zusammenhang wird der Reproduktionsmedizin eine unabhängige Risikoerhöhung für das Auftreten eines Gestationsdiabetes nachgesagt und einer Studie von Reddy et. al zufolge mit 6,8 % angegeben [115]. Auch Bianchi et. al sehen die reproduktionsmedizinische Maßnahme als eigenständigen Faktor für die Entstehung eines Schwangerschaftsdiabetes. Als Folgekomplikationen werden in der untersuchten ART-Kohorte, im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit spontan konzipierten Schwangerschaften, unter anderem ein vermehrtes Auftreten von Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und Anpassungsstörungen der Neugeborenen beschrieben [116].

Die bedeutendsten Risikofaktoren stellen familiäre Diabeteserkrankungen, mütterliches Alter und Body-Mass-Index, jedoch auch das Auftreten eines Gestationsdiabetes in früheren Schwangerschaften dar [117,118]. Pathophysiologisch gleichen sich Gestationsdiabetes und Diabetes mellitus Typ 2 in vielerlei Hinsicht, denn auch hier spielt die genetische Prädisposition sowieso Lebensstilfaktoren wie Übergewicht und Ernährung eine entscheidende Rolle. Ab der 20. Schwangerschaftswoche entwickelt sich physiologisch eine Insulinresistenz, welche jedoch durch die genannten präkonzeptionell vorhandenen Faktoren zusätzlich verstärkt werden und somit durch einen relativen Insulinmangel zu Hyperglykämien führen kann. Weiterhin wird auch eine Funktionseinschränkung der Beta-Zellen des Pankreas als Ursache für die Entstehung eines Gestationsdiabetes diskutiert [119,120].

Erkrankt eine Frau während der Schwangerschaft an einem Gestationsdiabetes kann dies kurz- und langfristige gesundheitliche Folgen für Mutter und Kind haben. Insgesamt steigt während der Schwangerschaft das Infektionsrisiko sowohl für Harnwegsinfekte allgemein als auch für Candidainfektionen, was wiederum zu einer erhöhten Rate an vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit führen kann [121,122]. Auch eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie und das sogenannte HELLP-Syndrom stehen vor allem im 3. Trimenon in Zusammenhang mit einem Gestationsdiabetes und bedürfen regelmäßiger gynäkologischer Kontrollen [123,124]. Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft eine Glucosetoleranzstörung entwickelten, kommen derweil häufig mit einem Geburtsgewicht von über 4000 Gramm auf die Welt, weshalb regelmäßig eine Entbindung mittels Sectio caesarea angezeigt ist, um Geburtskomplikationen wie Schulterdystonien zu vermeiden [121,125]. Postnatal zeigten die Neugeborenen häufiger Hypoglykämien mit Plasmaglucosewerten unter 35 mg/dl, vor allem direkt nach der Geburt und darüber hinaus vermehrt Atem- sowie Anpassungsstörungen [126]. Dies beruht auf der Glucosetoleranzstörung der Mutter mit einem intrauterin erhöhten Glucoseangebot und führt zu einer Steigerung der fetalen Insulinsekretion mit einer gesteigerten Ausschüttung von Wachstumsfaktoren. Mit Durchtrennung der Nabelschnur kommt es zu einer Unterbrechung der Glucosezufuhr, während die Insulinsekretionsschwelle beim Neugeborenen weit niedriger als bei einem erwachsenen Menschen liegt, sodass es in den ersten Lebensstunden zu einem Abfall der Blutzuckerkonzentration kommt [121,127].

Um das mütterliche und neonatale Outcome zu verbessern, steht die Therapie des Gestationsdiabetes ab Diagnosestellung im Vordergrund. Neben der Notwendigkeit einer Ernährungstherapie und körperlicher Betätigung, können auch Blutzucker-Selbstkontrollen in den Alltag integriert werden [128]. Treten trotz Modifikation des Lebensstils im Blutzuckertagesprofil wiederholt erhöhte Werte auf, ist eine Insulintherapie nach individuell festgelegtem Schema angezeigt, welches meist eine Kombination aus kurz- und langwirksamen Insulinen beinhaltet [129]. Auch wenn dies für viele Schwangere eine Belastung darstellt, sind orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga derzeit aufgrund fehlender Erfahrung und unzureichender Datenmenge nicht indiziert [130–132]. Metformin hingegen wird teilweise bereits nach strenger individueller Indikationsstellung im Off-label Use

verordnet, wobei es hierbei laut einigen Studien hinsichtlich der erwähnten Komplikationen zu ähnlichen Ergebnissen kam wie bei einer konventionellen Insulintherapie [133–135]. Eine in der Schwangerschaft begonnene Insulintherapie kann in den meisten Fällen kurz nach der Geburt beendet werden [109].

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen treten abhängig von ethnischen und geographischen Faktoren in etwa 5 bis 7 % aller Schwangerschaften auf [136]. In diesem Kapitel sollen vor allem die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH), Präeklampsie und Eklampsie erläutert werden, wohingegen das HELLP-Syndrom in einem separaten Kapitel behandelt wird.

Treten wiederholt erhöhte Blutdruckwerte von über 140/90 mmHg vor der 20. Schwangerschaftswoche auf, spricht man von chronischer Hypertonie, welche entweder präkonzeptionell bestand oder sich hingegen im ersten Trimester manifestiert hat. Im Gegensatz hierzu steht der Begriff der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, welche erst nach der 20. SSW diagnostiziert wird, jedoch keine weitere Organmanifestation aufweist. Kommt es neben erhöhter Blutdruckwerte zu einer weiteren, in der Schwangerschaft neu aufgetretenen, Organmanifestation wird dies als Präeklampsie definiert, welche in Europa eine Inzidenz von etwa 2 % aufweist [137,138]. Durch die seit 2019 neu etablierten Definitionskriterien, ist das Auftreten einer Proteinurie nicht mehr obligater Bestandteil der Diagnosestellung einer Präeklampsie [139]. Organsysteme, die neben der Niere betroffen sein können, sind vor allem Leber, Plazenta, Blutbildung, zentrales Nervensystem und Lunge. Zusätzlich werden Early-Onset- und Late-Onset-Präeklampsie unterschieden, je nachdem ob sich die Symptomatik vor oder nach der 34. SSW erstmalig manifestiert. Kommt es im Rahmen einer Präeklampsie zu tonisch-klonischen Krampfanfällen, die keiner zuvor bestehenden oder neu aufgetretenen neurologischen Ursache zugeordnet werden können, handelt es sich um eine Eklampsie, wobei diese auch ohne vorherige Hypertonie oder Proteinurie auftreten kann. Die Inzidenz der Eklampsie beträgt in Deutschland ca. 0,1 % aller Geburten [139]. In diesem Fall müssen weitere neurologische und internistische Differentialdiagnosen wie Tumore, metabolische Störungen oder vasculäre Malformationen schnellstmöglich stationär evaluiert werden [138,140,141].

Man geht davon aus, dass weltweit 10 bis 15 % aller maternalen Todesfälle auf die Entwicklung einer Eklampsie oder die Folgen einer Präeklampsie zurückzuführen sind [137]. Derzeit steht kein spezifischer aussagekräftiger Test als Screeningmethode zur Verfügung. Zu den Risikofaktoren zählen vor allem höheres maternales Lebensalter über 40 Jahre, der BMI, die ethnische Zugehörigkeit, Mehrlingsschwangerschaften und vorbestehende hypertensive Erkrankungen, beispielweise auch im Rahmen eines PCOS [142–144]. Ein entscheidender Faktor in Hinblick auf die Entwicklung einer Präeklampsie scheint einigen Studien zufolge die eingeschränkte Reproduktionsfähigkeit von Paaren und damit auch die Notwendigkeit einer reproduktionsmedizinischen Technologie zu

sein [40,145,146]. Im Rahmen einer IVF- oder ICSI-Behandlung traten dementsprechend gehäuft Fälle von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie auf, wobei jedoch vermutet wird, dass dies weniger auf die reproduktionsmedizinischen Maßnahmen an sich, als vielmehr auf die Faktoren der Subfertilität zurückzuführen sei [146,147]. Dennoch dokumentieren weitere Studien ein vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer early-onset-Präeklampsie und folglich einer Entbindung vor der 34. SSW nach einer IVF-Behandlung [148,149]. Es werden unter anderem oxidativer Stress während der In-vitro-Maßnahme, die exogene Hormonzufuhr, sowie epigenetische Veränderungen auf molekularer Ebene diskutiert [150–152].

Präventiv existiert lediglich die Möglichkeit ab der Frühschwangerschaft, also möglichst vor der 16. SSW, täglich 150 mg Acetylsalicylsäure einzunehmen, sollte anamnestisch ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie vorliegen. Diese Maßnahme konnte eine Reduktion der Präeklampsiehäufigkeit von bis zu 63 % zeigen und wird in Deutschland bis zur 34. oder 36. SSW fortgeführt, wohingegen eine prophylaktische ASS-Einnahme ohne bestehende Risikofaktoren nicht indiziert ist [153]. Im Falle einer diagnostizierten Präeklampsie mit Blutdruckwerten über 160 mmHg systolisch, Ödemen, Proteinurie und Hinweisen für eine fetale Bedrohung kann eine Klinikeinweisung zur weiteren Evaluation notwendig werden [154–156]. Zur Eklampsie-Prophylaxe erfolgt eine schnellstmögliche Verabreichung von Magnesium intravenös, um zerebrale Blutungen und Krampfanfälle zu vermeiden [157,158]. Kausal lässt sich die Präeklampsie am effektivsten durch die Entbindung des Kindes beheben, welche grundsätzlich nach der 37. SSW angestrebt wird, jedoch bei vitaler Bedrohung auch zwischen der 34. und 37. SSW nach Lungenreifeinduktion notwendig werden kann [159,160]. Bei leichteren Verlaufsformen ist eine konservative medikamentöse Therapie der Hypertonie unter stationären Bedingungen möglich. [161,162].

Wird eine vorzeitige Entbindung aufgrund einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung notwendig, zeigten Kinder häufiger respiratorische Komplikationen und eine deutliche Gewichtsreduktion von bis zu 23 % im Vergleich zu Kindern gesunder Frauen [163,164]. Demgegenüber steht jedoch eine erhöhte Rate an intrauterinen Fruchttoden im Rahmen schwerer Präeklampsien, sodass eine strenge Abwägung aller Risiken vor der Entscheidung zur Entbindung erfolgen sollte [165]. Auch postpartal wird während des Wochenbettes eine kontinuierliche Kontrolle des Blutdruckes empfohlen, da in 7 bis 30 % der Fälle ein postpartales HELLP-Syndrom und in bis zu 28 % eine postpartale Eklampsie auftreten kann [166–168].

HELLP-Syndrom

Das sogenannte HELLP-Syndrom ist eine gefürchtete und lebensbedrohliche Schwangerschaftskomplikation, die in 0,1 bis 0,2 % aller Schwangerschaften beziehungsweise bei 10 bis 20 % aller werdenden Mütter mit Präeklampsie auftritt und sich auch postpartal erstmanifestieren kann [169,170]. Erstgebärende sind in der Regel etwas häufiger

betroffen, während die Risikofaktoren denen der zuvor beschriebenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen entsprechen, da sich die bis dato ungeklärte Pathogenese zu ähneln scheint [171]. Das Akronym HELLP steht für die Trias aus **h**emolysis (Hämolyse), **e**levated **l**iver enzymes (erhöhte Transaminasen) und **l**ow **p**latelets (niedrige Thrombozytenzahl). Diese pathologischen Befunde entstehen vermutlich im Rahmen einer Präeklampsie durch Mikrozirkulationsstörungen, können jedoch auch ohne vorherige schwangerschaftsinduzierte Hypertonie auftreten. Symptomatisch präsentiert sich das HELLP-Syndrom neben dem zumeist erhöhten Blutdruck und einer eventuell bestehenden Proteinurie vor allem in rechtsseitigen Oberbauchschmerzen bedingt durch einen Leberkapselschmerz. Auch Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Visusstörungen können erste Hinweise auf die Entwicklung eines HELLP-Syndroms geben [167,172]. Diagnostisch sind vor allem ein erniedrigtes Haptoglobin, ein Bilirubinanstieg und eine erhöhte Laktatdehydrogenase wegweisend für die Feststellung einer Hämolyse, während die Transaminasen in der Regel um das Doppel- bis Dreifache erhöht sind und die Thrombozytenzahl auf unter 100.000/ μ l sinkt [14,173]. Beobachtet man laboranalytisch einen Abfall des Fibrinogens und einen Anstieg der D-Dimere sollte auch eine disseminierte intravasale Gerinnung ausgeschlossen oder schnellstmöglich therapiert werden, da diese gemeinsam mit einem akuten Leber- und Nierenversagen zu den schwerwiegenden Komplikationen eines HELLP-Syndroms gehört. Den Feten betreffend, stellen Plazentain-suffizienz, vorzeitige Plazentalösung und folglich eine fetale Hypoxie mögliche Risiken dar und erfordern ein engmaschiges Monitoring mittels CTG und Sonographie. Diese Komplikationen treten Rath et al. zufolge in 20 % der HELLP-Syndrom-Fälle auf und enden oftmals in einer iatrogenen Frühgeburtlichkeit [169]. Ähnlich den anderen Entitäten aus dem Formenkreis der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, sollte bei einem Schwangerschaftsalter über 34 Schwangerschaftswochen eine Entbindung angestrebt werden, wohingegen vor der 34. SSW ein schwangerschaftsverlängerndes Prozedere bevorzugt wird, solange Mutter und Kind kontinuierlich überwacht werden und eine notfallmäßige Entbindung jederzeit möglich ist. Eine Studie des Universitätsklinikums Freiburg konnte nachweisen, dass 19,4 % der Neugeborenen ein erniedrigtes Geburtsgewicht aufgrund einer intrauterinen Wachstumsretardierung aufwiesen. Ebenfalls hatten 6 % der Kinder einen niedrigen APGAR-Wert und zeigten Anpassungsstörungen nach der Geburt [174]. Einige Autoren weisen darüber hinaus auf eine Risikoerhöhung für das Auftreten eines HELLP-Syndroms nach vorausgegangener ART hin, während andere Studien keine erhöhte Inzidenz nachweisen konnten. Vor allem die eindeutige Differenzierung zwischen Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom erfolgte in den meisten Studien aufgrund der vermutlich ähnlichen Pathogenese nicht, sodass diese Krankheitsbilder als gemeinsamer Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie betrachtet wurden [175–177].

Placenta praevia und vorzeitige Plazentalösung

Bei der Placenta praevia handelt es sich um eine Plazentaimplantationsstörung, bei der der innere Muttermund vollständig oder teilweise verdeckt wird, sodass es im Rahmen der Geburt zu lebensbedrohlichen Blutungen bei der Schwangeren und einer gravierenden Minderversorgung des Kindes kommen kann. Dieses Krankheitsbild gehört neben der Uterusatonie und geburtstraumatischen Verletzungen zu den drei häufigsten Auslösern für peripartale Blutungen und stellt damit eine der Hauptursachen für Müttersterblichkeit dar [178,179]. Die Plazenta kann hierbei den inneren Muttermund vollständig (Placenta praevia totalis), teilweise (Placenta praevia partialis) oder nur am Rand (Placenta praevia marginalis) überdecken, wobei der endgültige Sitz der Plazenta erst nach der 20. Schwangerschaftswoche sicher diagnostiziert werden kann. Eine vaginale Geburt kann durch diese Implantationsstörung erschwert oder komplett verhindert werden.

Generell kommt eine Placenta praevia in etwa 0,5 % aller Schwangerschaften vor, wobei laut Bundesauswertung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen in den Jahren 2016 und 2017 die vollständige Verlegung des inneren Muttermundes bei 0,09 % der Geburten in Deutschland vorlag und damit etwa 1 % der notfallmäßig durchgeführten Kaiserschnitte ausmachte [180].

Einige Hypothesen besagen, dass ein vorgeschädigtes Endometrium die Ausdehnung der Plazenta fördert, jedoch ist die genaue Pathogenese der Placenta praevia nicht endgültig geklärt. Einige Faktoren, die sich identifizieren lassen, sind u. a. Vernarbungen am Uterus, Mehrlingsschwangerschaften, ein fortgeschrittenes maternales Alter und Plazentaimplantationsstörungen in vorangegangenen Schwangerschaften [14,181–183]. Auch Schwangerschaften durch künstliche Befruchtung scheinen im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Placenta praevia zu stehen [178]. Eine norwegische Studie aus dem Jahr 2006 zeigte in diesem Zusammenhang ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Placenta praevia nach assistierter Reproduktionsbehandlung, während auch Jackson et al. in einer breit angelegten Metaanalyse auf ein ebenfalls fast dreifach erhöhtes Risiko hinweisen [146,184].

Symptomatisch präsentiert sich eine Placenta praevia vor allem durch eine schmerzlose, hellrote Blutung, die plötzlich und ohne Wehentätigkeit auftritt. Im Gegensatz zur vorzeitigen Plazentalösung sind die schwangeren Frauen in ihrem Wohlbefinden zumeist nicht eingeschränkt. Das klinische Vorgehen richtet sich nach der Stärke der Blutung, dem Allgemeinzustand der werdenden Mutter und des Kindes und dem Gestationsalter. Kommt es nach der 34. SSW zu akuten Blutungen, ist eine Prolongation der Schwangerschaft in der Regel nicht mehr indiziert, während zwischen der 24. und 34. SSW und bei einer geringfügigen Blutung ein konservatives Vorgehen unter klinischer Überwachung möglich sein kann [82,185]. Dementsprechend ist das Vorliegen einer Placenta praevia mit weiteren Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsrestriktion, postpartalen Blutungen oder notfallmäßigen Hysterektomien assoziiert, sodass die fetale peripartale Sterblichkeit mit bis zu 10 % angegeben wird. Dank moderner

intensivmedizinischer Maßnahmen und Früherkennungsuntersuchungen konnte die maternale Sterblichkeit auf unter 0,1 % gesenkt werden [183,186,187].

Die vorzeitige Plazentalösung, auch *Abruptio placentae*, beschreibt eine plötzliche schmerzhafteste Lösung der zuvor normal sitzenden Plazenta vom Uterus, wodurch die adäquate Nährstoff- und Sauerstoffversorgung des Kindes nicht mehr gewährleistet ist. Die Inzidenz wird mit 0,2 % bis 1 % angegeben, die Letalität der Feten im Rahmen eines intrauterinen Fruchttods beträgt etwa 0,07% und hängt vom Ausmaß der Plazentalösung ab [188]. Laut Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen machten vorzeitige Plazentalösungen in den Jahren 2016 und 2017 knapp 11 % der Notsectiones aus [180]. Die Pathophysiologie ist auch in diesem Fall nicht gänzlich geklärt, jedoch scheinen vor allem hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, Nikotinabusus, Traumata mit Narbenbildung und Uterusanomalien in Zusammenhang mit vorgeschädigten Gefäßen und damit einer vorzeitigen Plazentalösung zu stehen. Auch eine Kinderwunschbehandlung und hier vor allem eine In-vitro-Fertilisation scheint nach Shevell et al. das Risiko für eine *Abruptio placentae* um das 2,4-fache zu erhöhen, wobei insbesondere der Faktor der Subfertilität eine große Rolle zu spielen scheint [189,190]. Eine finnische Studie sammelte und verglich Daten von fast 4000 Neugeborenen, die nach einer *Abruptio placentae* auf die Welt kamen und zeigte eindrücklich, dass die Mortalität der Neugeborenen in den ersten vier Wochen um das 15-fache erhöht war im Vergleich zur Referenzgruppe, da eine umgehende Entbindung notwendig ist [191]. Die perinatale Sterblichkeit wird insgesamt mit 9 bis 12 % in den Industriestaaten angegeben, jedoch sinkt diese seit einigen Jahren aufgrund verbesserter Diagnostik und therapeutischer Maßnahmen [192–194].

Vorzeitiger Blasensprung, Triple I (AIS)

Der vorzeitige Blasensprung, auch *Premature rupture of membranes (PROM)* genannt, wird in etwa 5 % der Schwangerschaften beschrieben und bezeichnet die Eröffnung der Fruchtblase noch vor der eigentlichen Eröffnungsperiode der Geburt und damit vor Einsetzen der Geburtswehen [195]. Hiervon unterschieden wird zusätzlich der frühe vorzeitige Blasensprung oder auch *Preterm premature rupture of membranes (PPROM)*, wenn der Blasensprung bereits vor der 37. SSW auftritt. Dieser betrifft schätzungsweise 3 % aller schwangeren Frauen [196]. Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen gibt für das Jahr 2017 eine Inzidenz von 6,35 % für den vorzeitigen Blasensprung unabhängig des Gestationsalters in Deutschland an [180]. In über der Hälfte der PPROM-Fälle erfolgt innerhalb von sieben Tagen die Entbindung des Kindes, da ein spontaner Verschluss der eröffneten Fruchtblase selten geschieht, während die Gefahr für Infektionen und eine vorzeitige Plazentalösung stetig steigt [197,198]. Als Risikofaktoren werden vor allem aufsteigende Infektionen und Blutungen in der Frühschwangerschaft diskutiert [199]. Signifikant scheint vor allem die Eigenanamnese der

Schwangeren zu sein, denn die Preterm Prediction Study zeigte bereits 1999, dass 13,5 % der Frauen, die bereits einen PPROM hatten, in der nächsten Schwangerschaften erneut einen frühen vorzeitigen Blasensprung aufwiesen [200]. Insgesamt scheinen die Risikofaktoren denen der drohenden oder spontanen Frühgeburt zu ähneln, welche im entsprechenden Kapitel weitergehend erläutert werden.

Diagnostisch lässt sich der vorzeitige Blasensprung in den meisten Fällen bereits durch die Anamneseerhebung und eine Speculumeinstellung darstellen [201]. Bestehen Unsicherheiten bezüglich der Diagnose kann diese mittels biochemischer Untersuchungen, beispielsweise der Lackmusprobe oder dem Schnelltest zum Nachweis von IGF-bindendem Protein bzw. plazentarem Alpha-Mikroglobulin, verifiziert werden [202]. Tritt der vorzeitige Blasensprung im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms (AIS) bzw. einem sogenannten „Triple I“ auf, besteht bei der werdenden Mutter zusätzlich Fieber und es zeigen sich mindestens zwei weitere Symptome. Diese Diagnosekriterien sind entweder eine Leukozytose über 15.000/ μl , anhaltende fetale Tachykardien über 160/Min, übelriechendes Fruchtwasser oder ein druckschmerzhafter Uterus. Inzwischen wird der Begriff Amnioninfektionssyndrom zunehmend von der Bezeichnung Triple I abgelöst, um maternales Fieber von intrauteriner Inflammation oder Infektion abzugrenzen [203]. Im Falle eines AIS/Triple I sollte die Schwangerschaft unabhängig vom Gestationsalter beendet werden, um lebensbedrohliche Komplikationen abzuwenden. Diese zeigen sich in postpartalen Blutungen, Wundinfektionen, Endomyometritis und Abszessbildungen [198]. Kindliche Negativereignisse, die aus einem PROM resultieren, sind vor allem niedrige Geburtsgewichte, neonatale Anpassungsstörungen und eine insgesamt erhöhte Morbidität der Neugeborenen [204].

Fetale Wachstumsstörungen

Als Small for gestational age (SGA) bezeichnet man während der Schwangerschaft Feten bzw. nach der Geburt Neugeborene mit einem Schätz- oder Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile [205]. Dies beruht bei mehr als der Hälfte der Kinder auf einer genetischen Disposition und ist nicht mit weiteren pathologischen Befunden, erhöhter Morbidität oder Mortalität assoziiert [206]. Abzugrenzen hiervon ist die intrauterine Wachstumsrestriktion, kurz IUGR (Intrauterine growth restriction), bei dem das fetale Schätzgewicht ebenfalls unter der 10. Perzentile liegt oder sich ein nicht perzentilgerechtes Wachstum einstellt, das Kind also sein Wachstumspotential aufgrund einer Pathologie nicht gänzlich ausschöpft. Zusätzlich zeigt sich definitionsgemäß bei der IUGR ein pathologischer Blutfluss der Arteria umbilicalis, der Arteriae uterinae oder ein Oligohydramnion, sodass diese Störung oftmals mit erhöhter perinataler Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist. Die intrauterine Wachstumsrestriktion wird abhängig vom Gestationsalter in eine Early-Onset- und in eine Late-Onset-Form unterschieden, je nachdem ob sie vor oder nach der 34. SSW diagnostiziert wird [207]. Betroffen sind unterschiedlichen Autoren zufolge 3 bis 10 % aller Schwangerschaften. Postnatal ist bei den Neugeborenen

mit einigen schwerwiegenden Folgeerscheinungen wie Hypoglykämie, Krampfanfällen, Hypothermie, Sepsis, Hirnblutungen oder Atemnotsyndrom zu rechnen [14,208]. Schätzungsweise die Hälfte aller Totgeburten steht im Zusammenhang mit einer fetalen Wachstumsretardierung, beziehungsweise weisen Feten mit zuvor nicht diagnostizierter IUGR ein 8-fach erhöhtes Risiko für einen intrauterinen Fruchttod auf [209,210]. Maternale Risikofaktoren beinhalten hierbei unter anderem den Konsum von Alkohol, Nikotin oder Drogen während der Gravidität, Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, ein höheres Alter über 40 Jahren oder die Diagnose einer IUGR bzw. eines intrauterinen Fruchttodes in einer vorherigen Schwangerschaft [211–215]. Als fetale Risikofaktoren für eine IUGR werden allen voran monochoriale Mehrlingsschwangerschaften genannt, die zu einer Wachstumsdiskrepanz führen. Andererseits werden Chromosomenstörungen und intrauterine Infektionen, beispielsweise durch Cytomegalieviren, Röteln oder Toxoplasmose, diskutiert. In diesem Fall tritt die Wachstumsrestriktion bereits in der ersten Hälfte der Schwangerschaft auf, wohingegen Late-Onset-IUGR in der Regel auf einer uteroplazentaren Minderversorgung im Rahmen einer Präeklampsie, eines HELLP-Syndroms oder durch die Einnahme von Noxen wie Alkohol und Drogen beruhen [206,216].

Hinsichtlich einer Kinderwunschbehandlung wird ein vermeintlich gehäuftes Auftreten von SGA- und IUGR-Feten beschrieben, obwohl die Datenlage in diesem Zusammenhang unzureichend ist, um eine endgültige Aussagen zu treffen. Ludwig et al. beschrieben hierbei, dass sich das Risiko für SGA um das 1,6-fache erhöhe, wohingegen zwei neuere Auswertungen von Seravalli et al. und Tommasso et al. keine gesteigerte Inzidenz von intrauteriner Wachstumsrestriktion und SGA im ART-Kollektiv fanden [48,175,217].

(Drohende) Frühgeburtlichkeit

Kommt es in der Schwangerschaft zu einer Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche, wird dies als Frühgeburt definiert. Die Rate an Frühgeburten lag unterschiedlichen Autoren zufolge in Deutschland im Jahr 2017 bei 8,4 % und sank bis 2020 auf 4,7 % [180,218]. Zuletzt kam es laut einer Auswertung der Techniker Krankenkasse erneut zu einem Anstieg auf 6,2 % im Jahr 2022 [219]. Trotz medizinischer Fortschritte und verbesserter Vorsorge während der Schwangerschaft ist die perinatale Mortalität unter Frühgeborenen vor der 28. SSW mit über 33 % fast 300-mal so hoch wie die Mortalität von Neugeborenen nach der 37. SSW. Die Ursachen und Risikofaktoren der Frühgeburtlichkeit sind vielfältig und multifaktoriell, wobei sie in zwei Dritteln der Fälle Folge von vorzeitiger Wehentätigkeit ist und gehäuft bei Mehrlingsschwangerschaften auftritt. Diese kann mit oder ohne frühen vorzeitigen Blasensprung (PRROM) einhergehen. Auch die Ätiologie der vorzeitigen Wehentätigkeit beruht auf verschiedensten Ursachen und individuellen Faktoren und scheint pathophysiologisch ein komplexes Zusammenspiel aus Zytokinen, Hormonen, Bindegewebe und vielen weiteren biochemischen Prozessen zu sein, welche einen „common pathway“, also eine gemeinsame Endstrecke, bilden und zur

Wehentätigkeit und dem Öffnen des Muttermundes führen [199,220,221]. Eine Auswahl maternaler Risikofaktoren für eine drohende Frühgeburt werden im Folgenden tabellarisch aufgeführt:

Maternaler Risikofaktor	Auswahl und Beispiele
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> - v. a. ascendierend aus dem unteren Genitaltrakt - Rezidivierende Harnwegsinfekte - Fetal inflammatory response syndrom (FIRS), Triple I
Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> - Früh- oder Spätschwangerschaft - Vaskuläre Störungen der Plazenta
Anatomische Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> - Uterusanomalien, Fehlbildungen, Myome - Z. n. Konisation
Psychosoziale & anamnestische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Nikotin-, Alkohol-, Drogenabusus - BMI < 20 oder > 35 - Alter < 18 Jahre oder > 40
Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypertonie - Diabetes mellitus - Anämie
Pathologien in früheren Schwangerschaften	<ul style="list-style-type: none"> - Z. n. PPRM - Z. n. vorzeitiger Wehentätigkeit - Z. n. Frühgeburt (spontan oder medizinisch induziert)
Aktuelle Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> - Mehrlingsschwangerschaft - Verkürzung der Zervixlänge - Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen - Plazentainsuffizienz, vorzeitige Plazentalösung

Tabelle 4 Maternale Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit (230,262–265)

Fetale Risikofaktoren stellen hingegen vor allem die uterine Dehnung durch Mehrlingsschwangerschaften oder eine erhöhte Menge an Fruchtwasser, Fehlbildungen und Lageanomalien, genetische Defekte, Infektionen oder eine intrauterine Wachstumsrestriktion dar [222–224].

Schwangerschaften nach reproduktionsmedizinischen Behandlung wird ein etwa doppelt so hohes Risiko für Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu einer spontan konzipierten Schwangerschaft nachgesagt. Dies mag einerseits auf die erhöhte Rate an Mehrlingsschwangerschaften zurückzuführen sein, scheint andererseits jedoch vor allem im Zusammenhang mit der generell reduzierten Fruchtbarkeit zu stehen [146]. Eine finnische Forschungsgruppe untersuchte diesbezüglich über 15 Jahre hinweg das Outcome von Kindern nach einer ART und konnte hierbei zeigen, dass nicht die Kinderwunschbehandlung an sich das Risiko für Frühgeburtlichkeit erhöhte, sondern dass vor allem die

multiplen Faktoren der Subfertilität eine entscheidende Rolle in Hinblick auf Geburtszeitpunkt und Geburtsgewicht der Kinder spielte [225].

Heutzutage werden einige Ansatzpunkte diskutiert, um eine Frühgeburt und die daraus resultierenden negativen Folgen zu verhindern, denn nach wie vor kann die drohende Frühgeburt hauptsächlich symptomatisch therapiert werden [226]. Neben Beratung der werdenden Eltern und Einhaltung der Vorsorgeuntersuchungen, kann die Gabe von Progesteron zwischen der 16. und 36. SSW nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erwogen werden, vor allem bei Frühgeburtlichkeit in einer vorausgegangenen Schwangerschaft. In Mehrlingsschwangerschaften ließ sich für diese Therapie jedoch kein eindeutiger Nutzen nachweisen [227,228]. Auch die frühestens im 2. Trimenon durchgeführte Anlage einer prophylaktischen Cerclage zur Stabilisierung des Zervixkanals kann die Rate von Frühgeborenen bei Frauen mit vorangegangener Frühgeburt oder verkürzter Zervixlänge senken [229,230]. Therapeutisch ergeben sich, nach vollendeter Ursachensuche für die vorzeitige Wehentätigkeit, in der Regel zwei verschiedene Optionen: die Beendigung der Schwangerschaft nach erfolgter Lungenreifeinduktion oder der Versuch einer Schwangerschaftsverlängerung, wobei das Ziel stets ein möglichst gutes gesundheitliches Outcome für das frühgeborene Kind und dessen Mutter darstellt [223,224]. Auch ein abwartendes Prozedere mit engmaschiger stationärer Überwachung ist in einigen Fällen möglich, sodass nicht jede drohende Frühgeburt definitiv in einer vorzeitigen Entbindung endet [231]. Trotz der etablierten, standardisierten Therapiemöglichkeiten und der modernen intensivmedizinischen Maßnahmen sind die gesundheitlichen Folgen für das frühgeborene Kind nicht selten schwerwiegend, sodass die frühzeitige Einbeziehung eines Neonatologen bzw. Pädiaters zur unmittelbaren Versorgung empfohlen wird [196]. Auch die psychologische Betreuung der Eltern hat in diesem Zusammenhang einen hohen Stellenwert, denn nicht nur die Folgen und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit bedürfen fachgerechter Beratung, auch die Möglichkeit des perinatalen Versterbens des Neugeborenen muss in Betracht gezogen werden [226,232].

Intrauteriner Fruchttod und Totgeburt

Der intrauterine Fruchttod (IUFT) bezeichnet das Versterben des Feten ab der 24. Schwangerschaftswoche, welches in einer Totgeburt mündet. Diese wiederum ist definiert als die Geburt eines toten Kindes mit einem Gewicht über 500 g. Die Inzidenz des IUFT wird in Westeuropa mit 0,25 bis 1 % angegeben [233]. In Deutschland verzeichnete das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen für das Jahr 2019 etwa 0,4 % Totgeburten [234]. Als maternale Ursachen für das Eintreten eines IUFT werden vor allem Störungen der uteroplazentaren Perfusion mit daraus resultierender Plazentainsuffizienz diskutiert, beispielsweise im Rahmen eines Diabetes mellitus, hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen oder Infektionen. Auch ein erhöhtes Alter der Mutter, vorbestehende Erkrankungen wie Adipositas oder psychosoziale Faktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus scheinen eine wichtige Rolle in der Ätiologie des IUFT zu

spielen. Fetale Ursachen stellen vor allem Fehlbildungen und Chromosomenaberrationen dar, wobei auch Nabelschnurkomplikationen und vorzeitige Plazentalösungen als Ursache in Betracht gezogen werden [209,235]. Das American College of Obstetricians and Gynecologists Committee (ACOG) berichtet, dass auch die Schwangerschaft nach Kinderwunschtherapie das Risiko für einen IUFT und eine Totgeburt erhöhen könnte, wobei auch in diesem Zusammenhang ebenfalls nicht eindeutig feststeht, ob die Risikoerhöhung durch die Behandlung an sich oder durch die vorhandene eingeschränkte Fertilität der Paare zu erklären ist [236,237].

Fetale Malformationen und chromosomale Anomalien

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden Einzelfälle chromosomaler Aberrationen und angeborener Fehlbildungen beschrieben, sodass sich spezifische Einflussfaktoren nicht eindeutig identifizieren lassen. Die Inzidenz von Chromosomenaberrationen bei spontan konzipierten Schwangerschaften wird mit 0,2 % angegeben, während diese im Rahmen einer ART mit 0,7 bis 1 % etwas höher auszufallen scheint. Hierbei wird vor allem das paternale Alter und damit de-novo-Mutationen als Einflussfaktor diskutiert [238,239]. Die Entstehung von kongenitalen Anomalien beruht vermutlich auf multifaktorieller Genese, wobei die genaue Herkunft der Fehlanlage in der Regel nicht eindeutig bestimmt werden kann und sich dadurch Risikofaktoren nur schwer vermeiden lassen [240]. Ursachen, die heutzutage eindeutig ermittelt werden konnten, sind u. a. Einzelgen- oder chromosomale Defekte (jeweils etwa 10 bis 20 %), bestimmte Medikamenteneinnahmen und Infektionen während der Schwangerschaft, beispielsweise das Cytomegalievirus oder Toxoplasmose, sowie chemisch-physikalische Noxen wie Strahlung [241]. Die Prävalenz von kindlichen Fehlbildungen wird in Deutschland insgesamt mit 3 bis 8 % angegeben, jedoch gibt es in diesem Zusammenhang keine standardisierte oder einheitliche Erfassung, sodass Chromosomenaberrationen und angeborene Fehlbildungen nicht immer getrennt berücksichtigt werden können [242]. Einige Studien lassen vermuten, dass das Risiko für angeborene Malformationen im Rahmen einer ART um das 1,3- bis 2-fache ansteigt [243]. Hierbei werden vor allem Imprintingstörungen wie das Angelman- oder das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, jedoch auch epigenetische Störungen diskutiert [244,245]. Bis 2016 erhob das Mainzer Modell Daten zu fetalen Malformationen aus den Mainzer Kliniken, welche gemeinsam mit aufgetretenen Fehlbildungen in der untersuchten Kohorte Erwähnung in der Diskussion dieser Dissertation finden sollen [241]. Darüber hinaus existiert in Deutschland das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, welches die erhobenen Angaben repräsentativ für Deutschland an die Organisation EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) weiterleitet, um einen europaweiten Vergleich zu ermöglichen [246]. Eine Auswertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA), die eine Großzahl an Primärstudien und Metaanalysen untersuchte, konnte zeigen, dass die entsprechende Literatur uneinheitlich und von variabler Qualität ist, sodass keine endgültige Aussage über den

Zusammenhang zwischen Fehlbildungsrisiko und assistierten Reproduktionstechnologien getroffen werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Fragestellung und Ziele

Im Rahmen dieser Dissertation sollen Schwangerschafts- und Geburtsverläufe von Patientinnen aus dem MVZ Kinderwunschzentrum Wiesbaden (ehem. VivaNeo) nach IVF, ICSI und Kryoembryonentransfer mit Daten aus der Literatur zu spontan konzipierten Schwangerschaften und einer Kontrollgruppe aus dem Kinderwunschzentrum verglichen werden. Diese Kontrollgruppe bestand aus Paaren, bei denen es nach Verkehr zum Optimum bzw. intrauteriner Insemination zum Eintritt einer Schwangerschaft kam. Die initiale Datenerfassung erfolgte einerseits durch die Rückmeldung der Paare an das Kinderwunschzentrum und bei fehlenden Daten mithilfe eines standardisierten Telefoninterviews im Rahmen der Qualitätssicherung des Deutschen IVF-Register (DIR). Anhand der vorangegangenen Einbettung in den wissenschaftlichen Kontext liegt die Vermutung nahe, dass bestimmte Komplikationen während der Schwangerschaft im Zuge von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen vermehrt auftreten. Auch das geburtshilfliche Outcome und der Zustand der Neugeborenen scheinen verschiedenen Autoren zufolge negativ durch die Nutzung einer reproduktionsmedizinischen Therapie beeinflusst zu werden. Diese Arbeit soll nun aus einem Patientenkollektiv nach IVF, ICSI oder Kryoembryonentransfer die Inzidenz einiger wichtiger Schwangerschafts- und Geburtsstörungen herausarbeiten und diese mit Patienten nach Verkehr zum Optimum, intrauteriner Insemination und in der Literatur für natürliche Empfängnis beschriebenen Häufigkeiten vergleichen.

2.2 Studienformat und Patientenauswahl

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein retrospektives, nicht kontrolliertes und nicht interventionelles Studiendesign. Die Sammlung der Daten fand mit Hilfe digitalisierter Patientenakten im MVZ Kinderwunschzentrum (ehem. VivaNeo, Mainzer Straße 98-102, 65189 Wiesbaden) statt. Insgesamt wurden die Daten von 621 Müttern und deren Partnern aus den Jahren 2015 bis 2019 erhoben und ausgewertet. Die Patientinnen wurden je nach durchgeführter reproduktionsmedizinischer Maßnahme in die vier Kategorien ICSI (n = 193), IVF (n = 104), Kryo-Embryonentransfer (n = 219) und IUI (n = 50) gemeinsam mit VZO (n = 55) eingeteilt. Hierbei kamen kumulativ in allen vier Behandlungspfaden 738 Kinder auf die Welt, deren neonatales Outcome ebenfalls in dieser Arbeit betrachtet wurde. Die Aufteilung erfolgte im Weiteren in die Gruppe der ART-Kohorte (n = 516), bestehend aus den beiden Frischzyklus-Gruppen ICSI und IVF, sowie dem Kollektiv der Kryokonservierung. Hierbei wurde im Rahmen der statistischen Auswertung keine weitere Differenzierung in die Gruppen Kryo-IVF und Kryo-ICSI vorgenommen. Als Kontrollgruppe des Kinderwunschzentrums (n = 105) dienten die Patientinnen der IUI- und VZO-Behandlungspfade, welche in Zusammenhang mit Werten aus der Literatur gebracht wurden. Darüber hinaus wurde exemplarisch die Perinatalerhebung des Klinikum Worms und des

Bundeslandes Rheinland-Pfalz aus den Jahren 2017 bis 2019 als Vergleich herangezogen. Grund für diese Auswahl waren vor allem fehlende Perinatalerhebungen aus anderen Jahren der hier vorliegenden Auswertung, während aus Wiesbadener Kliniken oder dem Land Hessen keine entsprechenden zusammengetragenen Daten zu Schwangerschafts- und Geburtsverläufen vorlagen.

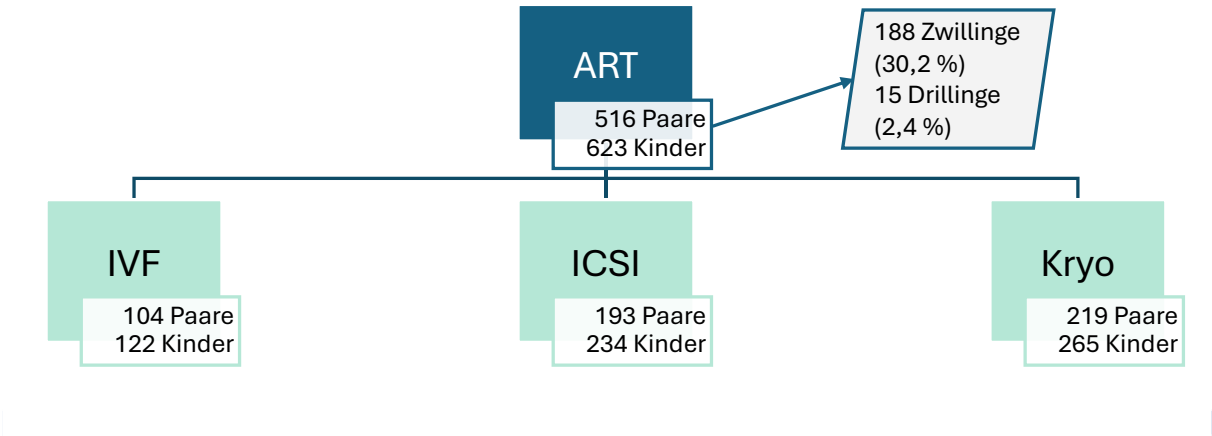


Abbildung 1 Zusammenfassung der Therapieoptionen der ART-Kohorte

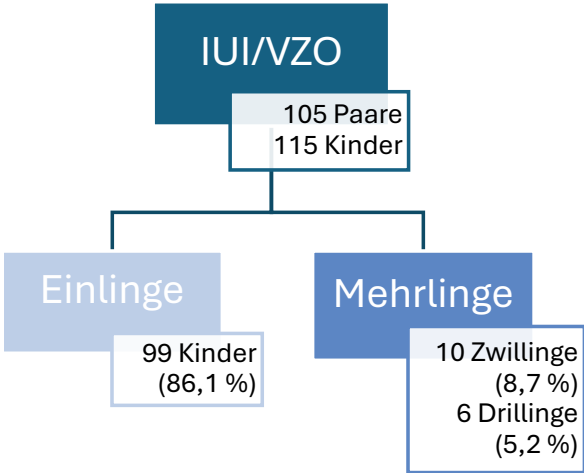


Abbildung 2 Zusammenfassung Kontrollgruppe IUI und VZO

Eingeschlossen in das untersuchte Kollektiv wurden zunächst Patientinnen, die mit der ausgewählten reproduktionsmedizinischen Therapieoption erfolgreich schwanger wurden und deren Schwangerschaft bis mindestens zur 28. Schwangerschaftswoche ausgetragen wurde. Außerdem musste im Rahmen der Einschlusskriterien anhand der vorliegenden Daten ersichtlich werden, ob es während der Schwangerschaft oder der Geburt zu Komplikationen kam. Des Weiteren wurden der Zustand und die relevanten

anamnestischen Daten der Neugeborenen betrachtet. Der Ausschluss erfolgte somit für Patientinnen, bei denen keine Angabe zu Schwangerschafts- und Geburtskomplika-tionen dokumentiert und bei deren Kindern keine Daten zum postnatalen Zustand erhoben wurden. Auch bei unvollständiger Datenlage oder dem Fehlen relevanter Daten konnte die betroffene Patientin bzw. das neugeborene Kind in der Auswertung nicht berücksich-tigt werden.

Alle erhobenen Anamnesedaten, Laborwerte und patientenbezogenen Ergebnisse wu-den anonymisiert und erst nach Vergabe einer Patienten-ID statistisch ausgewertet.

2.3 Vorstellung Patientenkollektiv

Im Folgenden werden die standardisiert erhobenen Daten der Patientinnen, deren Part-nern und den geborenen Kindern wiedergegeben.

Bei den Müttern wurden folgende anamnestische Daten erhoben:

Patientenbezogene Daten

- Alter bei Geburt des Kindes/der Kinder
- BMI (kg/m^2) errechnet aus Größe und Gewicht
- Allergien
- Nikotinkonsum vor der aktuellen Schwangerschaft

Relevante Vorerkrankungen

- Adipositas
- Hypothyreose
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hämorrhagische Diathesen
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
- Neuropsychiatrische Erkrankungen
- Eingenommene Dauermedikation zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

In Hinblick auf die gynäkologische Anamnese wurden u. g. Daten erstellt:

ART-Anamnese

- Dauer des Kinderwunsches in Monaten
 - Datum der ersten Anamnese im Kinderwunschzentrum Wiesba-den bis zum Datum des Therapiestartes der betrachteten Schwangerschaft
- Anzahl der vorausgegangenen reproduktionsmedizinischen Behandlun-gen

Sterilitätsfaktoren

- Hyperandrogenämie, polyzystisches Ovarsyndrom

- Tubenpathologien
 - Salpingektomie
 - Fehlende Durchgängigkeit der Eileiter (uni- oder bilateral)
- Endometriose
- Ovarialzysten
- Myome
- Infektionen
 - Chlamydia trachomatis
 - Adnexitis ohne weitere mikrobiologische Angaben
- Uterusfehlbildungen
- Ovarialinsuffizienz
- Hyperprolaktinämie

Vorausgegangene urogenitale Operationen und Eingriffe

- Laparoskopie/Hysteroskopie
- Salpingektomie
- Konisation
- Sectio caesarea
- Laparotomie

Anzahl und Ausgang der vorausgegangenen Schwangerschaften

- Extrauterin gravidität
- Aborte (Frühabort vor der 16. SSW, Spätabort zwischen 16. und 28. SSW)
- Totgeburt (ab der 28. SSW)
- Termingerechte Entbindung

Folgende Behandlungsdaten und Daten des analysierten Schwangerschaftsverlaufes wurden erfasst:

Ovarielle Stimulation und Embryonentransfer

- Stimulationsprotokoll
- Gewonnene und fertilisierte Eizellen
- Befruchtungsrate
- Embryonentransfer
- Auftreten und Therapie eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms

Schwangerschaftsverlauf und -komplikationen

- Vanishing Twin
- Blutungen (Zeitpunkt nicht näher bezeichnet)
- Formenkreis schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
 - Präeklampsie
 - Eklampsie
 - HELLP-Syndrom
- Gestationsdiabetes
- Plazentationsstörungen
 - Placenta praevia
 - Plazentainsuffizienz

- vorzeitige Plazentalösung
- Vorzeitiger Blasensprung, Zervixinsuffizienz
- Drohende Frühgeburt
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- Übertragung & Überreife (> 42. SSW)
- Sonstige
 - Beckenendlage
 - Hyperemesis gravidarum
 - IUGR

Bei den Neugeborenen wurden folgende Parameter erfasst:

Entbindung

- Entbindungsmodus
 - vaginal spontan oder vaginal operativ
 - Sectio caesarea
- Entbindungszeitpunkt (Geburtswoche)
- Geschlecht
- Geburtsgewicht (g)
- Geburtsgröße (cm)

Zustand des Kindes nach Entbindung

- Unauffällig
- Intensivierte Therapie notwendig
 - Notwendigkeit einer Beatmung oder Sauerstofftherapie
 - Verlängerter stationärer Aufenthalt (nicht näher bezeichnet)
 - Small for gestational age (Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile)
 - Hypothermie
 - Hypoglykämie
 - Anpassungsstörung
 - Fehlbildungen, syndromale Auffälligkeiten

Bei den Vätern wurden darüber hinaus folgende Daten erhoben:

Patientenbezogene Daten

- Alter bei Geburt des Kindes/der Kinder
- BMI (kg/m^2) errechnet aus Größe und Gewicht
- Nikotinkonsum

Relevante Vorerkrankungen

- Adipositas
- Hypothyreose
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
- Neuropsychologische Erkrankungen

Urologische Anamnese und Spermogramm

- Vorausgegangene urogenitale Operationen und Eingriffe
- Basisspermiogramm
- Fertilität basierend auf Parametern des Spermiogramms
 - Unauffällig
 - Grenzwertig
 - Eingeschränkt

Fertilitätsmindernde Faktoren

- Maleszensus testis
- Varikozele, Hydrozele
- Anamnestische Malignomerkrankungen
- Entzündungen
 - (chron.) Prostatitis
 - Epididymitis
 - Chlamydia trachomatis
 - Mumps
- Z. n. Hodentorsion
- Sonstige
 - Hodenhypoplasie
 - Sexualstörungen

2.4 Statistische Auswertung

Der Datensatz wurde mittels Microsoft Excel® erfasst und tabellarisch dargestellt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Anwendung des Programmes IBM SPSS® (Version 27), während für Erstellung der verschiedenen Grafiken und Diagramme SPSS® und OriginPro® (Version 2020) genutzt wurden. Es fand zunächst die deskriptive Häufigkeitsanalyse mit Angabe der Ergebnisse als absolute und relative Häufigkeit sowie als Mittelwert \pm Standardabweichung statt. Zuvor wurden die einzelnen Kategorien der Stichprobe mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Falls diese nicht vorlag, erfolgte beruhend auf dem zentralen Grenzwertsatz bei ausreichend großer Stichprobe die Annahme einer Normalverteilung bzw. die Annahme einer logarithmischen Normalverteilung. Die Prüfung statistischer Zusammenhänge erfolgte je nach Skalenniveau mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson bei kategorialen Variablen, sowie mittels punktbiserialer Korrelation bei metrischen und dichotomen Parametern. Das Signifikanzniveau wurde für die Auswertung zunächst auf $p < 0,05$ festgelegt. Bei geringer Anzahl an Beobachtungen ($n < 5$) und damit einem niedrigen Erwartungswert, wurde ergänzend der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde hierbei zur Vermeidung einer Alpha-Fehler-Kumulierung im Rahmen der Bonferroni-Holm Korrektur auf $p < 0,025$ festgelegt.

2.5 Relevante Anamnesedaten des Gesamtkollektivs

Es wurden die Daten von 621 Frauen, deren Partnern und 738 Neugeborenen aus den Jahren 2015 bis 2019 erhoben, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Die Paare wurden hierbei zunächst je nach Behandlungspfad in die Gruppen ICSI, IVF und Kryoembryonentransfer aufgeteilt. Diese drei Kohorten wurden anschließend gemeinsam als „ART-Stichprobe“ ausgewertet ($n = 516$ Paare, $n = 623$ Geburten). Vergleichswerte lieferten einerseits Angaben aus der Literatur und andererseits die Paare, die im Rahmen der Therapieoptionen intrauterine Insemination und Verkehr zum Optimum ($n = 105$ Paare, $n = 115$ Geburten) im MVZ Kinderwunschzentrum Wiesbaden behandelt wurden und die zuvor beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten.

Alter der Frauen und Männer

Der Mittelwert des mütterlichen Alters in der ART-Stichprobe ($n = 516$) betrug 33,5 Jahre ($SD = 3,9$). Die jüngsten Frauen stammten aus der ICSI- und Kryo-Kohorte und waren bei Therapiebeginn 21 Jahre alt, während die älteste Frau im IVF-Kollektiv 44 Jahre alt war. Insgesamt waren 224 Frauen während der Therapie 35 Jahre alt oder älter, dies entspricht 43,4 % der Mütter in der ART-Kohorte.

Die dazugehörigen Partner waren im Mittel 37,1 Jahre alt ($SD = 5,4$). Der jüngste Vater war zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 24 Jahre alt, der älteste Vater hingegen 55 Jahre alt.

Betrachtet man die Altersverteilung der Paare in den durchgeführten Therapieoptionen ICSI, IVF und Kryokonservierung, waren die Frauen in der ICSI-Kohorte im Durchschnitt mit 33,7 ($SD = 4,2$) Jahren etwas älter als die Frauen der Kryo-Gruppe ($MW 33,2$, $SD = 3,7$) und der IVF-Stichprobe ($MW 32,9$, $SD = 3,7$). Nichtsdestotrotz war der Anteil der Frauen, die zu Therapiebeginn 35 Jahre alt oder älter waren, in der Gruppe der Kryokonservierung mit 43,8 % ($n = 125$) am höchsten. In der ICSI-Stichprobe lag dieser Anteil bei 40,9 % ($n = 114$) und in der IVF-Kohorte bei 34,6 % ($n = 36$).

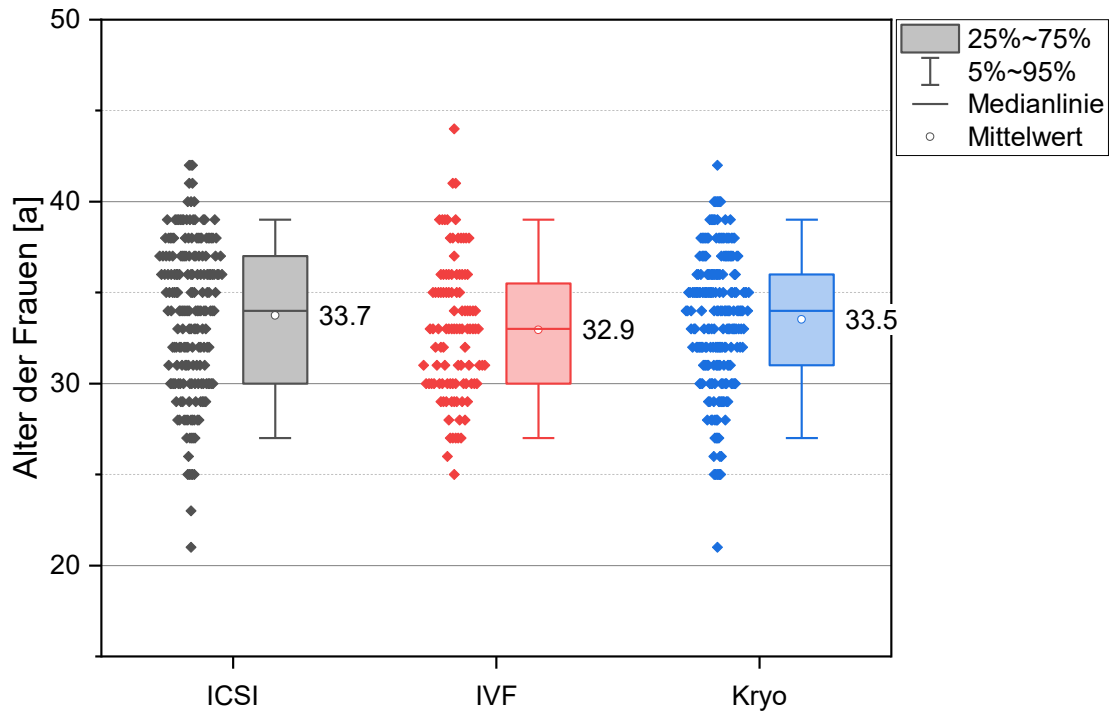


Abbildung 3 Altersverteilung der Frauen der ART-Kohorte

In Hinblick auf die Partner der werdenden Mütter zeigte sich, dass die Männer im Therapiepfad der Kryokonservierung mit durchschnittlich 38 ($SD = 5,6$) Jahren älter als die Väter der ICSI-Kohorte ($MW 37,5$; $SD = 5,2$) und der IVF-Gruppe ($MW 34,6$; $SD = 4,6$) waren.

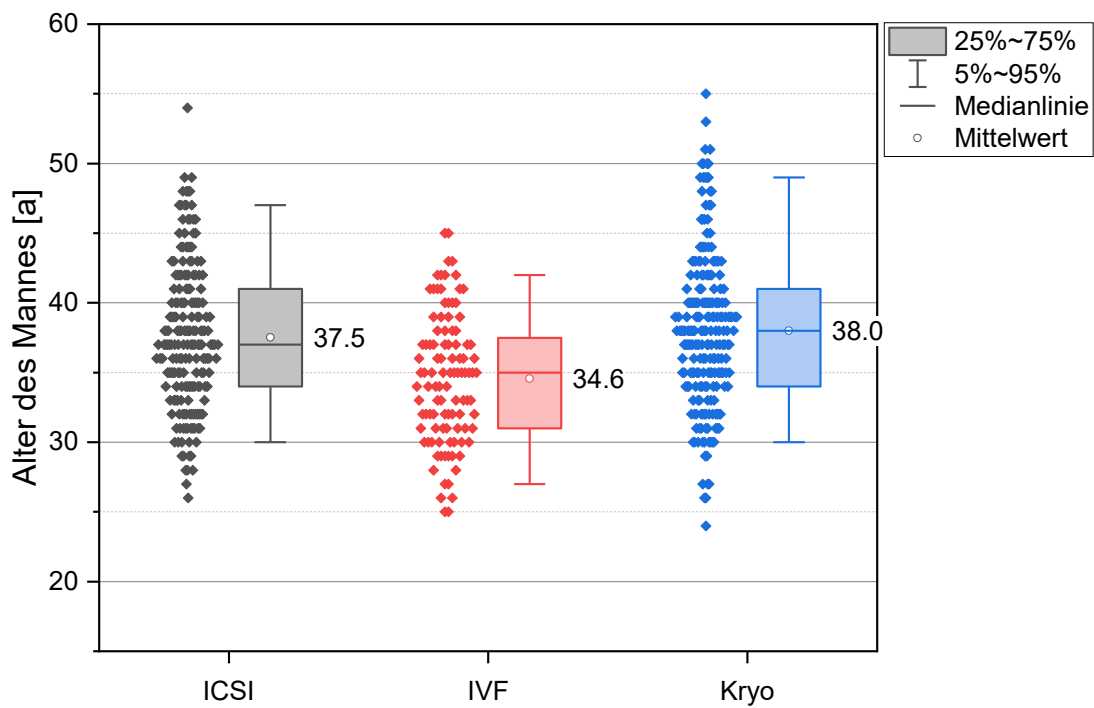


Abbildung 4 Altersverteilung der Männer der ART-Kohorte

Die Frauen der IUI- und VZO-Stichprobe waren bei Therapiebeginn durchschnittlich 32,7 ($SD = 4,3$) Jahre alt, während die werdenden Väter im Mittel 35,5 ($SD = 4,9$) alt waren. Die jüngste Patientin war 23 Jahre alt, die Älteste hingegen 42 Jahre alt. Der jüngste Mann in der IUI/VZO-Kohorte war zu Beginn der betrachteten Behandlung 24 Jahre alt, während der Älteste 49 Jahre alt war.

Body-Mass-Index der Frauen und Männer

Bei den Patientinnen betrug der BMI im arithmetischen Mittel 23,8 kg/m^2 ($SD = 4,8$), mit einem minimalem BMI von 15,4 kg/m^2 in der IVF-Stichprobe und einem Maximum von 46,8 kg/m^2 in der Gruppe der Kryokonservierung.

Für die weitere Analyse der Daten wurde der BMI in die drei Kategorien der WHO Untergewicht ($< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), Normalgewicht ($18,5 - 24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) und Übergewicht ($> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$) eingeteilt.

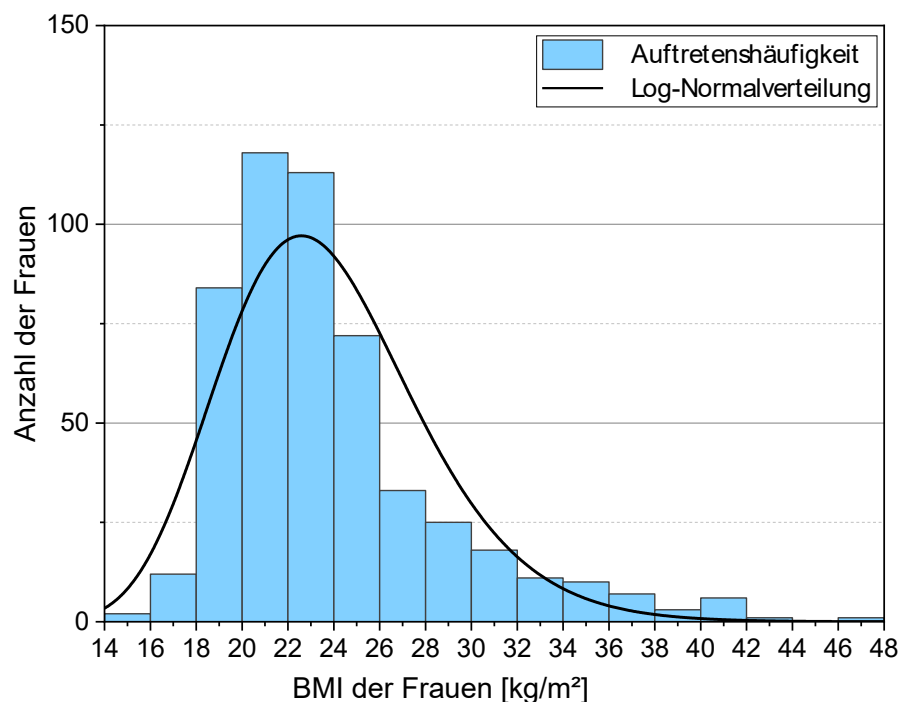


Abbildung 5 BMI der Frauen der ART-Kohorte

In der Gruppe der männlichen Partner wurde der BMI in 20 Fällen nicht angegeben bzw. konnte aufgrund fehlender Daten nicht aus Größe und Gewicht berechnet werden. Bei den verbleibenden 496 Männern lag der BMI durchschnittlich bei 25,6 kg/m^2 ($SD = 4,0$). Der niedrigste BMI betrug 18,4 kg/m^2 in der IVF-Gruppe, der höchste BMI bei 46,8 kg/m^2 in der Kryo-Kohorte.

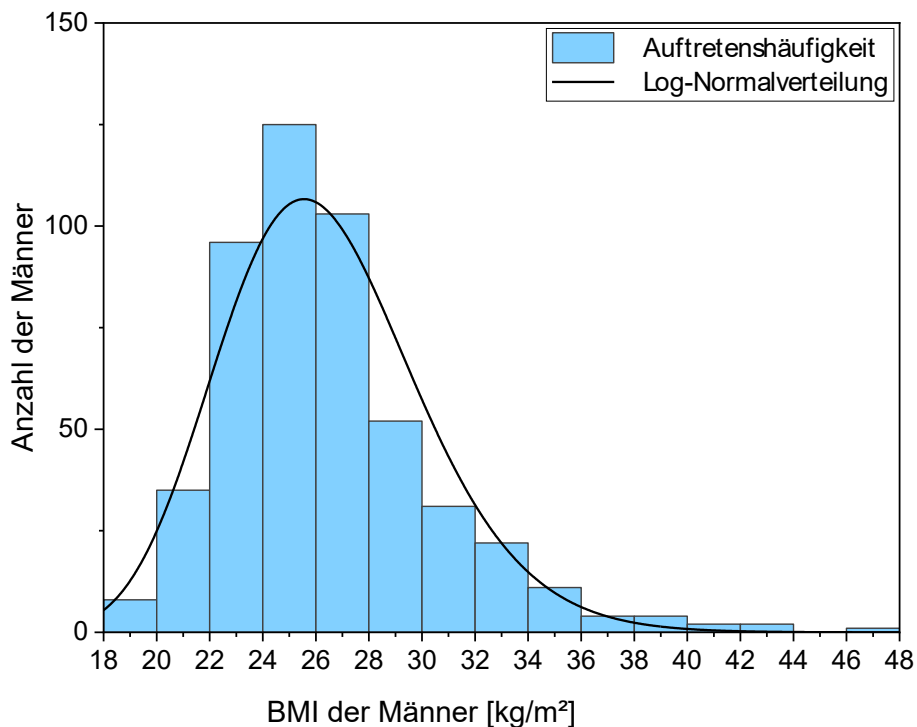


Abbildung 6 BMI der Männer der ART-Kohorte

Bei den werdenden Müttern der IUI/VZO-Vergleichsgruppe betrug der durchschnittliche Body-Mass-Index $23,9 \text{ kg/m}^2$ ($SD = 6,4$) mit einem niedrigsten BMI von $17,0 \text{ kg/m}^2$ und einem maximalen BMI von $55,4 \text{ kg/m}^2$. Der Mittelwert des Body-Mass-Index der dazugehörigen Partner betrug $26,0 \text{ kg/m}^2$ ($SD = 3,6$), wobei der niedrigste BMI mit $18,1 \text{ kg/m}^2$ und der höchste Wert mit $37,2 \text{ kg/m}^2$ berechnet wurde.

Dauer des Kinderwunsches

Die Dauer des Kinderwunsches wurde als Zeitraum zwischen der ersten Vorstellung im Kinderwunschzentrum Wiesbaden und dem Beginn der Therapie mit erfolgreichem Eintritt einer Schwangerschaft, die in dieser Arbeit untersucht wird, festgelegt. Dieser Zeitraum betrug durchschnittlich 10,1 Monate. Die Spannweite war mit 0 bis 93 Monaten sehr breit, wobei bei 91 Patientinnen in den erhobenen Daten weniger als ein Monat zwischen Anamnese und Therapiestart mit erfolgreichem Eintritt einer Schwangerschaft lag. Bei 74,4 % der Paare betrug die Dauer des Kinderwunsches bzw. der Zeitraum zwischen Vorstellung im Kinderwunschzentrum und Eintreten einer Schwangerschaft weniger als 12 Monate.

In der Gruppe der Paare, für die eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion indiziert war, zeigte sich die Dauer des Kinderwunsches mit 11,1 Monaten am längsten, gefolgt von der Gruppe der Kryokonservierung mit 10,4 Monaten. In der IVF-Stichprobe war die Dauer des Kinderwunsches somit am kürzesten und betrug im Durchschnitt 7,7 Monate.

Die genaue Dauer des subjektiven Kinderwunsches der einzelnen Paare beginnt selbstredend bereits vor der Vorstellung im Kinderwunschzentrum und kann somit nicht exakt eingegrenzt werden.

Darüber hinaus wurde die Anzahl der vorausgegangenen reproduktionsmedizinischen Behandlungen in die Aussage über die Dauer des Kinderwunsches einbezogen. Die Art der Maßnahme wurde in der Datenerhebung nicht tiefergehend bezeichnet. Diesbezüglich wurde bei 391 (75,8 %) Frauen aus der ART-Kohorte ($n = 516$) keine derartige Therapie zuvor durchgeführt, während 125 (24,2 %) Paare sich bereits mindestens einmal zuvor an ein Kinderwunschzentrum wandten. Die meisten Patientinnen ($n = 55$, 10,7 %) gaben eine vorausgegangene reproduktionsmedizinische Maßnahme an, während 36 (7,0 %) zwei Therapien in der Vergangenheit beschrieben. Bei 34 (6,5 %) weiteren Frauen wurden vor der ausgewerteten Schwangerschaft drei oder mehr Kinderwunschbehandlungen durchgeführt, das Maximum lag hierbei bei zwei Frauen (0,4 %) aus der ICSI- und Kryo-Gruppe mit insgesamt sieben durchgeführten jedoch nicht näher bezeichneten Maßnahmen.

	ICSI (n = 193)	IVF (n = 104)	Kryo (n = 219)	IUI/VZO (n = 105)
Keine vorausgegangene ART	148 (76,7 %)	83 (79,8 %)	160 (73,1 %)	102 (97,1 %)
Eine vorausgegangene ART	21 (10,9 %)	11 (10,6 %)	23 (10,5 %)	3 (2,9 %)
Zwei vorausgegangene ART	14 (7,3 %)	6 (5,8 %)	16 (7,3 %)	0
Drei oder mehr vorausgegangene ART	10 (5,1 %)	4 (3,8 %)	20 (9,1 %)	0

Tabelle 5 Anzahl der vorausgegangenen reproduktionsmedizinischen Behandlungen

Betrachtet man die Vergleichsgruppe des Kinderwunschzentrums, die nicht mittels invasiver reproduktionsmedizinischer Maßnahmen schwanger wurden, betrug der Zeitraum zwischen der ersten Vorstellung und dem Datum des Therapiebeginns mit erfolgreichem Eintritt einer Schwangerschaft im Schnitt 9,3 Monate. Ähnlich den Paaren der ART-Kohorte betrug die Dauer des Kinderwunsches in 72,4 % ($n = 76$) der Fälle weniger als 12 Monate, wobei auch hierbei betont werden muss, dass der tatsächliche Kinderwunsch bereits vor der Vorstellung im MVZ Kinderwunschzentrum bestanden hat. Ein erwartungsgemäß großer Unterschied zur ART-Stichprobe stellte die Anzahl der vorausgegangenen reproduktionsmedizinischen Behandlungen dar. In der IUI und VZO Kohorte gaben 102 (97,1 %) Patientinnen an, vorher noch keine Maßnahme in einem Kinderwunschzentrum

durchgeführt zu haben, während drei (2,9 %) Paare bereits eine nicht näher definierte reproduktionsmedizinische Therapie in Anspruch nahmen.

Vorerkrankungen der Frauen

In der ART-Stichprobe konnten bei 265 (51,4 %) Frauen keine relevanten Vorerkrankungen ermittelt werden. Bei 202 (39,1 %) Frauen bestand eine Vorerkrankung, bei 43 (8,3 %) Frauen zwei Vorerkrankungen und sechs (1,2 %) Frauen hatten drei relevante Erkrankungen in der Anamneseerhebung angegeben.

Mit 27,3 % und 141 Patientinnen wurde die Hypothyreose am häufigsten dokumentiert, gefolgt von einer Adipositas mit 11,6 % ($n = 60$) der Frauen. Bei 21 Patientinnen bestand eine neuropsychiatrische Erkrankung (4,1 %). Des Weiteren wiesen 16 Frauen (3,1 %) eine Gerinnungsstörung und weitere 15 (2,9 %) eine Erkrankung des Gastrointestinaltraktes auf. Ein arterieller Hypertonus bestand bei vier (0,8 %) und ein Diabetes mellitus bei zehn Frauen (1,9 %).

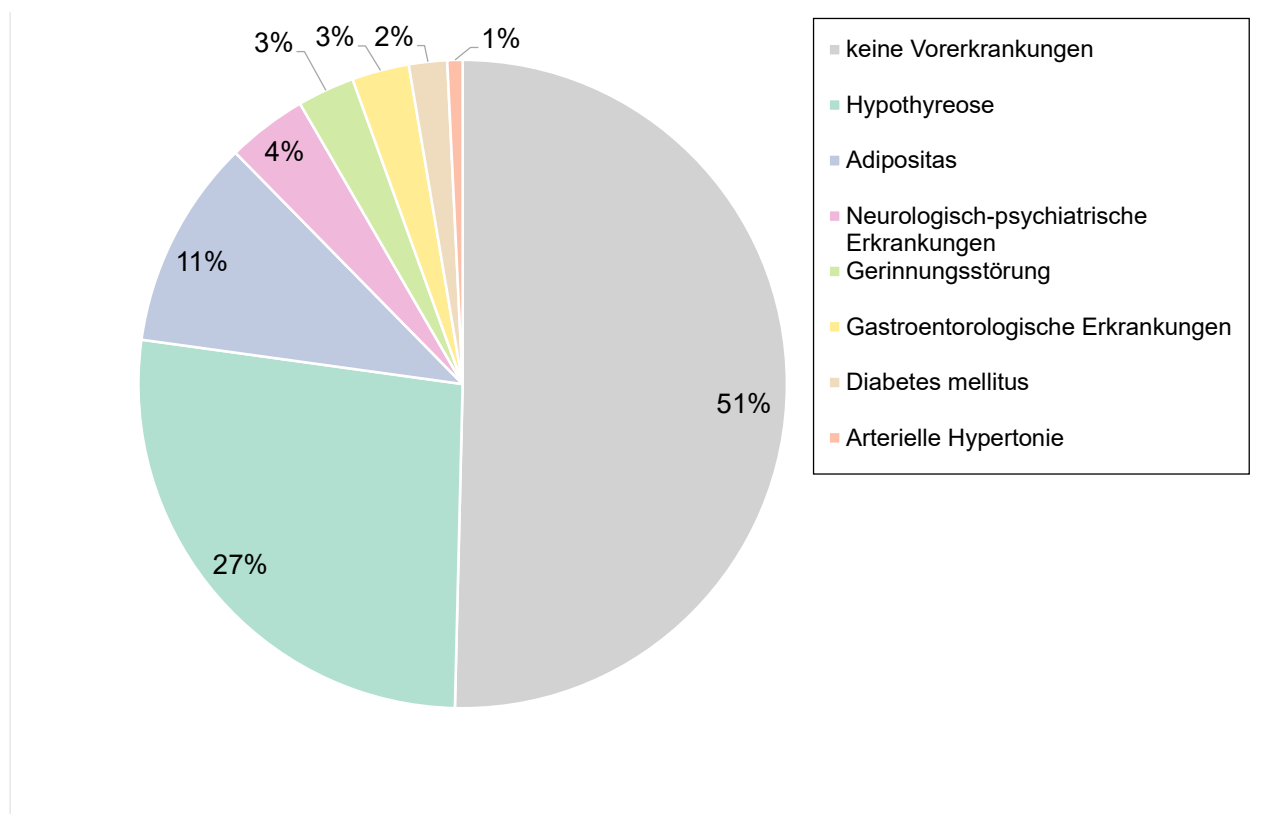


Abbildung 7 Vorerkrankungen der Frauen der ART-Kohorte

Von insgesamt 105 Frauen aus der IUI/VZO-Gruppe konnten bei 43 (41,0 %) anamnestisch keine Vorerkrankungen eruiert werden. Mehr als die Hälfte der Frauen (50,5 %, $n = 53$) gab eine relevante Vorerkrankung an, während bei neun (8,6 %) Patientinnen zwei Erkrankungen vorlagen. Mit 26 (24,8 %) Fällen war auch in dieser Stichprobe die Schilddrüsenunterfunktion am häufigsten vertreten, gefolgt von einer Adipositas in 14 (13,3 %)

Fällen. Ein arterieller Hypertonus wurde bei vier (3,8 %) Patientinnen beobachtet, während weder das Auftreten eines Diabetes mellitus noch Gerinnungsstörungen beschrieben wurden. Eine Frau (1,0 %) gab eine Erkrankung des Gastrointestinaltraktes an, des Weiteren wurden sieben (6,7 %) Fälle von neuropsychiatrischen Vorerkrankungen erhoben.

Sterilitätsfaktoren der Frau

Mehr als die Hälfte der Frauen der ART-Gruppe (53,9 %, $n = 278$) wies während der reproduktionsmedizinischen Therapie keinen Faktor auf, der einen eindeutigen Einfluss auf die Reproduktionsfähigkeit zu haben schien. Bei diesen Frauen wiesen wiederum die Partner in 84,5 % ($n = 235$) der Fälle einen fertilitätsmindernden Faktor mit entsprechend eingeschränktem Spermogramm auf. Dies zeigte sich erwartungsgemäß in der ICSI-Kohorte am eindrucklichsten, denn hier gab es lediglich drei Männer ohne Einschränkung des Spermogramms, sodass bei 128 Männern und somit 99,2 % eine Fertilitätsminderung nachgewiesen wurde.

Dementsprechend wurde bei 238 (46,1 %) Frauen mindestens ein spezifischer Sterilitätsfaktor identifiziert. Hierbei hatten 152 (29,5 %) der angehenden Mütter einen, 81 (15,7 %) zwei und fünf Frauen (1,0 %) drei Faktoren mit erwiesenem Einfluss auf die Fertilität. Bei 31,1 % ($n = 74$) der Paare konnte lediglich ein weiblicher Sterilitätsfaktor nachgewiesen werden, während der Mann keine Einschränkung der Fertilität aufwies. Insgesamt wurden bei 68,9 % ($n = 355$) Schwangerschaften der ART-Stichprobe eine kombinierte Fertilitätsminderung beider Partner beobachtet, sodass im Umkehrschluss in 31,1 % ($n = 161$) der Fälle keine eindeutige Ursache für die ungewollte Kinderlosigkeit identifiziert werden konnte.

In der Gruppe der Paare, für die die Therapieoptionen intrauterine Insemination und Verkehr zum Optimum infrage kamen, konnte bei 42 (40,0 %) Frauen kein sterilitätsbeeinflussender Faktor nachgewiesen werden, während bei den zugehörigen Partnern in 38,1 % ($n = 16$) der Fälle eine Fertilitätsminderung diagnostiziert wurde. Im Gegensatz hierzu wurde bei mehr als der Hälfte (53,3 %, $n = 56$) der Patientinnen ein Sterilitätsfaktor beschrieben, während bei fünf (4,8 %) Frauen zwei und bei zwei (1,9 %) Frauen drei Faktoren diagnostiziert werden konnten. In 59,5 % ($n = 57$) der Schwangerschaften konnte weder bei der Frau noch beim Partner eine Einschränkung der Fortpflanzung beobachtet werden.

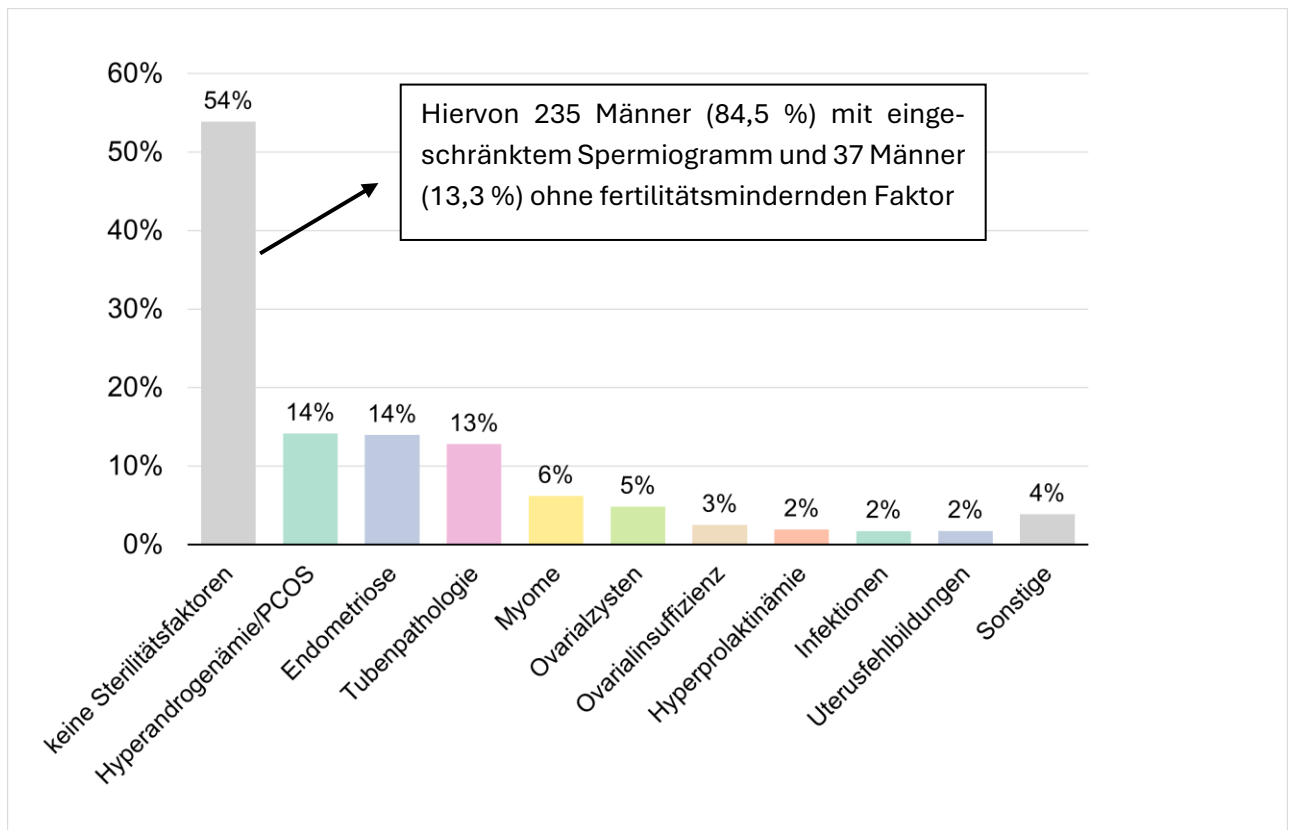


Abbildung 8 Sterilitätsfaktoren der Frauen der ART-Kohorte

Unterteilt in die einzelnen Therapiepfade der beiden Patientinnengruppen ergab sich nachfolgende Tabelle, welche repräsentiert, dass vor allem Tubenpathologien und Endometriose zur in-vitro-Fertilisation führten, während bei den ICSI-Patientinnen der männliche Faktor eine größere Rolle spielte. In der Gruppe der IUI/VZO-Schwangerschaften dominierte hingegen endokrinologische Störungen.

Sterilitätsfaktor	ART gesamt (n = 516)	ICSI (n = 193)	IVF (n = 104)	Kryo (n = 219)	IUI/VZO (n = 105)
Hyperandrogenämie/PCOS	73 (14,1 %)	15 (7,8 %)	18 (17,3 %)	40 (18,3 %)	38 (36,2 %)
Tubenpathologie	66 (12,8 %)	18 (9,3 %)	31 (30,8 %)	16 (7,3 %)	5 (4,8 %)
Endometriose	72 (14,0 %)	25 (13,0 %)	21 (20,2 %)	26 (11,9 %)	5 (4,8 %)
Ovarialzysten	25 (4,8 %)	9 (4,7 %)	7 (6,7 %)	9 (4,1 %)	1 (1,0 %)
Uterus myomatosus	32 (6,2 %)	13 (6,7 %)	6 (5,8 %)	13 (5,9 %)	5 (4,8 %)

Infektionen/ Entzündliche Veränderungen	9 (1,7 %)	3 (1,6 %)	3 (2,9 %)	3 (1,4 %)	0
Fehlbildungen Uterus/Adnexen	9 (1,7 %)	2 (1,0%)	4 (3,8 %)	3 (1,4 %)	0
Ovarialinsuffizienz	13 (2,5 %)	4 (2,1 %)	3 (2,9 %)	6 (2,7 %)	11 (10,5 %)
Hyperprolaktinämie	10 (1,9%)	4 (2,1 %)	3 (2,9 %)	3 (1,4 %)	1 (1,0 %)

Tabelle 6 Sterilitätsfaktoren der Frauen

Vorausgegangene Schwangerschaften und Geburten

In der ART-Stichprobe waren von 516 Frauen 412 (79,8 %) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns Erstgebärende, wobei 104 (25,2 %) dieser Frauen bereits mindestens einen positiven Schwangerschaftsnachweis in der Vergangenheit hatten, diese Schwangerschaft bzw. Schwangerschaften jedoch nicht bis zum Ende ausgetragen wurde(n). Bei 19 (3,7 %) Patientinnen bestanden in diesem Zusammenhang drei oder mehr Schwangerschaftsnachweise ohne vorherige Austragung eines Kindes. Dementsprechend gaben 308 (59,7 %) Frauen der ART-Gruppe an, dass vor der ausgewerteten reproduktionsmedizinischen Therapie noch nie eine Schwangerschaft nachgewiesen wurde, womit es sich um eine primäre Sterilität handelte. Wiederum 104 (20,1 %) Frauen hatten bei Therapiebeginn bereits mindestens ein Kind auf die Welt gebracht. Hierbei waren 91 (17,6 %) Patientinnen Mütter von einem Kind, elf (2,1 %) von zwei und zwei Frauen (0,4 %) von drei Kindern.

Betrachtet man den Ausgang der Schwangerschaften, welche nicht bis zum Entbindungstermin ausgetragen wurden, so gaben 108 (21 %) Frauen mindestens einen Abort in der Vergangenheit an, während 26 (5,1 %) Frauen zwei oder mehr Fehlgeburten erlebten. Diesbezüglich kam es bei 99 (19,2 %) Patientinnen zu einem Frühabort vor der 16. Schwangerschaftswoche, wobei 25 (4,9 %) dieser Frauen hiernach einen weiteren Früh-Abort erlebten. Bei zehn (1,9 %) Frauen kam es in einer vergangenen Schwangerschaft zu einem Spätabort zwischen der 17. und 28. Schwangerschaftswoche. In einem Prozent der Fälle ($n = 5$) kam es anamnestisch zu einer Totgeburt nach der 28. Schwangerschaftswoche.

Neben der vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft im Rahmen eines Früh- oder Spätabortes wurde auch das Vorliegen einer Extrauterin gravidität (EUG) in vorausgegangenen Schwangerschaften betrachtet. In diesem Zusammenhang gaben 24 (4,7 %) Patientinnen der ART-Stichprobe eine EUG in der Vergangenheit an, während sechs Frauen (1,2 %) von zwei und eine Frau (0,2 %) von drei Eileiterschwangerschaften berichteten.

	ART gesamt	ICSI	IVF	Kryo	IUI/VZO
	(n = 516)	(n = 193)	(n = 104)	(n = 219)	(n = 105)
Erst- gebärende	412 (79,8 %)	150 (77,7 %)	81 (77,9 %)	181 (82,6 %)	97 (92,4 %)
Keine SS vorher	308 (59,7 %)	109 (56,5 %)	56 (53,8 %)	143 (65,3 %)	66 (62,9 %)
Bereits Kinder	104 (20,1 %)	43 (22,3 %)	23 (22,1 %)	38 (17,4 %)	31 (29,5 %)
Mind. 1 Abort	108 (21 %)	43 (22,3 %)	27 (26,0 %)	38 (17,4 %)	28 (26,7 %)
EUG	24 (4,7 %)	6 (3,1 %)	17 (16,4 %)	8 (3,7 %)	4 (3,8 %)
Totgeburt	5 (1,0 %)	4 (2,1 %)	0	1 (0,5 %)	0

Tabelle 7 Ausgang vorausgegangener Schwangerschaften

In der IUI- und VZO-Kohorte waren mit 92,4 % ($n = 97$) der Mütter ebenfalls eine Mehrheit zum Zeitpunkt der Therapie Erstgebärende. Im Gegensatz hierzu hatten acht (7,6 %) Frauen bereits mindestens ein Kind vor der Behandlung im Kinderwunschzentrum geboren. Dennoch wurde bei 31 (29,5 %) Frauen mindestens ein positiver Schwangerschaftsnachweis vor der aktuellen Schwangerschaft beschrieben, welcher nicht in der Entbindung eines Kindes resultierte. Diesbezüglich wurden kumulativ 28 (26,7 %) Aborte und vier (3,8 %) EUG angegeben. Bei 18 (17,1 %) Frauen wurde in diesem Zusammenhang ein Schwangerschaftsabbruch angegeben, wohingegen fünf (4,8 %) Patientinnen von zwei Aborten berichteten. In Hinblick auf die vorausgegangenen Fehlgeburten fanden mit 27 fast alle (96,4 %) der angegebenen Aborte vor der 16. Schwangerschaftswoche statt, bei einer Patientin wurde hingegen keine Angabe zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsabbruchs gemacht.

Männliche Fertilität und fertilitätseinschränkende Faktoren

Die Bestimmung eines männlichen Sterilitätsfaktors gehört inzwischen zur Standarddiagnostik der Reproduktionsmedizin. Verschiedenen Autoren zufolge besteht in 20 bis 50 % der Fälle ungewollter Kinderlosigkeit eine rein männliche Subfertilität, während das DIR den Anteil für das Jahr 2023 auf 38 % bezifferte [6,247].

Bei den Vätern des ART-Patientenkollektivs wurde anhand der Parameter des Basisspermiogramms bei 111 (21,5 %) keine relevante Einschränkung der Fertilität beschrieben,

mehr als die Hälfte ($n = 69$, 62,2 %) dieser Männer stammte aus der IVF-Kohorte, in welcher oftmals ein weiblicher Sterilitätsfaktor zu identifizieren war. Bei 13 (2,5 %) Männern zeigte sich eine grenzwertige Einschränkung und bei mehr als drei Vierteln der werdenden Väter ($n = 392$, 76 %) wurde eine eingeschränkte Fertilität nachgewiesen. Betrachtet man spezifisch die Spermioagrammbefunde der ART-Stichprobe, bestehend aus allen Paaren, bei denen eine ICSI, IVF oder Kryokonservierung indiziert war, präsentiert sich das Oligoastheno-teratozoospermie-Syndrom (OAT-Syndrom) mit 80 (15,5 %) Fällen als häufigster einschränkender Faktor der werdenden Väter. Bei 44 (8,5 %) Männern lag eine isolierte Asthenozoospermie mit eingeschränkter Beweglichkeit der Spermien vor, während in 29 (5,6 %) Fällen eine Astheno-Teratozoospermie mit zusätzlich verminderter Anzahl normal geformter Spermien nachgewiesen wurde.

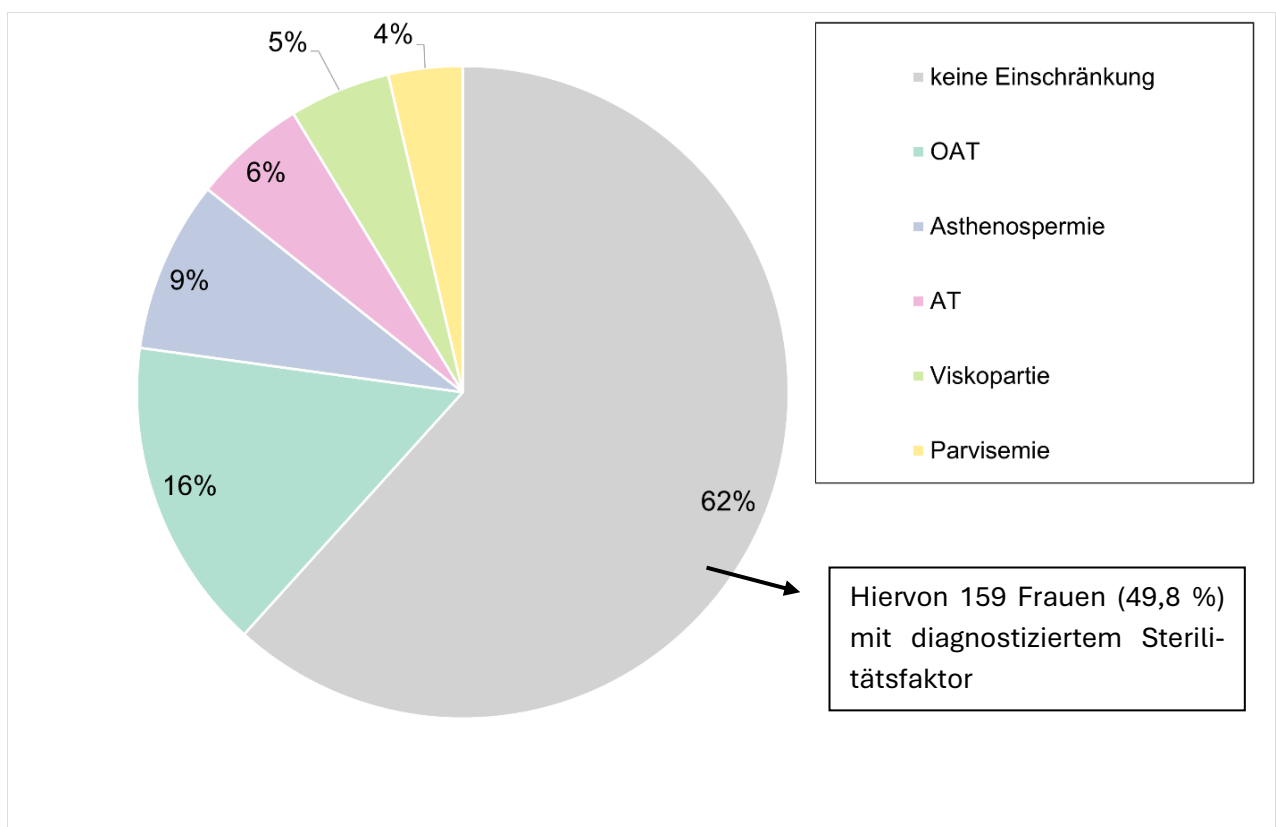


Abbildung 9 Spezifische Einschränkung des Spermioagramms der Männer der ART-Kohorte

Einschränkung Spermogramm	ART gesamt (n = 516)	ICSI (n = 193)	IVF (n = 104)	Kryo (n = 219)	IUI/VZO (n = 105)
Oligoasthenoteratozoospermie-Syndrom	80 (15,5 %)	31 (16,1 %)	4 (3,8 %)	45 (20,5 %)	3 (2,9 %)
Asthenoteratozoospermie	29 (5,6 %)	10 (5,2 %)	4 (3,8 %)	15 (6,8 %)	4 (3,8 %)
Asthenospermie	44 (8,5 %)	14 (7,3 %)	8 (7,7 %)	22 (10,0 %)	10 (9,5 %)
Teratozoospermie	14 (2,7 %)	4 (2,1 %)	4 (3,8 %)	6 (2,7 %)	4 (3,8 %)
Parvisemie	19 (3,7 %)	8 (4,1 %)	2 (1,9 %)	9 (4,1 %)	0
Viskopathie	26 (5,0 %)	8 (4,1 %)	4 (3,8 %)	14 (6,4 %)	5 (4,8 %)

Tabelle 8 Einschränkungen des Spermogramms der Männer

Bei 74 Männern aus der ICSI- und Kryo-Gruppe und fünf Männern aus der IVF-Stichprobe wurde darüber hinaus anamnestisch mindestens ein spezifischer fertilitätsmindernder Faktor bestimmt:

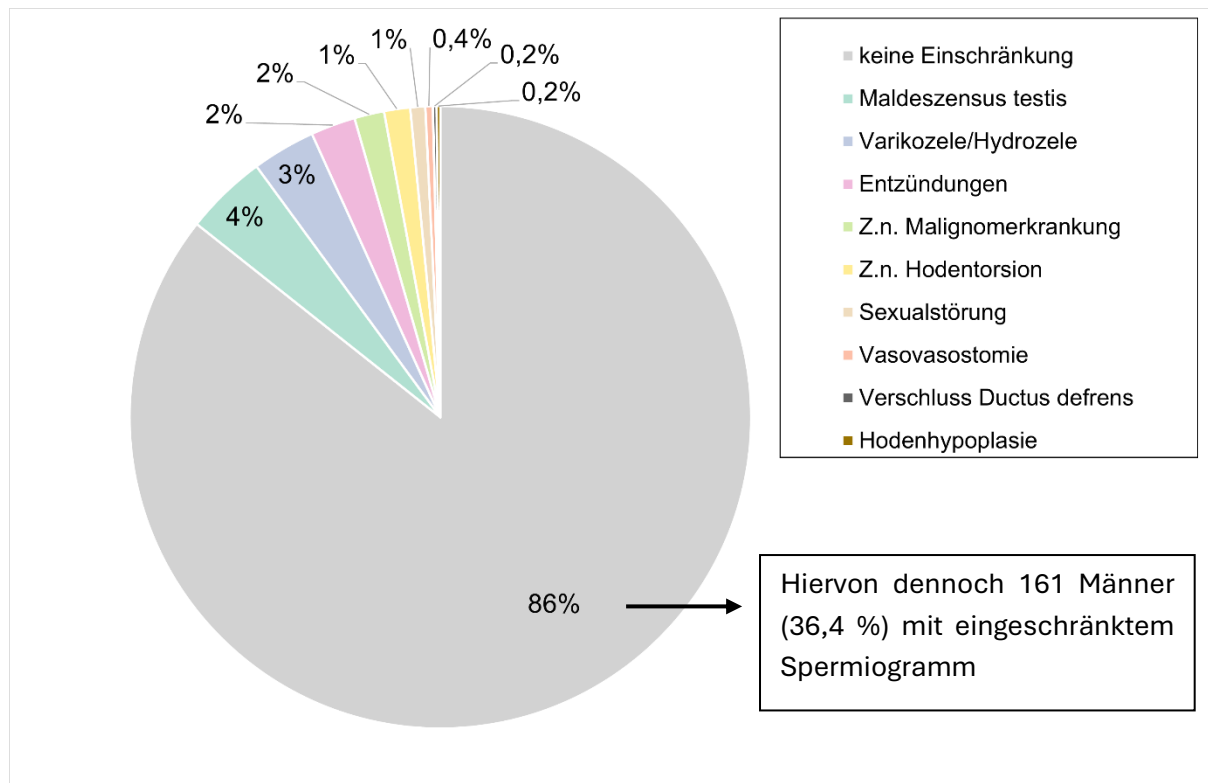


Abbildung 10 Fertilitätsmindernde Faktoren der Männer der ART-Kohorte

Dem gegenüber stehen die Partner der IUI- und VZO-Patientinnen. Hier präsentierte sich bei 35 (33,3 %) Männern ein eingeschränktes Spermogramm, wohingegen bei 68 (64,8 %) keine Einschränkung dokumentiert wurde und sich bei zwei (1,9 %) Männern ein grenzwertig eingeschränktes Spermogramm ergab. Bei 14 (13,3 %) werdenden Vätern wurde mindestens ein spezifischer fertilitätsmindernder Faktor benannt, welcher in folgender Tabelle dargestellt wird:

Fertilitätsmindernder Faktor	IUI und VZO (n = 105)
Maldezensus testis	2 (1,9 %)
Varikozele/Hydrozele	4 (3,8 %)
Entzündungen	5 (4,8 %)
Z. n. Hodentorsion	2 (1,9 %)
Sexualstörung	1 (1,0 %)

Tabelle 9 Fertilitätsmindernde Faktoren der Männer der IUI- und VZO-Kohorte

Betrachtet man zusammenfassend sowohl die Parameter der Spermogramme als auch die fertilitätsmindernden Faktoren, fallen die Einschränkungen in der ICSI- bzw. Kryo-ICSI-Stichprobe per definitionem deutlich größer aus bzw. wird hieraus der Grund für die Notwendigkeit einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme ersichtlich.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Auftreten von Komplikationen

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurde die Anzahl der aufgetretenen Komplikationen, welche in den beiden Gruppen des Kinderwunschzentrums während der Schwangerschaft aufgetreten sind, erfasst. Diesbezüglich sollte erwähnt werden, dass die Aussage über die Häufigkeit der erhobenen Schwangerschaftskomplikationen keine Schlussfolgerung über die Ausprägung und den Schweregrad der jeweiligen Komplikation erlaubt und diese von den werdenden Müttern subjektiv empfunden und freiwillig an das Kinderwunschzentrum in Wiesbaden rückgemeldet wurden. Die Rückmeldung von Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt fiel bei den Paaren aus der Vergleichsgruppe der intrauterinen Insemination und Verkehr zum Optimum geringer aus, sodass viele dieser Schwangerschaftsverläufe in der Auswertung die genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten und dementsprechend nicht berücksichtigt werden konnten.

Insgesamt gaben in der ART-Stichprobe von 516 werdenden Müttern 264 an, mindestens ein unerwünschtes Ereignis in Zusammenhang mit der Schwangerschaft erlebt zu haben, dies entspricht mit 51,2 % mehr als der Hälfte der gesamten ART-Stichprobe. Im Gegensatz hierzu wurden bei 252 (48,8 %) Frauen keine Schwangerschaftskomplikationen angegeben.

	ART gesamt (n = 516)	ICSI (n = 193)	IVF (n = 104)	Kryo (n = 219)	IUI/VZO (n = 105)
Auftreten von Komplikationen	264 (51,2 %)	101 (52,3 %)	58 (55,8 %)	107 (48,9 %)	27 (25,7 %)
Eine Komplikation	156 (30,2 %)	55 (28,5 %)	30 (28,8 %)	71 (32,4 %)	19 (18,1 %)
Zwei Komplikationen	70 (13,6 %)	26 (13,5 %)	19 (18,3 %)	25 (11,4 %)	6 (5,7 %)
Drei Komplikationen	37 (7,2 %)	17 (8,8 %)	9 (8,7 %)	11 (5,0 %)	1 (1,0 %)
Vier Komplikationen	3 (0,6 %)	3 (1,6 %)	0	0	1 (1,0 %)
Keine Komplikationen	252 (48,8 %)	92 (47,7 %)	46 (44,2 %)	112 (51,1 %)	78 (74,3 %)

Tabelle 10 Anzahl der Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

Auffällig ist der mit über 50 % insgesamt hohe Anteil der Paare, die Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt meldeten. Hinzu kommt, dass nach reproduktionsmedizinischer Therapie in 21,4 % der Fälle mehrere Ereignisse kombiniert auftraten. Diese Verknüpfung von verschiedenen Störungen kann im Rahmen der Literaturrecherche selbstverständlich nicht abgebildet werden, da Schwangerschaft und Geburt individuell verlaufen und Komplikationen unter Umständen auch subjektiv gewertet und wahrgenommen werden. Dennoch gilt es, in den folgenden Kapiteln zu klären und zu diskutieren, ob die Nutzung der ART an sich den hohen Anteil an Komplikationen erklärt oder ob zugrundeliegende anamnestische Faktoren der Patientinnen und deren Partnern die Negativereignisse beeinflussen.

3.2 Anamnestische Faktoren und Komplikationen

Wichtige anamnestische Daten der Paare wurden betrachtet und auf Abhängigkeit zu bestimmten Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen geprüft. Hierfür wurden die Merkmale zunächst in inhaltlich kongruierende Gruppen unterteilt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Die Frauen wurden im Rahmen dessen in die Altersklassen 1 bis 3 eingeteilt, wobei Altersklasse 1 die Frauen unter 30 Jahren, Altersklasse 2 die Frauen zwischen 30 und 35 Jahren und Altersklasse 3 die Frauen über 35 Jahren repräsentierte. Aufgrund unterschiedlicher Altersverteilungen und tendenziell älterer Partner erfolgte die Einteilung bei den zugehörigen Vätern entsprechend der Häufigkeiten in die Altersklasse 1 (unter 35 Jahre), Altersklasse 2 (35 - 40 Jahre) und Altersklasse 3 (über 40 Jahre).

Der Entbindungszeitpunkt und das Geburtsgewicht wurden für die gesamte Auswertung anhand der englischsprachigen WHO-Definition in folgende Kategorien eingeteilt [248,249]:

Entbindungszeitpunkt	Geburtsgewicht
- extremely preterm (< 28 SSW)	- extremely low birth weight (ELBW) < 1000 g
- very preterm (28 bis < 32 SSW)	- very low birth weight (VLBW) 1000 g – 1499 g
- moderate to late preterm (32 bis < 37 SSW)	- low birth weight (LBW) 1500 g – 2499 g
- term infant (37 bis < 42 SSW)	- average birth weight (ABW) 2500 g – 3999 g
- postterm infant (> 42 SSW)	- large for gestational age (LGA) > 4000 g

Betrachtete Komplikationen, die sich in ihrer Pathogenese ähneln, wurden zunächst für eine allgemeine Auswertung orientierend in drei verschiedene Qualitäten zusammengefasst. Hierzu wurde die Gruppe der anatomischen Komplikationen erstellt, welche aus Plazentationsstörungen, vorzeitigem Blasensprung (PROM) und Zervixinsuffizienz bestand. Insgesamt 13,0 % der Schwangerschaften der ART-Gruppe und 4,8 % der IUI- und VZO-Gruppe waren von diesen Komplikationen betroffen. Als maternale Komplikationen wurden negative Ereignisse wie Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bzw. HELLP-Syndrom und Hyperemesis gravidarum zusammengefasst. Diese traten kumulativ bei 18,8 % der Frauen des ART-Kollektivs und 7,6 % der Frauen der Vergleichskohorte auf. Weitere Schwangerschaftskomplikationen, die das Kind in utero und somit pränatal betrafen, wurden für die erste Analyse der Daten als kindliche Komplikationen dargelegt. Diese beinhalteten regelwidrige Geburtslagen (z. B. Beckenendlage), intrauterine Wachstumsrestriktion und Mehrlingsschwangerschaften. In der ART-Gruppe traf diese Komplikation auf 21,1 % der Paare zu, während die IUI- und VZO-Kontrollgruppe in 6,7 % unerwünschte Ereignisse in Hinblick auf den oder die Feten rückmeldeten.

Die orientierende Einteilung der Schwangerschaftskomplikationen erfolgte zunächst, um erste Zusammenhänge zwischen anamnestischen Faktoren und dem betrachteten Schwangerschaftsverlauf darzustellen. Anschließend wurden die spezifischen Komplikationen isoliert mit den zuvor extrahierten Werten aus der Literatur verglichen und auf spezifische Einflussfaktoren geprüft.

Alter der Eltern

Das maternale Alter wird weitläufig als einer der Hauptrisikofaktoren für negative Vorkommnisse während der Schwangerschaft, jedoch auch für ein schlechteres neonatales Outcome, beschrieben. Die Komplikationen, die hiermit in Zusammenhang stehen können, sind vielfältig und reichen von intrauteriner Wachstumsrestriktion mit Frühgeburtlichkeit, Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, bis hin zur Entwicklung eines Gestationsdiabetes [14,62,250]. Betrachtet man in der untersuchten Kohorte zunächst orientierend das allgemeine Auftreten von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen in Abhängigkeit vom Alter der werdenden Mutter, so konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Die jüngste Gruppe der Frauen (*Altersklasse 1, n = 81*) meldete mit 55,5 % (*n = 45*) ähnlich häufig Komplikationen an das MVZ Kinderwunschzentrum zurück wie die Patientinnen der Altersklasse 2 (*n = 211*), in welcher 57,3 % (*n = 121*) der Frauen Komplikationen meldeten. Die Auswertung der Altersklasse 3 (*n = 224*) ergab hingegen, dass mit 49,5 % (*n = 111*) im Vergleich weniger Komplikationen bei werdenden Müttern beobachtet wurden.

Des Weiteren wurde die Qualität der Komplikationen in Abhängigkeit zum maternalen Alter untersucht, was in den folgenden Tabellen entsprechend der Therapiepfade dargestellt wird. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, werden zunächst prozentuale Häufigkeiten angegeben. Eine detaillierte Darstellung und Einordnung einzelner

Komplikationen in Abhängigkeit zum maternalen Alter findet sich in den entsprechenden Kapiteln.

Art der Komplikation	Alter der Frauen [Jahre]			Gesamt ART
	< 30	30 - 35	> 35	
Anatomisch (Plazentationsstörungen, PROM, Zervixinsuffizienz)	17,3 %	13,3 %	11,0 %	13,0 %
Maternal (GDM, Hypertonie/HELLP, Hyperemesis gravidarum)	21,0 %	20,4 %	16,5 %	18,8 %
Kindlich pränatal (BEL, IUGR, Mehrlinge)	32,1 %	23,2 %	15,2 %	21,1 %

Tabelle 11 Allgemeine Komplikationen der ART-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen Alters

Art der Komplikation	Alter der Frauen [Jahre]			Gesamt IUI/VZO
	< 30	30 - 35	> 35	
Anatomisch (Plazentationsstörungen, PROM, Zervixinsuffizienz)	10,3 %	3,0 %	2,3 %	4,8 %
Maternal (GDM, Hypertonie/HELLP, Hyperemesis gravidarum)	10,3 %	2,9 %	4,7 %	7,6 %
Kindlich pränatal (BEL, IUGR, Mehrlinge)	3,4 %	6,1 %	9,3 %	6,7 %

Tabelle 12 Allgemeine Komplikationen der IUI- und VZO-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen Alters

Als auffällig erwies sich in beiden Stichproben, dass sowohl anatomische als auch maternale Komplikationen am häufigsten in der jüngsten Altersgruppe beobachtet wurden. Vor allem pränatale Komplikationen, die das Kind in utero betrafen, traten in der ART-Kohorte bei den jüngsten Patientinnen signifikant häufiger auf. Generell wurde diese Form der Ereignisse in der ART-Gruppe vermehrt dokumentiert, was höchstwahrscheinlich auf die höhere Mehrlingsrate nach reproduktionsmedizinischer Maßnahme zurückzuführen ist. Trotzdem scheinen auf den ersten Blick insgesamt mehr Schwangerschaftskomplikationen bei den Paaren nach ART aufgetreten zu sein als bei den Patientinnen nach VZO und IUI. Zur Diskussion steht, ob sich das Meldeverhalten der jüngeren Paaren von den

anderen Altersklassen unterscheidet oder ob andererseits jüngere Frauen aufgrund der bestehenden Subfertilität per se ein erhöhtes Risiko für Negativereignisse während der Schwangerschaft aufweisen und sich aufgrund dessen in erster Linie an ein Kinderwunschzentrum wendeten. Dies soll neben der Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext Bestandteil der weiteren Kapitel dieser Dissertation sein.

Auch ein höheres paternales Alter rückt zunehmend in den Fokus der Forschung und scheint den Graviditätsverlauf und auch das neonatale Outcome negativ prägen zu können. Vor allem kindliche Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht oder Anpassungsstörungen scheinen durch das Alter des Vaters beeinflusst zu werden, jedoch wird auch ein Zusammenhang bezüglich des Auftretens eines Gestationsdiabetes oder einer Präeklampsie bzw. Eklampsie vermutet [39,251]. Die These, dass ein fortgeschrittenes Alter des Mannes mit einer erhöhten Anzahl an Schwangerschaftskomplikationen einhergeht, kann auch in der untersuchten ART-Stichprobe vermutet werden.

Betrachtet man zunächst isoliert die Anzahl der Komplikationen in Zusammenhang mit dem Alter des werdenden Vaters, zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei den zugehörigen Partnerinnen. Dabei traten relativ gesehen mit 61,1 % am häufigsten Negativereignisse bei den Schwangerschaften auf, die die jüngsten Väter involvierten. Im Vergleich hierzu wurden in der Altersgruppe 3 ($n = 195$) bei weniger als der Hälfte ($n = 97$, 49,7 %) der Schwangerschaften Problematiken dokumentiert.

Obwohl die weitere Analyse statistisch keine Signifikanz erlaubte, wurden die meisten anatomischen und maternalen Komplikationen in der Altersklasse 3 mit Männern über 40 Jahren beobachtet. Übereinstimmend mit der Auswertung des maternalen Alters zeigte sich eine signifikante Korrelation im Hinblick auf pränatale Komplikationen, die das Kind oder die Kinder intrauterin betrafen. Hier war wiederum die Altersklasse 1 der werdenden Väter am häufigsten betroffen. Dieses Ergebnis wird sehr wahrscheinlich dadurch erklärt, dass jüngere Frauen in der Regel auch jüngere Partner hatten.

Art der Komplikation	Alter des Mannes [Jahre]			Gesamt ART
	< 35	35 - 40	> 40	
Anatomisch (Plazentationsstörungen, PROM, Zervixinsuffizienz)	12,1 %	9,6 %	15,9 %	13,0 %
Maternal (GDM, Hypertonie/HELLP, Hyperemesis gravidarum)	19,4 %	21,4 %	22,3 %	18,8 %
Kindlich pränatal (BEL, IUGR, Mehrlinge)	38,7 %	25,2 %	15,9 %	21,1 %

Tabelle 13 Allgemeine Komplikationen der ART-Kohorte in Abhängigkeit des paternalen Alters

Betrachtet man den Schwangerschaftsverlauf der Kontrollgruppe der IUI- und VZO-Paare, ergab sich in Hinblick auf das paternale Alter, dass anatomische Komplikationen am häufigsten in der Altersklasse 2 auftraten, während maternale Ereignisse bei den jüngsten Vätern vermehrt dokumentiert wurden. Störungen, die das ungeborene Kind pränatal betrafen, meldeten wiederum zu einem großen Anteil die ältesten Partner an das Kinderwunschzentrum. Die Auswertung ergab, dass in der Vergleichskohorte die genannten Variablen statistisch unabhängig voneinander sind, die ältesten Männer jedoch am häufigsten Väter von Zwillingen wurden, was die Zunahme der kindlichen Komplikationen erklärt.

Art der Komplikation	Alter der Männer [Jahre]			Gesamt IUI/VZO
	< 35	35 - 40	> 40	
Anatomisch (Plazentationsstörungen, PROM, Zervixinsuffizienz)	2,4 %	6,7 %	5,3 %	4,8 %
Maternal (GDM, Hypertonie/HELLP, Hyperemesis gravidarum)	9,8 %	8,9 %	0	7,6 %
Kindlich pränatal (BEL, IUGR, Mehrlinge)	0	6,7 %	21,1 %	6,7 %

Tabelle 14 Allgemeine Komplikationen der IUI- und VZO-Kohorte in Abhängigkeit des paternalen Alters

Es wurde darüber hinaus das neonatale Outcome in Abhängigkeit vom väterlichen Alter analysiert, welches einigen Autoren zufolge eine wesentliche Auswirkung zu haben scheint. Das maternale Alter in Hinblick auf den gesundheitlichen Zustand der Neugeborenen wird in den folgenden Kapiteln intensiver erläutert.

Vor allem ein niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit und Anpassungsstörungen werden in der Literatur bei fortgeschrittenem paternalem Alter vermehrt beobachtet [40,41]. Hinsichtlich des Geburtsgewichts und intrauteriner Wachstumsrestriktion bestand keine signifikante Korrelation. In den drei zuvor eingeteilten Altersklassen kamen insgesamt 434 Neugeborene (69,8 %) normalgewichtig auf die Welt. Dieser Erwartungswert wurde auch in den einzelnen Altersgruppen mit Werten zwischen 70 % in Altersklasse 1 und 72,9 % in Altersklasse 3 bestätigt. Lediglich in der zweiten Altersgruppe kamen mit 66,9 % etwas weniger Neugeborene normalgewichtig zur Welt. In der Gruppe der IUI- und VZO-Schwangerschaften wurde das Auftreten einer intrauterinen Wachstumsretardierung nicht gemeldet. Betrachtet man in dieser Stichprobe das Geburtsgewicht und den Entbindungszeitpunkt, wurden in allen Altersklassen über 70 % der Neugeborenen normalgewichtig entbunden. In Altersklasse 3 wurden zwei Kinder (8 %) mit sehr niedrigem Geburtsgewicht gemeldet, dieses Ergebnis erlaubte jedoch keine statistische Signifikanz. Berücksichtigt werden muss außerdem, dass bei 23 Neugeborenen der Vergleichsgruppe keine Rückmeldung des Geburtsgewichts an das Kinderwunschzentrum erfolgte und diese somit nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten.

Die Frühgeburtlichkeit betreffend ergab sich ausschließlich in der IVF-Stichprobe ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$). In dieser Gruppe kamen von 124 Neugeborenen 13 als Frühgeborene zur Welt; dies entsprach 10,5 %. Hiervon hatten 10 (8,1 %) Frühgeborene Väter zwischen 35 und 40 Jahren, sodass hier nicht die ältesten Partner betroffen waren. Prozentual wurden mit 43 von 233 (18,5 %) die meisten Frühgeburten in der ICSI-Gruppe beobachtet, während im Therapiepfad der Auftauzyklen 44 von 265 (16,6 %) der Neugeborenen vor der vollendeten 37. SSW und somit per definitionem als Frühgeborene zur Welt kamen. Eine Häufung in einer Altersklasse der Väter konnte hierbei nicht beobachtet werden.

Die folgende tabellarische Darstellung zeigt den Entbindungszeitpunkt in Abhängigkeit des paternalen Alters der gesamten ART-Kohorte. Hierbei wird deutlich, dass es vor allem bei sehr früh entbundenen Neugeborenen entsprechend der WHO-Definition zu einer Häufung in Altersklasse 2 der Männer kam.

Entbindungszeitpunkt	Alter der Männer [Jahre]			gesamt
	< 35	35 - 40	> 40	
extremely preterm	1 (12,5 %)	6 (75,0 %)	1 (12,5 %)	8
very preterm	3 (18,8 %)	11 (68,8 %)	2 (12,5 %)	16
moderate to late preterm	33 (28,9 %)	43 (37,7 %)	38 (33,3 %)	114
term infant	156 (37,1 %)	140 (33,3 %)	124 (29,5 %)	420
postterm infant	17 (26,6 %)	27 (42,2 %)	20 (31,3 %)	64
gesamt	210 (33,8 %)	227 (36,5 %)	185 (29,7 %)	622 (1x keine Angabe)

Tabelle 15 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte in Abhängigkeit zum paternalen Alter

Übereinstimmend benötigten die Neugeborenen der Väter zwischen 35 und 40 Jahren prozentual postpartal häufiger eine intensivierete stationäre Therapie. Diesbezüglich wurde bei 62 von 227 Neugeborenen (27,3 %) über einen prolongierten Krankenhausaufenthalt berichtet. Im Vergleich hierzu wurde dies in Altersklasse 3 bei 39 von 185 der Neugeborenen (21,1 %) notwendig.

Der Entbindungszeitpunkt der Kinder aus der Vergleichsgruppe zeigte hingegen eine deutliche Tendenz dahingehend, dass die Neugeborenen älterer Väter früher zur Welt kamen. Während in Altersklasse 1 noch 88,1 % der Kinder nach Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, war dies in Altersklasse 2 bei 83,1 % der Geburten der Fall. Im Gegensatz hierzu kamen jedoch in Altersklasse 3 nur noch 56,0 % der Neugeborenen termingerecht oder mit Terminüberschreitung zur Welt.

Entbindungszeitpunkt	Alter der Männer [Jahre]			gesamt
	< 35	35 - 40	> 40	
extremely preterm	0	0	2 (8,0 %)	2
very preterm	0	0	3 (12,0 %)	3
moderate to late preterm	4 (9,5 %)	8 (17,0 %)	6 (24,0 %)	18
term infant	34 (81,0 %)	32 (68,1 %)	13 (52,0 %)	79
postterm infant	3 (7,1 %)	7 (15,0 %)	1 (4,0 %)	11
Keine Angabe	1 (2,4 %)	0	0	1
gesamt	42 (36,8 %)	47 (41,2 %)	25 (21,9 %)	114

Tabelle 16 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der IUI- und VZO-Kohorte in Abhängigkeit zum paternalen Alter

Auch wenn die Ergebnisse keine statistische Beziehung erkennen lassen, zeigt sich dennoch eine Tendenz, dass Kinder älterer Väter tendenziell häufiger als Frühgeborene entbunden wurden. Es spiegelten sich somit auch die Angaben der Literatur zu spontan konzipierten Schwangerschaften wider, dass ein steigendes paternales Alter mit Frühgeburtlichkeit verknüpft sein kann. Ein wiederum signifikantes Ergebnis konnte zwischen paternalem Alter und Zustand der Neugeborenen der Vergleichsgruppe aufgezeigt werden und bestätigt die o. g. Tendenz. Während in Altersklasse 1 mit 97,5 % ein Großteil der Kinder ohne Notwendigkeit einer weiteren stationären Therapie entlassen werden konnte, zeigte sich bereits in Altersklasse 2, dass mit 10,9 % deutlich mehr Säuglinge eine intensivierete Behandlung nach der Geburt benötigten. Bei den Vätern der Altersklasse 3 stieg der Anteil der Neugeborenen, die eine prolongierte medizinische Überwachung oder Behandlung bedurften, auf 34,8 %.

Zusammenfassend konnte der in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem paternalem Alter und sowohl Schwangerschafts- als auch neonatalen Komplikationen anhand der untersuchten ART-Stichprobe nicht bestätigt werden und man kann nicht von einer Risikoerhöhung durch die alleinige Nutzung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung ausgehen. Im Gegensatz zur oft geäußerten Meinung kamen bestimmte negative Ereignisse in den jüngeren Altersgruppen vermehrt vor. Die Einflüsse des maternalen Alters werden in den einzelnen Kapiteln bezüglich spezifischer Komplikationen detailliert erläutert und in Kontext mit der Literatur gebracht. Festzuhalten ist an dieser Stelle bereits die große Diskrepanz zwischen der untersuchten Kohorte und dem aktuellen Stand der Wissenschaft und der dort vertretenen Ansicht eines deutlich erhöhten Risikos in Abhängigkeit des voranschreitenden weiblichen Alters. Einerseits muss die Möglichkeit diskutiert werden, dass jüngere Paare auftretende Komplikationen umfangreicher an das Kinderwunschzentrum zurückmeldeten und es somit zu einem Informationsbias gekommen ist. Andererseits gehen dem Beginn einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme eine ausführliche Anamnese und Diagnostik voraus, sodass vor allem bei älteren Patientinnen gegebenenfalls bestehende Risikofaktoren frühzeitig diagnostiziert und überwacht werden können. Auch nach Ende der Betreuung im reproduktionsmedizinischen Zentrum werden Frauen über 35 Jahre aufgrund der Definition einer Risikoschwangerschaft engmaschig durch den niedergelassenen Gynäkologen oder die niedergelassene Gynäkologin untersucht. Eine weitere Erklärung für das unerwartete Ergebnis dieser Auswertung betrifft die Qualität der Komplikationen, also die zusammengefassten Faktoren, die das ungeborene Kind betreffen. Das Auftreten von Mehrlingsgeburten in der Reproduktionsmedizin ist eine beeinflussbare Komplikation durch die zuvor gewählte Anzahl von transferierten Embryos. Jüngere Paare in der ART-Kohorte entschieden sich häufiger für den Transfer von zwei Embryos, wohingegen der Transfer von drei Embryos am häufigsten in der Altersklasse 3 durchgeführt wurde. Dennoch war der Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in der Altersklasse 1 mit 30,0 % signifikant am höchsten, während der Anteil in Altersklasse 2 bei 21,8 % und in Altersklasse 3 bei 13,4 % lag (vgl. Vanishing Twin). Dementsprechend kann die deutlich erhöhte Mehrlingsrate bei

jüngeren Patientinnen alle weiteren hier genannten Komplikationen bedingen, was im Kapitel Mehrlingsschwangerschaften tiefergehend diskutiert wird.

Das Alter der Paare und insbesondere der Frauen stellt dennoch wahrscheinlich eine der Hauptursachen für die bestehende Subfertilität dar, da mit zunehmendem Alter sowohl die Eizellqualität als auch die Qualität der Spermien sukzessive abnimmt. Die Raten für eine spontane Konzeption sinken hierdurch deutlich, die Dauer bis zum Eintritt einer Schwangerschaft nimmt zu und bedingt die Notwendigkeit einer ART [252].

Gewicht der Frau

Übergewicht bei Frauen steht nicht nur in Zusammenhang mit eingeschränkter Fertilität, sondern scheint auch das Risiko für negative Ereignisse während der Schwangerschaft und das Outcome der Neugeborenen zu beeinflussen. Somit kommt es Langley-Evans et al. zufolge zu einer Erhöhung der Rate an Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie, jedoch auch zu Frühgeburtlichkeit und Notfall-Kaiserschnitten [253].

In Hinblick auf die verallgemeinert betrachteten anatomischen Komplikationen konnte keine wechselseitige Abhängigkeit festgestellt werden, auch wenn eine Tendenz erkennbar war, die gegebenenfalls weiterer Auswertung in einer größeren Kohorte bedarf. Bei werdenden Müttern der BMI-Klasse 1 ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$) kam es in 8,3 % zu anatomischen Störungen während der Schwangerschaft, wohingegen Frauen der BMI-Klasse 2 ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$) in 12,3 % derartige Komplikationen rückmeldeten und der Wert in der BMI-Klasse 3 ($> 25 \text{ kg/m}^2$) bereits bei 15,6 % lag. Ein ähnliches Ergebnis präsentierte sich in Bezug auf maternale Komplikationen, beispielsweise Gestationsdiabetes oder Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie. Während die Frauen mit dem niedrigsten BMI in 16,7 % der Schwangerschaften diese Art der Ereignisse meldeten, wurden bei normalgewichtigen Frauen 17,7 % dokumentiert. Bei werdenden Müttern, die nach WHO-Definition als übergewichtig gelten, kam es in 22,0 % der Schwangerschaften zu maternalen Komplikationen. Betrachtet man kindliche Komplikationen wie Beckenendlage, intrauterine Wachstumsretardierung oder Mehrlingsschwangerschaften, gaben die schwangeren Frauen der BMI-Klasse 1 in 4,2 % der Fälle solche Vorkommnisse an, Frauen der BMI-Klasse 2 in 21,4 % und Frauen der BMI-Klasse 3 bereits in 23,4 % der Schwangerschaften. Auch diese Analyse ergab keine signifikante Korrelation, lässt jedoch einen Einfluss des Gewichts auf bestimmte Komplikationen vermuten.

Die Auswertung der Vergleichsgruppe der IUI- und VZO-Paare konnte ebenfalls keine statistische Abhängigkeit repräsentieren. Anatomische Komplikationen traten bei fünf Frauen (5,3 %) auf. Hiervon war eine Frau nach WHO-Definition untergewichtig mit einem BMI unter $18,5 \text{ kg/m}^2$, dies entsprach 8,3 % der Frauen dieser Gewichtsklasse. Auch unter den normalgewichtigen Patientinnen trat lediglich in einem Fall (1,6 %) anatomische Störungen während der Gravidität auf, während der Anteil in der BMI-Klasse der

übergewichtigen Frauen mit 10 % ($n = 3$) am höchsten war. Das Auftreten maternaler Komplikationen wurde bei acht Frauen der Vergleichsgruppe beobachtet. Untergewichtige Frauen waren diesbezüglich nicht betroffen, während vier Frauen (6,3 %) der Gewichtsklasse 2 und vier Frauen (13,3 %) der Gewichtsklasse 3 diese Art der Schwangerschaftsstörungen erlebten. Kindliche pränatale Komplikationen wurden insgesamt bei sieben Schwangerschaften der Vergleichsstichprobe dokumentiert. In diesem Zusammenhang berichteten zwei Frauen der BMI-Klasse 1 über diese Art der negativen Ereignisse, dies entsprach 16,7 % der untergewichtigen Frauen. Deutlich geringer fiel der Wert in der Gruppe der normalgewichtigen werdenden Müttern aus, aus welcher vier Rückmeldungen (6,3 %) an das Kinderwunschzentrum erfolgten. In der BMI-Klasse 3 wurden von einer Patientin kindliche Komplikationen dokumentiert, dies entsprach 3,3 % dieser Gruppe und erlaubte keinen Rückschluss auf statistische Signifikanz.

Das Gewicht der werdenden Väter ergab weder in der ART- noch in der Vergleichsgruppe eine erkennbare Beziehung zu Komplikationen während der Gravidität oder Geburt.

Das Gewicht der Eltern und insbesondere der Frau rückt im Rahmen der Reproduktionsmedizin zunehmend in den Fokus und scheint sowohl mit Einschränkungen der Fertilität als auch mit einem negativen Schwangerschaftsverlauf vergesellschaftet zu sein. Das erhöhte Gewicht an sich konnte tendenziell sowohl in der ART- als auch in der Vergleichskohorte mit einem Effekt auf negative Ereignisse während der Schwangerschaft und der Geburt in Verbindung gebracht werden und repräsentiert somit auch die Ergebnisse der Literatur bei spontan konzipierten Schwangerschaften.

3.2.1 Hypothyreose

Einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 zufolge besteht ein direkter Zusammenhang zwischen einer zuvor diagnostizierten Hypothyreose und dem Risiko für Fehlgeburten und Frühgeburtslichkeit mit geringerem Geburtsgewicht [30]. Der Aspekt der Frühgeburtslichkeit konnte auch in der untersuchten ART-Kohorte signifikant bestätigt werden. In den drei analysierten Behandlungspfaden kamen mit 56,3 % mehr Kinder, deren Mütter an einer Hypothyreose erkrankt waren, definitionsgemäß nach WHO als „very preterm“ auf die Welt, als bei Frauen ohne Schilddrüsenunterfunktion. Auch die Geburt als „moderate to late preterm“ machte mit 31,6 % der Neugeborenen im Vergleich zu Müttern ohne Hypothyreose einen nicht zu vernachlässigenden Anteil aus, wie aus folgender Tabelle ersichtlich wird:

Entbindungszeitpunkt	Hypothyreose	Keine Hypothyreose
extremely preterm	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)
very preterm	9 (56,3 %)	7 (43,7 %)
moderate to late preterm	36 (31,6 %)	78 (68,4 %)

term infant	112 (26,7 %)	308 (73,3 %)
postterm infant	14 (21,9 %)	50 (78,1 %)
gesamt	172 (27,7 %)	450 (72,3 %)

Tabelle 17 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte bei Vorliegen einer Hypothyreose

Dieser statistische Zusammenhang bestand ebenfalls in der Vergleichsgruppe der Patientinnen, die mittels IUI- und VZO im Kinderwunschzentrum schwanger wurden. Bei 26 werdenden Müttern (24,8 %) wurde vor der Schwangerschaft eine Hypothyreose diagnostiziert. Negativ beeinflusst waren in diesem Zusammenhang beide Kinder (100 %), die nach WHO-Klassifikation als „extremely preterm“, sowie alle drei Neugeborenen (100 %), die als „very preterm“ definiert wurden. Auch der Anteil der Säuglinge aus der Gruppe „moderate to late preterm“ lag mit vier von 14 (22,2 %) nur knapp unterhalb des statistischen Erwartungswertes. Keines der Kinder aus der Vergleichsgruppe wurde nach diagnostizierter Schilddrüsenunterfunktion als „postterm infant“ geboren.

In Hinblick auf das Geburtsgewicht der Kinder konnte im Zusammenhang mit einer bestehenden Schilddrüsenunterfunktion kein signifikanter Nachweis in der untersuchten ART-Kohorte erbracht werden. Dennoch kamen bei insgesamt 172 Schwangeren (27,7 %) mit festgestellter Hypothyreose 42,9 % der Kinder in der Gewichtsklasse „very low birth weight“ (nach WHO) zur Welt, dies entsprach neun von 21 Neugeborenen. Im Gegensatz zu der antizipierten Beziehung der betrachteten Variablen lag jedoch der Anteil der Neugeborenen, die als „large for gestational age“ klassifiziert wurden, mit 33,3 % und somit 13 von 39 Kindern oberhalb des Erwartungswertes.

In der IUI- und VZO-Vergleichsgruppe konnte indessen eine statistische Abhängigkeit zwischen Geburtsgewicht und diagnostizierter Hypothyreose aufgezeigt werden. Beide Kinder (100 %) aus der Geburtsklasse „extremely low birth weight“ wurden von einer Patientin mit Schilddrüsenunterfunktion zur Welt gebracht. In der Gruppe der Neugeborenen mit „very low birth weight“ entsprach der Anteil 50 %, während fünf von elf Kindern (45,5 %) mit „low birth weight“ nach diagnostizierter Hypothyreose entbunden wurden. Entsprechend des Entbindungszeitpunktes konnte bei keinem Säugling ein Gewicht oberhalb der 90. Perzentile in Zusammenhang mit einer Schilddrüsenunterfunktion festgestellt werden.

Bezüglich des Auftretens einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie bzw. eines HELLP-Syndroms konnte weder in der ART-Kohorte noch in der Vergleichsstichprobe eine Korrelation nachgewiesen werden, obwohl dieser Zusammenhang von einigen Autoren beschrieben wird [31]. Bei sechs von 23 Frauen mit Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom wurde anamnestisch zuvor eine Hypothyreose diagnostiziert, was 26 % entsprach. In der Vergleichsgruppe wurde nur in drei Fällen eine Erkrankung aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie beobachtet, bzw. an das Kinderwunschzentrum gemeldet.

Betrachtet man das vermehrte Auftreten eines Schwangerschaftsdiabetes bei bekannter Schilddrüsenunterfunktion, zeichnete sich erneut eine Tendenz ab. Von insgesamt 141 werdenden Müttern mit diagnostizierter Hypothyreose entwickelten elf Frauen (7,8 %) einen Gestationsdiabetes, während wiederum von 375 Frauen ohne Hypothyreose 32 und somit 8,5 % einen Diabetes mellitus entwickelten. Die Patientinnen der Vergleichsgruppe wiesen in insgesamt sieben Fällen einen Gestationsdiabetes auf, hiervon bestand bei drei Frauen zuvor eine Hypothyreose. Dies entsprach mit 42,9 % der werdenden Mütter mit Gestationsdiabetes einem nicht zu vernachlässigenden Anteil, erlaubte jedoch aufgrund der insgesamt niedrigen Anzahl auch im exakten Test nach Fisher und nach Anwendung der Bonferroni-Holm Korrektur keine statistische Signifikanz. Insgesamt war in beiden Gruppen die Inzidenz des Gestationsdiabetes bei Frauen mit Hypothyreose im Vergleich zur Normalbevölkerung, wo diese laut RKI mit 8,5 % angegeben wird, nicht erhöht [254].

In den zusammengetragenen Ergebnissen der Patientinnen mit Hypothyreose lassen sich Tendenzen erkennen, die weiterer Analysen bedürfen. Vor allem in Hinblick auf das Geburtsgewicht der Kinder ist eine statistische Korrelation zwischen den untersuchten Parametern in einer größeren und kontrollierten Kohorte wahrscheinlich. Bedenkt man, dass die Hypothyreose mit 27,3 % der gesamten ART-Gruppe die häufigste Vorerkrankung der Frauen mit Kinderwunsch darstellte, zeigt dies umso mehr, dass eine strikte Kontrolle und Einstellung der Schilddrüsenfunktion vor und während der Schwangerschaft notwendig sind, um Komplikationen bei der werdenden Mutter und deren Kindern zu verhindern. Die Hypothyreose muss somit vor allem als Grund für die Notwendigkeit einer reproduktionsmedizinischen Behandlung betrachtet werden, welche wiederum z. B. durch die Zunahme an Mehrlingsschwangerschaften das Risiko für Frühgeburtlichkeit und niedrige Geburtsgewichte bedingt. Dies kann dazu führen, dass der diagnostizierten Schilddrüsenunterfunktion trotz euthyreoter Stoffwechsellage eine Risikoerhöhung für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen nachgesagt wird, obwohl die Notwendigkeit der ART zum Auftreten von Komplikationen beiträgt.

3.2.2 (Habituelle) Aborte

In der untersuchten Population gaben lediglich zwei von 516 Frauen in der Anamnese drei Aborte an, welche als wiederholte Spontan- oder habituelle Aborte definiert werden. Dementsprechend wurden in der Analyse auch Patientinnen mit einem ($n = 108$, 21 %) oder zusammengefasst zwei oder mehr Aborten ($n = 26$, 5,1 %) auf mögliche Zusammenhänge überprüft, welche in der Literatur beschrieben werden.

Zu den allgemeinen Risikofaktoren der (wiederholten) Fehlgeburten zählt vor allem das mütterliche Alter. Das zunehmende Risiko von Aborten soll Studien zufolge in einem direkten Zusammenhang mit dem steigenden Alter der Mütter stehen [57,58]. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation ließ sich zwar keine statistische Korrelation zwischen den beiden Größen herleiten, dennoch hatten die älteren Frauen prozentual mehr Aborte als

die Jüngeren. Betrachtet man beispielhaft die anamnestische Angabe von zwei Aborten in den verschiedenen Altersklassen, war mit 55,6 % die Altersklasse der über 35-Jährigen am häufigsten vertreten. Dem gegenüber standen 11,1 % der schwangeren Frauen der Altersklasse unter 30 und 33,3 % der Frauen zwischen 30 und 35, welche anamnestisch zwei Fehlgeburten erlitten. Somit lässt sich auch ohne statistischen Nachweis durchaus ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen steigendem maternalem Alter und Anzahl der vorausgegangenen Fehlgeburten erkennen.

Achtzehn werdende Mütter und somit 18,9 % der IUI- und VZO-Vergleichsstichprobe berichteten in der Anamneseerhebung über eine vorherige Fehlgeburt, während fünf Patientinnen (6,1 %) zwei Aborte erlebten. Die jüngsten Schwangeren der Altersklasse 1 gaben das Ereignis einer Fehlgeburt mit 6,9 % am seltensten an und spiegelten somit die Tendenz der ART-Kohorte und auch den aktuellen Stand der Wissenschaft wider, die einen Zusammenhang zwischen maternalem Alter und Aborten vermutet. Im Gegensatz hierzu berichteten die Frauen über 35 Jahren mit elf vorangegangenen Fehlgeburten (25,6 %) am häufigsten über diese Form der Komplikation. Dennoch lag die Anzahl der Patientinnen, die anamnestisch zwei Aborte meldeten, im Alter zwischen 30 und 35 mit 12,1 % ($n = 4$) höher als in der Gruppe der Frauen über 35 Jahren mit 2,3 % ($n = 1$).

Grundsätzlich wird auch eine Assoziation zwischen paternalem Alter und Spontanaborten als eigenständiger Risikofaktor diskutiert, wobei diesbezüglich stets berücksichtigt werden muss, dass auch die Partnerinnen in der Regel älter sind und somit eine Scheinkorrelation nicht ausgeschlossen werden kann [59]. Die Untersuchung der ART- und der IUI- und VZO-Kohorte zeigte, dass die beiden Variablen nicht miteinander korrelierten. Trotzdem ergab sich auch hier in der ART-Gruppe eine Tendenz zu einem Zusammenhang zwischen steigendem Alter des Vaters und der Häufigkeit von Fehlgeburten, das Signifikanzniveau wurde hierbei mit einem p-Wert von 0,052 nur knapp verfehlt.

Ein großer Teil der Frauen der ART-Kohorte mit unerfülltem Kinderwunsch wies ein polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) bzw. eine Hyperandrogenämie auf, welche die Abortneigung erhöhen kann [27,255]. Diesbezüglich zeigte sich eine prozentuale Häufung, welche am Beispiel der Frauen mit anamnestisch einer Fehlgeburt aufgezeigt werden soll: Von 73 Patientinnen, bei denen zuvor eine Hyperandrogenämie bzw. ein PCOS diagnostiziert wurden, kam es bei 16 zuvor zu einem Abort, dies entsprach 21,9 %. Im Gegensatz hierzu wurden in der Gesamtpopulation der ART-Kohorte bei 86 von 516 Frauen eine Fehlgeburt dokumentiert, was 16,7 % entsprach. Habituelle Aborte wurden unter den Patientinnen mit PCOS nicht beobachtet. Eine Frau erlitt zwei Spontanaborte, was jedoch unterhalb der theoretisch erwartbaren Anzahl im Chi-Quadrat-Test nach Pearson lag.

Auch in der Vergleichskohorte der IUI- und VZO-Behandlungspfade gaben fünf Frauen mit diagnostiziertem PCOS einen Abort in der Anamnese an, dies entsprach 13,2 % der Patientinnen mit PCOS. Dem gegenüber stehen 19,4 % der Frauen ohne zuvor diagnostizierte Hyperandrogenämie bzw. PCOS, die eine Fehlgeburt erlitten. Ebenfalls in der Gruppe ohne derartige metabolische oder hormonelle Störung waren fünf Patientinnen (7,5 %),

die von mehrfachen Aborten in der Vergangenheit berichteten, während dies bei Frauen mit PCOS oder Hyperandrogenämie nicht dokumentiert wurde. Somit konnten die Angaben aus der Literatur zu spontan konzipierten Schwangerschaften in diesem Zusammenhang nicht repräsentiert werden und es zeigte sich keine Risikoerhöhung in der Vergleichsgruppe.

Weitere relevante Risikofaktoren in Hinblick auf das Auftreten von Fehlgeburten stellen sowohl angeborene als auch erworbene anatomische Fehlbildungen des Uterus dar [64]. Aufgrund niedriger Absolutzahlen in der untersuchten Kohorte (9 von 516 Patientinnen) war eine signifikante Korrelation nicht nachweisbar. Von den Frauen mit anatomischer Fehlbildung gaben vier einen Abort bei der Anamneseerhebung an, eine Frau hatte zuvor zwei Fehlgeburten. In der Vergleichsgruppe gab keine werdende Mutter eine zuvor diagnostizierte Fehlbildung des Uterus an, bzw. wurde diese im Rahmen der Diagnostik nicht festgestellt.

Resümierend konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Nachweis eines spezifischen (anamnestischen) Risikofaktors für das Auftreten von Fehlgeburten erfolgen. Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass ein Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen nicht verworfen werden sollte, da sowohl das maternale als auch das paternale Alter eine Wechselwirkung vermuten lassen. Ebenfalls das Auftreten von endokrinologischen Störungen, wie dem PCO-Syndrom, könnte in einer größeren Kohorte oder in einem erweiterten Untersuchungszeitraum durchaus einen eigenständigen Faktor für das Auftreten von Aborten bilden und stellt einen der wichtigsten Ursachen für die Notwendigkeit einer reproduktionsmedizinischen Therapie dar. Somit kann der Kinderwunschtherapie an sich in der untersuchten Population keine Risikoerhöhung zugesagt werden. Viel eher von Bedeutung sind die anamnestischen und endokrinologischen Faktoren der Paare, die dazu führen, dass eine ART in Anspruch genommen werden muss.

3.3 Aktuelle Therapie und Schwangerschaft

3.3.1 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom

Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) im Rahmen der Fruchtbarkeitstherapie bringt einigen Autoren zufolge multiple Folgekomplikationen mit sich. Die Inzidenz beläuft sich demnach auf 0,2 bis 1 % aller Zyklen nach assistierter reproduktionsmedizinischer Maßnahme und stagniert dem Deutschen IVF-Register zufolge seit einigen Jahren auf stabilem Niveau [6,256].

In der ART-Kohorte wurden insgesamt 45 (8,8 %) Fälle eines OHSS im Rahmen der medikamentösen hormonellen Stimulation erfasst. Bei fünf Frauen wurde keine Angabe zum Auftreten eines OHSS erfasst, wohingegen bei 466 (90,3 %) Frauen kein OHSS auftrat. Je nach Schwere der Symptomatik wurde das Krankheitsbild auf Grundlage der WHO-Richtlinien in die drei zuvor beschriebenen Schweregrade unterteilt. Hierbei kam es bei 21 (4,1 %) Frauen zu einem erstgradigen, bei 20 (3,9 %) zu einem zweitgradigen und bei vier (0,8 %) Schwangeren zu einem drittgradigen OHSS. Mit insgesamt 30 (15,6 %) Ereignissen trat das ovarielle Hyperstimulationssyndrom verhältnismäßig in der ICSI-Kohorte am häufigsten auf. Im Vergleich hierzu kam es in der IVF-Stichprobe bei 15 (14,4 %) Frauen während der ovariellen Stimulation zu einem Hyperstimulationssyndrom. Bei Patientinnen aus der Gruppe der Kryokonservierung fehlten fünf Angaben, während es bei 214 Frauen anhand der vorliegenden Daten nicht zu einem Hyperstimulationssyndrom gekommen ist.

In den Patientendaten der 105 Patientinnen der IUI- und VZO-Stichprobe wurde das Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndrom nicht vermerkt.

Es wird generell vermutet, dass das das Überstimulationssyndrom mit einer erhöhten Anzahl von Fruchthöhlen und dadurch mit einem erhöhten Auftreten von Mehrlingsgeburten assoziiert ist [76]. Diesbezüglich konnte in der untersuchten Kohorte nach reproduktionsmedizinischer Behandlung kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, was aus folgender Tabelle ersichtlich wird:

		OHSS	Kein OHSS
ICSI	Einling	20 (12,7 %)	137 (87,3 %)
	Zwilling	8 (25,0 %)	24 (75,0 %)
	Drilling	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)
	gesamt	30 (15,5 %)	163 (84,5 %)
IVF	Einling	12 (14,3 %)	72 (85,7 %)
	Zwilling	3 (15,0 %)	17 (85,0 %)
	Drilling	0	0
	gesamt	15 (14,4 %)	89 (85,6 %)
Alle ART	gesamt	45 (15,2 %)	252 (84,8 %)

Tabelle 18 Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften in der ART-Kohorte in Abhängigkeit eines OHSS

Vor allem in der ICSI-Gruppe zeigte sich jedoch, dass bei insgesamt 36 Mehrlingschwangerschaften in zehn Fällen zuvor ein Hyperstimulationssyndrom auftrat und es somit zu einer prozentualen Häufung kam.

In Hinblick auf Frühgeburtlichkeit und ein geringeres Geburtsgewicht werden der iatrogen ausgelösten Überstimulation ebenfalls negative Effekte und eine Risikoerhöhung nachgesagt [75]. Dieser Zusammenhang konnte in der untersuchten ART-Kohorte signifikant nachgewiesen werden. Auch hier präsentierte sich überwiegend in der ICSI-Gruppe sowohl eine Zunahme der Frühgeburtlichkeit, vor allem im Bereich der nach WHO als „very preterm“ definierten Neugeborenen, als auch eine Abnahme des Geburtsgewichts. Es ergab sich vor allem in der Kategorie „very low birth weight“ eine erhöhte Prävalenz bei Frauen, bei denen zuvor ein OHSS diagnostiziert wurde. Folgende tabellarische Darstellungen präsentieren die Ergebnisse der ART-Kohorte in Hinblick auf Entbindungszeitpunkt und Geburtsgewicht:

		OHSS	Kein OHSS
ICSI	extremely preterm	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)
	very preterm	5 (55,6 %)	4 (44,4 %)
	moderate to late preterm	6 (13,6 %)	38 (86,4 %)
	term infant	25 (16,1 %)	130 (83,9 %)
	postterm infant	2 (9,1 %)	20 (90,9 %)
	gesamt	39 (16,7 %)	194 (83,3 %)
IVF	extremely preterm	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)
	very preterm	0	3 (100 %)
	moderate to late preterm	3 (25,0 %)	9 (75,0 %)
	term infant	12 (12,5 %)	84 (87,5 %)
	postterm infant	1 (11,1 %)	8 (88,9 %)
	gesamt	18 (14,5 %)	106 (85,5 %)
Alle ART	gesamt	57 (16,0 %)	300 (84,0 %)

Tabelle 19 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte in Abhängigkeit eines OHSS

		OHSS	Kein OHSS
ICSI	ELBW	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)
	VLBW	6 (50,0 %)	6 (50,0 %)
	LBW	7 (17,1 %)	34 (82,9 %)
	ABW	21 (13,0 %)	141 (87,0 %)
	LGA	3 (23,1 %)	10 (76,9 %)
	gesamt	39 (16,7 %)	194 (83,3 %)
IVF	ELBW	1 (20,0 %)	4 (80,0 %)
	VLBW	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)
	LBW	3 (18,8 %)	13 (81,2 %)
	ABW	12 (12,8 %)	82 (77,2 %)
	LGA	0	5 (100 %)
	gesamt	17 (13,8 %)	106 (86,2 %)
Alle ART	gesamt	56 (15,7 %)	300 (84,3 %)

Tabelle 20 Geburtsgewicht der Neugeborenen der ART-Kohorte in Abhängigkeit eines OHSS

Betrachtet man den beschriebenen Zusammenhang zwischen einem OHSS und dem Auftreten eines Gestationsdiabetes oder schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, wie sie von Cupisti et al. und Delvigne et al. erläutert werden, so konnte hinsichtlich des Gestationsdiabetes' bei der untersuchten Stichprobe kein signifikanter Bezug dargestellt werden [75,76]. Lediglich bei zwei Frauen und somit 7,0 % aller Patientinnen, bei denen das Auftreten eines OHSS dokumentiert wurde, kam es zu einem kombinierten Auftreten eines Hyperstimulationssyndroms und eines Schwangerschaftsdiabetes. In Bezug auf Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie muss im Wesentlichen erwähnt werden, dass die Anzahl dieser Komplikationen mit insgesamt 23 Fällen gering ausfiel und somit eine fundierte Aussage über statistische Signifikanz nicht sicher getroffen werden kann. Zehn dieser Verläufe betrafen Patientinnen der Gruppe des Kryoembryonentransfers, bei denen kein OHSS beobachtet wurde. Bei den verbleibenden Fällen entwickelte eine von 45 Frauen (2,2 %) mit diagnostiziertem OHSS ebenfalls ein HELLP-Syndrom, wohingegen zwei weitere werdende Mütter (4,4 %) einen isolierten arteriellen Hypertonus meldeten.

Eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von -0,21 konnte im Hinblick auf das Alter der Frauen nachgewiesen werden, denn auch hier beschreiben einige Autoren, dass die Komplikation eines OHSS bei jüngeren Patientinnen häufiger auftritt [3,73]. Anhand der graphischen Darstellung wird ersichtlich, dass das Hyperstimulationssyndrom entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft

vermehrt bei Frauen unter 30 Jahren auftrat und die Prävalenz mit zunehmendem Alter abnahm.

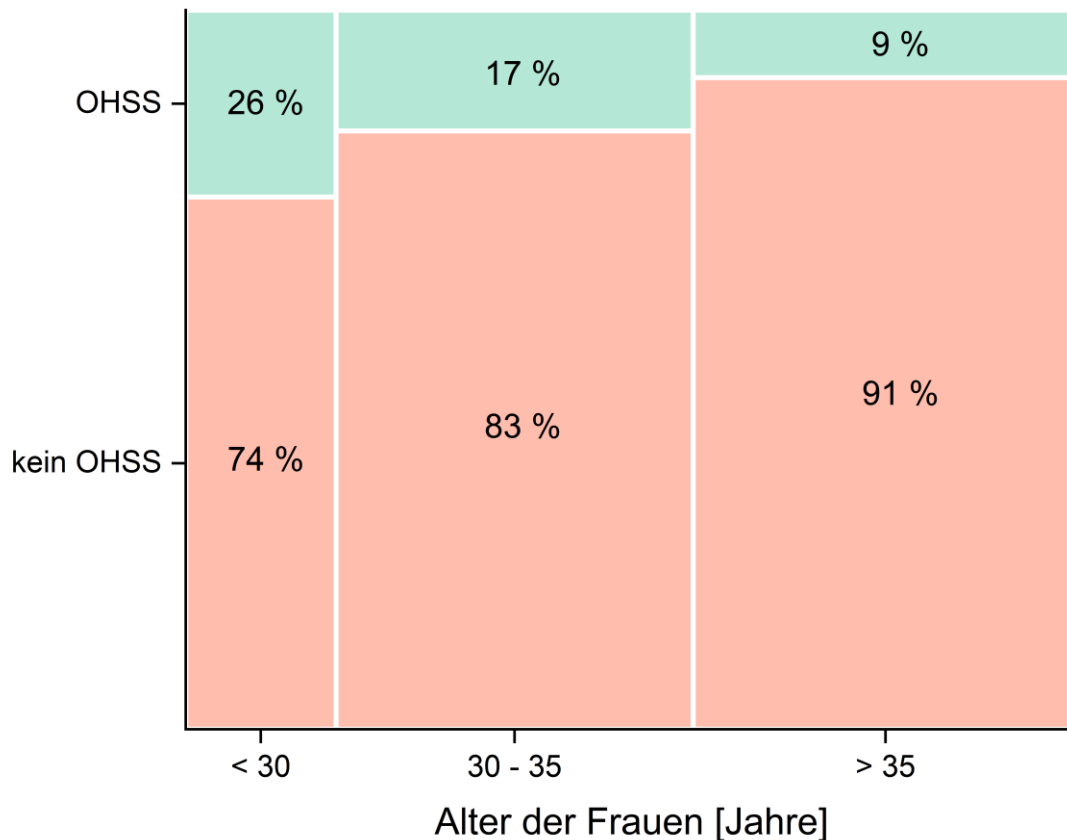


Abbildung 11 Auftreten eines OHSS in der ART-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen Alters

Ebenfalls von Keck et al. wurde eine Zunahme des Überstimulationssyndroms bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom beobachtet [73]. Insgesamt konnte bei sieben von 33 Frauen mit PCOS im Verlauf der reproduktionsmedizinischen Maßnahme ein OHSS diagnostiziert werden, dies entspricht 21,2 %. Im Gegensatz dazu wurde in 38 Fällen eines OHSS zuvor kein PCOS festgestellt, was in der betrachteten Gesamtheit 14,4 % ergab. Somit bestand im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zwar kein signifikanter Zusammenhang, eine prozentuale Häufung konnte dennoch beobachtet werden.

Mehreren Publikationen zufolge scheint das Auftreten eines OHSS unter Verwendung eines GnRH-Agonisten zur Induktion der Ovulation, hier ausschließlich Triptorelin, reduziert zu sein [74,257]. Zeigt sich klinisch bereits der Verdacht auf ein Überstimulationssyndrom, kann prophylaktisch mithilfe von Triptorelin die Auftretenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Nutzung von hCG gesenkt werden [258]. In der statistischen Auswertung zeigte sich jedoch auf signifikantem Niveau, dass es trotz Ovulationsinduktion mit Triptorelin vermehrt zum OHSS kam und dieses nicht gänzlich vermieden werden konnte. Ob bei den entsprechenden Patientinnen noch häufiger ein OHSS aufgetreten wäre, wenn eine exogene hCG Gabe erfolgt wäre, lässt sich im Nachhinein nicht feststellen, außerdem muss erwähnt werden, dass bei der Datenerhebung keine Einteilung in Early- und Late-Onset-OHSS vorgenommen wurde und anscheinend vor allem das früh eintretende

Überstimulationssyndrom durch die exogene Gabe von hCG verursacht wird [72]. Somit kann gegebenenfalls auch nur diese Form durch die Nutzung eines GnRH-Agonisten reduziert werden, falls Risikofaktoren oder der klinische Verdacht vorliegen.

	OHSS	Kein OHSS
Medikamente		
Triptorelin	13 (30,2 %)	30 (69,8 %)
HCG	31 (12,4 %)	219 (87,6 %)
keine Angabe	1 (25,0 %)	3 (75,0 %)
gesamt	45 (16,7 %)	252 (83,3 %)

Tabelle 21 Auftreten eines OHSS in der ART-Kohorte in Abhängigkeit der genutzten Medikation zur Ovulationsauslösung

Zusammenfassend stellt das OHSS eine iatrogene Komplikation der Reproduktionsmedizin dar, sodass ein Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften entfällt. Der vermutete Zusammenhang zwischen OHSS und Entstehung von Mehrlingsschwangerschaften und somit auch der möglichen Zunahme von Folgekomplikationen im weiteren Verlauf kann vor allem bei der ICSI-Therapie angenommen werden. Hierbei gilt es, ggf. in größerer Kohorte, zu klären, ob die Medikation der hormonellen Stimulation und Ovulationsinduktion einen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines OHSS hat. Vor allem bei jüngeren Patientinnen sollte hierbei eine engmaschige Kontrolle erfolgen und spezifische Gründe für das vermehrte Auftreten in dieser Altersgruppe herausgearbeitet werden. Darüber hinaus ist eine Unterteilung in Early und Late Onset OHSS sinnvoll, um weitere Einflussfaktoren isoliert betrachten zu können. Entsprechend der Literaturobwertung konnte bestätigt werden, dass das Überstimulationssyndrom einen signifikanten Einfluss auf ein niedrigeres Geburtsgewicht und einen früheren Entbindungszeitpunkt hat. Auch hier wird die Erhöhung der Mehrlingsgraviditäten eine Rolle spielen, sodass zukünftig eine Reduktion des OHSS bei Zunahme des Single Embryo Transfer in der Reproduktionstherapie beobachtet werden könnte.

3.3.2 Mehrlingsschwangerschaften

Die Entstehung von Mehrlingsschwangerschaften gilt als unabhängiger Risikofaktor einer reproduktionsmedizinischen Therapie und wird mit einer Vielzahl an Folgekomplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt verknüpft. Durch die Möglichkeit des selektiven Embryonentransfers und die Wahl der Embryoanzahl stellen Zwillings- und Drillingsgraviditäten somit eine der bedeutendsten Komplikationen in der Kinderwunschtherapie dar. Dies spiegelt sich entsprechend in einer erhöhten Inzidenz von Mehrlingen in der ART-Kohorte wider. Es wurden insgesamt 99 Mehrlingsschwangerschaften dokumentiert, dies entspricht einem Anteil von 19,2 % der untersuchten Gruppe. Hierbei kamen 188 (30,2 %) Zwillinge und 15 (2,4 %) Drillinge zur Welt. Auch in der Vergleichsgruppe zeigte sich bereits eine deutliche Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften, da auch

hier teilweise eine medikamentöse ovarielle Stimulation notwendig war. Es wurden 99 (86,1 %) Einlinge, zehn (8,7 %) Zwillinge und sechs (5,2 %) Drillinge entbunden. Sieht man dies im Verhältnis zu spontan konzipierten Schwangerschaften in der Gesamtbevölkerung waren die Inzidenzen in beiden Kohorten stark erhöht. Für das Jahr 2023 gibt das Statistische Bundesamt 1,6 % Zwillings- und 0,03 % Drillingsgeburten an [81].

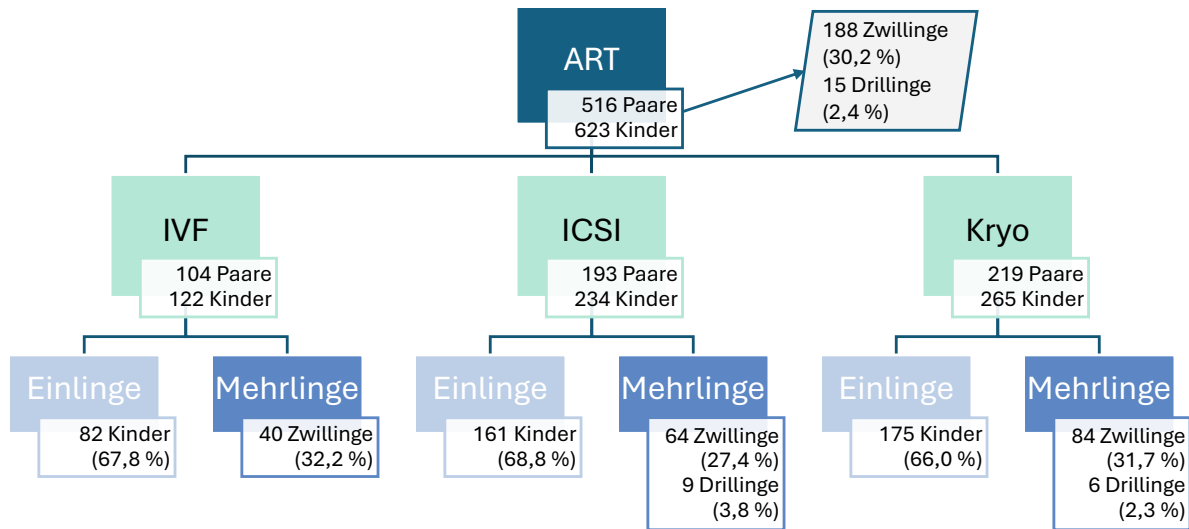


Abbildung 12 Verteilung der Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften der ART-Kohorte

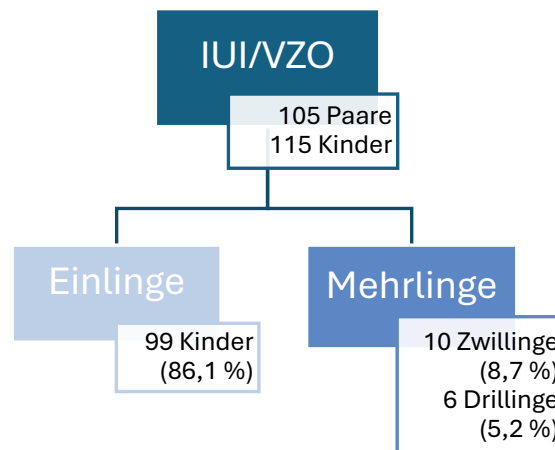


Abbildung 13 Verteilung der Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften der IUI- und VZO-Kohorte

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines OHSS und der Entstehung von Mehrlingsschwangerschaften konnte in der bisherigen Auswertung der ART-Stichprobe bereits vermutet werden. Hinzu kommen eine Fülle an weiteren Komplikationen, die mit Zwillings- und Drillingschwangerschaften assoziiert sein können.

Mehrlingsentbindungen erfolgen zu etwa 60 % vor der 37. Schwangerschaftswoche, so dass die Neugeborenen entsprechend häufiger mit niedrigem Geburtsgewicht auffallen [84]. Anhand der Abbildung wird deutlich, dass es auch in der ART-Gruppe zu einem Anstieg der Frühgeburtlichkeit im Rahmen von Mehrlingsgraviditäten kam. Da der Entbindungszeitpunkt nach Geburtswoche nicht normalverteilt ist, wurde die Verteilungsanpassung nach Weibull angewendet. Für Einlinge ergab sich hierbei ein Skalenparameter von 40,5 Schwangerschaftswochen mit einem Formenparameter von 24,3, was der Standardabweichung bei Normalverteilung entspricht. Im Gegensatz hierzu erfolgte die Entbindung von Mehrlingen im Schnitt in der 37,9. Schwangerschaftswoche mit einem Formenparameter von 21,3.

Wie aus den folgenden Grafiken deutlich wird, entsprach auch das Geburtsgewicht der Zwillinge und Drillinge dem verfrühten Entbindungszeitpunkt. Während Einlinge im Schnitt mit 3.224 g (*SD* 668) zur Welt kamen, fiel das Geburtsgewicht bei Mehrlingen mit 2.444 g (*SD* 595) deutlich geringer aus.

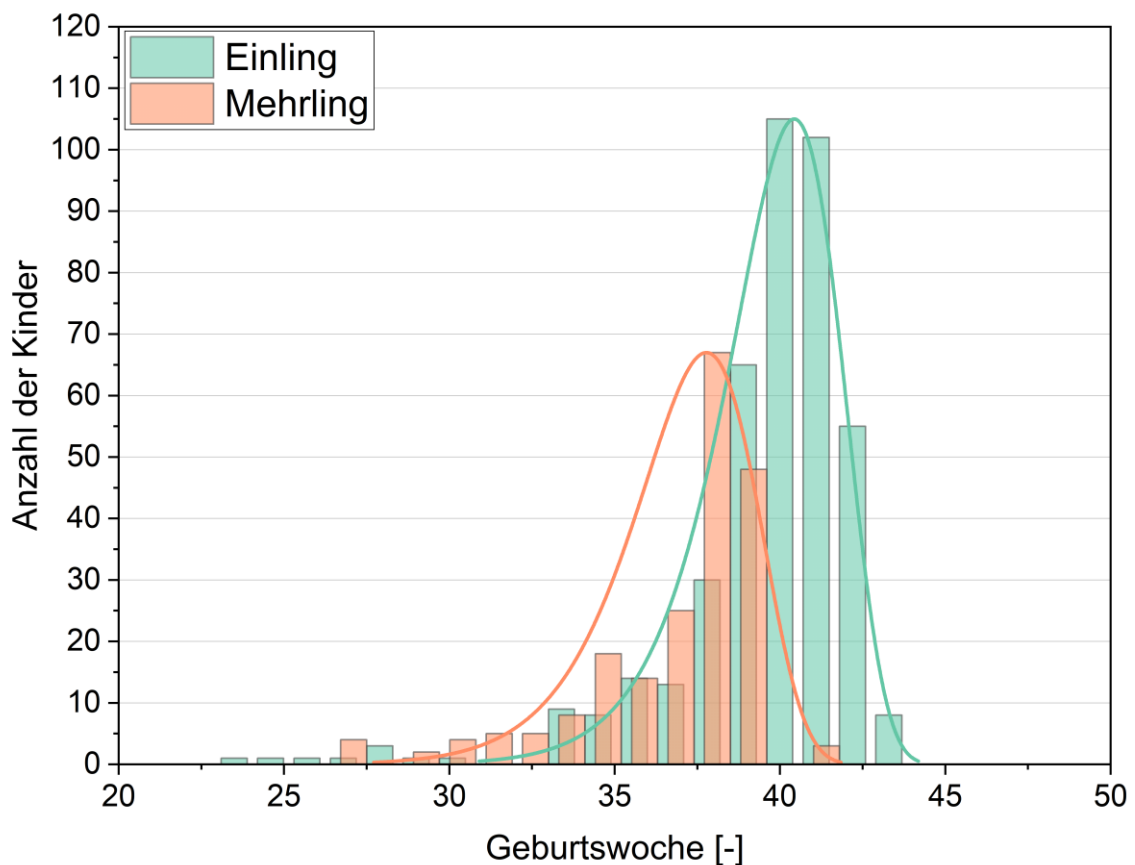


Abbildung 14 Entbindungszeitpunkt von Einlingen und Mehrlingen in der ART-Kohorte

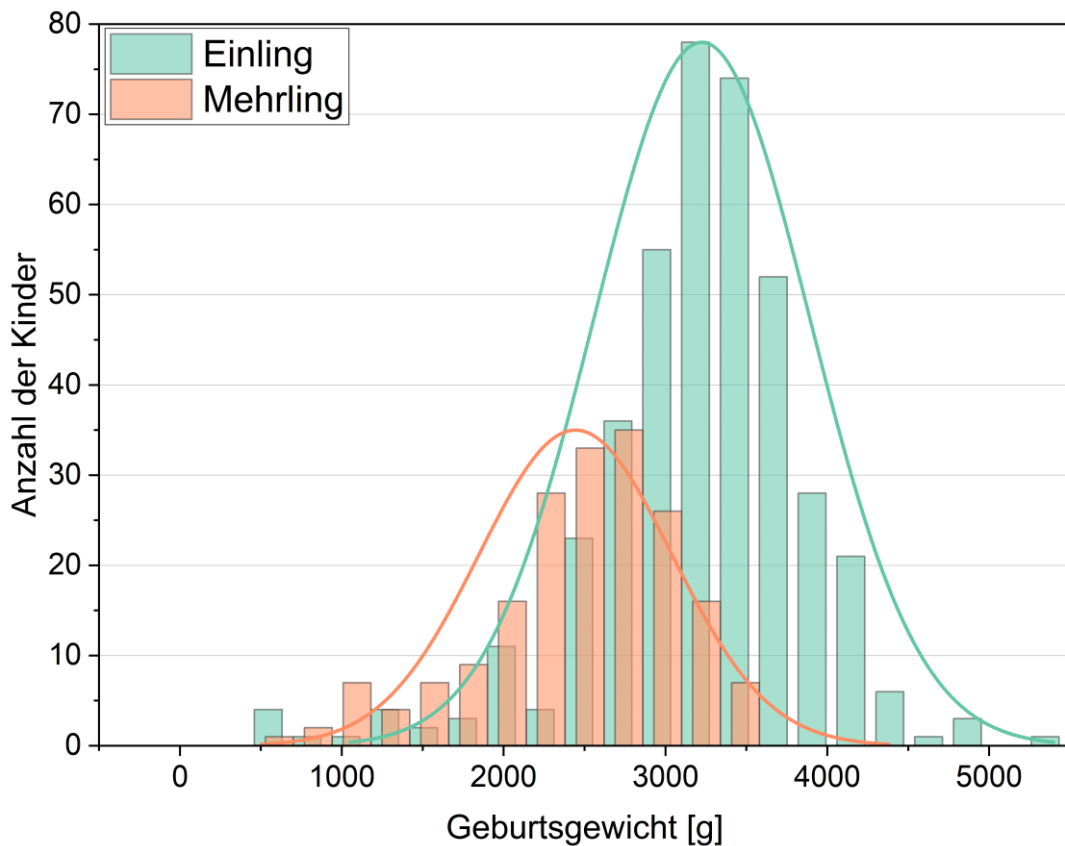


Abbildung 15 Geburtsgewicht von Einlingen und Mehrlingen in der ART-Kohorte

Da in der IUI- und VZO-Vergleichsstichprobe viele Angaben zum Geburtsgewicht fehlten, konnte diesbezüglich keine statistische Abhängigkeit nachgewiesen werden. Bei vier Mehrlingen erfolgte eine Rückmeldung an das Kinderwunschzentrum, hierbei kamen zwei Kinder (18,2 %) in Gewichtsklasse 3 und somit mit niedrigem Geburtsgewicht (LBW) zur Welt, während zwei weitere Neugeborene (2,9 %) normalgewichtig entbunden werden konnten.

Es wurde für beide Stichproben geprüft, ob bei Mehrlingen nach reproduktionsmedizinischer Therapie gehäuft eine intrauterine Wachstumsretardierung beobachtet werden kann. Diese Komplikation resultiert regelmäßig aus einer Wachstumsdiskordanz zwischen den Mehrlingen [259,260]. Es bestand im Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine signifikante Abhängigkeit zwischen Mehrlingsschwangerschaften und dem Auftreten einer intrauterinen Wachstumsrestriktion. Während bei 0,7 % der Einlinge eine IUGR diagnostiziert wurde, war dies bei Zwillingen und Drillingen in 3,0 % der Fall und ergab somit eine Risikoerhöhung für die Wachstumsstörung eines oder mehrerer Kinder. In der Vergleichskohorte wurde das Auftreten einer IUGR nicht beobachtet bzw. nicht an das Kinderwunschzentrum gemeldet.

Eine statistische Korrelation zwischen Mehrlingsschwangerschaften und vorzeitigem Blasensprung ergab sich weder in der ART-Kohorte noch in der Vergleichsgruppe, dennoch lässt sich verhältnismäßig eine Risikoerhöhung vermuten. Bei Einlingen kam es in

5,7 % der Schwangerschaften nach reproduktionsmedizinischer Maßnahme zu einer vorzeitigen Eröffnung der Fruchtblase, bei Mehrlingen hingegen in 7,9 %.

In Hinblick auf Komplikationen während der Schwangerschaft wird in der Literatur bei Mehrlingsgraviditäten eine erhöhte Inzidenz für Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie, jedoch auch für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes, angenommen [261,262]. Nach Durchführung von Fishers exaktem Test bei geringer Anzahl von Patientinnen der ART-Gruppe und der Bonferroni-Holm Korrektur mit Anpassung des Signifikanzniveaus zeigte sich in Bezug auf schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und das HELLP-Syndrom keine statistische Abhängigkeit. Bei Einlingsgraviditäten wurden in 4,3 % der Fälle Komplikationen in Zusammenhang mit einem Schwangerschaftshypertonus gemeldet, während der Wert bei Mehrlingen 4,9 % betrug. Ein ähnliches Ergebnis ergab sich in Bezug auf das Auftreten eines Gestationsdiabetes'. Hierbei wurden 34 Fälle bei Schwangerschaften mit einem Feten dokumentiert, dies entsprach 8,1 %. Im Gegensatz hierzu gaben die Mütter der Mehrlinge in 20 Fällen und somit in 9,9 % die Komplikation des Schwangerschaftsdiabetes an. In der Vergleichskohorte wurden in Mehrlingsschwangerschaften weder das Auftreten eines Gestationsdiabetes noch Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie gemeldet.

Betrachtet man abschließend die zusammengetragenen Ergebnisse bezüglich Mehrlingsschwangerschaften, wird anhand der Zahlen deutlich, dass die moderne Reproduktionsmedizin Zwillings- und Drillingsgraviditäten auf Wunsch der Eltern in Kauf nimmt, um eine erfolgreiche Konzeption zu ermöglichen. Dieser Umstand ist mit einer Reihe an Folgekomplikation vergesellschaftet, allen voran niedrigere Geburtsgewichte, Frühgeburtlichkeit und intrauterine Wachstumsretardierung. Dies wird auch im Laufe dieser Dissertation deutlich und es kann bestätigt werden, dass Mehrlinge eine komplikationsreichere Postnatalphase aufweisen. Dem Deutschen IVF-Register zufolge konnte sowohl bei Frisch- als auch bei Auftauzyklen ein stetiger Rückgang der Mehrlingsschwangerschaften bis ins Jahr 2022 beobachtet werden. Die Paare entscheiden sich bei beständig steigenden Schwangerschaftsraten gemeinsam mit den behandelnden Ärzten häufiger für einen Single Embryo Transfer und reduzieren hiermit ein möglicherweise grundsätzlich erhöhtes Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen durch die assistierte Reproduktionstechnologie oder die bestehende Subfertilität [6]. Es sollte hervorgehoben werden, dass es in der untersuchten Kohorte keinen Hinweis auf eine Risikoerhöhung bzgl. weiterer Schwangerschafts- und Geburtsstörungen gab (beispielsweise Gestationsdiabetes oder Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie), die laut aktuellem Stand der Wissenschaft in enger Assoziation mit Mehrlingsschwangerschaften stehen. Die negativen Folgeereignisse und gesundheitlichen Risiken für Frauen und Kinder treten bei Mehrlingsgraviditäten nach natürlicher Konzeption nicht zwangsläufig seltener auf, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit für Gemischschwangerschaften nach assistierter Reproduktionstechnologie durch die Anzahl an transferierten Embryonen prinzipiell höher. Somit bleiben Mehrlingsschwangerschaften

eine der bedeutendsten Komplikationen der modernen Reproduktionsmedizin, die durch den vermehrten Einsatz des Single Embryo Transfer deutlich gesenkt wird, wodurch eine Risikoreduktion für werdende Mütter und deren Neugeborene zu erwarten ist.

3.3.3 *Vanishing Twin*

Der hohe Anteil an Mehrlingsschwangerschaften präsentiert sich in der ART-Kohorte anhand der Zahl transferierter Embryonen. Kumulativ wurden bei 516 Patientinnen 998 Embryonen in den Uterus eingebracht. In 65 (12,6 %) Fällen betraf dies einen Embryo, wohingegen sich mit 420 (81,4 %) Paaren eine überwältigende Mehrheit für den Transfer von zwei Embryonen entschied. Bei 31 (6,0 %) weiteren Schwangerschaften wurden drei Embryonen übertragen.

Die Inzidenz des Verlusts eines Mehrlingsfeten im ersten Trimenon kann in der Regel nicht genau beziffert werden, tritt jedoch vielen Publikationen zufolge häufiger auf, als gemeinhin vermutet. Die Wahrscheinlichkeit für das sogenannte Vanishing Twin Syndrome liegt nach spontan konzipierten Schwangerschaften schätzungsweise zwischen 10 und 50 % [15,92]. Dadurch, dass bei einer ART die Anzahl der Embryonen vor dem Transfer bekannt ist, ist die Detektionsrate durch die kontinuierliche medizinische Beobachtung der Schwangeren in der Regel höher, da der Verlust eines Feten vor allem in sehr frühen Schwangerschaftsstadien einer spontan konzipierten Schwangerschaft unbemerkt vonstattengehen kann. Reproduktionsmedizinischen Behandlungen wird nicht zwangsläufig ein vermehrtes Auftreten von vanishing twins nachgesagt, jedoch scheinen weitere Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf nach einer Kinderwunschtherapie häufiger aufzutreten [91,263]. Diese beinhalten vor allem Frühgeburtlichkeit und niedrige Geburtsgewichte bei dem verbleibenden Zwilling, sowie postpartale Anpassungsstörungen [93,94].

Erfreulicherweise wurde die Komplikation des vanishing twin in der untersuchten ART-Kohorte mit insgesamt 36 (7,0 %) Fällen deutlich seltener dokumentiert als in der Literatur beschrieben. In der Vergleichskohorte der IUI- und VZO-Patientinnen wurde kein Fall eines frühen Verlusts eines Zwillingsfeten dokumentiert oder dieser ging unbemerkt vonstatten. Aufgeteilt in die einzelnen Therapiepfade der ART-Gruppe wurden in der ICSI-Stichprobe 17 (8,8 %) Ereignisse beobachtet, während in der IVF-Gruppe acht (7,7 %) mal der Abgang eines Embryos in der Frühschwangerschaft angegeben wurde. Mit elf (5,0 %) Fällen trat diese Komplikation in der Gruppe der Kryokonservierung am seltensten auf. Die Vermutung liegt also nahe, dass die Nutzung einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion zu einer relativen Risikoerhöhung führte.

Hinsichtlich der genannten Folgeereignisse im weiteren Schwangerschafts- und Geburtsverlauf konnte in der untersuchten Stichprobe kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Die meisten Kinder ($n = 27$, 73,0 %) aus Mehrlingsschwangerschaften mit frühzeitigem Verlust eines der Feten kamen mit durchschnittlichem Geburtsgewicht nach

WHO zur Welt, gefolgt von sieben Neugeborenen (7,8 %) mit niedrigem Geburtsgewicht (low birth weight nach WHO). Auch Anpassungsstörungen nach der Geburt wurden nicht vermehrt beschrieben. Insgesamt mussten neun Neugeborene mit vanishing twin intensiviert behandelt werden, dies entsprach 6,0 % aller Kinder mit prolongierter postpartaler Behandlung, wohingegen 28 (18,7 %) Neugeborene trotz frühem Verlust eines Zwillings oder Drillings einen unauffälligen postpartalen Verlauf präsentierten.

Von Bedeutung für das Auftreten des Vanishing Twin Syndroms scheint in der betrachteten Gruppe vor allem das maternale Alter und hiermit assoziiert die Anzahl der transferierten Embryos zu sein. Die Frauen der Altersklasse 3 entschieden sich, wie aus folgender Grafik ersichtlich wird, häufiger für den Transfer von drei Embryos im Rahmen der reproduktionsmedizinischen Therapie:

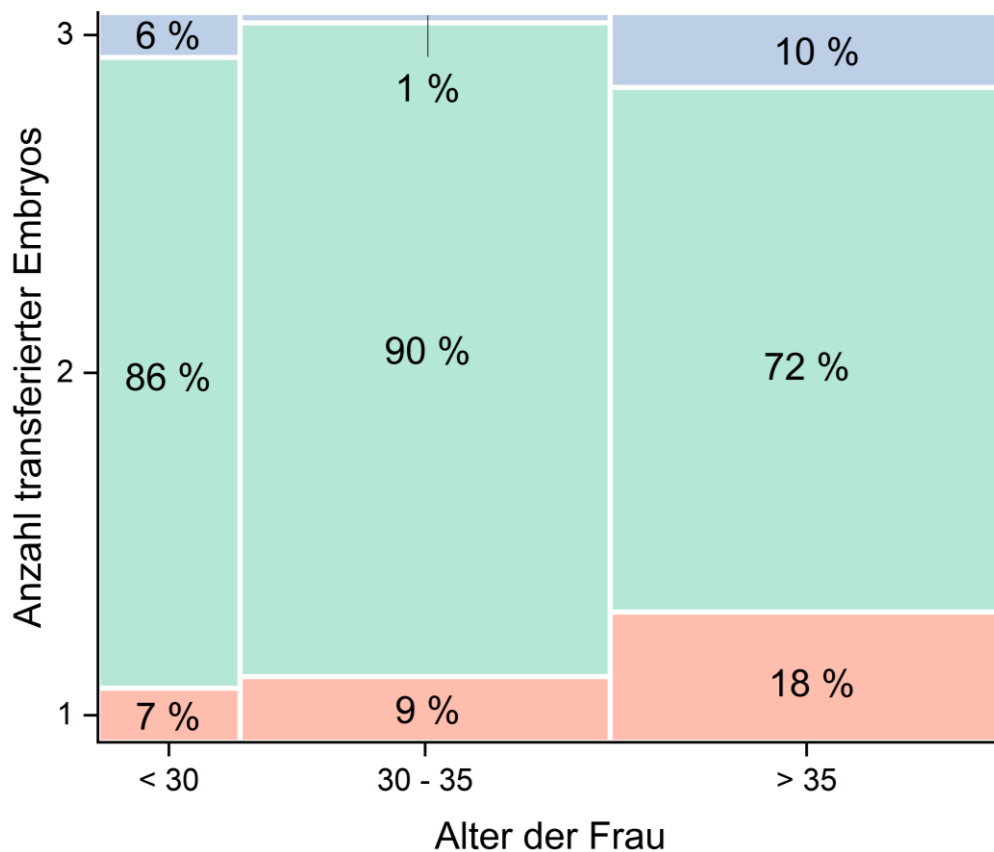


Abbildung 16 Anzahl der transferierten Embryos der ART-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen Alters

In dieser Altersgruppe ereignete sich auch die Komplikation des vanishing twin am häufigsten und die beiden Variablen korrelieren signifikant miteinander. Wurden während der Therapie drei Embryos übertragen, kam es insgesamt in 16,1 % der Fälle zum frühen Abgang, während es hingegen nach dem Transfer von zwei Embryos in 7,1 % der Schwangerschaften zum Verlust eines Zwillings kam. Aus unten dargestellter Grafik wird außerdem ersichtlich, dass Frauen unter 35 Jahren häufiger Mehrlinge austrugen als Frauen der Altersklasse 3. Dies wiederum könnte erklären, weshalb kindliche Komplikationen in utero (vgl. Kapitel 3.2) vermehrt bei jüngeren Patientinnen auftraten, da sich diese nicht

nur häufiger für den Transfer von mehr als einem Embryo entschieden, sondern diese Schwangerschaften auch zur tatsächlichen Entbindung von Mehrlingen geführt haben.

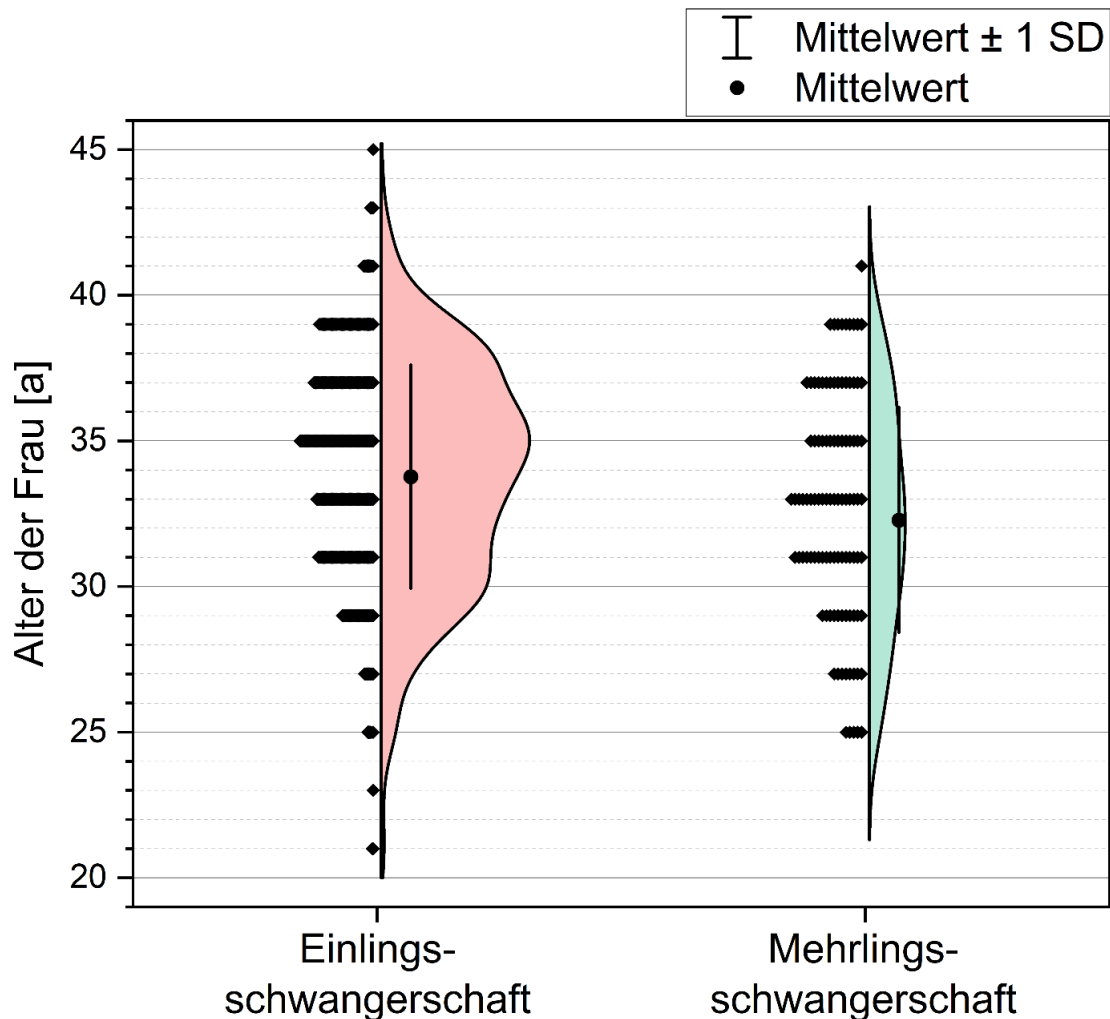


Abbildung 17 Mehrlingschwangerschaften in Abhängigkeit des maternalen Alters der ART-Kohorte

Im Zuge der Analyse kann der reproduktionsmedizinischen Maßnahme an sich keine Risikoerhöhung für das Ereignis des vanishing twin zugesprochen werden. Im Gegenteil fiel die Inzidenz deutlich geringer aus als sie in der Normalbevölkerung vermutet wird. Hinzu kommt, dass die Detektionsraten nach Nutzung einer ART durch die kontinuierliche Kontrolle der Schwangeren höher ausfallen können und die Angaben weniger schwanken als in einigen Publikationen. Ungeachtet dessen sollten bei reproduktionsmedizinischen Therapien das Alter der Mutter und die Anzahl der Embryos berücksichtigt werden. Im Eingangskapitel der Ergebnisse zeigte sich bereits – wenn auch unerwartet – dass jüngere Patientinnen zusammengefasst häufiger von Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen berichteten. Betrachtet man diesen Umstand in Zusammenhang mit der Zahl implantierter Embryos, wird deutlich, dass die Gesamtheit der jüngeren Frauen unter 35 Jahren häufiger zwei Embryos transferieren ließ, während der Verlust eines Zwillingsfeten in diesen Altersgruppen seltener dokumentiert wurde. Dies führt zu einer deutlichen

Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften in den jüngeren Altersgruppen und erklärt den Anstieg weiterer Komplikationen. Ein Trend zum Single Embryo Transfer, wie er bereits seit einigen Jahren stattfindet, wird somit mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch zur Reduktion von negativen Ereignissen nach Nutzung einer ART führen.

3.3.4 Gestationsdiabetes

Der einschlägigen Literatur zufolge wird eine reproduktionsmedizinische Maßnahme als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Gestationsdiabetes gewertet und steht in enger Assoziation zu weiteren geburtshilflichen Komplikationen [115,116]. Betrachtet man die Gesamtbevölkerung, steigt die Prävalenz des Schwangerschaftsdiabetes seit einigen Jahren beständig an und lag im Jahr 2021 bei 8,5 %, während sie 2014 mit 4,5 % und 2016 mit 5,4 % angegeben wurde [113,114].

In den untersuchten Therapiepfaden der assistierten Reproduktion kam es kumulativ in 8,3 % ($n = 43$) der Fälle zum Auftreten eines Gestationsdiabetes und somit prozentual zu einer ähnlichen Häufigkeit wie zuletzt bei spontan konzipierten Schwangerschaften. Dennoch müssen bei der analysierten Kohorte die Jahre der Datenerhebung (2015 – 2019) beachtet werden. Für diese Jahre gibt das RKI und das IQTIG stets Prävalenzen unter 8 % an, sodass man für diesen spezifischen Zeitraum zunächst eine Risikoerhöhung nach Nutzung einer ART vermuten kann. Andererseits müssen auch die anamnestischen Faktoren wie Alter, BMI und endokrinologische Vorerkrankungen des ART-Kollektivs bedacht werden, die eine Subfertilität bedingen und die reproduktionsmedizinische Behandlung überhaupt erst notwendig machen. Exemplarisch gibt das Bundesland Rheinland-Pfalz für die Jahre 2017 bis 2019 Prävalenzen von 6,75 %, 7,94 % und 8,47 % an und repräsentiert somit die Zunahme des Gestationsdiabetes in den Jahren der vorliegenden Datenerhebung [264,265].

Betrachtet man isoliert die ICSI-Kohorte, trat ein Gestationsdiabetes hierbei mit 20 Fällen am häufigsten auf und entspricht 10,4 % dieser Gruppe. Etwas seltener trat diese Komplikation in der IVF-Gruppe auf. Hier wurde ein Gestationsdiabetes in neun (8,7 %) Fällen beschrieben. Verhältnismäßig wurde somit ein Diabetes mellitus im Rahmen der Schwangerschaft in der Kohorte der Kryokonservierung mit 14 (6,4%) Fällen am seltensten beobachtet. In der Vergleichsgruppe der Paare, die im Rahmen einer intrauterinen Insemination bzw. Verkehr zum Optimum erfolgreich konzipierten, lag das Auftreten eines Gestationsdiabetes mit 6,7 % unterhalb der Angabe des RKI aus dem Jahr 2021, spiegelte jedoch die durchschnittliche Prävalenz der Jahre 2015 bis 2019 aus der Gesamtbevölkerung wider.

Mehreren Autoren zufolge ist die Entstehung eines Schwangerschaftsdiabetes‘ mit einem zuvor diagnostizierten polyzystischen Ovarsyndrom vergesellschaftet [23,24]. In der untersuchten ART-Kohorte entwickelten von insgesamt 73 Frauen mit PCOS neun Schwangere einen Gestationsdiabetes, was 12,3 % entsprach. Umgekehrt wurde bei 443

Frauen ohne PCOS in 34 Fällen ein Diabetes mellitus während der Schwangerschaft diagnostiziert, dies entsprach 7,7 %, sodass prozentual ein Hinweis auf ein erhöhtes Auftreten in Zusammenhang mit einem PCOS gegeben ist. In der IUI- und VZO-Vergleichsgruppe wurde bei sieben werdenden Müttern ein Gestationsdiabetes diagnostiziert. Hier von wies über die Hälfte ($n = 4, 57,1 \%$) der Patientinnen zuvor ein PCOS auf, sodass hier ebenfalls, trotz fehlender statistischer Korrelation, die Vermutung nahe liegt, dass ein Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsbildern besteht. Da das PCOS oftmals mit dem metabolischen Syndrom und somit einer Adipositas verknüpft ist, erklärt sich hierdurch die assoziierte endokrinologische Pathogenese beider Entitäten und die Zunahme des Gestationsdiabetes.

Im Hinblick auf das Alter der Paare, wird nach derzeitigem Kenntnisstand angenommen, dass das Alter des Vaters einen Beitrag zur Entwicklung eines Schwangerschaftsdiabetes haben könnte [39]. In den beiden untersuchten Kohorten konnte diesbezüglich in der punktbiserialen Korrelation kein Zusammenhang hergestellt werden. Betrachtet man das Alter der Mütter, beschreiben Teede et al., dass Frauen im Alter von 40 Jahren mit 17,4 % ein doppelt so hohes Risiko im Vergleich zu werdenden Mütter mit 25 Jahren (8,5 %) haben, an einem Gestationsdiabetes zu erkranken [118]. Dies konnte durch die punktbiserialen Korrelation nach Pearson in der analysierten Gruppe nicht bestätigt werden. Von den werdenden Müttern über 40 Jahren entwickelte keine Patientin einen Gestationsdiabetes, während sich die Werte der anderen Altersklassen über 35 und unter 30 Jahren mit 7,6 % und 7,4 % ähnelten. Diese Verteilung konnte auch in der Vergleichsgruppe aufgezeigt werden, in welcher die jüngsten Frauen der Altersklasse 1 und damit unter 30 Jahren in 10,3 % ($n = 3$) der Fälle am häufigsten einen Schwangerschaftsdiabetes entwickelten, gefolgt von Patientinnen der Altersklasse 2 mit 9,1 % ($n = 3$) und Frauen der Altersklasse 3 mit 2,3 % ($n = 1$) der jeweiligen Altersgruppe.

Betrachtet man wiederum den BMI der Frau konnte mit einem p-Wert von 0,004 und einem Korrelationskoeffizienten von +0,13 bestätigt werden, dass ein höherer BMI mit dem vermehrten Auftreten eines Diabetes in der Schwangerschaft korreliert. Wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich wird, wurde ein Schwangerschaftsdiabetes in der Gruppe der übergewichtigen Frauen mit einem BMI ≥ 25 deutlich häufiger nachgewiesen:

		GDM	Kein GDM
BMI der Frauen	< 18,5	1 (4,2 %)	23 (95,8 %)
	18,5 – 25	22 (6,3 %)	329 (93,7 %)
	≥ 25	20 (14,2 %)	121 (85,8 %)
	gesamt	43 (8,3 %)	473 (91,7 %)

Tabelle 22 Auftreten eines Gestationsdiabetes in der ART-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen BMI

Die Vergleichsgruppe der IUI- und VZO-Patientinnen wies eine ähnliche Tendenz in Hinblick auf den BMI und die Entwicklung eines Gestationsdiabetes auf, jedoch ohne statistische Signifikanz. Dennoch konnte bei den Schwangeren mit einem BMI über 25 mit 13,3 % ($n = 4$) der Fälle am häufigsten das Auftreten eines Diabetes in der Schwangerschaft beobachtet werden, während dies keine Frau mit einem BMI unter 18,5 und 4,8 % ($n = 3$) der Patientinnen mit Normalgewicht betraf.

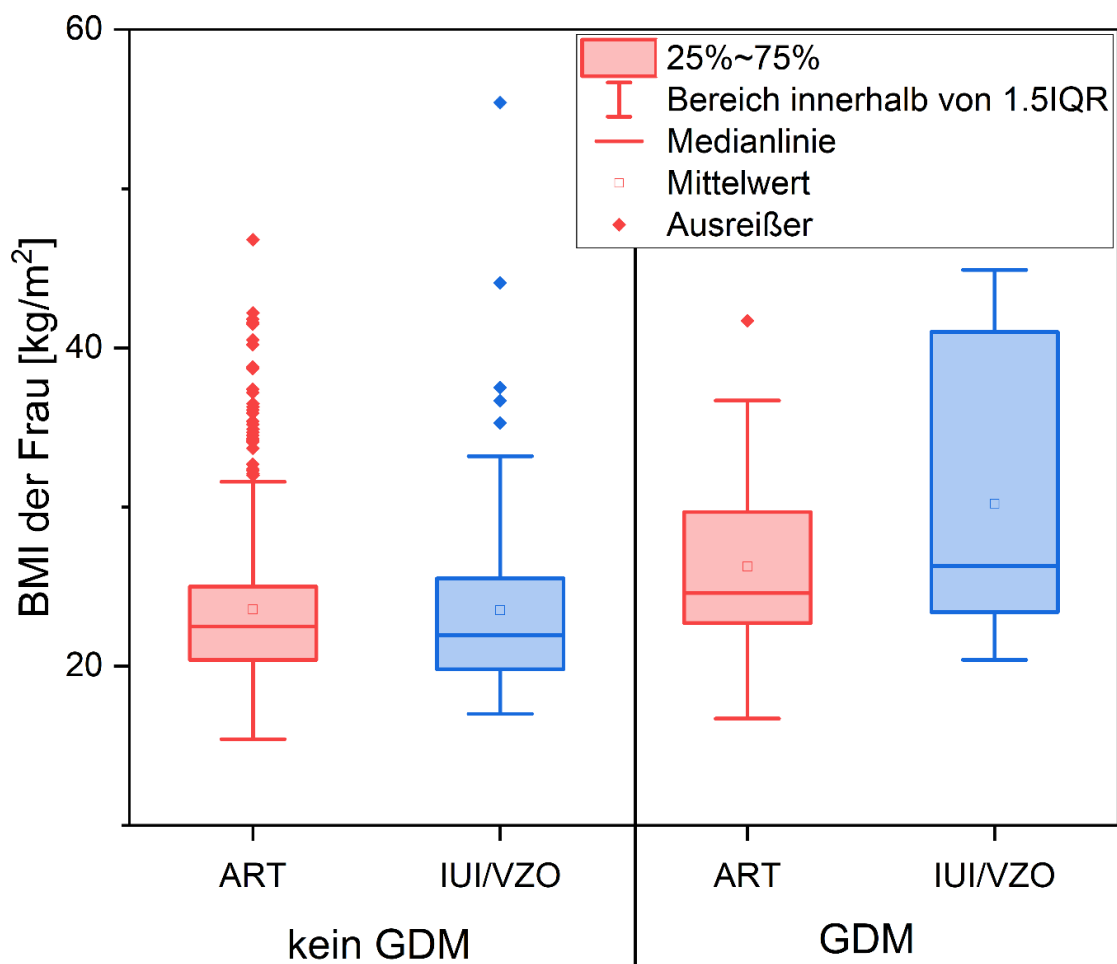


Abbildung 18 Auftreten eines Gestationsdiabetes in Abhängigkeit vom BMI der Frau

Bezüglich des Entbindungszeitpunktes war ein signifikantes Ergebnis nachweisbar, welches nicht den Ergebnissen der Literaturschau entsprach. Sowohl Bianchi et al. als auch Malaza et al. beschreiben in systematischen Reviews eine Abhängigkeit zwischen

einem Diabetes mellitus in der Schwangerschaft und einem frühen Entbindungszeitpunkt mit nachfolgenden Anpassungsstörungen der Neugeborenen [116,266]. Die Analyse der ART-Kohorte zeigte jedoch, dass signifikant mehr Kinder termingerecht, und damit ab der 37. Schwangerschaftswoche entbunden werden konnten, als es der Erwartungswert vermuten ließ:

	GDM	Kein GDM
extremely preterm	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)
very preterm	0	16 (100 %)
moderate to late preterm	5 (4,4 %)	109 (95,6 %)
term infant	45 (10,7 %)	375 (89,3 %)
postterm infant	2 (3,1 %)	62 (96,9 %)
gesamt	54 (8,7 %)	568 (91,3 %)

Tabelle 23 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte bei Vorliegen eines Gestationsdiabetes

Bei den Patientinnen aus den Therapiepfaden IUI und VZO wurden nach WHO-Definition drei Neugeborene (16,7 %) als „moderate to late preterm“ entbunden, während die restlichen vier Säuglinge (5,1 %) nach Diagnosestellung eines Gestationsdiabetes termingerecht zur Welt kamen. Somit war diesbezüglich kein statistischer Rückschluss auf einen Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes und Entbindungszeitpunkt möglich.

Die im Allgemeinen bekannte Komplikation eines Schwangerschaftsdiabetes zeigt sich in einer Erhöhung des Geburtsgewichts im Sinne einer Makrosomie und der Gefahr von Hypoglykämien und Anpassungsstörungen beim Neugeborenen [121,126,127]. Im Rahmen dieser Dissertation konnte keine Korrelation zwischen Makrosomie und Gestationsdiabetes hergestellt werden. Insgesamt muss diesbezüglich in Erwägung gezogen werden, dass in der betrachteten Gruppe generell wenige Kinder (6,3 %, $n = 39$) mit hohem Geburtsgewicht auf die Welt kamen, was als eigenständige Komplikation einer ART diskutiert werden muss. Möglicherweise besteht hier außerdem ein Zusammenhang mit den vielen Mehrlingsgeburten, denn auch bei den Frauen mit Gestationsdiabetes waren von 43 Schwangerschaften zehn Mehrlingsgraviditäten (4,3 %) zu verzeichnen.

Die zugehörige Tabelle veranschaulicht, dass lediglich drei Kinder von Müttern mit einem Schwangerschaftsdiabetes als „large for gestational age“ (nach WHO) eingestuft wurden. Die meisten Neugeborenen kamen trotz Diabetes mellitus normalgewichtig auf die Welt ($n = 42$, 9,7 %).

		GDM	Kein GDM
Gewicht nach WHO	ELBW	1 (9,1 %)	10 (90,9 %)
	VLBW	2 (9,5 %)	19 (90,5 %)
	LBW	6 (6,3 %)	89 (93,7 %)
	ABW	42 (9,7 %)	392 (90,3 %)
	LGA	3 (7,7 %)	36 (92,3 %)
Gesamt:		54 (9,0 %)	546 (91,0 %)

Tabelle 24 Geburtsgewicht der Neugeborenen der ART-Kohorte bei Vorliegen eines Gestationsdiabetes

Da in der Vergleichsgruppe der IUI- und VZO-Paare viele fehlende Rückmeldungen des Geburtsgewichtes zu verzeichnen waren, ist eine Aussage bzgl. einer statistisch signifikanten Korrelation zwischen Gestationsdiabetes und Einfluss auf das Geburtsgewicht nur bedingt zu treffen. Fast die Hälfte der Kinder ($n = 3$, 42,9 %) kamen trotz Schwangerschaftsdiabetes normalgewichtig zur Welt, während ein Säugling (16,7 %) nach WHO-Definition als „large for gestational age“ bezeichnet wurde.

Betrachtet man hingegen das Auftreten von Hypoglykämien nach der Geburt, konnte im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes und niedrigen Blutzuckerwerten der Neugeborenen hergestellt werden. Von insgesamt sechs Kindern mit Hypoglykämien waren zuvor zwei Mütter an einem Schwangerschaftsdiabetes erkrankt (33,3 %). Leider reduziert dabei die geringe Absolutzahl die Aussagekraft. Dennoch ergab sich vor allem in der Gruppe der IVF-Therapie eine statistische Korrelation zwischen der Notwendigkeit einer postpartal intensivierten Therapie und dem Auftreten eines Gestationsdiabetes. Von 25 Neugeborenen der Mütter mit diagnostiziertem Diabetes mellitus mussten sechs stationär behandelt werden, was 24 % entsprach. In der Vergleichsgruppe lag dem Kinderwunschzentrum keine Meldung einer Hypoglykämie nach zuvor festgestelltem Schwangerschaftsdiabetes vor. Bei zwei Kindern – und somit 14,3 % der Neugeborenen mit Notwendigkeit einer intensivierten stationären Therapie – wurde im Verlauf der Schwangerschaft bei der Mutter ein Diabetes mellitus erkannt. In Zusammenschau der untersuchten Parameter kann festgehalten werden, dass für den betrachteten Zeitraum der Auswertung prozentual zunächst eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit nach Nutzung einer ART vermutet werden kann. Ob diese tatsächlich mit der Therapie an sich zusammenhängt oder mit den Risikofaktoren der Patientinnen, lässt sich schwer trennen. Die Prävalenz des Gestationsdiabetes steigt auch nach spontan konzipierten Schwangerschaften beständig an, jedoch müssen hierbei teils starke regionale Unterschiede berücksichtigt werden. Beispielsweise wiesen im Klinikum Worms im Jahr 2019 bereits 11,73 % der Frauen bei Entbindung einen Schwangerschaftsdiabetes auf, während dies kumulativ für die meldenden Kliniken aus Rheinland-Pfalz auf 8,47 % der Fälle zutraf [265]. Es müssen neben Faktoren des Lebensstils, wie Ernährung und Bewegungsmangel, auch erneuerte Screeningmethoden und Grenzwerte diskutiert werden, die die Zunahme des Gestationsdiabetes bzw. dessen Diagnostik in der

Gesamtbevölkerung begünstigen. Dennoch zeigen sowohl endokrinologische Erkrankungen wie z. B. das PCOS als auch der höhere BMI der Frauen aus der ART-Kohorte, dass nicht die Therapie als solche die Risikoerhöhung erklären muss, sondern vor allem die Subfertilität, die die Kinderwunschtherapie überhaupt erst notwendig macht.

3.3.5 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und HELLP-Syndrom

Die allgemeine Inzidenz der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen wird der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zufolge mit 5-7 % aller Schwangerschaften angegeben [136]. Die Qualitätssicherungsstelle des Landes Rheinland-Pfalz fasste die Entitäten im Rahmen der Perinatalerhebung als Gestose zusammen und erfasste diese bei 2,54 % Schwangerschaften im Jahr 2017 mit einem leichten Rückgang auf 2,38 % im Jahr 2018. Das HELLP-Syndrom als Maximalvariante dieses Formenkreises wird deutschlandweit bei 0,1 bis 0,5 % aller Geburten beschrieben [139]. Betrachtet man ebenfalls beispielhaft die Zahlen des Klinikum Worms und der insgesamt 34 meldenden Kliniken aus Rheinland-Pfalz aus ähnlichen Jahren der in dieser Arbeit ausgewerteten Daten, lag die Inzidenz des HELLP-Syndrom im Jahr 2017 bei 0,38 % bzw. 0,43 % und im Jahr 2018 bei 0,48 % für Worms und 0,37 % für Rheinland-Pfalz [264].

In 23 (4,5 %) Schwangerschaften der ART-Gruppe traten Komplikationen aus dem Formenkreis des schwangerschaftsinduzierten Hypertonus auf. Hierbei kam es in 13 (2,5 %) Fällen am häufigsten zu einer Präeklampsie, gefolgt von dem Auftreten einer isolierten Schwangerschaftshypertonie in sechs (1,2 %) Graviditäten. Das HELLP-Syndrom trat bei vier (0,8 %) werdenden Müttern auf, hiervon in drei (1,6 %) Fällen in der ICSI-Kohorte und in einem (1,0 %) Fall in der IVF-Stichprobe. Die Eklampsie wurde weder in der ART- noch in der IUI- und VZO-Stichprobe beobachtet. Auch eine isolierte schwangerschaftsinduzierte Hypertonie trat in der Vergleichskohorte nicht auf, während die Präeklampsie in dieser Gruppe von zwei werdende Mütter (1,9 %) gemeldet wurde. Das HELLP-Syndrom trat in einer Schwangerschaft (1,0 %) auf, sodass insgesamt 2,9 % ($n = 3$) werdende Mütter von Komplikationen in Zusammenhang mit einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus betroffen waren.

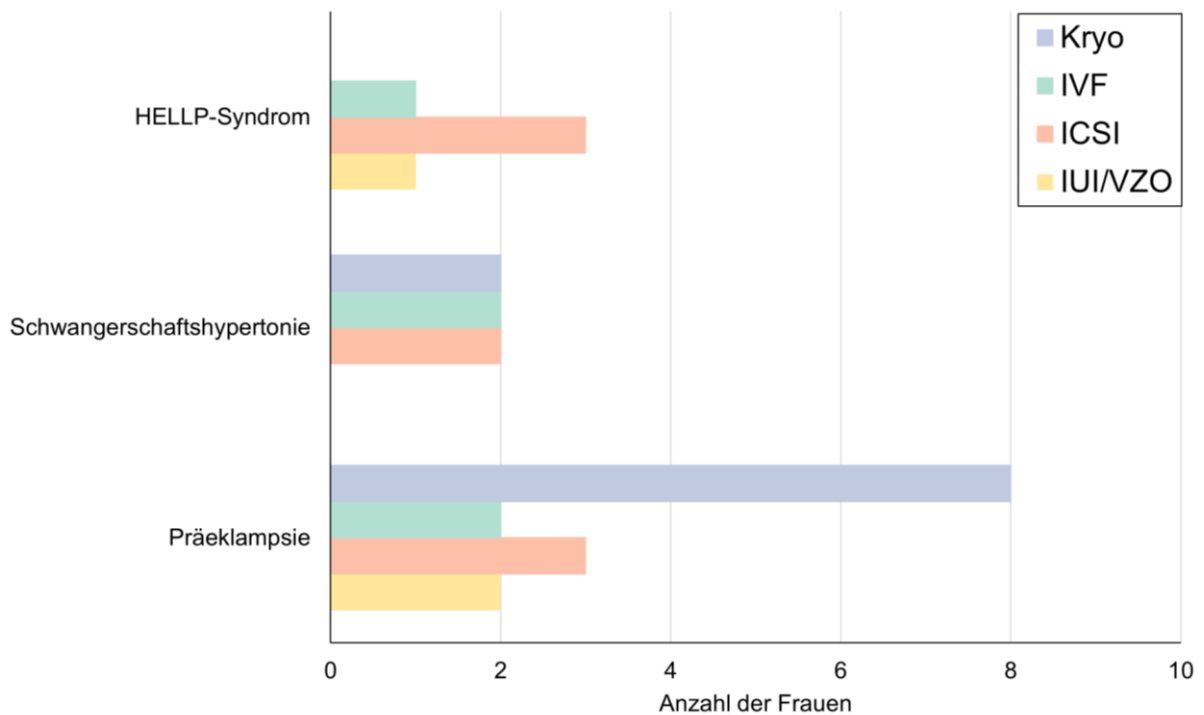


Abbildung 19 Verteilung der Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie

Mehrere Autoren konnten eine starke Abhängigkeit zwischen hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft und einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme feststellen und geben teilweise ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Präeklampsie an [149,267]. Vor allem der Kryoembryonentransfer schien mit einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten einer Erkrankung aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie vergesellschaftet zu sein [268]. Hierbei wird vor allem der fehlende Gelbkörper und die dadurch reduzierte oder sogar fehlende Wirkung des gefäßerweiternden Relaxins mit eingeschränkter Durchblutung von Uterus und Plazenta erforscht [269,270]. Diese Vermutung ließ sich in der betrachteten Stichprobe nicht bestätigen und es zeigte sich in allen drei Behandlungspfaden eine ähnlich hohe Auftretenswahrscheinlichkeit. In der IVF-Gruppe kam es bei 4,1 % der werdenden Müttern zu einer hypertensiv bedingten Komplikation, während dies bei 4,8 % der Frauen aus der ICSI-Gruppe und 4,6 % der Schwangeren aus der Gruppe der Kryokonservierung der Fall war. Ein anamnestischer Risikofaktor, welcher aufgrund der Entstehung eines metabolischen Syndroms in engem Zusammenhang mit einem Hypertonus in der Schwangerschaft steht, ist das polyzystische Ovarsyndrom [255]. Von insgesamt 23 Frauen (4,5 %) der ART-Gruppe mit Erkrankungen aus dem hypertensiven Formenkreis wurde bei drei Frauen (4,1 %) zuvor ein PCOS diagnostiziert, sodass hier keine statistische Signifikanz bestand. Ein ähnliches Ergebnis konnte auch nach Anwendung von Fishers exaktem Test und Bonferroni-Holm Korrektur in der Vergleichsstichprobe beobachtet werden. In dieser Gruppe gaben zwei Frauen sowohl ein PCOS als auch die Entwicklung von schwangerschaftsbedingten Negativereignissen an. Dies entsprach 5,3 % aller Frauen, die an einem PCOS litten.

Aufgrund einer oftmals notwendigen frühzeitigen Entbindung des Kindes, begründet durch den Gestationshypertonus, werden im Allgemeinen niedrige Geburtsgewichte und Anpassungsstörungen der Neugeborenen beobachtet [164,271]. Auch dies konnte in der Datenauswertung weder nach reproduktionsmedizinischer Maßnahme noch nach intrauteriner Insemination oder Verkehr zum Optimum nachgewiesen werden. Von insgesamt zehn Kindern der ART-Gruppe aus der Gewichtsklasse des extrem niedrigen Geburtsgewichts (ELBW) kam ein Neugeborenes nach dem Auftreten einer Präeklampsie zur Welt, während ein Großteil normalgewichtiger entbunden werden konnte. Anpassungsstörungen wurden lediglich in drei (8,6%) Fällen nach schwangerschaftsinduzierter Hypertonie beobachtet, im Vergleich zu 25 (4,3 %) Kindern ohne Anpassungsstörungen, bei deren Müttern zuvor eine Erkrankung aus ebendiesem Formenkreis bestand. Hinsichtlich des Entbindungszeitpunktes nach WHO-Definition, besteht statistisch keine wechselseitige Abhängigkeit. Kein Kind kam der Definition entsprechend als „extremely preterm“ zur Welt, während ein (6,3 %) Kind „very preterm“, neun (5,2 %) Kinder „moderate to late preterm“ und 15 (3,8 %) Neugeborene als „term infant“ entbunden wurden. Drei weitere (5 %) Neugeborene kamen als „posttermin infant“ zur Welt.

Diskutiert man die vorliegenden Ergebnisse, stellt sich die oftmals fehlende Trennung der einzelnen Entitäten in der Literatur als problematisch dar. Hinsichtlich der durch die DGGG angegebene Inzidenz bestätigt sich die vermutete Risikoerhöhung durch die Nutzung einer ART zunächst nicht. Betrachtet man exemplarisch die Zahlen aus Rheinland-Pfalz aus entsprechenden Jahren der Datenerhebung, zeigt sich hingegen prozentual sowohl für die zusammengefassten Erkrankungen des Formenkreises als auch für das HELLP-Syndrom eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der reproduktionsmedizinischen Therapie und lässt einen Rückschluss auf die hohe Mehrlingsrate zu. Auffällig erscheint außerdem, dass die Mehrheit der HELLP-Syndrome im Behandlungspfad der ICSI-Therapie auftrat, sodass hier ein Effekt vermutet werden kann. Um spezifische Risikofaktoren signifikant zu isolieren – im Rahmen der ICSI-Therapie könnten u. U. auch andrologische Faktoren eine Rolle spielen – wäre eine größere Stichprobe mit mehr Fällen von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und HELLP-Syndromen notwendig.

3.3.6 *Hyperemesis gravidarum*

Die weltweite Inzidenz der Hyperemesis gravidarum wird mit 0,5 bis 2 % angegeben und unterscheidet sich regional stark [101,102]. In Rheinland-Pfalz wurden 2017 beispielsweise bei 0,27 % der Schwangerschaften das Auftreten einer Hyperemesis erfasst, auch in den Jahren 2018 und 2019 lag die Inzidenz mit 0,34 % und 0,3 % verhältnismäßig unterhalb der weltweit angegebenen Häufigkeit [264,265]. Die ausgewertete Vergleichsgruppe dieser Dissertation meldete entsprechend der insgesamt niedrigen Inzidenz keine Fälle einer übermäßigen Schwangerschaftsübelkeit an das Kinderwunschzentrum.

In der ART-Stichprobe gaben insgesamt elf (2,1 %) der werdenden Mütter diese Form der Komplikationen an. Hierbei berichteten eine Frau (0,5 %) aus der ICSI-Kohorte, drei (2,9

%) Frauen aus der IVF-Stichprobe und sieben (3,2 %) Patientinnen aus der Kryo-Gruppe über das Vorliegen einer Hyperemesis gravidarum während der Schwangerschaft.

Es wird vermutet, dass im Rahmen einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme ein erhöhtes Auftreten von übermäßiger Schwangerschaftsübelkeit zu verzeichnen ist. Unter Beachtung der genannten regionalen Unterschiede, überstieg das Auftreten in der ART-Gruppe die weltweit genannte Inzidenz nur geringfügig, während sich im Vergleich zur Perinatalerhebung aus Rheinland-Pfalz eine deutliche Zunahme abzeichnet. Mit 3,2 % wurde vor allem in der Gruppe der Kryokonservierung mit anschließendem Embryonentransfer vermehrt eine Hyperemesis dokumentiert, jedoch waren hier die Rückmeldungen der Paare an das Kinderwunschzentrum generell detaillierter, sodass ein Informationsbias in Betracht gezogen werden muss.

Ein Einfluss, der in diesem Zusammenhang diskutiert werden kann, ist die hormonelle Stimulation als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer Hyperemesis gravidarum. Dennoch konnte in der untersuchten ART-Kohorte weder eine statistische Korrelation zwischen der Verwendung bestimmter Medikamente zur ovariellen Stimulation noch zum Auftreten eines OHSS nachgewiesen werden. Außerdem kann hierdurch die Zunahme in der Gruppe des Kryoembryonentransfers nicht erklärt werden, da in diesem Behandlungspfad nicht zwangsläufig eine Stimulation notwendig ist. Betrachtet man darüber hinaus die Risikofaktoren, die Forschern zufolge eine Schwangerschaftsübelkeit hervorrufen, wird u. a. eine bestehende Adipositas der Frau beschrieben [104]. Wie in folgender Tabelle dargestellt, bestand bei einem Großteil der Frauen, die an einer Hyperemesis litten, Normalgewicht. Lediglich bei zwei Frauen mit Hyperemesis wurde zuvor eine Adipositas diagnostiziert.

ART	Hyperemesis			Keine Hyperemesis		
	UG	NG	ÜG	UG	NG	ÜG
ICSI	0	1 (0,9 %)	0	7 (100 %)	111 (99,1 %)	74 (100 %)
IVF	1 (20,0 %)	1 (1,3 %)	1 (4,2 %)	4 (80 %)	74 (98,7 %)	23 (95,8 %)
Kryo	0	6 (3,7 %)	1 (2,3 %)	12 (100 %)	158 (96,3 %)	42 (97,7 %)
Ge-samt	1 (4,2 %)	8 (2,3 %)	2 (1,4 %)	23 (95,8 %)	343 (97,7 %)	139 (98,6 %)

Tabelle 25 Auftreten einer Hyperemesis gravidarum in der ART-Kohorte in Abhängigkeit des maternalen Gewichts, UG = Untergewicht, NG = Normalgewicht, ÜG = Übergewicht

Ebenfalls wird Mehrlingsschwangerschaften ein vermehrtes Auftreten einer übermäßigen Gestationsübelkeit nachgesagt [103]. Auch hier konnte in der vorliegenden Stichprobe kein Zusammenhang nachgewiesen werden, obwohl bei den Mehrlingsgeburten die Inzidenz oberhalb der Werte der restlichen Kohorte lag und somit ein Zusammenhang nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

	Hyperemesis	Keine Hyperemesis	
Mehrlinge	Einling	8 (1,9 %)	408 (98,1 %)
	Zwilling	3 (3,2 %)	91 (96,8 %)
	Drilling	0	6 (100 %)
	Gesamt	11 (2,1 %)	505 (97,9 %)

Tabelle 26 Auftreten einer Hyperemesis gravidarum in der ART-Kohorte bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften

Eine statistische Abhängigkeit zwischen Erkrankungen aus dem Formenkreis der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie und dem Auftreten einer Hyperemesis gravidarum, wie in der Literatur beschrieben, konnte des Weiteren nicht festgestellt werden [106,107]. Bei insgesamt wenigen Fällen von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie bzw. HELLP-Syndrom ($n = 11$) wurde bei keiner werdenden Mutter parallel eine übermäßige Schwangerschaftsübelkeit dokumentiert.

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft an einer Hyperemesis gravidarum litten, kommen einigen Autoren zufolge mit niedrigerem Geburtsgewicht und in früheren Schwangerschaftswochen auf die Welt [107,108]. Signifikante Ergebnisse im Sinne eines assoziativen Zusammenhangs im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnten diesbezüglich in der vorliegenden Dissertation nicht erzielt werden. Bis auf ein Kind (1,1 %) kamen alle Neugeborenen ($n = 13$) trotz Hyperemesis normalgewichtig auf die Welt. Auch in Hinblick auf den Entbindungszeitpunkt verhielten sich die beiden Variablen unabhängig voneinander und ohne erkennbare Korrelation. Der größte Anteil der Neugeborenen wurde termingerecht entbunden.

Obwohl die übermäßige Schwangerschaftsübelkeit in der untersuchten ART-Kohorte durchaus häufiger auftrat als in der Literatur beschrieben, konnte darüber hinaus kein Zusammenhang mit weiteren Folgekomplikationen wie schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, Frühgeburtlichkeit oder niedrigem Geburtsgewicht in diesem Kontext beobachtet werden. Auch anamnestische Daten, die eine Subfertilität bedingen können, schienen das Risiko nicht zu erhöhen. Es muss somit angenommen werden, dass die reproduktionsmedizinische Behandlung an sich einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung einer Hyperemesis gravidarum darstellt.

3.3.7 Plazentationsstörungen und vorzeitiger Blasensprung

Das Auftreten von Komplikationen in Zusammenhang mit der Plazenta wurde in 21 (4,0 %) Fällen der ART-Kohorte und in zwei (1,9 %) Fällen der IUI- und VZO-Gruppe beschrieben. Eine Qualifizierung der Muttermundsverlegung in Placenta praevia totalis, marginalis oder partialis erfolgte hierbei nicht. Die Aufschlüsselung der einzelnen Therapiepfade ergibt sich aus folgender Tabelle:

	ART (n = 516)	ICSI (n = 193)	IVF (n = 104)	Kryo (n = 219)	IUI/VZO (n = 105)
Placenta praevia	10 (1,9 %)	6 (3,1 %)	3 (2,9 %)	1 (0,5 %)	0
Plazenta-insuffizienz	9 (1,7 %)	3 (1,6 %)	3 (2,9 %)	3 (1,4 %)	2 (1,9 %)
Vorzeitige Plazentalösung	2 (0,4 %)	1 (0,5 %)	0	1 (0,5 %)	0
Keine	495 (95,9 %)	183 (94,8 %)	98 (94,2 %)	214 (97,7 %)	103 (98,1 %)

Tabelle 27 Übersicht der Plazentationsstörungen

Die Inzidenz der Placenta praevia in der allgemeinen Bevölkerung wird deutschlandweit mit 0,5 % angegeben, in den Jahren 2017 und 2018 betrug sie für Rheinland-Pfalz 1,14 % und 0,95 % [183,264]. Dies lässt bereits die Vermutung zu, dass eine reproduktionsmedizinische Maßnahme einen Einfluss auf die Entstehung einer Plazentaimplantationsstörung haben könnte, vor allem wenn man mit 3,1 % den Therapiepfad der ICSI-Gruppe betrachtet. Die vorzeitige Plazentalösung trat hingegen in der untersuchten Kohorte in zwei Fällen (0,4 %) auf und liegt somit im Vergleich zum Klinikum Worms (1,14 % für 2018 und 2,03 % für 2017) und dem Bundesland Rheinland-Pfalz (0,95 % für 2018 und 1,14 % für 2017) unter der Inzidenz der Bevölkerung. Die Plazentainsuffizienz, die in der Gruppe nach reproduktionsmedizinischer Behandlung in 1,7 % der Schwangerschaften beobachtet wurde, spiegelte die Erfassung der Perinatalerhebung aus Worms und Rheinland-Pfalz mit im Schnitt 1,8 % der Entbindungen wider [264].

Es gilt zu klären, ob die ART beispielsweise durch eine veränderte Implantation das Risiko per se erhöht, jedoch müssen auch die anamnestischen Faktoren berücksichtigt werden, die ggf. zu einer Subfertilität führen und somit den Grund für eine Vorstellung im Kinderwunschzentrum darstellen. Die genaue Pathogenese der Placenta praevia ist nicht vollends geklärt, jedoch konnten einige Faktoren identifiziert werden, die eine Entstehung begünstigen und gleichzeitig zu einer Einschränkung der Fertilität führen können. Unter anderem werden Vernarbungen am Uterus, beispielsweise durch gynäkologische Voroperationen, diskutiert [272]. Von den Patientinnen mit Plazentationsstörungen gaben acht Frauen zurückliegende gynäkologische Operationen an, dies entspricht 3,3 %, im Vergleich zu 245 Frauen (96,7 %) mit gynäkologischen Eingriffen ohne Entwicklung einer Placenta praevia. Bei wiederum 13 Frauen – und damit einem höheren Anteil – kam es während der Schwangerschaft zur Verlegung des inneren Muttermundes ohne vorangegangenen operativen Eingriff. Dies entspricht bei der Gesamtheit von 271 Frauen ohne Voroperation und ohne Entwicklung einer Placenta praevia 4,8 %, sodass abschließend

kein Zusammenhang besteht. Auch im Hinblick auf ein höheres maternales Alter konnte keine statistische Korrelation zur Entstehung einer Plazentaimplantationsstörung hergestellt werden. Diese Form der Komplikation trat in der Altersklasse 1 bei 3,7 % der Schwangerschaften auf, während sie in Altersklasse 2 und 3 in 4,3 % und 4,0 % beschrieben wurde.

Mehrlingsschwangerschaften werden ebenfalls als Risikofaktor für die teilweise oder vollständige Verlegung des Muttermundes diskutiert [14]. Verhältnismäßig kam diese Komplikation mit 6,4 % häufiger bei Mehrlingsgraviditäten vor als bei Einlingsschwangerschaften mit 3,6 %. Eine signifikante Abhängigkeit ließ sich zwar nicht nachweisen, dennoch kann eine Risikoerhöhung vermutet werden und erklärt teilweise die Auftretenswahrscheinlichkeit nach Fertilitätstherapie aufgrund der erhöhten Rate an Mehrlingsschwangerschaften.

Es scheint abschließend keinen singulären Faktor in der untersuchten Kohorte zu geben, der das Risiko einer Placenta praevia zu erhöhen scheint. Vielmehr kann die reproduktionsmedizinische Maßnahme an sich – allen voran die ICSI-Therapie – als eigenständiger Faktor für die Entstehung einer Muttermundsverlegung gewertet werden, was auch Gegenstand der aktuellen Forschung ist. Dies würde auch die relative Risikoerhöhung bei Mehrlingsschwangerschaften erklären, die wiederum eine der Hauptkomplikationen der modernen Reproduktionsmedizin darstellen. Insgesamt wird ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Placenta praevia nach ART diskutiert [178,273]. Höchstwahrscheinlich muss man eine multifaktorielle Genese annehmen, die sowohl die Therapieform berücksichtigt als auch die vorliegende Subfertilität und deren Einzelfaktoren (z. B. vorausgegangene Operationen), die überhaupt erst zu der Notwendigkeit der ART geführt haben.

Der vorzeitige Blasensprung (premature rupture of membranes, kurz PROM) betrifft in Deutschland geschätzt 5 % aller Schwangerschaften, wobei für das Jahr 2017 deutschlandweit eine Inzidenz von 6,35 % angegeben wurde [180,195]. Das Bundesland Rheinland-Pfalz erfasste für die Jahre 2017 und 2018 bei 5,49 % und 5,21 % der Entbindungen einen PROM [264]. In der analysierten ART-Kohorte meldeten insgesamt 6 % der Paare einen PROM an das MVZ Kinderwunschzentrum Wiesbaden, sodass grundsätzlich keine erhöhte Inzidenz festgestellt werden kann. In der ICSI-Stichprobe kam es mit 7,3 % der Schwangerschaften etwas häufiger zum vorzeitigen Blasensprung. In der Vergleichsgruppe der IUI- und VZO-Gruppe gaben hingegen lediglich zwei Paare (1,9 %) einen vorzeitigen Blasensprung an, sodass dieser Wert deutlich unterhalb der Angaben in der Literatur lag und keine statistischen Rückschlüsse erlaubte.

Vor allem aufsteigende Infektionen und Blutungen während der Schwangerschaft scheinen nach derzeitigem Kenntnisstand das Risiko eines PROM zu erhöhen und stehen hiermit in Zusammenhang zur komplexen und multifaktoriellen Pathogenese der (drohenden) Frühgeburtlichkeit [274]. Da die Erfassung der Infektionen keine nähere

Bezeichnung der Infektionsart und -schwere erlaubte, war keine statistische Signifikanz nachweisbar und von den Patientinnen, die eine Infektion meldeten, gab keine einen vorzeitigen Blasensprung an.

Die Komplikation des PROM steht in enger Verbindung mit einem niedrigen Geburtsgewicht und Anpassungsstörungen der Säuglinge. Aufgrund der teilweise notwendigen frühzeitigen Entbindung des Neugeborenen, kommt es darüber hinaus vermehrt zur Entbindung per Kaiserschnitt [221,274]. Den Entbindungsmodus betreffend, konnte in der ART-Kohorte keine statistische Häufung für eine operative Entbindung beobachtet werden. Es wurden mit 51,6 % etwas mehr Kinder ($n = 16$) vaginal spontan geboren, deren Mütter einen vorzeitigen Blasensprung aufwiesen. Im Gegensatz hierzu kamen 13 Kinder nach PROM per Kaiserschnitt zur Welt, was 41,9 % entspricht, und zwei weitere Kinder (6,5 %) wurden vaginal operativ entbunden. In Hinblick auf das Geburtsgewicht nach vorzeitigem Blasensprung ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis:

		PROM	Kein PROM
Gewicht nach WHO	ELBW	5 (45,5 %)	6 (54,5 %)
	VLBW	4 (19,0 %)	17 (81 %)
	LBW	16 (16,8 %)	79 (83,2 %)
	ABW	14 (3,2 %)	420 (76,8 %)
	LGA	1 (2,6 %)	38 (97,4 %)
	gesamt	40 (7,1 %)	560 (92,9 %)

Tabelle 28 Geburtsgewicht der Neugeborenen der ART-Kohorte nach vorzeitigem Blasensprung

Hierbei zeigt sich eindrücklich, dass es nach einer frühen Eröffnung der Fruchtblase zu einer signifikanten Zunahme von Neugeborenen der Geburtsklasse ELBW nach WHO, also mit extrem niedrigem Geburtsgewicht, kam. Im Vergleich hierzu kamen verhältnismäßig wenige Kinder mit durchschnittlichem Geburtsgewicht auf die Welt. Auch der Zeitpunkt der Entbindung nach PROM spiegelte die Verteilung des Geburtsgewichts signifikant wider. Bei mehr als der Hälfte der Neugeborenen, die definitionsgemäß als „extremely preterm“ und somit als extrem frühe Frühgeborene vor der 28. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen, lag auch einer vorzeitiger Blasensprung vor. Im Vergleich hierzu wurden nach Vorliegen eines PROM nur noch zehn Kinder termingerech und kein Kind nach der 42. SSW entbunden.

	PROM	Kein PROM
Alle ART		
extremely preterm	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)
very preterm	4 (25,0 %)	12 (75,0 %)
moderate to late preterm	21 (18,4 %)	93 (81,6 %)
term infant	10 (2,4 %)	410 (97,6 %)
postterm infant	0	64 (100 %)
gesamt	40 (6,4 %)	582 (93,6 %)

Tabelle 29 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte nach vorzeitigem Blasensprung

In Abhängigkeit zum niedrigen Geburtsgewicht und dem frühen Entbindungszeitpunkt, zeigte sich auch in Hinblick auf postnatale Anpassungsstörungen und die Notwendigkeit einer intensivierten Therapie der Neugeborenen ein statistischer Zusammenhang. Insgesamt mussten 26 von 40 Neugeborenen nach PROM längerfristig stationär behandelt werden, was einem Anteil von 65,0 % entsprach. Im Vergleich benötigten 125 von 582 Kindern ohne vorzeitigem Blasensprung eine intensivierte Therapie, dies entsprach 21,5 %. Bezüglich postnataler Anpassungsstörungen der einzelnen Organfunktionen wurde ebenfalls signifikant nachgewiesen, dass mit zehn von 40 Neugeborenen nach vorzeitigem Blasensprung und somit in 25,0 % der Fälle deutlich häufiger Probleme mit der Adaptation nach Geburt auftraten. Vergleichend kam es bei den Säuglingen ohne PROM in 25 von 582 und damit in 4,3 % der Geburten zu Störungen der postnatalen Anpassung. Selbstverständlich muss auch in Hinblick auf den vorzeitigen Blasensprung die erhöhte Mehrlingsrate nach reproduktionsmedizinischer Therapie in Betracht gezogen werden. Sechzehn Neugeborene nach stattgehabtem PROM entstammten Mehrlingsschwangerschaften, dies entspricht einem Anteil von 40,0 % aller Fälle mit stattgehabtem vorzeitigem Blasensprung, wohingegen 24 Kinder und somit 60,0 % als Einlinge entbunden wurden. Dies war vor allem in der Gruppe der Kryoembryonentransfers signifikant. In der Gruppe der IUI- und VZO-Schwangerschaften betraf der vorzeitige Blasensprung in beiden Fällen Einlingsgraviditäten.

Zusammenfassend konnte grundsätzlich keine Risikoerhöhung für einen vorzeitigen Blasensprung in Zusammenhang mit einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme in der ausgewerteten ART-Gruppe beobachtet werden. Eine Ausnahme stellen auch hier wieder Mehrlingsschwangerschaften dar, bei denen es prozentual häufiger zum PROM kam, so dass insgesamt eine Verbindung zwischen reproduktionsmedizinischer Maßnahme und vorzeitiger Eröffnung der Fruchtblase hergestellt werden kann. Entsprechend der Angaben der Literaturrecherche kam es außerdem im betrachteten Kollektiv zu einer signifikanten Korrelation zwischen PROM und niedrigem Geburtsgewicht und vorzeitigem Entbindungen bzw. hiermit verbunden postnatalen Störungen der Adaptation, wobei diese Faktoren sich wechselseitig beeinflussen.

3.3.8 Drohende Frühgeburt

In der gesamten ART-Gruppe wurden 100 Kinder vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche entbunden und kamen somit definitionsgemäß als Frühgeborene zur Welt. Dies entsprach einem Anteil von 6,2 % und deckt sich mit den Ergebnissen der Literaturrecherche. Die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit der letzten Jahre unterlag größeren Schwankungen und wurde deutschlandweit zwischen 4,7 % im Jahr 2020 und 8,4 % im Jahr 2017 angegeben [180,218]. Während das Klinikum Worms in den Jahren 2017 und 2018 in 7,18 % und 5,42 % der Fälle vorzeitige Entbindungen erfasste, traf dies im gesamten Land Rheinland-Pfalz auf 2,66 % und 2,74 % der Schwangerschaften zu. Hierbei müssen jedoch die verschiedenen Level der Perinatalzentren und die damit verbundenen Möglichkeiten zur Entbindung von Frühgeborenen berücksichtigt werden [264]. In der Vergleichsgruppe der IUI- und VZO-Kohorte war der Anteil der Entbindungen vor der 37. SSW mit 6,7 % etwas höher, wobei von sieben Frühgeborenen fünf intrauterin oder peripartal verstarben.

Im Gegensatz hierzu lässt sich keine genaue Angabe zur Inzidenz der sogenannten „drohenden Frühgeburt“ machen, sie wurde dennoch als separate Komplikation in der Auswertung erfasst und beschreibt die komplexe Kombination verschiedener Komplikationen. Von 516 Frauen der ART-Kohorte kam es bei 58 (11,2 %) zu einer drohenden Frühgeburt, hiervon waren 20 (34,5 %) Mehrlingsschwangerschaften betroffen. Insgesamt kamen 57 Kinder im Zusammenhang einer drohenden Frühgeburt auch tatsächlich als Frühgeborene zur Welt. In den einzelnen Therapiepfaden wurde bei 33 (5,2 %) Frauen aus der ICSI-Kohorte, 13 (12,5 %) Frauen aus der IVF-Gruppe und zwölf (5,5 %) werdenden Müttern nach Kryokonservierung eine drohende Frühgeburt beschrieben. Betrachtet man die Vergleichskohorte wurden sieben (6,7 %) Fälle einer drohenden Frühgeburt beschrieben.

Faktoren, die zu einer drohenden Frühgeburt führen können, sind vielfältig und beinhalten u. a. den (frühen) vorzeitigen Blasensprung, vorzeitige Wehentätigkeit oder eine Zervixinsuffizienz. Auch Infektionen der Mutter oder Mehrlingsschwangerschaften erhöhen das Risiko für eine Frühgeburt. Die kindliche Mortalitätsrate steht hierbei in Abhängigkeit der Gestationswoche und sinkt im Laufe der Schwangerschaft und vor allem nach Überschreiten der Grenze zur Lebensfähigkeit, die frühestens ab der 22. Schwangerschaftswoche beschrieben wird [275]. Im Rahmen der Datenauswertung wurden zunächst einige Faktoren betrachtet, die eine (drohende) Frühgeburtlichkeit beeinflussen können.

Das Auftreten einer Zervixinsuffizienz mit einer Verkürzung der Zervixlänge gilt als prädiktiver Faktor für eine Frühgeburt und die Inzidenz wird auf 0,5 - 2 % geschätzt, jedoch scheint die genaue Häufigkeit aufgrund von diagnostischen Unsicherheiten nur schwer bestimmbar zu sein [276,277]. In der analysierten ART-Gruppe wurde in 3,3 % ($n = 17$) der Schwangerschaften eine Gebärmutterhalsschwäche dokumentiert, hiervon waren mit neun (52,9 %) Schwangerschaften mehr als die Hälfte Mehrlingsgraviditäten betroffen. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich diesbezüglich ein signifikanter Nachweis zur Assoziation zwischen Zervixinsuffizienz und Frühgeburtlichkeit. Während es ohne

Auftreten einer Zervixinsuffizienz in 12,6 % der Fälle zu einer drohenden Frühgeburt kam, zeigte sich dies bei 25,9 % der Schwangerschaften mit Verkürzung der Zervixlänge. Dieser Zusammenhang konnte in der IUI- und VZO-Vergleichskohorte nicht aufgezeigt werden, was mutmaßlich an der geringen Absolutzahl ($n = 3$) an gemeldeten Zervixinsuffizienzen liegt.

Auch der vorzeitige Blasensprung, der sowohl Ursache als auch Folge von Frühgeburtlichkeit darstellt und von 6 % der Paare aus der ART-Kohorte gemeldet wurde, stand in signifikantem Zusammenhang mit einer Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche. Diesbezüglich gaben 42,5 % der Frauen mit PROM eine drohende Frühgeburt an, während 11,2 % der drohenden Frühgeburten ohne vorzeitigen Blasensprung in die Datenerfassung aufgenommen wurden. Die Auswertung der Vergleichsgruppe ergab, dass lediglich zweimal das Auftreten eines PROM beobachtet wurde. Eine dieser Frauen berichtete darüber hinaus über eine drohende Frühgeburt. Ein Rückschluss auf statistische Abhängigkeit war angesichts der niedrigen Anzahl an PROM-Patientinnen in diesem Fall nicht möglich.

Eine hingegen starke Abhängigkeit bestand bei den als eigenständiger Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit beschriebenen Mehrlingsgeburten, wobei die vorzeitige Entbindung hierbei teilweise auch iatrogen bedingt ist und nicht unbedingt als Geburtskomplikation gewertet werden kann [222,224]. Der exakte Entbindungszeitpunkt bei Mehrlingsschwangerschaften wird im entsprechenden Kapitel näher beschrieben, jedoch war in den drei Behandlungspfaden der ART-Kohorte die Assoziation zwischen Mehrlingsschwangerschaften und Frühgeburtlichkeit deutlich erkennbar. Während es bei Einlingsschwangerschaften in 9,5 % der Fälle zu einer drohenden Frühgeburt kam, war dies bei Zwillingen bereits in 17,6 % und bei Drillingen sogar in 60 % der Fälle. Betrachtet man darüber hinaus die Anzahl der Neugeborenen, kamen von 82 Kindern mit der Komplikation „drohende Frühgeburt“ über die Hälfte (51,2 %, $n = 42$) als Mehrlinge zur Welt. In der Gruppe der IUI- und VZO-Paare kamen insgesamt 14 Mehrlinge zur Welt, hiervon waren zwei (14,3 %) von einer drohenden Frühgeburt betroffen, sodass auch nach Anwendung von Fishers exaktem Test mit angepasstem Signifikanzniveau im Rahmen der Bonferroni-Holm Korrektur bei einem Erwartungswert unter fünf keine statistische Signifikanz bestand.

Als weitere maternale Risikofaktoren, die eine drohende Frühgeburt beeinflussen können, werden Infektionen während der Schwangerschaft und bestehende Fehlbildungen des Uterus oder Myome genannt [278,279]. Das Auftreten von Infektionen in der untersuchten Stichprobe wurde im Rahmen der Datenerhebung zusammengefasst und hierbei nicht näher bezeichnet, sodass Pilzinfektionen, vaginale Infektionen oder auch Harnwegsinfektionen gemeinsam dokumentiert wurden. Dementsprechend lässt sich keine konkrete Aussage über den Zusammenhang zwischen Infektionen und drohender Frühgeburtlichkeit in der analysierten Kohorte herstellen, da nur zwei werdende Mütter sowohl das Auftreten einer Infektion als auch Faktoren einer drohenden Frühgeburt an das MVZ Kinderwunschzentrum meldeten. Dies war nach Fishers exaktem Test nicht

statistisch signifikant. Bezüglich des Nachweises von Myomen vor oder während der Schwangerschaft zeigte sich hingegen eine Tendenz, auch wenn diese keine statistische Signifikanz erlaubte. Während es bei Frauen ohne Myome oder Uterus myomatosus in 12,7 % der Schwangerschaften zu einer drohenden Frühgeburt kam, wurde diese Komplikation bei Nachweis von Myomen in 20,5 % durch das Kinderwunschzentrum erhoben. Darüber hinaus wurde analysiert, wie viele Neugeborene, bei denen es zuvor aufgrund der o. g. Faktoren zu einer drohenden Frühgeburt gekommen war, definitionsgemäß tatsächlich als Frühgeborene zur Welt kamen. In der ART-Stichprobe des MVZ Kinderwunschzentrums wurde bei kumulativ 622 Kindern in 82 Fällen von einer drohenden Frühgeburt berichtet, was 13,2 % der Geburten entsprach. Von diesen 82 Fällen kamen wiederum 57 Kinder vor der vollendeten 37. SSW und somit als Frühgeborene zur Welt, so dass 69,5 % der drohenden Frühgeburten in einer vorzeitigen Geburt des Kindes resultierten. Somit konnten 25 Neugeborene, bei denen zuvor die Komplikation einer drohenden Frühgeburt vorlag, nach WHO als „term infant“ termingerecht entbunden werden. Andererseits wurde, bei insgesamt 100 dokumentierten Frühgeburten, in 57 Fällen (57 %) eine drohende Frühgeburt beschrieben. Somit kamen 43 Kinder als Frühgeborene zur Welt, ohne dass zuvor ein identifizierbarer Faktor für eine frühe Geburt zu bestehen schien.

	Drohende FG	Keine drohende FG
extremely preterm	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)
very preterm	14 (87,5 %)	2 (12,5 %)
moderate to late preterm	44 (38,6 %)	70 (61,4 %)
term infant	19 (4,5 %)	401 (95,5 %)
postterm infant	1 (1,6 %)	63 (98,4 %)
gesamt	82 (13,2 %)	540 (86,8 %)

Tabelle 30 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte nach drohender Frühgeburt

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen drohender Frühgeburt und Entbindungszeitpunkt in der Vergleichskohorte der IUI- und VZO-Patientinnen, wurden zwei Frühgeborene nach WHO-Definition als „extremely preterm“ entbunden, bei denen zuvor Risikofaktoren für eine drohende Frühgeburt vorlagen. Dies entsprach 22,2 % der Neugeborenen, bei denen eine drohende Frühgeburt dokumentiert wurde. Die restlichen sieben Kinder (77,8 %) aus dieser Gruppe kamen definitionsgemäß als „moderate to late preterm“ zur Welt. Somit wurde keines der Kinder aus der Vergleichsgruppe nach Feststellen einer drohenden Frühgeburt termingerecht entbunden.

Fasst man die vorliegenden Auswertungen zusammen, bestätigt sich die Vermutung, dass eine drohende Frühgeburt auf dem Boden einer multifaktoriellen und teils

komplexen Genese beruht. Eine drohende Frühgeburt bedeutet bei Ergreifen geeigneter therapeutischer Maßnahmen nicht zwangsläufig, dass eine Entbindung auch tatsächlich vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche stattfindet. Andererseits zeigte sich, dass Frühgeburtlichkeit auch ohne vorherige Symptomatik wie Zervixinsuffizienz oder vorzeitigen Blasensprung auftreten kann. Eine Risikoerhöhung durch die Nutzung einer reproduktionsmedizinischen Maßnahmen ließ sich zumindest bei Einlingsschwangerschaften nicht feststellen. Die erhöhte Mehrlingsrate nach Nutzung einer ART bedingt jedoch auch in diesem Fall die Zunahme der drohenden bzw. tatsächlichen Frühgeburtlichkeit und ging häufiger mit PROM und Zervixinsuffizienz einher. Der Trend zum Single Embryo Transfer in der Reproduktionsmedizin könnte hierbei eine deutliche Reduktion der (drohenden) Frühgeburt erzielen.

3.4 Entbindung und Zustand der Neugeborenen

Zusammenfassung

In der Stichprobe bestehend aus allen Paaren der Behandlungspfade ICSI, IVF und Kryokonservierung mit anschließendem Transfer wurden in 516 Schwangerschaften insgesamt 623 Kinder entbunden. Die Paare, für die eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion infrage kam, wurden hierbei Eltern von 234 Kindern. Es handelte sich in diesem Zusammenhang um 64 (27,4 %) Zwillinge und neun Drillinge (3,8 %). In der Stichprobe der IVF-Frischzyklen wurden 122 Kinder geboren, hiervon 40 (32,2 %) Zwillinge. Bei zwei (1,6 %) weiteren Geburten aus dieser Gruppe musste der intrauterine Fruchttod nach der 28. Schwangerschaftswoche festgestellt werden. Die erhobenen Daten dieser Fälle wurden in die Auswertung miteinbezogen, werden jedoch zusätzlich in einem separaten Kapitel erläutert. Dies betrifft ebenfalls einen (0,4 %) intrauterinen Fruchttod und einen (0,4 %) peripartalen Tod aus der Gruppe der Auftauzyklen. In der Kryo-Stichprobe wurden indes insgesamt 265 Neugeborene entbunden, wobei es sich um 84 (31,7 %) Zwillinge und sechs (2,3 %) Drillinge handelte.

In der Vergleichskohorte bestehend aus den Paaren ($n = 105$), bei denen es im Rahmen einer intrauterinen Insemination oder des Verkehrs zum Optimum erfolgreich zu einer Empfängnis gekommen ist, wurden insgesamt 115 Kinder entbunden. Hierbei handelte es sich um zehn (8,7 %) Zwillinge und sechs (5,2 %) Drillinge, während 99 (86,1 %) Kinder als Einling zur Welt kamen. Fünf (4,3 %) der Kinder verstarben intrauterin oder peripartal, diese Fälle wurden in die Gesamtauswertung einbezogen.

Entbindungsmodus

Die Rate an Kaiserschnitten nimmt weltweit stetig zu und ist heutzutage die häufigste Operation der Frau. In Deutschland geht der Anteil an Kaiserschnittentbindungen seit einigen Jahren leicht zurück, nachdem er zwischen 1991 und 2011 von 15,3 % auf 32,2 % gestiegen war. Im Jahr 2022 fand bei 29,7 % der Geburten eine Sectio statt, sodass im Umkehrschluss etwa 70 % der Frauen vaginal entbunden haben [280]. Betrachtet man exemplarisch die Perinatalerhebung des Klinikum Worms aus den Jahren 2017 und 2018, wurden durchschnittlich 62 % der Neugeborenen vaginal spontan entbunden, während bei 32 % eine primäre oder sekundäre Sectio caesarea durchgeführt wurde. Weitere 6 % der Neugeborenen wurden somit vaginal operativ entbunden. Bezüglich einer Kinderwunschbehandlung kommen im Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften mehr Kinder operativ zur Welt, sodass die reproduktionsmedizinische Therapie als eigenständiger Risikofaktor diskutiert wird. Nach IVF werden hierbei Kaiserschnitttraten von bis zu 45 % genannt, während nach ICSI-Therapie im Schnitt 42 % der Neugeborenen per Sectio entbunden wurden [281,282]. Auch die bekanntlich erhöhte Anzahl an Mehrlingschwangerschaften leistet unter diesen Umständen ihren Beitrag, da hier aufgrund von Wachstumsdiskordanz, Frühgeburtlichkeit oder weiteren assoziierten Komplikationen

deutlich häufiger eine Schnittentbindung notwendig wird. In Rheinland-Pfalz wurden in den Jahren 2017 und 2018 durchschnittlich 75 % der Mehrlinge operativ entbunden, in Worms wurde für das Jahr 2018 sogar eine Kaiserschnitttrate von 82,4 % bei Zwillings- und Drillingschwangerschaften angegeben [264].

Wie aus folgender Grafik ersichtlich wird, spiegelt sich mit 50,2 % ($n = 313$) die erhöhte auch in der Gesamtheit aller Geburten in der ART-Kohorte wider:

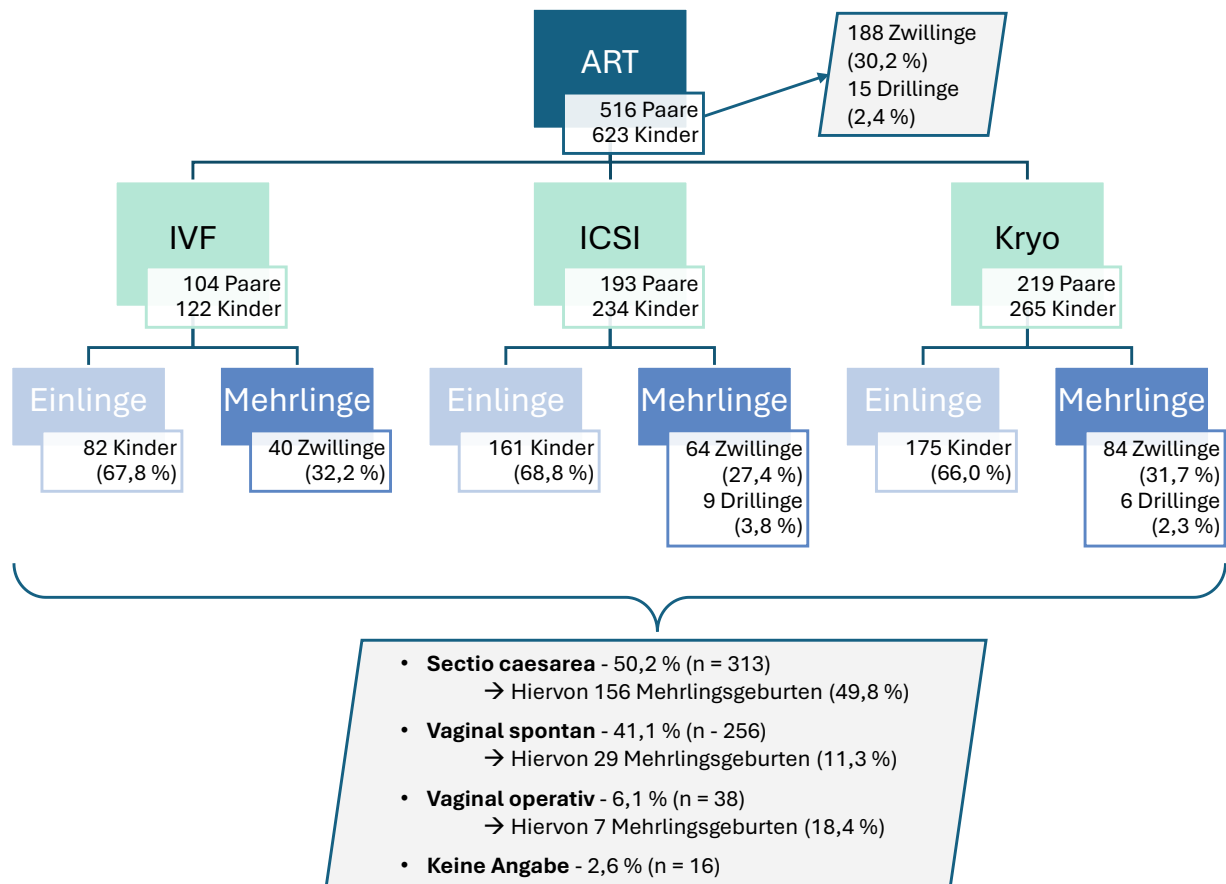


Abbildung 20 Therapiezweige der ART-Kohorte mit Entbindungsmodus

Betrachtet man den Entbindungsmodus der Mehrlingsschwangerschaften, gleicht das Ergebnis der Perinatalerhebung aus Worms und Rheinland-Pfalz. Von den 203 Mehrlingen aus der ART-Stichprobe kamen 156 und somit 76,9 % der Zwillinge und Drillinge mittels Kaiserschnitt zur Welt, während 29 (14,3 %) Kinder vaginal spontan und weitere sieben (3,4 %) vaginal operativ entbunden wurden. Bei elf (5,4 %) Neugeborenen aus Mehrlingsschwangerschaften fehlte die Angabe zum Entbindungsmodus. Innerhalb der einzelnen Therapiepfade der ART-Kohorte kam es in der Gruppe der Kryokonservierung mit 57,7 % etwas häufiger zu Kaiserschnitten als in den Gruppen der IVF- (43,5 %) und ICSI-Behandlungen (45,3 %), jedoch war hier auch die Anzahl der Mehrlingsschwangerschaften am höchsten.

Im Gegensatz hierzu kam es in der Vergleichsgruppe der IUI- und VZO-Patientinnen etwas häufiger zu einer vaginalen Entbindung, wobei es hier einige fehlende Rückmeldungen an das Kinderwunschzentrum zu verzeichnen gab. Bei den dokumentierten Angaben wurde lediglich eine Zwillingsschwangerschaft vaginal spontan beendet, während alle anderen Mehrlinge mittels Kaiserschnitt entbunden wurden.

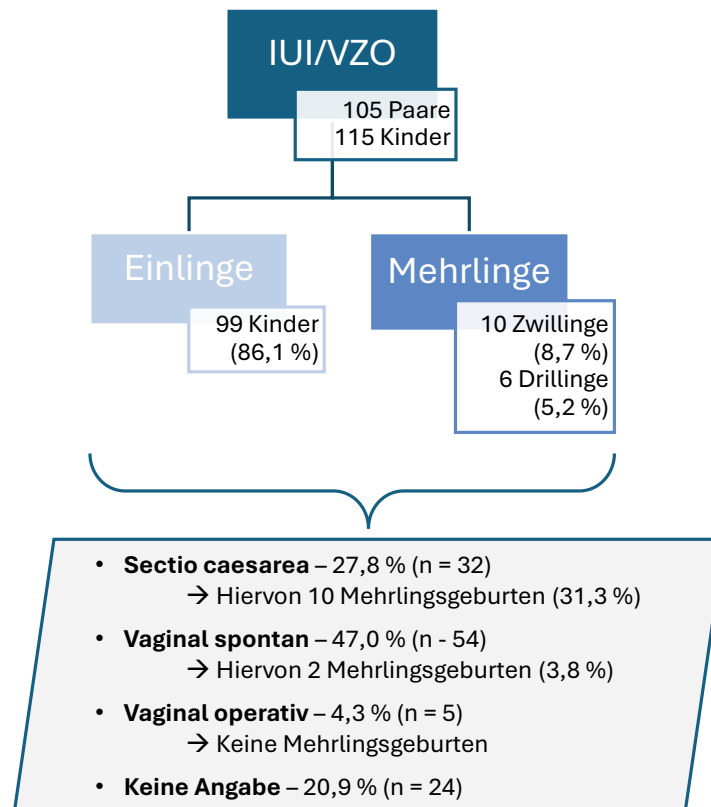


Abbildung 21 Zusammenfassung der IUI- und VZO-Kohorte mit Entbindungsmodus

Insgesamt ist also vor allem die hohe Mehrlingsrate nach reproduktionsmedizinischer Therapie und die damit verbundenen Komplikationen, bzw. die Prävention ebendieser mittels elektiver Schnittentbindung, ein eigenständiger Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Sectio caesarea. Eine Differenzierung in sogenannte „Wunsch-Sectiones“ oder medizinisch indizierte Schnittentbindungen lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht vornehmen, dennoch zeigt sich, dass bei den Einlingsschwangerschaften mit 157 und somit 25,2 % der Neugeborenen weniger Kaiserschnitte durchgeführt wurden als deutschlandweit in den vergangenen Jahren. Somit bedingt nicht die ART an sich die Anzahl an Kaiserschnitten, sondern vielmehr die hohe Anzahl an Mehrlingschwangerschaften.

Zeitpunkt der Entbindung

Der Entbindungszeitpunkt lag in der gesamten ART-Gruppe im Durchschnitt bei 38,6 Schwangerschaftswochen. Die kürzeste Schwangerschaft dauerte 24 Wochen und wurde in der ICSI-Stichprobe beobachtet, während die längste Schwangerschaftsdauer mit einer Entbindung in der 43. Schwangerschaftswoche in acht Fällen angegeben wurde. Bei 100 (16,1 %) Neugeborenen fand die Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche statt, sodass es sich hierbei definitionsgemäß um Frühgeborene handelte. In diesem Zusammenhang wurden 43 (18,4 %) Frühgeburten in der Gruppe der ICSI-Paare beschrieben, während in der IVF-Kohorte 13 (10,5 %) und in der Gruppe der Auf-tauzyklen 44 (16,6 %) Säuglinge vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Betrachtet man diesbezüglich exemplarisch die Anzahl der Frühgeborenen aus Rheinland-Pfalz aus den Jahren 2017 bis 2019 kamen 8,4 % der Kinder vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche zur Welt. Dieser deutlich höhere Anteil in der ART-Gruppe lässt sich vor allem auf die Anzahl der Mehrlingsgraviditäten zurückführen, welche im Schnitt in der 37,9. SSW entbunden wurden (vgl. Kapitel 3.3.2).

Insgesamt kamen acht (1,3 %) Kinder aus der ART-Stichprobe vor der 28. Schwangerschaftswoche und somit nach WHO-Definition als „extremely preterm“ auf die Welt, während 16 (2,6 %) Frühgeborene der Kategorie „very preterm birth“ zugeteilt wurden. Weitere 114 (18,3 %) Säuglinge wurden anhand ihres Entbindungszeitpunktes in die Kategorie „moderate to late preterm birth“ eingeteilt, sodass 420 (67,5 %) Neugeborene als „term infant“ zur Welt kamen und somit nach der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Weitere 64 (10,3 %) Säuglinge kamen nach verlängerter Schwangerschaftsdauer als „postterm infant“ zur Welt.

An dieser Stelle soll erneut auf die grafische Darstellung des Schwangerschaftsalters bei Ein- und Mehrlingen verwiesen werden, welche in Kapitel 3.3.2 erläutert wurde. Diese präsentiert eindrücklich, dass Mehrlingsschwangerschaften deutlich früher (iatrogen) beendet werden und somit auch komplikationsreichere Verläufe aufweisen.

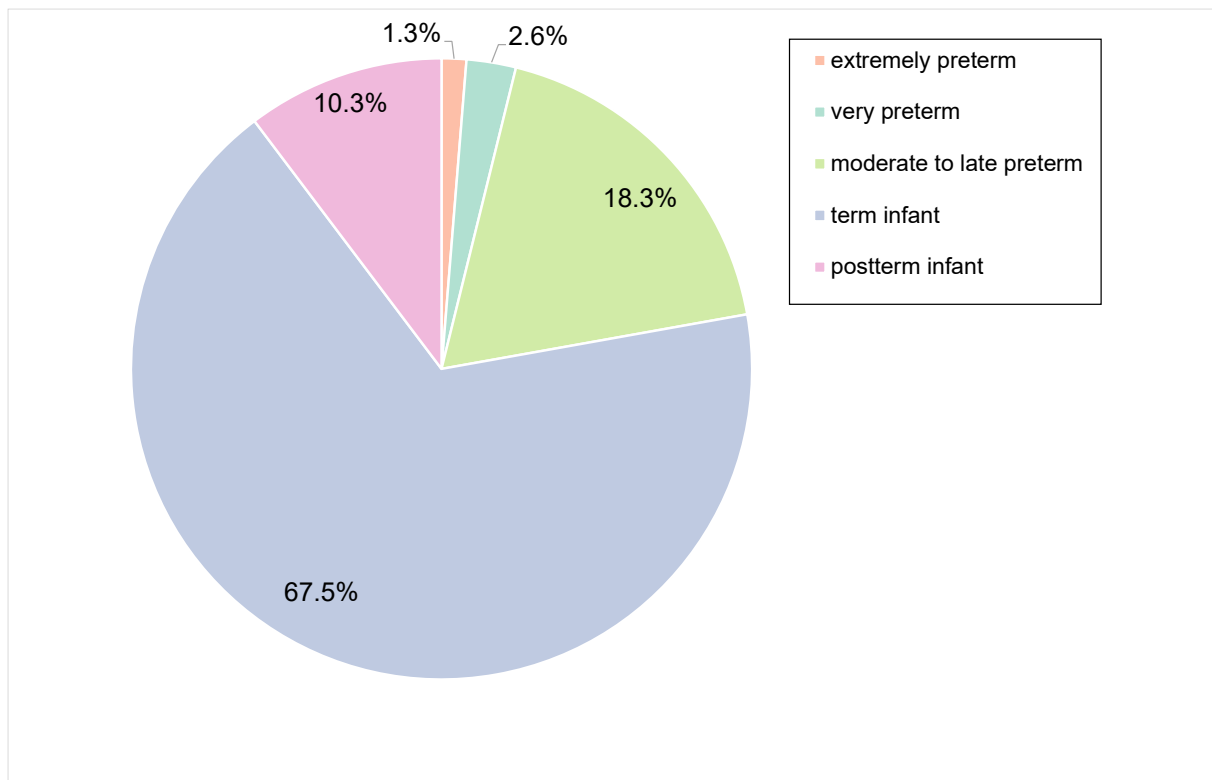


Abbildung 22 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der ART-Kohorte nach WHO-Definition

Die Entbindung der Kinder aus der Vergleichskohorte des Kinderwunschzentrums fand im Durchschnitt in der 38,8. SSW statt. Eine Zwillingschwangerschaft, bei der es zum intrauterinen Versterben der beiden Feten kam, stellte hierbei die kürzeste Schwangerschaftsdauer dar und endete in der 23. SSW. Zwei Schwangerschaften wurden mit einer Dauer von 43 Wochen angegeben und wurden somit als Übertragung („postterm infant“) ausgewertet. Es wurden insgesamt 24 (21,1 %) Kinder vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche und somit definitionsgemäß als Frühgeborene entbunden. Dies betraf beide Drillings- und drei Zwillingschwangerschaften mit zwölf Frühgeborenen und weiterhin 12 Säuglinge aus Einlingsschwangerschaften. Betrachtet man den Entbindungszeitpunkt anhand der WHO-Definition, wurden 79 (69,3 %) Neugeborene als „term infant“ entbunden, während 18 (15,8 %) Frühgeborene in die Kategorie „moderate or late preterm birth“ fielen und weitere jeweils zwei (2,6 %) in die Kategorie „extremely“ und „very preterm birth“ eingeteilt wurden. Bei einem Kind erfolgte keine Angabe.

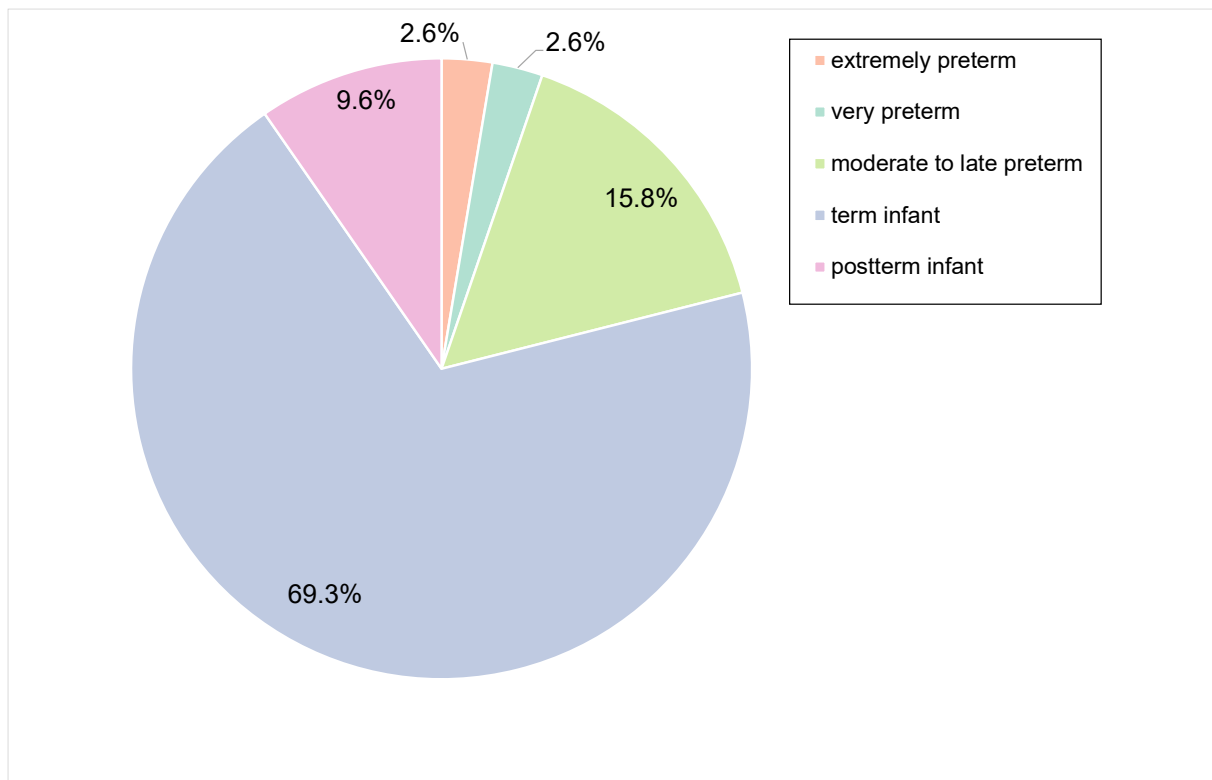


Abbildung 23 Entbindungszeitpunkt der Neugeborenen der IUI- und VZO-Kohorte nach WHO-Definition

Die vorliegenden Daten präsentieren eindrücklich, dass vor allem die hohe Anzahl an Zwillingen und Drillingen nach Fertilitätsbehandlung zu einer vorzeitigen Entbindung führte. Der Entbindungszeitpunkt bei Einlingsschwangerschaften scheint nicht von der Nutzung einer ART beeinflusst zu werden, sodass weder die ART per se noch die bestehende Subfertilität der Paare zu einer Risikoerhöhung für Frühgeburtlichkeit führen. Der Trend zum Single Embryo Transfer in der Reproduktionsmedizin wird in den kommenden Jahren höchstwahrscheinlich zu einer Reduktion der Frühgeburtlichkeit führen und damit auch postnatale Komplikationen bei den Neugeborenen reduzieren können.

Geschlecht und Geburtsgewicht

Mit 327 (52,5 %) Neugeborenen kam das männliche Geschlecht in der betrachteten ART-Stichprobe etwas häufiger vor als das weibliche Geschlecht mit 291 (46,7 %) Kindern. Bei fünf (0,8 %) Neugeborenen war das Geschlecht anhand der erhobenen Daten nicht zu eruieren. Auch in der IUI- und VZO-Gruppe wurden mit einem Anteil von 55,7 % ($n = 64$) mehr männliche Kinder entbunden. Dementsprechend kamen mit 49 (42,6 %) etwas weniger weibliche Neugeborenen zur Welt, während die Angabe bei zwei (1,7 %) Fällen fehlte.

Laut statistischem Bundesamt werden in Deutschland pro Jahr geringfügig mehr männliche Kinder geboren, sodass durchschnittlich 51% der Neugeborenen dem männlichen und 49 % dem weiblichen Geschlecht angehören [283]. Die Ursache für die Geschlechterverteilung ist nicht eindeutig geklärt, einige Theorien deuten darauf hin, dass

männliche Embryonen und Feten häufiger überleben als weibliche. Es wird jedoch angenommen, dass sich die Geschlechterverteilung nach ART nicht von der nach spontan konzipierten Schwangerschaften unterscheidet [284].

Das Geburtsgewicht der Gruppe der reproduktionsmedizinischen Maßnahme lag im Durchschnitt bei 2975,5 Gramm, wobei das niedrigste Gewicht mit 460 g in der IVF-Kohorte und das höchste Gewicht mit 5300 g in der Stichprobe der Auftauzyklen angegeben wurde. Bei 24 (3,9 %) Kindern konnte kein Geburtsgewicht ermittelt werden. Die Kinder der Vergleichsgruppe kamen im Schnitt mit 3106,2 g und damit geringfügig schwerer jedoch ebenfalls normalgewichtiger zur Welt. Das minimale Gewicht wurde bei einem intrauterin verstorbenen Zwilling mit 420 g dokumentiert, während das Maximalgewicht 4700 g betrug.

Eine genauere Einteilung basierend auf der WHO-Definition ist aus der dargestellten Tabelle ersichtlich, die Abkürzungen entsprechen hierbei der englischsprachigen Klassifikation. Des Weiteren folgt eine grafische Darstellung des Geburtsgewichts in Abhängigkeit zum Entbindungszeitpunkt, welche zeigt, dass ein Großteil der Neugeborenen mit einem durchschnittlichen Gewicht nach der vollendeten 37. SSW entbunden wurden.

	ART gesamt (n = 623)	ICSI (n = 234)	IVF (n = 124)	Kryo (n = 265)	IUI/VZO (n = 115)
Extrem niedriges Geburtsgewicht (ELBW) < 1000 g	10 (1,6 %)	5 (2,1 %)	4 (3,2 %)	1 (0,4 %)	2 (1,7 %)
Sehr niedriges Geburtsgewicht (VLBW) 1000 g - 1499 g	21 (3,4 %)	12 (5,1 %)	3 (2,4 %)	6 (2,3 %)	2 (1,7 %)
Niedriges Geburtsgewicht (LBW) 1500 g - 2499 g	95 (15,2 %)	41 (17,5 %)	16 (12,9 %)	38 (14,3 %)	11 (9,6 %)
Durchschnittliches Geburtsgewicht (ABW) 2500 g - 3999 g	434 (69,7 %)	162 (69,2 %)	94 (75,8 %)	178 (67,2 %)	71 (61,7 %)

**Geburtsgewicht
oberhalb 90.**

Perzentile

39 (6,3 %) 13 (5,6 %) 5 (4,0 %) 21 (7,9 %) 6 (5,2 %)

Large for gestational
age (LGA) > 4000 g

Keine Angabe	24 (3,9 %)	1 (0,4%)	2 (1,6 %)	21 (7,9 %)	23 (20,0 %)
	2975,5 g	2868,6 g	2933,5 g	3098,5 g	3106,2 g
Durchschnitt	Min. 460 g	Min. 495 g	Min. 460 g	Min. 990 g	Min. 420 g
	Max. 5300 g	Max. 4800 g	Max. 4320 g	Max. 5300 g	Max. 4700 g

Tabelle 31 Geburtsgewicht der Neugeborenen nach WHO-Definition

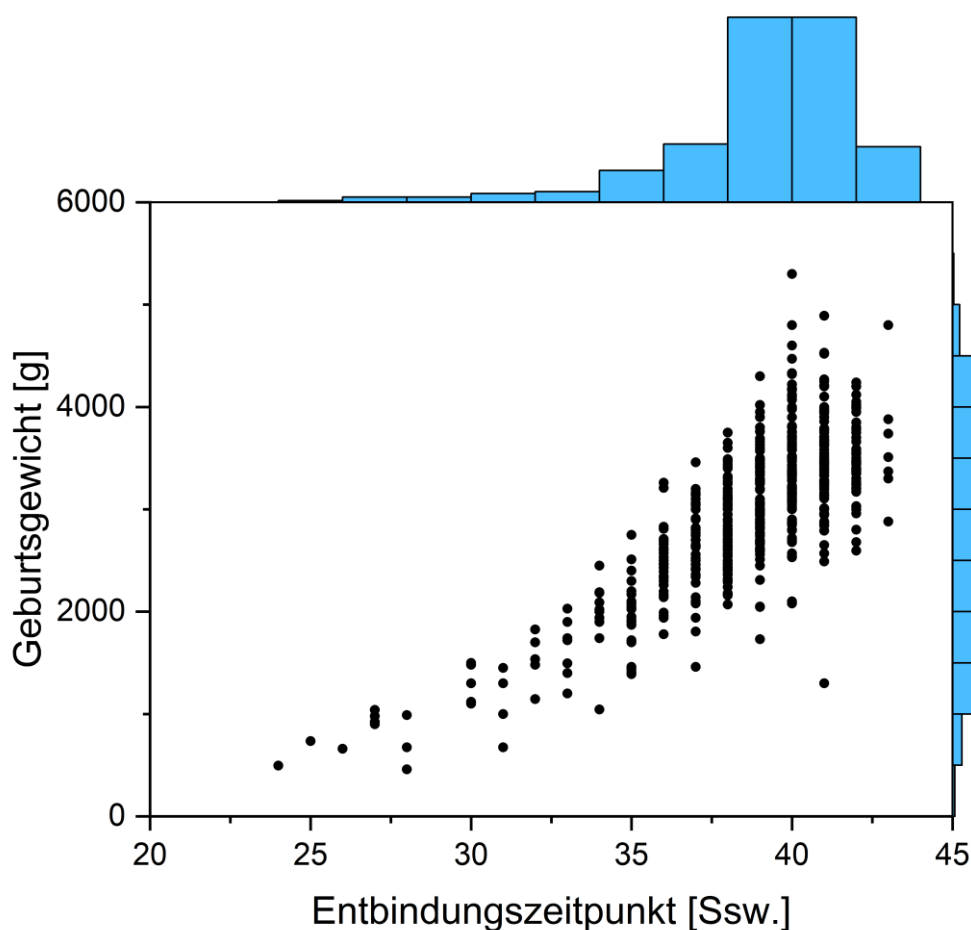


Abbildung 24 Geburtsgewicht der Neugeborenen der ART-Kohorte in Abhängigkeit zum Entbindungszeitpunkt

In Rheinland-Pfalz kamen in den Jahren der hier vorliegenden Datenauswertung jeweils 83,6 % der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 2500 g und 4000 g (entspricht average birth weight nach WHO) zur Welt [264,265]. Dieses Gewicht liegt deutlich

über den Werten aus der ART- und Vergleichskohorte. Auch hier soll erneut ein Verweis auf die graphische Darstellung des Geburtsgewichtes der Mehrlinge aus der ART-Kohorte Erwähnung finden, welche nochmals verdeutlicht, dass die Zwillinge und Drillinge der untersuchten Stichprobe mit deutlich geringerem Geburtsgewicht entbunden wurden, was eine eindeutige Auswirkung auf das Durchschnittsgewicht der Gesamtkohorte mit sich bringt.

Es stellt sich die Frage, weshalb auch die Neugeborenen der Vergleichskohorte durchschnittlich mit geringerem Geburtsgewicht zur Welt kamen, obwohl hier die Rate an Mehrlingsschwangerschaften geringer ausfiel. Möglicherweise liegt dies an den fehlenden Rückmeldungen in dieser Gruppe, andererseits weisen auch die Paare der VZO- und IUI-Stichprobe anamnestische Faktoren der Subfertilität auf, welche prinzipiell den Zustand der Neugeborenen beeinflussen können, was in den entsprechenden Kapiteln ausgeführt wurde. Außerdem ist die Mehrlingsrate im Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften in der allgemeinen Bevölkerung auch nach VZO und IUI erhöht. Entsprechend des Entbindungszeitpunkts wird auch bezüglich des Geburtsgewichts mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Trend zum höheren Gewicht eintreten, sobald sich der Single Embryo Transfer weiter durchsetzt und ein Rückgang der Mehrlingsschwangerschaften nach ART zu verzeichnen ist. Da dies nicht auf die Paare der IUI und VZO-Therapieoptionen zutrifft, gilt es hier in einer größeren Stichprobe mit einer höheren Anzahl an dokumentierten Geburtsgewichten zu untersuchen, ob auch Einlinge mit niedrigerem Gewicht zur Welt kommen. Sollte dies der Fall sein, spielen möglicherweise die Faktoren der Subfertilität eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Kinder.

Postnataler Zustand des Kindes

Der Zustand der Neugeborenen nach der Entbindung wurde zunächst orientierend in die beiden Kategorien „unauffällig“ und „intensivierte Therapie“ unterteilt. Differenzierte Vergleichsdaten aus der Perinatalerhebung des Klinikum Worms oder aus dem Bundesland Rheinland-Pfalz liegen in diesem Zusammenhang leider nicht vor, es wurden jedoch in den Jahren 2017 bis 2019 jeweils über 99,5 % der Kinder lebend geboren. Postnatale Anpassungsstörungen, Hypothermie oder die kurzzeitige Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie sind regelmäßig auftretende Ereignisse im Kreißsaal, die meist innerhalb weniger Minuten bis Stunden korrigiert werden können. Somit fehlen jedoch Häufigkeitsangaben aus der Literatur sowie eine systemische Erfassung der Kliniken.

Nach reproduktionsmedizinischer Behandlung im Kinderwunschzentrum Wiesbaden bestand bei insgesamt 161 (25,8 %) Kindern postnatal die Notwendigkeit einer weiteren Therapie, wohingegen 458 (73,5 %) Neugeborene einen unauffälligen Verlauf aufwiesen. Zusätzlich musste in der gesamten ART-Kohorte das dreimalige (0,5 %) intrauterine Versterben und einmal (0,2 %) das perinatale Versterben eines Kindes beobachtet werden. Hierzu wird in der Perinatalerhebung aus Worms und Rheinland-Pfalz in den Jahren der betrachteten Datenerhebung eine perinatale Mortalität zwischen 0,27 % (2017) und 0,57

% (2019) angegeben, sodass hier zunächst keine Risikoerhöhung durch die Nutzung einer ART anzunehmen ist [264,265]. In Westeuropa wird die Inzidenz des IUFT mit 0,25 % bis 1 % angegeben, sodass auch hier kein erhöhtes Risiko in der ART-Stichprobe zu beobachten war [235].

Der Anteil der Neugeborenen, die postnatal einen medizinischen Handlungsbedarf präsentierten, wurde im Folgenden differenzierter analysiert und die Ursache der Behandlung wurde kategorisiert. Hierbei trat bei 161 (25,8 %) Neugeborenen mindestens eine der folgenden Komplikationen auf:

Outcome bezüglich	Erfasste Faktoren, Beschreibung	ART gesamt (n = 623)
Atmung (Notwendigkeit einer Sauerstoff-/Beat- mungstherapie)	Apnoe, Atemnotsyndrom, niedrige Sauerstoffsättigung, Aspiration von Fruchtwasser	60 (9,6 %)
Postnatale Adaptationsstörung	Störungen der Anpassung des fetalen Kreislaufes und der fetalen Atmung an die extrauterine Umgebung (APGAR < 7)	40 (6,4 %)
Small for gestational Age (SGA)	Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile	126 (20,2 %)
Hypothermie	Körpertemperatur < 36,5°C	17 (2,7 %)
Hypoglykämie	Blutglucose < 36 mg/dl innerhalb der ersten zwei Lebensstunden und < 45 mg/dl nach zwei Lebensstunden	6 (1,0 %)
Intrauteriner Fruchttod	Versterben des Fötus intrauterin nach 28 + 0 SSW (WHO-Definition)	3 (0,5 %)
Perinataler Tod	Tod des Kindes kurz vor, während oder nach der Geburt (bis zum 7. Lebenstag)	1 (0,2 %)

Tabelle 32 Zustand der Neugeborenen der ART-Kohorte

Von den 115 Geburten der IUI- und VZO-Vergleichsgruppe kamen 96 (83,5 %) in gesundheitlich unauffälligem Zustand zur Welt, wohingegen bei 14 (12,2 %) eine erweiterte Therapie notwendig wurde. Fünf (4,3 %) Kinder verstarben intrauterin oder peripartal, diese Fälle ergaben keinen Hinweis auf gemeinsame anamnestische Risikofaktoren oder

Befunde während der Schwangerschaft und werden detailliert am Ende dieses Kapitels dargestellt und eingeordnet.

Betrachtet man die aufgeführten Ereignisse gegliedert in die unterschiedlichen Therapie-zweige, ergibt sich nachfolgende Auflistung. Bei dieser muss berücksichtigt werden, dass bei einigen Neugeborenen mehrere Komplikationen kombiniert auftraten.

	ICSI (n = 234)	IVF (n = 124)	Kryo (n = 265)	IUI/VZO (n = 115)
Atmung	25 (10,7 %)	14 (11,3 %)	21 (7,9 %)	3 (2,6 %)
Anpassungs- störung	13 (5,6 %)	8 (6,5 %)	19 (7,2 %)	3 (2,6 %)
SGA	52 (22,2 %)	29 (23,4 %)	45 (17,0 %)	13 (11,3 %)
Hypothermie	7 (3,0 %)	4 (3,2 %)	6 (2,3 %)	0
Hypoglykämie	5 (2,1 %)	1 (0,8 %)	0	0
IUFT	0	2 (1,6 %)	1 (0,4 %)	2 (1,7 %)
Peripartaler Tod	0	0	1 (0,4 %)	3 (2,6 %)
Intensiv. Thera- pie (gesamt)	69 (29,5 %)	29 (23,4 %)	63 (23,8 %)	14 (12,2 %)
Unauffälliger postnataler Zustand	165 (70,5 %)	93 (75 %)	200 (75,5 %)	96 (83,5 %)
Verstorben (intrauterin/ peripartal)	0	2 (1,6 %)	2 (0,8 %)	5 (4,3 %)

Tabelle 33 Zustand der Neugeborenen der ART-Kohorte nach Therapiepfad

Auffällig ist vor allem der hohe Anteil an Neugeborenen, die per definitionem als „small for gestational age“ zur Welt kamen und somit ein Gewicht unterhalb der 10. Perzentile aufwiesen. Da der Begriff nicht zwangsläufig mit Pathologien assoziiert ist und Neugeborene auch konstitutionell klein auf die Welt kommen können, ist die Häufigkeitsangabe schwankend und wird mit etwa 3 bis 5 % der Neugeborenen beziffert [285,286]. Dennoch ist die Anzahl in der ART- und auch in der IUI- und VZO-Stichprobe deutlich erhöht. Hier spielt erneut die hohe Mehrlingsrate nach Nutzung einer modernen Reproduktionstherapie eine entscheidende Rolle, da Zwillinge und Drillinge mit niedrigerem Geburtsgewicht entbunden wurden.

3.5 Angeborene Fehlbildungen

Bei den beobachteten fetalen Malformationen handelte es sich sowohl in der ART- als auch in der IUI- und VZO-Vergleichsgruppe um Einzelfälle, die teilweise aus Freitexteingaben kategorisiert wurden, sodass die Identifizierung von gemeinsamen Risiko- oder Einflussfaktoren im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich ist. Dennoch lassen sich die Ergebnisse zu gewissen Teilen in Einklang mit den Daten des Mainzer Modells von 1991 bis 2015 und den erhobenen Zahlen des Fehlbildungsmonitorings aus Sachsen-Anhalt der Jahre 2007 bis 2019 bringen:

Angeborene Fehlbildung	ART-Kohorte (n = 33)	Mainzer Modell 1991 - 2015	Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt 2007 - 2019
Kardiovaskuläres System (u. a. PFO, VSD, ASD)	10 (1,6 %)	118/10.000 (1,2 %)	155/10.000 (1,6 %)
Muskel- und Skelettsystem (Hüfte, Wirbelsäule, Füße, Hände)	6 (1,0 %)	173/10.000 (1,7 %)	194,6/10.000 (1,9 %)
Urogenitalsystem (Doppelniere, Hypospadie)	5 (0,8 %)	153/10.000 (1,5 %)	61,2/10.000 (0,6 %)
Fehlbildungen des Ohres	3 (0,5 %)	-	22,6/10.000 (0,2 %)
ZNS (intrakranielle Blutungen, Anencephalus)	4 (0,6 %)	-	10,7/10.000 (0,1 %)
Mutation PTPN-11, Noonan-Syndrom	2 (0,2 %)	-	1 Fall 2019 (16.717 Geburten) Je 2 Fälle 2017/2018 (17.644 u. 17.410 Geburten)
Sonstige (Beckwith-Wiedemann-Syndrom, keine genaue Bezeichnung)	3 (0,5 %)	-	1 Fall 2014/2019 (17.064 u. 16.717 Geburten) Je 2 Fälle 2016/2017 (17.993 u. 17.644 Geburten)

Tabelle 34 Angeborene Fehlbildungen in der ART-Kohorte im Vergleich zu Daten des Mainzer Modells [241] und des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt [287]

In der Vergleichskohorte wurde in einem Fall (0,9 %) das Auftreten einer Trisomie 21 beobachtet. Die Mutter war während der Therapie 25 Jahre alt, das paternale Alter betrug 30 Jahre, sodass der Zusammenhang mit dem steigenden maternalen Alter hier nicht gegeben war und man eine de-novo-Mutation vermuten kann. Das Mainzer Modell gibt für diese häufigste Chromosomenaberration im gesamten Zeitraum 1991 bis 2015 insgesamt eine Prävalenz von 0,3 % an, während das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt eine Auftretenswahrscheinlichkeit von 0,2 % in den Jahren 2007 bis 2019 berechnet hat.

Die Risikoerhöhung durch die Nutzung einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme, die mehreren Autoren zufolge beschrieben wird und das 1,3- bis 2-fache zu betragen scheint, konnte in der Analyse der Daten nicht bestätigt werden [238,242,243]. Das Auftreten von Fehlbildungen wird mit 3 bis 8 % in der allgemeinen Bevölkerung angegeben, sodass auch hier die ART-Kohorte mit insgesamt 5,3 % keine Zunahme der Auftretenswahrscheinlichkeit vermuten lässt. Grundsätzliche Risikofaktoren, die die Entstehung angeborener Malformationen beeinflussen könnten, sind u. a. Konsanguinität der Eltern, Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft (z. B. Antiepileptika, Sympathomimetika), das maternale Alter oder auch der Alkoholkonsum im Rahmen der Gravidität [241]. Bis auf der Alter der Eltern, welches keinen statistischen Rückschluss auf Signifikanz erlaubte, konnten diese Faktoren in der untersuchten Kohorte nicht auffindig gemacht werden. Als auffällig erwies sich dennoch, dass es sich bei insgesamt 33 Angaben von angeborenen Deformitäten in 15 (45,5 %) Fällen um Mehrlingsgeburten handelte, welche wiederum eine eigenständige Komplikation der Reproduktionsmedizin darstellen. Eventuell haben die Paare, die Faktoren einer Subfertilität aufweisen, ein höheres Basisrisiko für Komplikationen und angeborene Fehlbildungen und sind deswegen auf die Nutzung einer ART angewiesen. Dieser Umstand sollte tiefergehend betrachtet werden, um zu identifizieren, ob möglicherweise hierdurch die Vermutung der Risikoerhöhung nach Nutzung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung zustande kommt.

Zur weiteren Diskussion steht einerseits der große und teilweise länger zurückliegende Zeitraum der beiden Erfassungsregister, da sich die Behandlungsoptionen der Kinderwunschtherapie vor allem in den letzten Jahren zunehmend etabliert haben, andererseits fehlt es generell an bundesweiten, systematischen Untersuchungen zu angeborenen Fehlbildungen. Das Mainzer Modell wurde 2016 eingestellt, sodass aktuell nur noch das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt als eigenständige Institution der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg existiert und die erfassten Daten repräsentativ an die europaweit agierende Organisation EUROCAT meldet. Vereinzelt lassen sich Angaben zur Auftretenswahrscheinlichkeit von Fehlbildungen aus anderen Bundesländern eruieren, jedoch werden hier die eigenständigen Entitäten nicht näher benannt. Die Perinatalerhebung des Landes Niedersachsen gibt beispielweise im Jahr 2016 eine Prävalenz von 0,9 % und in den Jahren 2017 und 2018 von 0,7 % für angeborene Deformitäten an und liegt somit weit unterhalb der Angaben aus der Literatur. Die Einteilung erfolgt hierbei tiefergehend in leichte, schwere oder letale Fehlbildung, wohingegen eine detaillierte Einteilung fehlt und nicht nachvollziehbar ist, ob beispielsweise chromosomale Störungen

in den Angaben enthalten sind [288]. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich für das Land Hessen. Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) veröffentlicht in unregelmäßigen Abständen Bundes- und Landesberichte mit geburts-hilflichen Daten aus Deutschland. Im Rahmen dessen wurden für das Jahr 2021 in Hes-sen 0,47 % leichte, 0,16 % schwere und 0,02 % letale Fehlbildungen lebendgeborener Kinder erfasst [289].

Auch wenn die Ergebnisse zusammengefasst keine Risikoerhöhung für fetale Malforma-tionen und Chromosomenaberrationen nach Nutzung einer assistierten reproduktions-medizinischen Maßnahme vermuten lassen, wird umso deutlicher, dass eine systemati-sche Erhebung in Deutschland und den einzelnen Bundesländern notwendig ist. Der Ge-meinsame Bundesausschuss hat aus diesem Grund im Jahr 2020 eine Arbeitsgruppe ent-wickelt, die eine einheitliche Erfassung von Fehlbildungen etablieren soll. Die Gruppe „Erhebung von Fehlbildungen bei Neugeborenen“ prüft zu diesem Zwecke eine mögliche Meldepflicht im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen bei Kindern, um körperli-che Beeinträchtigungen und die Sterblichkeit bei Vorliegen von Deformitäten zukünftig reduzieren zu können. In einer Stellungnahme aus dem Jahr 2022 wurde zuletzt durch die Arbeitsgruppe erneut eine gesetzliche Grundlage zur (digitalen) Erhebung und Speiche-rung entsprechender Daten gefordert [290].

Intrauteriner Fruchttod und peripartales Versterben

Bei insgesamt 623 Entbindungen des ART-Patientenkollektivs kam es drei Mal (0,5 %) zum intrauterinen Versterben des Kindes und in einem Fall (0,2 %) zum peripartalen Tod des Neugeborenen wenige Stunden nach der Geburt in der 38. Schwangerschaftswoche. Betrachtet man in diesen Fällen den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf detaillierter, handelte es sich jeweils um zwei Fälle aus der IVF- und Kryo-Gruppe. In beiden Kollektiven war jeweils eine Zwillingsschwangerschaft betroffen, bei welchen das zweite neugeborene Kind überlebte. Alle Frauen waren mit einem BMI zwischen 19,6 und 23,5 kg/m² normalgewichtig und unter 35 Jahre alt. Die Spannweite des väterlichen Alters be-trug hingegen zwischen 25 und 53 Jahren. Die hormonelle Stimulation wurde in drei Fällen im Rahmen des kurzen Antagonistenprotokolls durchgeführt, in einem Fall erfolgte keine Angabe bzw. es wurde keine Stimulation durchgeführt.

Bei einer Patientin (IVF) kam es unter der ovariellen Stimulation zu einem erstgradigen OHSS, während der weitere Schwangerschaftsverlauf trotz Mehrlingsschwangerschaft als unkompliziert rückgemeldet wurde. Bei dem verstorbenen Kind war ein Anencephalus nachweisbar, ein genauer Todeszeitpunkt wurde nicht angegeben. Das Geschwisterkind erhielt aufgrund von Hypothermie und Anpassungsstörungen eine weitere stationäre Therapie und kam nach Definition der WHO mit niedrigem Geburtsgewicht auf die Welt, überlebte jedoch den weiteren peripartalen Verlauf.

Ebenfalls aus der IVF-Gruppe war bei einer Patientin vor Eintritt der Schwangerschaft eine heterozygote FTR-Mutation sowie ein Diabetes mellitus bekannt. Während der

Schwangerschaft kam es sowohl zu Blutungen, möglicherweise im Rahmen einer zudem festgestellten Placenta praevia, als auch zu einer intrauterinen Wachstumsrestriktion. In der 27. SSW wurde der Tod des Kindes festgestellt.

Die beiden Frauen aus der Gruppe der Auftauzyklen hatten keine Vorerkrankungen, bei einem Paar bestand mit 31 und 53 Jahren ein Altersunterschied von 22 Jahren. Ein Kind wurde in der 29. Schwangerschaftswoche tot auf die Welt gebracht, in dieser Gravidität wurden keine weiteren Komplikationen gemeldet. Die andere betroffene Schwangerschaft war ebenfalls eine Mehrlingsgeburt, bei der das Geschwisterkind trotz zunächst ebenfalls festgestellter IUGR überlebte und – soweit zu eruieren – gesund mit adäquatem Geburtsgewicht auf die Welt kam. Bei dem anderen Kind kam es zu einer intrauterinen Wachstumsrestriktion und wenige Stunden nach der Geburt in der 38. SSW zum Versterben mit deutlich erniedrigtem Geburtsgewicht.

In der Gruppe der Schwangerschaften durch intrauterine Insemination und Verkehr zum Optimum kam es zum Versterben von insgesamt fünf (4,3 %) Kindern, was die Werte der Literatur zum IUFT und zur peripartalen Mortalität stark übersteigt. Bei drei der fünf werdenden Mütter konnte im Voraus sowohl ein PCOS als auch eine Hypothyreose als Sterilitätsfaktor identifiziert werden. In zwei Fällen wurde der intrauterine Fruchttod beobachtet, während es bei drei Neugeborenen zum Versterben in zeitlichem Zusammenhang zur Geburt kam. Hierbei war die Zwillingschwangerschaft einer 28-jährigen Frau und ihres 45-jährigen Partners betroffen, welche aufgrund eines Amnioninfektionssyndroms bzw. Triple I in einer Frühgeburt endete und die Kinder trotz Anlage einer Notfallcerclage in der 23. SSW unter Geburt verstarben.

Ein Kind war an einer Trisomie 21 und einer Aganglionose erkrankt und verstarb im Rahmen einer Frühgeburt in der 36. Schwangerschaftswoche. Die 25-jährige Mutter war zuvor an einem Gestationsdiabetes erkrankt, meldete darüber hinaus jedoch keine weiteren Komplikationen an das Kinderwunschzentrum zurück. Auch relevante Vorerkrankungen waren nicht bekannt.

Eine ebenfalls 25-jährige Patientin verlor ihr Kind in der 33. SSW aufgrund einer vermuteten Mekoniumaspiration mit Nachweis von grünem Fruchtwasser.

Auch bei einer 30-jährigen Frau konnte in der 36. Schwangerschaftswoche nur noch der Tod eines Zwillings festgestellt werden, bei dem zuvor eine intrauterine Wachstumsrestriktion nachweisbar war. Auch das Geschwisterkind verstarb laut vorliegenden Daten nach prolongiertem intensivmedizinischen Aufenthalt.

Zusammenfassend zeigen die Fälle des intrauterinen oder peripartalen Versterbens der Kinder, dass keine gemeinsamen Einflussfaktoren bei den werdenden Eltern existierten, welche im Rahmen dieser Dissertation identifiziert werden konnten. Es muss das Meldeverhalten der Paare, vor allem in der IUI- und VZO-Gruppe berücksichtigt werden, denn darüber hinaus war das Vorliegen eines PCOS und einer Hypothyreose die einzige Gemeinsamkeit der schwangeren Frauen. Auffällig waren erneut die Fälle der

Mehrlingsschwangerschaften, die komplikationsreicher verliefen und als Risikofaktor identifiziert werden können. Die Anamnese der Paare und die reproduktionsmedizinische Behandlung war in diesen Fällen jedoch nicht miteinander zu vergleichen, sodass es sich um individuelle Schwangerschaftsverläufe handelte und die in der Wissenschaft bekannten Risikofaktoren (vgl. Kapitel IUFT) nicht eindeutig zuzuordnen waren.

4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Dissertation beschreibt Zusammenhänge zwischen anamnestischen und medizinischen Faktoren in der Kinderwunschtherapie, die nach derzeitiger Kenntnislage zu einer Risikoerhöhung für Komplikationen in der Schwangerschaft und bei bzw. nach der Geburt führen können. Wie aus nachfolgender tabellarischer Zusammenfassung ersichtlich wird, bestätigte sich die derzeitige Annahme einiger Forscher und Autoren, dass reproduktionsmedizinische Maßnahmen an sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für bestimmte negative Ereignisse aufweisen, nur teilweise.

Komplikation/ Vorerkrankung	Literatur (spontan konzipiert)	ART-Kohorte (n = 516)	IUI- und VZO (n = 105)
Extrauterin gravidität (anamnestisch)	0,5 - 1 %	4,7 %	3,8 %
PCOS/ Hyperandrogenämie (anamnestisch)	6 - 10 %	14,1 %	36,2 %
Tubenpathologie (anamnestisch)	–	12,8 %	4,8 %
Gestationsdiabetes	8,5 %	8,3 %	6,7 %
Hyperemesis gravidarum	0,5 - 2 %	2,1 %	0 %
Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, HELLP-Syndrom	5 - 7 %	4,5 %	2,9 %
Plazentationsstörungen (Placenta praevia, Plazentainsuffizienz, vorzeitige Plazentalösung)	0,5 %	4 % davon 1,9 % Placenta praevia und 1,7 % Plazentainsuffizienz	1,9 % ausschließlich Plazenta- insuffizienz
Vorzeitiger Blasensprung	5 - 6,4 %	6 %	1,9 %
Zervixinsuffizienz	0,5 - 2 %	3,3 %	2,9 %
Drohende Frühgeburt	–	11,2 %	6,7 %
Frühgeburtslichkeit	6,2 % (2022)	6,2 %	6,7 %
Mehrlingsschwangerschaft	1,6 % Zwillinge 0,03 % Drillinge (2023)	19,2 % 18,2 % Zwillinge 1,0 % Drillinge	13,9 % 8,7 % Zwillinge 5,2 % Drillinge

Tabelle 35 Zusammenfassung der Ergebnisse

Als auffällig präsentierte sich neben einigen Komplikationen vor allem das Auftreten von anamnestischen Faktoren, die prinzipiell einen Grund für die Notwendigkeit der reproduktionsmedizinischen Therapie darstellten. Die Patientinnen litten dementsprechend häufig an einer Hyperandrogenämie bzw. einem polyzystischem Ovarsyndrom oder wiesen Tubenpathologien auf, welche einerseits Grund oder andererseits Folge von Extrauteringraviditäten darstellten.

Eine Risikoerhöhung allein durch die Nutzung einer ART scheint tatsächlich in Hinblick auf Plazentationsstörungen, insbesondere die Entwicklung einer Placenta praevia oder einer Plazentainsuffizienz, vorzuliegen. Ebenso wie die Zervixinsuffizienz bedürfen diese Komplikationen weiterer Abklärung in einer größeren Kohorte mit kontrollierter Datenerfassung und -auswertung, um Folgestörungen in der Schwangerschaft zu verhindern und das Outcome der Neugeborenen zu verbessern.

Im Folgenden werden die Ergebnisse hervorgehoben, die im Rahmen der statistischen Auswertung eine **signifikante Korrelation** ergaben, auch wenn diese in Teilen nicht dem derzeitigen Kenntnisstand entsprachen:

Alter der Eltern

- Kindliche pränatale Komplikationen (Beckenendlage, intrauterine Wachstumsrestriktion und Mehrlingsschwangerschaften) traten in der jüngsten Altersgruppe sowohl bei Schwangeren (unter 30 Jahre) als auch deren Partnern (unter 35 Jahre) häufiger auf.
- Bei werdenden Vätern der IVF-Therapie kam es signifikant häufiger zu Frühgeburtlichkeit im Alter zwischen 35 und 40 Jahren.
- Die Anzahl der Neugeborenen der IUI- und VZO-Vergleichskohorte, die postpartal eine intensivierete Therapie benötigten, stieg mit dem paternalen Alter konstant an.
- Ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom trat bei den jüngsten Frauen (unter 30 Jahre) am häufigsten auf. Die Auftretenswahrscheinlichkeit sank mit zunehmendem Alter.
- Die Komplikation des Vanishing Twin trat nach dem Transfer von drei Embryonen vermehrt auf, dementsprechend betraf diese Komplikation auch häufiger die ältesten Patientinnen (über 35 Jahre), da diese sich häufiger für den Transfer von drei Embryos entschieden.

Reproduktionsmedizinische Therapie

- Nach Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms kam es vermehrt zu Frühgeburtlichkeit mit niedrigeren Geburtsgewichten.
- Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom konnte, bei klinischem Verdacht oder bestehenden Risikofaktoren, nach Anwendung von Triptorelin nicht gänzlich vermieden werden.

Schwangerschaftskomplikationen

- Bestand bei den schwangeren Frauen vor Therapiebeginn eine Hypothyreose, war dies signifikant mit einer Zunahme der Frühgeburtlichkeit assoziiert. Dies traf auch auf die Vergleichsgruppe der IUI- und VZO-Therapie zu.
- In der Vergleichsgruppe aus IUI- und VZO-Paaren bestand ein statistischer Zusammenhang zwischen Hypothyreose der werdenden Mütter und niedrigerem Geburtsgewicht der Neugeborenen.
- Ein Gestationsdiabetes trat bei Frauen mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ vermehrt auf.
- Es bestand eine statistische Abhängigkeit zwischen vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburtlichkeit, wobei diese Faktoren sich wechselseitig beeinflussten. Die Kinder wurden nach PROM entsprechend mit niedrigerem Geburtsgewicht entbunden.
- Bei Mehrlingsschwangerschaften kam es häufiger zur Komplikation der „drohenden Frühgeburt“, welche auch oftmals in einer tatsächlichen Frühgeburt resultierte.
- Mehrlinge präsentierten häufiger eine intrauterine Wachstumsretardierung als Einlinge und wurden entsprechend mit niedrigerem Geburtsgewicht entbunden.

Geburtskomplikationen und Zustand der Neugeborenen

- Bei Neugeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes wurde häufiger eine postnatale Hypoglykämie detektiert.
- Bestand ein Gestationsdiabetes bei den schwangeren Patientinnen, benötigten die Neugeborenen häufiger eine intensivierete stationäre Überwachung oder Therapie.
- Neugeborene, die nach einem vorzeitigem Blasensprung zur Welt kamen, präsentierten häufiger postnatale Anpassungsstörungen und benötigten vermehrt eine prolongierte Therapie.

4.1 Ausblick

Insgesamt ist das Ergebnis der vorliegenden Dissertation erfreulich und die Therapien der Reproduktionsmedizin können als sicher eingestuft werden. Es konnte aufgezeigt werden, dass sich die allgemein angenommene Risikoerhöhung durch die Nutzung einer reproduktionsmedizinischen Therapie nur in wenigen Punkten bestätigte. Auch die Werte der Vergleichsgruppe der IUI- und VZO-Behandlungen konnten in Einklang mit Werten aus der Literaturrecherche gebracht werden, wobei in diesem Kollektiv die Validität der Rückmeldungen diskutiert werden muss (vgl. Limitationen und Methodenkritik). Darüber hinaus wurden einige anamnestische Faktoren der Frauen und Männer herausgearbeitet, welche die Gründe für die Notwendigkeit einer ART aufzeigen und die Faktoren der eingeschränkten Fruchtbarkeit widerspiegeln.

Betrachtet man zusammenfassend Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen nach Nutzung moderner Reproduktionstechnologien, lässt sich eine zentrale Aussage festhalten: Mehrlingsschwangerschaften gehen mit einem erhöhten Risiko für Negative-reignisse einher und bedingen dadurch die vermeintliche Risikoerhöhung für Komplikationen nach reproduktionsmedizinischer Therapie. Die Komplikation der Mehrlingsgravidität und die assoziierten Folgen sind in dieser Dissertation definitiv jene, die im Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften die größten Abweichungen darstellen. Um die gesundheitlichen Gefahren für werdende Mütter und deren Kinder zu reduzieren, ist es somit essenziell, die Rate an Mehrlingsschwangerschaften zu senken. Das Deutsche IVF-Register teilt in diesem Zusammenhang im entsprechenden Jahrbuch mit, dass sich die Präferenz zunehmend in Richtung Single Embryo Transfer entwickelt, da hier inzwischen eine ähnlich hohe Schwangerschaftsrate erzielt werden kann [6]. Isoliert man die signifikanten Korrelationen dieser Arbeit, die nicht mit der Häufung an Mehrlingsgraviditäten einhergehen, sind lediglich Plazentationsstörungen und das ovarielle Hyperstimulationssyndrom als Komplikationen zu nennen, welche durch die ART an sich hervorgerufen wurden. Weitere signifikante Ergebnisse, beispielweise das Auftreten eines Gestationsdiabetes und hieraus resultierende Anpassungsstörungen der Neugeborenen waren unabhängig von Mehrlingsschwangerschaften und deckten sich mit den Ergebnissen der Literaturrecherche.

Es steht nun zur Diskussion, ob eine Kinderwunschtherapie an sich das Risiko für bestimmte Komplikationen erhöht oder ob die anamnestischen Faktoren der Paare viel mehr zu ebendiesen negativen Ereignissen beitragen und die Patientinnen ohne Nutzung einer ART gar nicht erst schwanger geworden wären. In diesem Zusammenhang sollte der Begriff der Subfertilität nochmals Erwähnung finden, welcher die Begrifflichkeiten der Sterilität und Infertilität zunehmend ersetzt, da eine absolute Unfruchtbarkeit nur in wenigen Fällen vorliegt. Mögliche Gründe für eine bestehende Einschränkung der Reproduktionsfähigkeit sind vielfältig und spiegeln sich entsprechend in der untersuchten Kohorte wider. Auch die Subfertilität, die eine moderne Reproduktionstherapie erst notwendig

macht, kann zu Folgekomplikationen führen und somit die vermutete Risikoerhöhung nach Fertilitätsbehandlung erklären. Mögliche Faktoren sind hierbei:

- Höheres Lebensalter der Eltern
- Gewicht/BMI der Patientinnen
- Endokrinologische Faktoren (v.a. Hyperandrogenämie, PCOS, Hypothyreose)
- Tubenpathologien und anatomische Fehlbildungen
- Andrologische Faktoren, männliche Subfertilität
- Genetische Faktoren

Es bleibt insgesamt offen, ob die Entscheidung für eine assistierte Reproduktionstechnologie möglicherweise zu einer Zunahme von mehreren Komplikationen in Kombination führt, auch wenn ein Großteil der einzeln betrachteten Negativereignisse keinen Hinweis auf Risikoerhöhung im Vergleich zu natürlicher Empfängnis ergaben. Störungen während der Schwangerschaft und der Geburt sind individuell und lassen sich in der Regel nicht oder nur selten vorhersagen. Im Umkehrschluss kann nicht zwangsläufig eine höhere Wahrscheinlichkeit für Komplikationen nach Nutzung einer ART angenommen werden – mit Ausnahme der erhöhten Rate an Mehrlingsschwangerschaften. Viel mehr scheinen anamnestische Faktoren wie das Alter, (endokrinologische) Vorerkrankungen, vorherige Operationen und vorausgegangene geburtshilfliche Ereignisse im Rahmen einer komplexen und multifaktoriellen Genese die Subfertilität der Paare zu prägen und diesbezüglich ein erhöhtes Basisrisiko für Komplikationen während der Gravidität zu bilden. Ohne reproduktionsmedizinische Therapie wären diese Frauen jedoch gegebenenfalls nicht schwanger geworden. Dies sollte weiterhin Gegenstand der Forschung sein, beispielsweise in prospektiven Studien, um das gesundheitliche Wohl der Schwangeren und deren Kind(er) zu schützen und um mögliche Einflussfaktoren festzustellen, die präventiv behandelt oder während der Schwangerschaft kontinuierlich kontrolliert werden können. Darüber hinaus darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Paare, die im Kinderwunschzentrum vorstellig werden, oftmals eine langwierige und weitreichende Diagnostik erfahren haben, um die Gründe der Subfertilität zu identifizieren. Hierdurch werden Einflussfaktoren ermittelt, die bei spontan konzipierten Schwangerschaften möglicherweise ebenfalls eine Rolle für den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf spielen würden und in diesem Fall aufgrund fehlender anamnestischer oder diagnostischer Hinweise schlichtweg nicht diagnostiziert wurden.

Insgesamt erlauben die vorliegenden Daten die Aussage, dass die moderne Reproduktionsmedizin eine sichere Methode für werdende Mutter und Kind(er) ist, um einen langgehegten Kinderwunsch zu erfüllen. Die Möglichkeit, ungewollte Kinderlosigkeit abzuwenden, überwiegt in vielen Fällen die invasive Diagnostik, die Nebenwirkungen der gewählten Therapie und die möglicherweise damit einhergehenden Komplikationen, welche ebenso nach natürlicher Empfängnis auftreten können.

4.2 Limitationen und Methodenkritik

Bei der hier vorliegenden Promotionsschrift handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der bereits erfasste patientenbezogene Daten, laborchemische Werte und medizinische Befunde ausgewertet wurden. Es konnte dementsprechend kein Einfluss auf die Qualität und die interne Validität der vorhandenen Daten genommen werden. Es zeigten sich teils eine lückenhafte elektronische Dokumentation sowie uneinheitliche Angaben zwischen den einzelnen Therapiepfaden und viele Eingaben im Freitextformat, die zunächst in Kategorien eingeteilt und ggf. interpretiert werden mussten, was zu mangelnder retrospektiver Nachvollziehbarkeit führen könnte. Ergänzend musste der Ausschluss von einigen Patientinnen und deren Partnern erfolgen, wenn die Datenlage in Hinblick auf Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen nicht ausreichend war. Oftmals war der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt und es fehlten verschiedene anamnestische Daten. Es sollte beispielsweise in Betracht gezogen werden, dass jüngere Paare generell mehr Rückmeldungen an das Kinderwunschzentrum in Wiesbaden tätigten und hierdurch der Anschein erweckt wird, dass in dieser Altersgruppe mehr Komplikationen auftraten.

Vor allem in der Stichprobe der Behandlungspfade der IUI- und VZO-Patientinnen wurden deutlich weniger Informationen im Hinblick auf mögliche Komplikationen erfasst, was jedoch nicht zwangsläufig bedeutet, dass hier auch weniger negative Ereignisse auftraten. Dies mag an der geringeren Invasivität der Therapieoptionen und der meist kürzeren Behandlungsdauer im Kinderwunschzentrum mit möglicherweise kurzer persönlicher Bindung zum medizinischen Personal liegen. Hierdurch kann es zu Scheinkorrelationen und einem scheinbar vermehrten Auftreten von unerwünschten Ereignissen in der ART-Gruppe kommen, da dort die Rückmeldungen durch die behandelten Paare grundsätzlich ausführlicher dokumentiert wurden. Es wurden somit vor allem die Patientinnen und deren Neugeborene in der Datenauswertung berücksichtigt, bei denen die Endpunkte, also Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt, genügend Informationen beinhalteten.

In Hinblick auf den Faktor „Dauer des Kinderwunsches“ konnte dieser selbstverständlich nur orientierend angegeben werden und bezog sich vor allem auf den Zeitpunkt der Vorstellung im Kinderwunschzentrum und die vorausgegangene Anzahl der reproduktionsmedizinischen Maßnahmen. Hier waren unter anderem die Daten inkongruent, sodass beispielsweise zwischen Anamnese im Kinderwunschzentrum und Therapiebeginn der erfolgreichen Schwangerschaft null Monate lagen, während jedoch bereits mehrfach reproduktionsmedizinische Maßnahmen, teils auch beim niedergelassenen Gynäkologen, angegeben wurden. Eine exakte Angabe des subjektiven Kinderwunsches der Paare kann anhand der vorliegenden Daten nicht vorgenommen werden, ebenso wenig konnte die Art der vorausgegangenen reproduktionsmedizinischen Behandlung genauer differenziert werden.

Statistisch bestand in wenigen Fällen die Problematik, dass nur eine geringe Anzahl der Patientinnen eine bestimmte Komplikation oder einen singulären Anamnesefaktor aufwies und somit kein geeigneter statistischer Test für eine valide Aussage zur Verfügung stand, sodass die Auswertung daraufhin überwiegend deskriptiv erfolgte.

5 Literaturverzeichnis

- [1] P.C. Steptoe, R.G. Edwards, Reimplantation of a Human Embryo with subsequent tubal Prgenancy, (1976) 880–882.
- [2] P.C. Steptoe, R.G. Edwards, Birth after the Reimplantation of a Human Embryo, *J. Clin. Pathol.* (1978) 567–569.
- [3] Deutsches IVF-Register, Jahrbuch D.I.R., Reproduktionsmedizin Und Endokrinol. 2021 (2021).
- [4] G. Palermo, H. Joris, P. Devroey, Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte, (1992) 17–18.
- [5] A. Trounson, L. Mohr, Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-Cell embryo, *Nature* 305 (1983) 707–709. <https://doi.org/10.1038/305707a0>.
- [6] Deutsches IVF-Register, Jahrbuch D.I.R., Reproduktionsmedizin Und Endokrinol. 2024 (2024).
- [7] M. Kaufmann, S.D. Costa, A. Scharl, *Die Gynäkologie*, 2013. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20923-9>.
- [8] K. Hancke, M. Kupka, M. Kupka, M. Kupka, K. Hancke, M. Kupka, M. Kupka, K. Hancke, K. Hancke, *Reproduktionsmedizin., Facharztwissen Gynäkologie* 23 (2017) 185–251. <https://doi.org/10.1016/b978-3-437-23916-8.00004-4>.
- [9] DGGG, OEGGG, SGGG, Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten, Leitlinienprogr. AWMF 2 (2018) 6. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-050l_S2k_Spontanabort_Diagnostik_Therapie_2018-12.pdf.
- [10] I.A.. van Rooij, L.F.J.M.. Bancsi, F.J.. Broekmans, C.W.. Looman, J.D.F. Habbema, E.R. te Velde, Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization, *Fertil. Steril.* 79 (2003) 482–488. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04839-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04839-2).
- [11] M.L. Haadsma, T.M. Mooij, H. Groen, C.W. Burger, C.B. Lambalk, F.J.M. Broekmans, F.E. van Leeuwen, K. Bouman, A. Hoek, A reduced size of the ovarian follicle pool is associated with an increased risk of a trisomic pregnancy in IVF-treated women, *Hum. Reprod.* 25 (2010) 552–558. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep404>.
- [12] D. Cimadomo, G. Fabozzi, A. Vaiarelli, N. Ubaldi, F.M. Ubaldi, L. Rienzi, Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 9 (2018). <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00327>.
- [13] Statistisches Bundesamt, Durchschnittsalter der Mütter beim ersten Kind, (2023). https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/DEMO_FIND__custom_610472/bookmark/table?lang=de&bookmarkId=ed63bc2a-d09d-43f7-8816-cf84c4ffe952.
- [14] L. Lasch, S. Fillenberg, *Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-52809-9>.
- [15] K. Diedrich, M. Ludwig, G. Griesinger, *Reproduktionsmedizin*, Springer Verlag, Berlin, 2013.
- [16] R. Azziz, E. Carmina, Z. Chen, A. Dunaif, J.S.E. Laven, R.S. Legro, D. Lizneva, B. Natterson-Horowitz, H.J. Teede, B.O. Yildiz, Polycystic ovary syndrome, *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2 (2016) 16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>.
- [17] K. Hancke, M. Kupka, M. Kupka, M. Kupka, K. Hancke, M. Kupka, M. Kupka, K. Hancke, K. Hancke, *Reproduktionsmedizin*, (n.d.) 55–90. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-23916-8.00004-4>.
- [18] T. Apridonidze, P.A. Essah, M.J. Luorno, J.E. Nestler, Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome lesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP, 90 (2005) 1929–1935. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1045>.
- [19] K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw, Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation, *Diabet. Med.* 23 (2006) 469–480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>.
- [20] M.P.H. Koster, M.A. de Wilde, S.M. Veltman-Verhulst, M.L. Houben, P.G.J. Nikkels, B.B. van Rijn, B.C.J.M. Fauser, Placental characteristics in women with polycystic ovary syndrome, *Hum. Reprod.*

- (2015) dev265. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev265>.
- [21] S. Palomba, A. Falbo, G. Chiossi, A. Tolino, L. Tucci, G.B. La Sala, F. Zullo, Early trophoblast invasion and placentation in women with different PCOS phenotypes, *Reprod. Biomed. Online* 29 (2014) 370–381. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.04.010>.
- [22] V. Chinnathambi, C. Yallampalli, K. Sathishkumar, Prenatal Testosterone Induces Sex-Specific Dysfunction in Endothelium-Dependent Relaxation Pathways in Adult Male and Female Rats¹, *Biol. Reprod.* 89 (2013). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.111542>.
- [23] S.M. Carlsen, P. Romundstad, G. Jacobsen, Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 84 (2005) 117–121. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00493.x>.
- [24] G. Huang, S.A. Aroner, C.P. Bay, S.E. Gilman, A. Ghassabian, E.B. Loucks, S.L. Buka, R.J. Handa, B.L. Lasley, S. Bhasin, J.M. Goldstein, Sex-dependent associations of maternal androgen levels with offspring BMI and weight trajectory from birth to early childhood, *J. Endocrinol. Invest.* 44 (2021) 851–863. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01385-4>.
- [25] S. Makieva, P.T.K. Saunders, J.E. Norman, Androgens in pregnancy: roles in parturition, *Hum. Reprod. Update* 20 (2014) 542–559. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu008>.
- [26] M. Ludwig, *Gynäkologische Endokrinologie, 3. erweite, optimist Buchverlag, Hamburg, 2019.*
- [27] G.A. Abruzzese, A.F. Silva, M.E. Velazquez, M. Ferrer, A.B. Motta, Hyperandrogenism and Polycystic ovary syndrome: Effects in pregnancy and offspring development, *WIREs Mech. Dis.* 14 (2022). <https://doi.org/10.1002/wsbm.1558>.
- [28] H.. Ahrendt, K.J. Buhling, *Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, J. Reprod. Med. Endocrinol.* 1 (2006) 194–201. <http://www.kup.at/kup/pdf/9658.pdf>.
- [29] A. Majumdar, N. Mangal, Hyperprolactinemia, *J. Hum. Reprod. Sci.* 6 (2013) 168. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.121400>.
- [30] S. Thangaratinam, A. Tan, E. Knox, M.D. Kilby, J. Franklyn, A. Coomarasamy, Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence, *BMJ* 342 (2011) d2616–d2616. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>.
- [31] T. Männistö, P. Mendola, J. Grewal, Y. Xie, Z. Chen, S.K. Laughon, Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98 (2013) 2725–2733. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4233>.
- [32] B.M. Casey, J.S. Dashe, C.E. Wells, D.D. McIntire, K.J. Leveno, F.G. Cunningham, Subclinical Hyperthyroidism and Pregnancy Outcomes, *Obstet. Gynecol.* 107 (2006) 337–341. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000197991.64246.9a>.
- [33] S. Luewan, P. Chakkabut, T. Tongsong, Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study, *Arch. Gynecol. Obstet.* 283 (2011) 243–247. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1362-z>.
- [34] R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi, A. Tinelli, T. Mangieri, A. Stagnaro-Green, Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (2010). <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0340>.
- [35] A. Müller, *Spermogramm nach den neusten WHO-Kriterien - Ejakulatdiagnostik, (2012).*
- [36] EAU Guidelines, Male Infertility, *EAU Annu. Congr. Barcelona (2019).* <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/#8>.
- [37] B.M. D’Onofrio, M.E. Rickert, E. Frans, R. Kuja-Halkola, C. Almqvist, A. Sjölander, H. Larsson, P. Lichtenstein, Paternal Age at Childbearing and Offspring Psychiatric and Academic Morbidity, *JAMA Psychiatry* 71 (2014) 432. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4525>.
- [38] T. Haaf, *Alter Väter und ihre Spermien, Univ. Würzburg, Inst. Für Humangenetik (2014).* <https://www.uni-wuerzburg.de/aktuelles/einblick/single/news/alte-vaete/>.
- [39] Y.S. Khandwala, V.L. Baker, G.M. Shaw, D.K. Stevenson, Y. Lu, M.L. Eisenberg, Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: Population based cohort study, *BMJ* 363 (2018). <https://doi.org/10.1136/bmj.k4372>.

- [40] J.L. Zhu, K.M. Madsen, M. Vestergaard, O. Basso, J. Olsen, Paternal Age and Preterm Birth, *Epidemiology* 16 (2005) 259–262. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000152526.63279.da>.
- [41] J.L. Taylor, J.-C.P.G. Debost, S.U. Morton, E.M. Wigdor, H.O. Heyne, D. Lal, D.P. Howrigan, A. Bloemendal, J.T. Larsen, J.A. Kosmicki, D.J. Weiner, J. Homsy, J.G. Seidman, C.E. Seidman, E. Agerbo, J.J. McGrath, P.B. Mortensen, L. Petersen, M.J. Daly, E.B. Robinson, Paternal-age-related de novo mutations and risk for five disorders, *Nat. Commun.* 10 (2019) 3043. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11039-6>.
- [42] B. für gesundheitliche Aufklärung, Kinderwunsch und Familienplanung, (2018). <https://www.familienplanung.de/kinderwunsch/> (accessed September 15, 2021).
- [43] Frauenärzte im Netz, Ungewollt kinderlos & Fruchtbarkeitsstörungen, (2018). <https://www.frauenaeerzte-im-netz.de/familienplanung-verhuetung/ungewollt-kinderlos-fruchtbarkeitsstoerungen/> (accessed September 15, 2021).
- [44] P. Merviel, M.H. Heraud, N. Grenier, E. Lourdel, P. Sanguinet, H. Copin, Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature, *Fertil. Steril.* 93 (2010) 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.058>.
- [45] Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, (2017). <https://www.familienplanung.de/kinderwunsch/behandlung/die-samenuebertragung/>.
- [46] Arbeitskreis Donogene Insemination, (2021). <https://www.donogene-insemination.de/behandlung/>.
- [47] R.O. Ayeleke, J.D. Asseler, B.J. Cohlen, S.M. Veltman-Verhulst, Intra-uterine insemination for unexplained subfertility, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2020). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001838.pub6>.
- [48] A. Sutcliffe, M. Ludwig, Outcome of assisted reproduction, *Lancet* 370 (2007) 351–359. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60456-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60456-5).
- [49] R. Klemetti, T. Sevón, M. Gissler, E. Hemminki, Health of children born after ovulation induction, *Fertil. Steril.* 93 (2010) 1157–1168. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.025>.
- [50] V.N. Varlas, R.G. Bors, D. Albu, O.N. Penes, B.A. Nasui, C. Mehedintu, A.L. Pop, Social freezing: Pressing pause on fertility, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18 (2021). <https://doi.org/10.3390/ijerph18158088>.
- [51] A.L. Wennberg, Social freezing of oocytes: a means to take control of your fertility, *Ups. J. Med. Sci.* 125 (2020) 95–98. <https://doi.org/10.1080/03009734.2019.1707332>.
- [52] E. Bosch, M. De Vos, P. Humaidan, The Future of Cryopreservation in Assisted Reproductive Technologies, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 11 (2020). <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00067>.
- [53] M. Bourdon, C. Maignien, K. Pocate-Cheriet, G. Plu Bureau, L. Marcellin, C. Patrat, C. Chapron, P. Santulli, The freeze-all strategy after IVF: which indications?, *Reprod. Biomed. Online* 42 (2021) 529–545. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.11.013>.
- [54] T. Zaat, M. Zagers, F. Mol, M. Goddijn, M. van Wely, S. Mastenbroek, Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021 (2021). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.pub3>.
- [55] WHO, Who: Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 56 (1977) 247–253. <https://doi.org/10.3109/00016347709162009>.
- [56] B. Carrington, G. Sacks, L. Regan, Recurrent miscarriage: Pathophysiology and outcome, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 17 (2005) 591–597. <https://doi.org/10.1097/01.gco.0000194112.86051.26>.
- [57] A.M. Nybo Andersen, J. Wohlfahrt, P. Christens, J. Olsen, M. Melbye, Maternal age and fetal loss: Population based register linkage study, *Br. Med. J.* 320 (2000) 1708–1712. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7251.1708>.
- [58] M.C. Magnus, A.J. Wilcox, N.-H. Morken, C.R. Weinberg, S.E. Håberg, Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study, *BMJ* (2019) l869. <https://doi.org/10.1136/bmj.l869>.

- [59] N.A. du Fossé, M.-L.P. van der Hoorn, J.M.M. van Lith, S. le Cessie, E.E.L.O. Lashley, Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis, *Hum. Reprod. Update* 26 (2020) 650–669. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa010>.
- [60] M.Y. Laurino, R.L. Bennett, D.S. Saraiya, L. Baumeister, D.L. Doyle, K. Leppig, B. Pettersen, R. Resta, L. Shields, S. Uhrich, E.A. Varga, W.H. Raskind, Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, *J. Genet. Couns.* 14 (2005) 165–181. <https://doi.org/10.1007/s10897-005-3241-5>.
- [61] M. Goddijn, N.J. Leschot, Genetic aspects of miscarriage, *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 14 (2000) 855–865. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0124>.
- [62] T. Philipp, K. Philipp, A. Reiner, F. Beer, D.K. Kalousek, Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies, *Hum. Reprod.* 18 (2003) 1724–1732. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg309>.
- [63] Gendiagnostikgesetz, Gendiagnostikgesetz - Bundesgesundheitsministerium, (2016). <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/g/gendiagnostikgesetz.html> (accessed November 2, 2021).
- [64] F. Raga, E.M. Casañ, F. Bonilla-Musoles, Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus, *Fertil. Steril.* 92 (2009) 1085–1090. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1768>.
- [65] L. Tian, H. Shen, Q. Lu, R.J. Norman, J. Wang, Brief report: Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92 (2007) 1430–1433. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1123>.
- [66] J.X. Wang, M.J. Davies, R.J. Norman, Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment, *Obes. Res.* 10 (2002) 551–554. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.74>.
- [67] ACOG, Management of recurrent early pregnancy loss, *Int. J. Gynecol. Obstet. Am. Coll. Obstet. Gynecol.* 78 (2002) 179–190. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(02\)00197-2](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(02)00197-2).
- [68] M.S. Kupka, A.P. Ferraretti, J. de Mouzon, K. Erb, T. D'Hooghe, J.A. Castilla, C. Calhaz-Jorge, C. De Geyter, V. Goossens, H. Strohmer, Obruca, S.P.G. Kreuz-Kinderwunschzentrum, K. Bogaerts, I. Biostat, T. D'Hooghe, S. Kyurkchiev, I. Antonova, K. Rezabek, J. Markova, K. Erb, M. Gissler, A. Tiitinen, D. Royere, K. Buhler, M. Uszkoriet, D. Loutradis, B.C. Tarlatzis, G. Kosztolanyi, J. Urbancsek, H. Bjorgvinsson, E. Mocanu, G. Scaravelli, V. Lokshin, V. Ravil, Z. Gudleviciene, G. Matkeviciute, S. Lazarevski, V. Moshin, T.M. Simic, D. Vukicevic, J.T. Hazekamp, R. Kurzawa, C. Calhaz--Jorge, A.R. Laranjeira, I. Rugescu, V. Korsak, N. Radunovic, N. Tabs, T. Tomazevic, I. Virant-Klun, J.H. Hernandez, J.A. Castilla Alcalá, C. Bergh, M. Weder, C. De Geyter, J.M.J. Smeenk, C. Lambalk, V. Veselovsky, R. Baranowski, Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE, *Hum. Reprod.* 29 (2014) 2099–2113. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu175>.
- [69] A. Delbaere, P.J.M. Bergmann, C. Gervy-Decoster, M. Staroukine, Y. Englert, Angiotensin II immunoreactivity is elevated in ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome: implications for pathophysiology and clinical management**Supported by grant 1.5.218.94F from the Fonds National de la Recherche Scientifique (F.N.R.S.), *Fertil. Steril.* 62 (1994) 731–737. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56997-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56997-0).
- [70] A. Golan, R. RON-EL, Ar. HERMAN, Y. SOFFER, Ovarian Hyperstimulation Syndrome, *Obstet. Gynecol. Surv.* 44 (1989) 430–440. <https://doi.org/10.1097/00006254-198906000-00004>.
- [71] DGGG, Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung, *Awmf* (2019).
- [72] R.S. Mathur, A.V. Akande, S.D. Keay, L.P. Hunt, J.M. Jenkins, Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome, *Fertil. Steril.* 73 (2000) 901–907. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00492-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00492-1).
- [73] C. Keck, S. Segerer, Das ovarielle Überstimulationssyndrom - OHSS, *Frauenheilkd. Up2date* 17 (2015) 149–152. <https://doi.org/10.1007/s004440100268>.
- [74] S.M. Nelson, Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome, *Thromb. Res.* 151

- (2017) S61–S64. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30070-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30070-1).
- [75] S. Cupisti, R. Dittrich, A. Müller, M. Beckmann, H. Binder, Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) - Inzidenz, Pathogenese und interdisziplinäre Therapie, *Frauenheilkd. Up2date* 1 (2007) 151–164. <https://doi.org/10.1055/s-2007-960668>.
- [76] A. Delvigne, S. Rozenberg, Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), *Hum. Reprod. Update* 9 (2003) 77–96. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg005>.
- [77] B.C.J.M. Fauser, P. Devroey, N.S. Macklon, Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment, *Lancet* 365 (2005) 1807–1816. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66478-1).
- [78] E. Kalu, M.Y. Thum, H. Abdalla, Reducing multiple pregnancy in assisted reproduction technology: Towards a policy of single blastocyst transfer in younger women, *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 115 (2008) 1143–1150. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01764.x>.
- [79] F. Bahlmann, 20 Mehrlinge, in: *Facharztwissen Geburtsmedizin*, 4. Auflage, Elsevier GmbH, München, 2021: pp. 720–742. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-23753-9/00020-7>.
- [80] Statistisches Bundesamt, 14 400 Mehrlingsgeburten im Jahr 2019, (2020). https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2020/PD20_47_p002.html (accessed November 1, 2021).
- [81] Statistisches Bundesamt, Frauen mit Mehrlingsgeburten, (2023). <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mehrlinge.html>.
- [82] K. Diedrich, W. Holzgreve, W. Jonat, A. Schultze-Mosgau, K.-T. Schneider, J.M. Weiss, *Gynäkologie & Geburtshilfe*, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 2007.
- [83] P. Doyle, The outcome of multiple pregnancy, *Hum. Reprod.* 11 (1996) 110–117. https://doi.org/10.1093/HUMREP/11.SUPPL_4.110.
- [84] R. Kalikkot Thekkeveedu, N. Dankhara, J. Desai, A.L. Klar, J. Patel, Outcomes of multiple gestation births compared to singleton: analysis of multicenter KID database., *Matern. Heal. Neonatol. Perinatol.* 7 (2021) 15. <https://doi.org/10.1186/s40748-021-00135-5>.
- [85] A. Conde-Agudelo, R. Romero, S.S. Hassan, L. Yeo, Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and metaanalysis, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 203 (2010) 128.e1–128.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.02.064>.
- [86] J.M. Dodd, A.R. Deussen, R.M. Grivell, C.A. Crowther, Elective birth at 37 weeks' gestation for women with an uncomplicated twin pregnancy, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 (2014). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003582.pub2>.
- [87] G. Saccone, V. Berghella, Planned delivery at 37 weeks in twins: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Matern. Neonatal Med.* 29 (2016) 685–689. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1016423>.
- [88] A. Khalil, M. Rodgers, A. Baschat, A. Bhide, E. Gratacos, K. Hecher, M.D. Kilby, L. Lewi, K.H. Nicolaides, D. Oepkes, N. Raine-Fenning, K. Reed, L.J. Salomon, A. Sotiriadis, B. Thilaganathan, Y. Ville, ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 47 (2016) 247–263. <https://doi.org/10.1002/uog.15821>.
- [89] B.C. Young, B.J. Wylie, Effects of Twin Gestation on Maternal Morbidity, *Semin. Perinatol.* 36 (2012) 162–168. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2012.02.007>.
- [90] H. Madar, F. Goffinet, A. Seco, P. Rozenberg, C. Dupont, C. Deneux-Tharoux, Severe Acute Maternal Morbidity in Twin Compared With Singleton Pregnancies, *Obstet. Gynecol.* 133 (2019) 1141–1150. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003261>.
- [91] M.C. Monni, A. Iuculano, C. Peddes, G. Monni, Vanishing twin syndrome, *Donald Sch. J. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 15 (2021) 134–142. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10009-1693>.
- [92] L. Batsry, Y. Yinon, The vanishing twin: Diagnosis and implications, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 84 (2022) 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.03.009>.

- [93] M.C. Magnus, S. Ghaderi, N.H. Morken, P. Magnus, L.B. Romundstad, R. Skjærven, A.J. Wilcox, S.E. Håberg, Vanishing twin syndrome among ART singletons and pregnancy outcomes, *Hum. Reprod.* 32 (2017) 2298–2304. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex277>.
- [94] A. Pinborg, U.B. Wennerholm, L.B. Romundstad, A. Loft, K. Aittomaki, V. Sö derström-Anttila, K.G. Nygren, J. Hazekamp, C. Bergh, Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis, *Hum. Reprod. Update* 19 (2013) 87–104. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms044>.
- [95] E. Evron, E. Sheiner, M. Friger, R. Sergienko, A. Harlev, Vanishing twin syndrome: Is it associated with adverse perinatal outcome?, *Fertil. Steril.* 103 (2015) 1209–1214. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.009>.
- [96] V. Passuello, R. Seufert, F. Fischl, Von Kinderwunsch zur Geburt - mögliche Risiken und Probleme, 2009. www.kup.at/gynaekologie (accessed November 2, 2021).
- [97] I. Mylonas, A. Gingelmaier, F. Kainer, Erbrechen in der Schwangerschaft, *Dtsch. Arztebl.* (2007).
- [98] V. London, S. Grube, D.M. Sherer, O. Abulafia, Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature, *Pharmacology* 100 (2017) 161–171. <https://doi.org/10.1159/000477853>.
- [99] S. Munch, Chicken or the egg? The biological-psychological controversy surrounding hyperemesis gravidarum, *Soc. Sci. Med.* 55 (2002) 1267–1278. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(01\)00239-8](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(01)00239-8).
- [100] S.W. Simpson, T. Murphy Goodwin, S.B. Robins, A.A. Rizzo, R.A. Howes, D.K. Buckwalter, J. Galen Buckwalter, Psychological factors and hyperemesis gravidarum, *J. Women’s Heal. Gender-Based Med.* 10 (2001) 471–477. <https://doi.org/10.1089/152460901300233948>.
- [101] M. Nurmi, P. Rautava, M. Gissler, T. Vahlberg, P. Polo-Kantola, Recurrence patterns of hyperemesis gravidarum, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 219 (2018) 469.e1-469.e10. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2018.08.018>.
- [102] B. Källén, Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 26 (1987) 291–302. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(87\)90127-4](https://doi.org/10.1016/0028-2243(87)90127-4).
- [103] N.M. Lee, S. Saha, Nausea and Vomiting of Pregnancy, *Gastroenterol. Clin. North Am.* 40 (2011) 309–334. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2011.03.009>.
- [104] J.D.Z. Chen, R.K. Mittal, Nausea and vomiting in pregnancy and cutaneous electrogastrogram, *Gastroenterology* 104 (1993) 1569–1571. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90378-P](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90378-P).
- [105] J. Ensiyeh, M.A.C. Sakineh, Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial, *Midwifery* 25 (2009) 649–653. <https://doi.org/10.1016/J.MIDW.2007.10.013>.
- [106] I.S. Tsang, V.L. Katz, S.D. Wells, Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 55 (1996) 231–235. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(96\)02778-6](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(96)02778-6).
- [107] L. Dodds, D.B. Fell, K.S. Joseph, V.M. Allen, B. Butler, Outcomes of Pregnancies Complicated by Hyperemesis Gravidarum, *Obstet. Gynecol.* 107 (2006) 285–292. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000195060.22832.cd>.
- [108] Q. Zhou, B. O’Brien, J. Relyea, Severity of Nausea and Vomiting During Pregnancy: What Does It Predict?, *Birth* 26 (1999) 108–114. <https://doi.org/10.1046/j.1523-536x.1999.00108.x>.
- [109] H. Kleinwechter, U. Schäfer-Graf, C. Bühner, I. Hoesli, F. Kainer, A. Kautzky-Willer, B. Pawlowski, K.-U. Schunck, T. Somville, M. Sorger, S3-Leitlinie, Gestationsdiabetes mellitus (GDM) –Diagnostik, Therapie und Nachsorge, *Diabetol. Und Stoffwechsel* 12 (2017) S218–S232. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116007>.
- [110] GBA, Untersuchung auf Schwangerschaftsdiabetes für Frauen in der Schwangerschaft, Gemeinsamer Bundesausschuss (2012).
- [111] H. Melchior, D. Kurch-Bek, M. Mund, The Prevalence of Gestational Diabetes, *Dtsch. Aerzteblatt Online* (2017). <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0412>.
- [112] AQUA-Institut, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014 -Geburtshilfe., (2015) 1–117.
- [113] Robert Koch Institut, Prävalenz Gestationsdiabetes, (2022). <https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/1->

02_Praevalenz_Gestationsdiabetes.html (accessed March 11, 2025).

- [114] Reitzle L, Heidenmann C, Krause L, Hoebel J, Scheidt-Nave C, Prävalenz von Gestationsdiabetes mellitus in Deutschland: rend und Unterschiede nach regionaler sozioökonomischer Deprivation, *J Heal.* 2024 024;9(2):e (2024). <https://doi.org/10.25646/12009>.
- [115] U.M. Reddy, R.J. Wapner, R.W. Rebar, R.J. Tasca, Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: Executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop, *Obstet. Gynecol.* 109 (2007) 967–977. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000259316.04136.30>.
- [116] C. Bianchi, A. Brocchi, W. Baronti, F. Nicolì, F. Citro, M. Aragona, V. Cela, S. Del Prato, A. Bertolotto, Assisted reproductive technology, risk of gestational diabetes, and perinatal outcomes in singleton pregnancies, *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 39 (2023). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3625>.
- [117] S.H. Bouthoorn, L.M. Silva, S.E. Murray, E.A.P. Steegers, V.W. V. Jaddoe, H. Moll, A. Hofman, J.P. Mackenbach, H. Raat, Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study, *Acta Diabetol.* 52 (2015) 445–452. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0668-x>.
- [118] H.J. Teede, C.L. Harrison, W.T. Teh, E. Paul, C.A. Allan, Gestational diabetes: Development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention, *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.* 51 (2011) 499–504. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01356.x>.
- [119] A. Kautzky-Willer, R. Prager, W. Waldhausl, G. Pacini, K. Thomaseth, O.F. Wagner, M. Ulm, C. Strelci, B. Ludvik, Pronounced Insulin Resistance and Inadequate β -cell Secretion Characterize Lean Gestational Diabetes During and After Pregnancy, *Diabetes Care* 20 (1997) 1717–1723. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.11.1717>.
- [120] B.E. Metzger, S.G. Gabbe, B. Persson, T.A. Buchanan, P.A. Catalano, P. Damm, A.R. Dyer, A. Leiva, M. Hod, J. Kitzmiller, L. Lowe, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy, *Diabetes Care* 33 (2010) 676–682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>.
- [121] H.E. Fadl, I.K.M. Östlund, A.F.K. Magnuson, U.S.B. Hanson, Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003, *Diabet. Med.* 27 (2010) 436–441. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02978.x>.
- [122] Sg. Kumar, M. Bhat, K. Ramesha, S. Sarma, S. Menon, C. Sowmini, Determinants of gestational diabetes mellitus: A case control study in a district tertiary care hospital in south India, *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 30 (2010) 91. <https://doi.org/10.4103/0973-3930.62599>.
- [123] S. Schneider, N. Freerksen, S. Röhrig, B. Hoefl, H. Maul, Gestational diabetes and preeclampsia – Similar risk factor profiles?, *Early Hum. Dev.* 88 (2012) 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.earhumdev.2011.08.004>.
- [124] HAPO Study Research Group, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes, *N. Engl. J. Med.* 358 (2008) 1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
- [125] A. Zawiejska, E. Wender-Ozegowska, S. Radzicka, J. Brazert, Maternal hyperglycemia according to IADPSG criteria as a predictor of perinatal complications in women with gestational diabetes: a retrospective observational study, *J. Matern. Neonatal Med.* 27 (2014) 1526–1530. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.863866>.
- [126] S. Deshpande, M. Ward Platt, The investigation and management of neonatal hypoglycaemia, *Semin. Fetal Neonatal Med.* 10 (2005) 351–361. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2005.04.002>.
- [127] DGGG, OEGGG, SGGG, Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter, *Leitlinienprogr. AWMF* (2017) 202–210.
- [128] IQWiG, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, *Inst. Für Qual. Und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswes.* (2009). <http://www.gesundheitsinformation.de/gewichtszunahme-in-der-schwangerer-%0Aschaft.2686.de.html?part=leben-km> (accessed October 11, 2021).
- [129] D.J. Pettitt, P. Ospina, C. Howard, H. Zisser, L. Jovanovic, Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus, *Diabet. Med.* 24 (2007) 1129–1135. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02247.x>.

- [130] C. Anjalakshi, V. Balaji, M.S. Balaji, V. Seshiah, A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 76 (2007) 474–475. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.09.031>.
- [131] A.M. Bertini, J.C. Silva, W. Taborda, F. Becker, F.R. Lemos Beber, J.M. Zucco Viesi, G. Aquim, T.E. Ribeiro, Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents, *J. Perinat. Med.* 33 (2005) 519–523. <https://doi.org/10.1515/JPM.2005.092>.
- [132] R.I.G. Holt, P. Clarke, E.C. Parry, M.A.G. Coleman, The effectiveness of glibenclamide in women with gestational diabetes, *Diabetes, Obes. Metab.* 10 (2008) 906–911. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00828.x>.
- [133] J.A. Rowan, W.M. Hague, W. Gao, M.R. Battin, M.P. Moore, Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes, *N. Engl. J. Med.* 358 (2008) 2003–2015. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0707193>.
- [134] NICE, Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period, *Natl. Inst. Heal. Care Excell.* (2015). <http://www.nice.org.uk/guidance/ng3>. (accessed October 11, 2021).
- [135] S. Butalia, L. Gutierrez, A. Lodha, E. Aitken, A. Zakariasen, L. Donovan, Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Diabet. Med.* 34 (2017) 27–36. <https://doi.org/10.1111/dme.13150>.
- [136] DGGG, OEGGG, SGGG, Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie; Leitlinienprogramm der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie & Geburtshilfe, Leitlinienprogr. AWMF (2019) 1–13.
- [137] J.O. Lo, J.F. Mission, A.B. Caughey, Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 25 (2013) 124–132. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835e0ef5>.
- [138] P.E. Marik, Hypertensive disorders of pregnancy, *Postgrad. Med.* 121 (2009) 69–76. <https://doi.org/10.3810/pgm.2009.03.1978>.
- [139] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, S2k-Leitlinie Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES) - Diagnostik und Therapie, AWMF Online (2024).
- [140] F. Mattar, B.M. Sibai, Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182 (2000) 307–312. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)70216-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(00)70216-X).
- [141] W.L. Wright, Neurologic complications in critically ill pregnant patients, in: *Handb. Clin. Neurol.*, *Handb Clin Neurol*, 2017: pp. 657–674. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63599-0.00035-1>.
- [142] D. Wright, R. Akolekar, A. Syngelaki, L.C.Y. Poon, K.H. Nicolaides, A competing risks model in early screening for preeclampsia, *Fetal Diagn. Ther.* 32 (2012) 171–178. <https://doi.org/10.1159/000338470>.
- [143] G. Dekker, B. Sibai, Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia, *Lancet* 357 (2001) 209–215. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03599-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03599-6).
- [144] K. Duckitt, D. Harrington, Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: Systematic review of controlled studies, *Br. Med. J.* 330 (2005) 565–567. <https://doi.org/10.1136/bmj.38380.674340.E0>.
- [145] Z. Pandian, S. Bhattacharya, A. Templeton, Review of unexplained infertility and obstetric outcome: A 10 year review, *Hum. Reprod.* 16 (2001) 2593–2597. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.12.2593>.
- [146] R.A. Jackson, K.A. Gibson, Y.W. Wu, M.S. Croughan, Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis, *Obstet. Gynecol.* 103 (2004) 551–563. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51>.
- [147] G.H. Woldringh, M.H.A. Frunt, J.A.M. Kremer, M.E.A. Spaanderman, Decreased ovarian reserve relates to pre-eclampsia in IVF/ICSI pregnancies, *Hum. Reprod.* 21 (2006) 2948–2954. <https://doi.org/10.1093/humrep/del155>.
- [148] J. Gui, Z. Ling, X. Hou, Y. Fan, K. Xie, R. Shen, In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia, *Placenta* 89 (2020) 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.09.011>.
- [149] I.F. Carbone, J.J. Cruz, R. Sarquis, R. Akolekar, K.H. Nicolaides, Assisted conception and placental perfusion assessed by uterine artery Doppler at 1113 weeks' gestation, *Hum. Reprod.* 26 (2011) 1659–1664. <https://doi.org/10.1093/humrep/der117>.

- [150] M. Belli, L. Zhang, X. Liu, A. Donjacour, E. Ruggeri, M.G. Palmerini, S.A. Nottola, G. Macchiarelli, P. Rinaudo, Oxygen concentration alters mitochondrial structure and function in in vitro fertilized preimplantation mouse embryos, *Hum. Reprod.* 34 (2019) 601–611. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez011>.
- [151] E. Ruggeri, S. Lira-Albarrán, E.J. Grow, X. Liu, R. Harner, E. Maltepe, M. Ramalho-Santos, A. Donjacour, P. Rinaudo, Sex-specific epigenetic profile of inner cell mass of mice conceived in vivo or by IVF, *Mol. Hum. Reprod.* 26 (2020) 866–878. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa064>.
- [152] S. Senapati, F. Wang, T. Ord, C. Coutifaris, R. Feng, M. Mainigi, Superovulation alters the expression of endometrial genes critical to tissue remodeling and placentation, *J. Assist. Reprod. Genet.* 35 (2018) 1799–1808. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1244-z>.
- [153] N. Kypros, Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia, *N. Engl. J. Med.* 377 (2017) 2399–2400. <https://doi.org/10.1056/nejmc1713798>.
- [154] H.N. Moussa, S.E. Arian, B.M. Sibai, Management of hypertensive disorders in pregnancy, *Women's Heal.* 10 (2014) 385–404. <https://doi.org/10.2217/whe.14.32>.
- [155] L.A. Moroz, L.L. Simpson, B. Rochelson, Management of severe hypertension in pregnancy, *Semin. Perinatol.* 40 (2016) 112–118. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPERI.2015.11.017>.
- [156] N.A. Aleksandrov, W. Fraser, F. Audibert, Diagnosis, Management, and Evaluation of Hypertensive Disorders of Pregnancy, *J. Obstet. Gynaecol. Canada* 30 (2008) 1000. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32992-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32992-9).
- [157] S.S. Sheth, I. Chalmers, Magnesium for preventing and treating eclampsia: Time for international action, *Lancet* 359 (2002) 1872–1873. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08783-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08783-4).
- [158] L. Duley, Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 359 (2002) 1877–1890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08778-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08778-0).
- [159] C.M. Koopmans, D. Bijlenga, H. Groen, S.M. Vijgen, J.G. Aarnoudse, D.J. Bekedam, P.P. van den Berg, K. de Boer, J.M. Burggraaff, K.W. Bloemenkamp, A.P. Drogtróp, A. Franx, C.J. de Groot, A.J. Huisjes, A. Kwee, A.J. van Loon, A. Lub, D.N. Papatsonis, J.A. van der Post, F.J. Roumen, H.C. Scheepers, C. Willekes, B.W. Mol, M.G. van Pampus, Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial, *Lancet* 374 (2009) 979–988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60736-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60736-4).
- [160] D.D. Johnson, Induced labour for pre-eclampsia and gestational hypertension, *Lancet* 374 (2009) 951–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61380-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61380-5).
- [161] S.A. Lowe, L. Bowyer, K. Lust, L.P. McMahon, M. Morton, R.A. North, M. Paech, J.M. Said, SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014, *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.* 55 (2015) e1–e29. <https://doi.org/10.1111/ajo.12399>.
- [162] C. Olson-Chen, N.S. Seligman, Hypertensive Emergencies in Pregnancy, *Crit. Care Clin.* 32 (2016) 29–41. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.08.006>.
- [163] R.A. Ødegård, L.J. Vatten, S.T. Nilsen, K.Å. Salvesen, R. Austgulen, Preeclampsia and fetal growth, *Obstet. Gynecol.* 96 (2000) 950–955. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)01040-1](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01040-1).
- [164] L.C. Chappell, S. Enye, P. Seed, A.L. Briley, L. Poston, A.H. Shennan, Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: A prospective study, *Hypertension* 51 (2008) 1002–1009. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107565>.
- [165] L.L. Simpson, Maternal medical disease: Risk of antepartum fetal death, in: *Semin. Perinatol.*, Semin Perinatol, 2002: pp. 42–50. <https://doi.org/10.1053/sper.2002.29838>.
- [166] B.M. Sibai, C.L. Stella, Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 200 (2009) 481.e1–481.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.048>.
- [167] B.M. Sibai, M.K. Ramadan, I. Usta, M. Salama, B.M. Mercer, S.A. Friedman, Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome), *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169 (1993) 1000–1006. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90043-l](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-l).

- [168] B. Haddad, J.R. Barton, J.C. Livingston, R. Chahine, B.M. Sibai, Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183 (2000) 444–448. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105915>.
- [169] W. Rath, A. Faridi, J.W. Dudenhausen, HELLP syndrome, *J. Perinat. Med.* 28 (2000) 249–260. <https://doi.org/10.1515/JPM.2000.033>.
- [170] B.M. Sibai, The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing?, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162 (1990) 311–316. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90376-l](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90376-l).
- [171] W. Rath, Das HELLP-Syndrom - eine interdisziplinäre Herausforderung, *Dtsch. Arztebl.* (1998). <https://www.aerzteblatt.de/archiv/14448/Das-HELLP-Syndrom-eine-interdisziplinaere-Herausforderung>.
- [172] K. Haram, E. Svendsen, U. Abildgaard, The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review, *BMC Pregnancy Childbirth* 9 (2009). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>.
- [173] J. Martin, W.L. May, E.F. Magann, D.A. Terrone, B.K. Rinehart, P.G. Blake, M.M. Taslimi, A.G. Witlin, Early risk assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity, in: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, *Am J Obstet Gynecol*, 1999: pp. 1407–1414. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70026-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70026-8).
- [174] V. Leidner, F. Markfeld-Erol, H. Prömpeler, M. Reinhard, W. Janzarik, Präeklampsie: Klinische Charakterisierung und neonatales Outcome, *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 75 (2015). <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548722>.
- [175] M. Di Tommaso, G. Sisti, I. Colombi, V. Seravalli, E.R. Magro Malosso, S. Vannuccini, F. Petraglia, Influence of assisted reproductive technologies on maternal and neonatal outcomes in early preterm deliveries, *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 48 (2019) 845–848. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.008>.
- [176] Y. Sabr, S. Lisonkova, A. Skoll, R. Brant, M.P. Velez, K.S. Joseph, Severe Maternal Morbidity and Maternal Mortality Associated with Assisted Reproductive Technology, *J. Obstet. Gynaecol. Canada* 44 (2022) 978–986. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.05.012>.
- [177] E. Marchand, C. Poncelet, L. Carbillon, I. Pharisien, A. Tigaizin, O. Chanelles, Les grossesses issues de l'assistance médicale à la procréation se compliquent-elles plus que les grossesses spontanées? Étude rétrospective sur six ans, *J. Gynecol. Obstet. Biol. La Reprod.* 40 (2011) 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.06.010>.
- [178] E. Jauniaux, Z. Alfirevic, A. Bhide, M. Belfort, G. Burton, S. Collins, S. Dornan, D. Jurkovic, G. Kayem, J. Kingdom, R. Silver, L. Sentilhes, Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management, *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 126 (2019) e1–e48. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15306>.
- [179] C. Scholz, G. Fröba, Notfälle in der Gynäkologie., *Facharztwissen Gynäkologie* 27 (2017) 1512–1516. <https://doi.org/10.1016/b978-3-437-23916-8.00015-9>.
- [180] IQTIG, Bundesauswertung für das Erfassungsjahr 2017 - Geburtshilfe, Inst. Für Qual. Und Transparenz Im Gesundheitswes. (2018) 38. https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GE BH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf.
- [181] A.S. Handler, E.D. Mason, D.L. Rosenberg, F.G. Davis, The relationship between exposure during pregnancy to cigarette smoking and cocaine use and placenta previa, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170 (1994) 884–889. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(94\)70303-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70303-5).
- [182] C. V. Ananth, D.A. Savitz, E.R. Luther, Maternal Cigarette Smoking as a Risk Factor for Placental Abruption, Placenta Previa, and Uterine Bleeding in Pregnancy, *Am. J. Epidemiol.* 144 (1996) 881–889. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009022>.
- [183] W. Rath, K. Vetter, Blutungen in der spätschwangerschaft, Fourth Edi, Elsevier GmbH, 2004. <https://doi.org/10.1007/s00129-004-1589-5>.
- [184] L.B. Romundstad, Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother, *Hum. Reprod.* 21 (2006) 2353–2358. <https://doi.org/10.1093/humrep/del153>.

- [185] W. Mosler, Notfälle in der Gynäkologie., *Dtsch. Gesundheitswes.* 27 (2017) 1512–1516. <https://doi.org/10.1016/b978-3-437-23916-8.00015-9>.
- [186] J. Crane, Neonatal outcomes with placenta previa, *Obstet. Gynecol.* 93 (1999) 541–544. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00480-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00480-3).
- [187] A. Bahar, A. Abusham, M. Eskandar, A. Sobande, M. Alsunaidi, Risk Factors and Pregnancy Outcome in Different Types of Placenta Previa, *J. Obstet. Gynaecol. Canada* 31 (2009) 126–131. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34096-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34096-8).
- [188] F. Kainer, U. Hasbargen, Emergencies Associated With Pregnancy and Delivery, *Dtsch. Aerzteblatt Online* (2008). <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0629>.
- [189] T. Shevell, F. Malone, J. Vidaver, F. Porter, D. Luthy, C. Comstock, G. Hankins, K. Eddleman, S. Dolan, L. Dugoff, Assisted reproductive technology and pregnancy outcome [3], *Obstet. Gynecol.* 107 (2006) 953. <https://doi.org/10.1097/00006250-200604000-00045>.
- [190] Z. Pandian, S. Bhattacharya, A. Templeton, Review of unexplained infertility and obstetric outcome: A 10 year review, *Hum. Reprod.* 16 (2001) 2593–2597. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.12.2593>.
- [191] O. Riihimäki, M. Metsäranta, J. Paavonen, T. Luukkaala, M. Gissler, S. Andersson, M. Nuutila, M. Tikkanen, Placental abruption and child mortality, *Pediatrics* 142 (2018). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3915>.
- [192] N.B. Kyrklund-Blomberg, G. Gennser, S. Cnattingius, Placental abruption and perinatal death, *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 15 (2001) 290–297. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.2001.00352.x>.
- [193] C. V. Ananth, A.J. Wilcox, Placental abruption and perinatal mortality in the United States, *Am. J. Epidemiol.* 153 (2001) 332–337. <https://doi.org/10.1093/aje/153.4.332>.
- [194] M. Tikkanen, Placental abruption: Epidemiology, risk factors and consequences, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 90 (2011) 140–149. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x>.
- [195] J. Knabl, 22 Management des vorzeitigen Blasensprungs (PROM), Fourth Edi, Elsevier GmbH, 2021. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-23753-9/00022-0>.
- [196] DGGG, OEGGG, SGGG, Prävention und Therapie der Frühgeburt, Leitlinienprogr. Prävention Und Ther. Der Frühgeburt S2k AWMF 1.1 (2020) 228.
- [197] P.S. Ramsey, J.M. Lieman, C.G. Brumfield, W. Carlo, Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes, in: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Mosby Inc., 2005: pp. 1162–1166. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.11.035>.
- [198] A.F. Borgida, A.A. Mills, D.M. Feldman, J.F. Rodis, J.F.X. Egan, Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis, in: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Am J Obstet Gynecol, 2000: pp. 937–939. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.108872>.
- [199] D. Kumar, R.M. Moore, B.M. Mercer, J.M. Mansour, R.W. Redline, J.J. Moore, The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited, *Placenta* 42 (2016) 59–73. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.03.015>.
- [200] B.M. Mercer, R.L. Goldenberg, A.H. Moawad, P.J. Meis, J.D. Ianis, A.F. Das, S.N. Caritis, M. Miodovnik, M.K. Menard, G.R. Thurnau, M.P. Dombrowski, J.M. Roberts, D. McNellis, The Preterm Prediction Study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome, in: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Am J Obstet Gynecol, 1999: pp. 1216–1221. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70111-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70111-0).
- [201] J.M. Alexander, B.M. Mercer, M. Miodovnik, G.R. Thurnau, R.L. Goldenberg, A.F. Das, P.J. Meis, A.H. Moawad, J.D. Iams, J.P. VanDorsten, R.H. Paul, M.P. Dombrowski, J.M. Roberts, D. McNellis, The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183 (2000) 1003–1007. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.106765>.
- [202] M. Palacio, M. Kühnert, R. Berger, C.L. Larios, L. Marcellin, Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: Comparison of performance indexes, *BMC Pregnancy Childbirth* 14 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-183>.
- [203] R.D. Higgins, G. Saade, R.A. Polin, W.A. Grobman, I.A. Buhimschi, K. Watterberg, R.M. Silver, T.N.K. Raju, Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of

- Chorioamnionitis: Summary of a Workshop, *Obstet. Gynecol.* 127 (2016) 426–436. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001246>.
- [204] A.S. Soraisham, N. Singhal, D.D. McMillan, R.S. Sauve, S.K. Lee, A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 200 (2009) 372.e1-372.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.034>.
- [205] M. De Onis, J.P. Habicht, Anthropometric reference data for international use: Recommendations from a World Health Organization Expert Committee, *Am. J. Clin. Nutr.* 64 (1996) 650–658. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.4.650>.
- [206] R. Berger, H. Hürter, 14 - Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), Fourth Edi, Elsevier GmbH, München, 2021. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-23753-9/00014-1>.
- [207] J. Unterscheider, S. Daly, M.P. Geary, M.M. Kennelly, F.M. McAuliffe, K. O'Donoghue, A. Hunter, J.J. Morrison, G. Burke, P. Dicker, E.C. Tully, F.D. Malone, Definition and management of fetal growth restriction: A survey of contemporary attitudes, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 174 (2014) 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.11.022>.
- [208] A.R. Albu, A.F. Anca, V. V. Horhoianu, I.A. Horhoianu, Predictive factors for intrauterine growth restriction, *J. Med. Life* 7 (2014) 165–171. [/pmc/articles/PMC4197512/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24197512/) (accessed November 5, 2021).
- [209] V. Flenady, A.M. Wojcieszek, D. Ellwood, S.H. Leisher, J.J.H.M. Erwich, E.S. Draper, E.M. McClure, H.E. Reinebrant, J. Oats, L. McCowan, A.L. Kent, G. Gardener, A. Gordon, D. Tudehope, D. Siassakos, C. Storey, J. Zuccollo, J.E. Dahlstrom, K.J. Gold, S. Gordijn, K. Pettersson, V. Masson, R. Pattinson, J. Gardosi, T.Y. Khong, J.F. Frøen, R.M. Silver, Classification of causes and associated conditions for stillbirths and neonatal deaths, *Semin. Fetal Neonatal Med.* 22 (2017) 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.009>.
- [210] E.K. Pallotto, H.W. Kilbride, Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction, *Clin. Obstet. Gynecol.* 49 (2006) 257–269. <https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00008>.
- [211] V.W.V. Jaddoe, R. Bakker, A. Hofman, J.P. Mackenbach, H.A. Moll, E.A.P. Steegers, J.C.M. Witteman, Moderate Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Birth. The Generation R Study, *Ann. Epidemiol.* 17 (2007) 834–840. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.04.001>.
- [212] K. Gouin, K. Murphy, P.S. Shah, Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: Systematic review and metaanalyses, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 204 (2011) 340.e1-340.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.013>.
- [213] C. V. Ananth, M.R. Peltier, M.R. Chavez, R.S. Kirby, D. Getahun, A.M. Vintzileos, Recurrence of ischemic placental disease, *Obstet. Gynecol.* 110 (2007) 128–133. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000266983.77458.71>.
- [214] V.M. Allen, K.S. Joseph, K.E. Murphy, L.A. Magee, A. Ohlsson, The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: A population based study, *BMC Pregnancy Childbirth* 4 (2004). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-4-17>.
- [215] A.O. Odibo, D. Nelson, D.M. Stamilio, H.M. Sehdev, G.A. Macones, Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction, *Am. J. Perinatol.* 23 (2006) 325–328. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947164>.
- [216] P. Eydoux, A. Choiset, N. le Porrier, F. Thépot, S. Szpiro-Tapia, J. Alliet, S. Ramond, J.F. Viel, E. Gautier, N. Morichon, S. Girard-Orgeolet, Chromosomal prenatal diagnosis: Study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment, *Prenat. Diagn.* 9 (1989) 255–269. <https://doi.org/10.1002/pd.1970090405>.
- [217] V. Seravalli, L. Maoloni, L. Pasquini, S. Bolzonella, G. Sisti, F. Petraglia, M. Di Tommaso, The impact of assisted reproductive technology on prenatally diagnosed fetal growth restriction in dichorionic twin pregnancies, *PLoS One* 15 (2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231028>.
- [218] *Ärztblatt*, Anteil der Frühgeborenen in diesem Jahr stark zurückgegangen, (2021). <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/118398/Anteil-der-Fruehgeborenen-in-diesem-Jahr-stark-zurueckgegangen> (accessed October 28, 2021).

- [219] Techniker Krankenkasse, Wieder mehr Frühgeburten, (2023). <https://www.tk.de/presse/themen/praevention/gesund-leben/wieder-mehr-fruehgeburten-2160880>.
- [220] R. Romero, S.K. Dey, S.J. Fisher, Preterm labor: One syndrome, many causes, *Science* (80-.). 345 (2014) 760–765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.
- [221] A. Rody, C. Kolberg-Liedtke, *Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe für die Praxis Ursachen verstehen - gezielt therapieren*, 2016.
- [222] F. Goffinet, Primary predictors of preterm labour, in: *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, Blackwell Publishing Ltd, 2005: pp. 38–47. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00583.x>.
- [223] E. Schleußner, F. Kainer, *Frühgeburtlichkeit und Cerclage*, Fourth Edi, Elsevier GmbH, 2021. <https://doi.org/10.1016/b978-3-437-23753-9.00021-9>.
- [224] E. Schleußner, *The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor*, *Dtsch. Aerzteblatt Online* (2013). <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0227>.
- [225] A. Goisis, H. Remes, P. Martikainen, R. Klemetti, M. Myrskylä, Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers, *Lancet* 393 (2019) 1225–1232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31863-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31863-4).
- [226] R. Berger, W. Rath, H. Abele, Y. Garnier, R.J. Kuon, H. Maul, Risikobezogene Prävention der Frühgeburt in der ambulanten Versorgung, *Dtsch. Arztebl. Int.* 116 (2019) 858–864. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0858>.
- [227] J.M. Dodd, L. Jones, V. Flenady, C.A. Crowther, Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 (2013). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004947.pub3>.
- [228] G. Saccone, A. Khalifeh, A. Elimian, E. Bahrami, K. Chaman-Ara, M.A. Bahrami, V. Berghella, Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 49 (2017) 315–321. <https://doi.org/10.1002/uog.17245>.
- [229] A.N. Battarbee, J.S. Ellis, T.A. Manuck, Beyond Cervical Length: Association between Postcerclage Transvaginal Ultrasound Parameters and Preterm Birth, *Am. J. Perinatol.* 36 (2019) 1317–1324. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688480>.
- [230] N. Vousden, N. Hezelgrave, J. Carter, P.T. Seed, A.H. Shennan, Prior ultrasound-indicated cerclage: How should we manage the next pregnancy?, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 188 (2015) 129–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.007>.
- [231] Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit, *AWMF-Leitlinien-Register* 103 (2020) 1–19.
- [232] Destatis, *Todesursachen in Deutschland - Statistisches Bundesamt*, Web Page (2020). https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg235878 (accessed October 28, 2021).
- [233] J.E. Lawn, H. Blencowe, P. Waiswa, A. Amouzou, C. Mathers, D. Hogan, V. Flenady, J.F. Frøen, Z.U. Qureshi, C. Calderwood, S. Shiekh, F.B. Jassir, D. You, E.M. McClure, M. Mathai, S. Cousens, M. V. Kinney, L. De Bernis, A. Heazell, S.H. Leisher, K. Azad, A. Rahman, S. El-Arifeen, L.T. Day, S.L. Saha, S. Alam, S. Wangdi, T.F. Ilboudo, J. Zhu, J. Liang, Y. Mu, X. Li, N. Zhong, T. Kyprianou, K. Allvee, M. Gissler, J. Zeitlin, A. Bah, L. Jawara, N. Lack, F. De Maria Hernandez, N.S. More, N. Nair, P. Tripathy, R. Kumar, A. Newtonraj, M. Kaur, M. Gupta, B. Varghese, J. Isakova, T. Phiri, J.A. Hall, A. Curteanu, D. Manandhar, C. Hukkelhoven, J. Dijs-Elsinga, K. Klungsoyr, O. Poppe, H. Barros, S. Correia, S. Tsiklauri, J. Cap, Z. Podmanicka, K. Szamotulska, R. Pattison, A.A. Hassan, A. Musafili, S. Kujala, A. Bergstrom, J. Langhoff-Roos, E. Lundqvist, D. Kadobera, A. Costello, T. Colbourn, E. Fottrell, A. Prost, D. Osrin, C. King, M. Neuman, J. Hirst, S. Rubayet, L. Smith, B.N. Manktelow, E.S. Draper, Stillbirths: Rates, risk factors, and acceleration towards 2030, *Lancet* 387 (2016) 587–603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5).
- [234] IQTIG, *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019*, (2020) 78. <https://www.iqtig.org/>.
- [235] H.E. Reinebrant, S.H. Leisher, M. Coory, S. Henry, A.M. Wojcieszek, G. Gardener, R. Lourie, D.

- Ellwood, Z. Teoh, E. Allanson, H. Blencowe, E.S. Draper, J.J. Erwich, J.F. Frøen, J. Gardosi, K. Gold, S. Gordijn, A. Gordon, A.E.P. Heazell, T.Y. Khong, F. Korteweg, J.E. Lawn, E.M. McClure, J. Oats, R. Pattinson, K. Pettersson, D. Siassakos, R.M. Silver, G.C.S. Smith, Tunçalp, V. Flenady, Making stillbirths visible: a systematic review of globally reported causes of stillbirth, *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 125 (2018) 212–224. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14971>.
- [236] ACOG, Management of Stillbirth: Obstetric Care Consensus No. 10, *Obstet. Gynecol.* 135 (2020) e110–e132. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003719>.
- [237] K. Wisborg, H.J. Ingerslev, T.B. Henriksen, IVF and stillbirth: A prospective follow-up study, *Hum. Reprod.* 25 (2010) 1312–1316. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq023>.
- [238] U.B. Wennerholm, C. Bergh, L. Hamberger, K. Lundin, L. Nilsson, M. Wikland, B. Källén, Incidence of congenital malformations in children born after ICSI, *Hum. Reprod.* 15 (2000) 944–948. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.4.944>.
- [239] L. Rodrigo, C. Rubio, E. Mateu, C. Simón, J. Remohí, A. Pellicer, M. Gil-Salom, Analysis of chromosomal abnormalities in testicular and epididymal spermatozoa from azoospermic ICSI patients by fluorescence in-situ hybridization, *Hum. Reprod.* 19 (2004) 118–123. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh012>.
- [240] A. Dufke, O. Rieß, Genomisches imprinting - Einfluß durch IVF und ICSI?, *J. Fur Reproduktionsmedizin Und Endokrinol.* 1 (2004) 28–32. www.labotect.com/ (accessed November 5, 2021).
- [241] P.D.A. Queißer-Wahrendorf, A. Wiesel, Eine gute Schwangeren-Betreuung ist die Voraussetzung für eine gesunde Geburt, *Schwerpkt. Geburtshilfliche Versorgung* (2022).
- [242] GBA, Fehlbildungsrisiko der mit der Methode ICSI gezeugten Kinder im Vergleich zu IVF- bzw. natürlich konzipierten Kindern, *Zs.Fass. Bericht Des Gemeinsamen Bundesausschusses* (2008).
- [243] M. Hansen, C. Bower, E. Milne, N. de Klerk, J.J. Kurinczuk, Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - A systematic review, *Hum. Reprod.* 20 (2005) 328–338. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh593>.
- [244] H. Hattori, H. Hiura, A. Kitamura, N. Miyauchi, N. Kobayashi, S. Takahashi, H. Okae, K. Kyono, M. Kagami, T. Ogata, T. Arima, Association of four imprinting disorders and ART, *Clin. Epigenetics* 11 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0623-3>.
- [245] M.R. DeBaun, E.L. Niemitz, A.P. Feinberg, Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19, *Am. J. Hum. Genet.* 72 (2003) 156–160. <https://doi.org/10.1086/346031>.
- [246] Sachsen-Anhalt Ministerium für Arbeit Soziales Gesundheit und Gleichstellung, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, (2025). <https://www.angeborene-fehlbildungen.com/>.
- [247] C. Gnoth, Definition und Prävalenz von Subfertilität – ein Update und mehr, *J. Reprod. Med. Endocrinol.* 1 (2019) 194–201. <http://www.kup.at/kup/pdf/9658.pdf>.
- [248] World Health Organization, Preterm Birth, (2023). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=There are sub-categories of,\(32 to 37 weeks\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=There are sub-categories of,(32 to 37 weeks).). (accessed October 2, 2025).
- [249] M. de Onis, C. Garza, A.W. Onyango, M.F. Rolland-Cachera, WHO growth standards for infants and young children, *Arch. Pediatr.* 16 (2009) 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2008.10.010>.
- [250] A.P. Frick, Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 70 (2021) 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005>.
- [251] A.S. Ha, M. Scott, C.A. Zhang, S. Li, A.P. Langroudi, F. Glover, S. Basran, F. Del Giudice, G.M. Shaw, M.L. Eisenberg, Sociodemographic Trends and Perinatal Outcomes in Fathers 50 Years and Older, *JAMA Netw. Open* 7 (2024) e2425269. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.25269>.
- [252] A.R.E. Moghadam, M.T. Moghadam, M. Hemadi, G. Saki, Oocyte quality and aging, *JBRA Assist. Reprod.* (2021). <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210026>.
- [253] S.C. Langley-Evans, J. Pearce, S. Ellis, Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review, *J. Hum. Nutr. Diet.* 35 (2022) 250–264. <https://doi.org/10.1111/jhn.12999>.

- [254] RKI, Prävalenz Gestationsdiabetes, Aufgerufen Am 19.02.2025, 1433 Uhr (2021). https://diabsturv.rki.de/Webs/Diabsturv/DE/diabetes-in-deutschland/1-02_Praevalenz_Gestationsdiabetes.html.
- [255] F.G. Mirza, M.A. Tahlak, R.B. Rjeili, K. Hazari, F. Ennab, C. Hodgman, A.H. Khamis, W. Atiomo, Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): Does the Challenge End at Conception?, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19 (2022) 14914. <https://doi.org/10.3390/ijerph192214914>.
- [256] A.P. Bielfeld, J.-S. Krüssel, D.-M. Baston-Büst, Ovarielles Überstimulationssyndrom, in: *Reproduktionsmedizin*, 2019: pp. 1–11. https://doi.org/10.1007/978-3-662-55601-6_32-1.
- [257] P. Devroey, N.P. Polyzos, C. Blockeel, An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment, *Hum. Reprod.* 26 (2011) 2593–2597. <https://doi.org/10.1093/humrep/der251>.
- [258] J. Jiang, S. Gao, J. Xu, Efficacy and Safety of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) Agonists Triptorelin Acetate and Cetrorelix Acetate in Assisted Reproduction., *Med. Sci. Monit.* 24 (2018) 7996–8000. <https://doi.org/10.12659/MSM.911345>.
- [259] L. Lewi, R. Devlieger, L. De Catte, J. Deprest, Growth discordance, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 28 (2014) 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.12.003>.
- [260] Y.J. Blumenfeld, J.N. Anderson, Fetal growth disorders in twin gestations, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 35 (2023) 106–112. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000856>.
- [261] C. Kaisenberg, P. Klaritsch, N. Ochsenbein-Kölbl, M. Hodel, M. Nothacker, K. Hecher, AWMF Leitlinie : Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften, *Dtsch. Gesellschaft Für Gynäkologie Und Geburtshilfe* 1 (2020).
- [262] E. Ashwal, H. Berger, L. Hirsch, E.W. Yoon, A. Zaltz, B. Shah, I. Halperin, J. Barrett, N. Melamed, Gestational diabetes and fetal growth in twin compared with singleton pregnancies, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 225 (2021) 420.e1-420.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.225>.
- [263] V. Márton, J. Zádori, Z. Kozinszky, A. Keresztúri, Prevalences and pregnancy outcome of vanishing twin pregnancies achieved by in vitro fertilization versus natural conception, *Fertil. Steril.* 106 (2016) 1399–1406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1098>.
- [264] BQS-Institut, Sqm. Rheinland-Pfalz, Jahresauswertung 2018 Geburtshilfe Klinikum Worms und Rheinland-Pfalz, (2019).
- [265] BQS-Institut, Sqm. Rheinland-Pfalz, Jahresauswertung 2019 Geburtshilfe Klinikum Worms und Rheinland-Pfalz, (2020).
- [266] N. Malaza, M. Masete, S. Adam, S. Dias, T. Nyawo, C. Pheiffer, A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19 (2022) 10846. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710846>.
- [267] S. H. Petersen, K. Westvik-Johari, A.L. Spangmose, A. Pinborg, L.B. Romundstad, C. Bergh, B.O. Åsvold, M. Gissler, A. Tiitinen, U.-B. Wennerholm, S. Opdahl, Risk of Hypertensive Disorders in Pregnancy After Fresh and Frozen Embryo Transfer in Assisted Reproduction: A Population-Based Cohort Study With Within-Sibship Analysis, *Hypertension* 80 (2023). <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19689>.
- [268] H.J. Chih, F.T.S. Elias, L. Gaudet, M.P. Velez, Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses, *BMC Pregnancy Childbirth* 21 (2021) 449. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03938-8>.
- [269] B. Lawrenz, C. Coughlan, L. Melado, H.M. Fatemi, The ART of frozen embryo transfer: back to nature!, *Gynecol. Endocrinol.* 36 (2020) 479–483. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1740918>.
- [270] Versen-Höyneck, Die wichtige Rolle des Gelbkörpers für eine störungsfreie Schwangerschaft, (2023). <https://www.mhh.de/presse-news/die-wichtige-rolle-des-gelbkoerpers-fuer-eine-stoerungsfreie-schwangerschaft> (accessed October 20, 2025).
- [271] M.F. Van Oostwaard, J. Langenveld, E. Schuit, D.N.M. Papatsonis, M.A. Brown, R.N. Byaruhanga, S. Bhattacharya, D.M. Campbell, L.C. Chappell, F. Chiaffarino, I. Crippa, F. Facchinetti, S. Ferrazzani, E. Ferrazzi, E.A. Figueiró-Filho, I.P.M. Gaugler-Senden, C. Haavaldsen, J.A. Lykke, A.K. Mbah, V.M. Oliveira, L. Poston, C.W.G. Redman, R. Salim, B. Thilaganathan, P. Vergani, J. Zhang, E.A.P.

- Steegers, B.W.J. Mol, W. Ganzevoort, Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: An individual patient data metaanalysis, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 212 (2015) 624.e1-624.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.009>.
- [272] V. Jain, H. Bos, E. Bujold, Guideline No. 402: Diagnosis and Management of Placenta Previa, *J. Obstet. Gynaecol. Canada* 42 (2020) 906-917.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.07.019>.
- [273] E. Jenabi, Z. Salimi, S. Bashirian, S. Khazaei, E. Ayubi, The risk factors associated with placenta previa: An umbrella review, *Placenta* 117 (2022) 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.009>.
- [274] D. Kumar, R.M. Moore, B.M. Mercer, J.M. Mansour, R.W. Redline, J.J. Moore, The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited, *Placenta* 42 (2016) 59–73. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.03.015>.
- [275] S. DGGG, OEGGG, Praevention und Therapie der Fruehgeburt, Leitlinienprogr. Der DGGG, OEGGG Und SGGG 2B18 5.0 (2022) 1–259.
- [276] W. Gehring, Gebärmutterhalsschwäche (Cervixinsuffizienz), *Gesundheitslexikon* (2024). <https://www.gesundheits-lexikon.com/Frauengesundheit/Gebaermutterhalsschwaeche-Cervixinsuffizienz/Einleitung> (accessed May 3, 2025).
- [277] ACOG, Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth, *Obstet. Gynecol.* 138 (2021) e65–e90. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004479>.
- [278] R. Berger, H. Abele, Y. Garnier, R. Kuon, W. Rath, H. Maul, Premature birth: epidemiology, prediction and prevention, *Gynakologe* 53 (2020) 331–337. <https://doi.org/10.1007/s00129-020-04584-5>.
- [279] S. Wetzka, J. Gallwas, U. Hasbargen, T. Breitzkreuz, M. Rottmann, S. Mahner, C. Dannecker, Einfluss von Konisation auf die Frühgeburtenrate und das perinatale Outcome: Eine retrospektive Analyse der Daten zur externen stationären Qualitätssicherung für die Erfassungsjahre 2009 – 2014, in: *Frauenheilkd. Im Fokus Wissenschaftlich Fundiert Und Der Qual. Verpflichtet*, Georg Thieme Verlag KG, 2018. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1671476>.
- [280] Statistisches Bundesamt, Zahl der Kaiserschnitte in Deutschland, (2023). https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_CO_PROC3_custom_6677673/bookmark/table?lang=de&bookmarkId=3e9c0157-9fb7-451a-9d4e-9d08b4a62517.
- [281] W.M. Buckett, R.C. Chian, H. Holzer, N. Dean, R. Usher, S.L. Tan, Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection, *Obstet. Gynecol.* 110 (2007) 885–891. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000284627.38540.80>.
- [282] E. Gillet, E. Martens, G. Martens, H. Cammu, Pre labour caesarean section following IVF/ICSI in older-term nulliparous women: too precious to push?, *J. Pregnancy* 2011 (2011) 362518. <https://doi.org/10.1155/2011/362518>.
- [283] Statistisches Bundesamt, Lebendgeborene nach Geschlecht, (2025). <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-geschlecht.html> (accessed September 12, 2025).
- [284] S. Hecht, J.W. Stubblefield, V.R. Akmaev, P. Colls, S. Munné, T. Scholl, D. Steinsaltz, J.E. Zuckerman, The human sex ratio from conception to birth, (2015). <https://doi.org/10.1073/pnas.1416546112>.
- [285] E.P. Schlaudecker, F.M. Munoz, A. Bardají, N.S. Boghossian, A. Khalil, H. Mousa, M. Nesin, M.I. Nisar, V. Pool, H.M.L. Spiegel, M.D. Tapia, S. Kochhar, S. Black, Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data, *Vaccine* 35 (2017) 6518–6528. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.040>.
- [286] H.A. Wollmann, Zu klein bei Geburt (SGA), *Monatsschrift Kinderheilkd.* 152 (2004) 528–535. <https://doi.org/10.1007/s00112-004-0944-x>.
- [287] D. Götz, A. Köhn, A. Rißmann, C. Spillner, C. Vogt, Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von congenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen 2019, *Jahrb. Des Freien Dtsch. Hochstifts* 2019 (2020) 333–437. <https://doi.org/10.46500/83533815-011>.

- [288] Ärztekammer Niedersachsen, Jahresstatistiken der Niedersächsischen Perinatalerhebung (NPE), (2019). <https://www.aekn.de/zq/qualitaetsentwicklung/perinatalerhebung#c4173> (accessed June 16, 2025).
- [289] IQTIG Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Länderbericht Perinatalmedizin: Geburtshilfe, Erfassungsjahr 2021, Berlin, 2022.
- [290] K. Reinhardt, P.C. Scriba, M. Blettner, F. Zepp, Stellungnahme „Erhebung von Fehlbildungen bei Neugeborenen“, Dtsch. Ärzteblatt Online (2022) 1–9. https://doi.org/10.3238/arztebl.2022.stellungnahme_fehlbildungen2022.

6 Anhang

Parameter	ART (Gesamtzahl Paare 516, Kinder 623)			IUI/VZO (Gesamtzahl Paare 105, Kinder 115)		
	Mittelwert	Median	Fehlend	Mittelwert	Median	Fehlend
Alter Frau (a)	33,48	34	0	32,66	33	0
Alter Mann (a)	37,13	37	0	35,45	36	0
BMI Frau (kg/m ²)	23,79	22,6	0	23,96	22,2	0
BMI Mann (kg/m ²)	25,34	25,5	20	26,03	25,3	7
Entbindungs-zeit- punkt (SSW)	38,64	39	0	38,8	40	1
Geburtsgewicht (g)	2975,46	3040	24	3106,2	3195	23

Tabelle 36 Anhang 1, metrische Parameter der Vergleichsgruppen

Parameter	ART				IUI-VZO				p-Wert Grup- pen- ver- gleich
	gesamt	auswertbar	vorhanden	Anteil	gesamt	auswertbar	vorhanden	Anteil	
Anamnestische Daten									
Hypothyreose	516	516	141	27,3 %	105	105	26	24,8 %	0,589
Adipositas	516	516	54	10,5 %	105	105	14	13,3 %	0,391
Tubenpathologie	516	516	66	12,8 %	105	105	5	4,8 %	0,0184
Endometriose	516	516	72	14,0 %	105	105	5	4,8 %	0,0092
Aborte (anamnestisch)	516	516	106	20,5 %	105	105	23	21,9 %	0,754
Hyperandrogenämie/ PCOS	516	516	73	14,1 %	105	105	38	36,2 %	<0,0001
Komplikationen ausgewertete Schwangerschaft									
Mehrlingsschwangerschaft	516	516	100	19,4 %	105	105	6	5,7 %	0,0007
Schwangerschafts-indu- zierte Hypertonie/HELLP- Syndrom	516	516	23	21,6 %	105	105	3	4,4 %	0,456
Plazentationsstörungen	516	516	21	4,1 %	105	105	2	1,9 %	0,284
PROM	516	516	31	6,0 %	105	105	2	1,9 %	0,0875
Hyperemesis	516	516	11	2,1 %	105	105	0	-	0,131

Zervixinsuffizienz	516	516	17	3,3 %	105	105	1	1,0 %	0,192
Gestationsdiabetes	516	516	43	8,3 %	105	105	7	6,7 %	0,567
Drohende Frühgeburt	516	516	58	11,2 %	105	105	8	7,6 %	0,272
Komplikationen der Kinder, neonatales Outcome									
IUGR	623	622	9	1,4 %	115	114	0	-	0,196
Frühgeburt	623	622	100	16,1 %	115	114	15	13,2 %	0,430
Anpassungsstörung	623	622	35	5,6 %	115	114	2	1,8 %	0,0819
Beatmung	623	622	53	8,5 %	115	114	3	2,6 %	0,292
Hypoglykämie	623	622	6	1,0 %	115	114	0	-	0,292
Hypothermie	623	622	15	2,4 %	115	114	0	-	0,0939
SGA	623	622	126	20,3 %	115	114	13	11,4 %	0,0264
Syndromale Auffälligkeiten/Fehlbildung	623	622	32	5,1 %	115	114	1	0,9 %	0,0430

Tabelle 37 Anhang 2, Gruppenvergleich und Zusammenfassung der Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

7 Danksagungen

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater und meinem Betreuer für die Bereitstellung des interessanten Themas und die fachliche Unterstützung.

In diesem Sinne möchte mich außerdem bei den Mitarbeiter*innen des MVZ Kinderwunschzentrums in Wiesbaden bedanken, die mich in das System eingearbeitet und mir dadurch bei der Datenerhebung und -auswertung sehr geholfen haben.

Außerdem danke ich den Mitarbeiter*innen des IMBEI für die stets zeitnahe und unkomplizierte statistische Beratung. Sie haben mir hierbei geholfen, diese Dissertation sinnvoll zu strukturieren und meine Methodik kritisch zu hinterfragen.

Ein großes Danke an meine Familie und meine Freunde, die mich immer bedingungslos unterstützt haben, diese Arbeit fertigzustellen und mir die Motivation gegeben haben, die mir manchmal gefehlt hat. Insbesondere danke ich meinem Bruder, der jeden einzelnen Satz mit mir korrigiert und auf Sinnhaftigkeit überprüft hat.

Zuletzt danke ich von Herzen meinem Ehemann. Danke für die vielen Stunden statistische Unterstützung, die Hilfe bei der Erstellung von Graphiken und Tabellen und natürlich den mentalen Beistand. Ohne dich wäre diese Promotion nicht möglich gewesen.

8 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Laura Pittel
Geburtsdatum und -ort	15. Juni 1992, Mainz

Aus Gründen des Datenschutzes wurde der Lebenslauf in der elektronischen Fassung dieser Dissertation nicht aufgenommen.