

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

Klinische Erfahrungen bei reproduktionsmedizinischen Prozeduren mit homologen und
heterologen Spermien – Indikationen, Techniken und Ergebnisse

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

Vorgelegt von

Jumana Josephs
aus Amman

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:	Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild
1. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. med.
2. Gutachter:	PD Dr. med. habil.
Tag der Promotion:	02.06.2025

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Die weiblichen Geschlechtsorgane	4
2.1.1 Der Uterus und die beiden Tuben.....	4
2.1.2 Das Ovar.....	5
2.2 Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und Reifung der Eizellen	5
2.2.1 Menstruation	6
2.2.2 Follikelreifung.....	6
2.2.3 Follikelphase	6
2.2.4 Ovulation.....	6
2.2.5 Luteinisierung (Lutealphase)	7
2.2.6 Luteal-follikuläre Übergangsphase	7
2.3 Hormonelle Regulation des Zyklus.....	7
2.3.1 Hypothalamus – GnRH	7
2.3.2 Hypophyse – (FSH und LH)	7
2.3.3 Ovarien	8
2.4 Fortpflanzung und hormonelle Funktionen des Mannes	8
2.4.1 Anatomie der männlichen Geschlechtsorgane	8
2.4.2 Spermatogenese.....	10
2.4.3 Hormonelle Steuerung der Hodenfunktion.....	11
2.5 Die Befruchtung und Implantation der Zygote	11
2.5.1 Spermienaszension und Kapazitation	12
2.5.2 Befruchtung.....	12
2.5.2.1 Oogenese.....	12
2.5.3 Einnistung und Implantation	13
2.5.3.1 Plazenta	13
2.6 Schwangerschaft und Geburt.....	14
2.6.1 Veränderungen der physiologischen Verhältnisse und Parameter während der Schwangerschaft.....	14
2.6.2 Intrauterines Wachstum.....	14
2.6.3 Dauer der Schwangerschaft.....	14
2.6.4 Schwangerschaftsvorsorge	15
2.6.5 Gefährdete Schwangerschaften	16
2.6.6 Fehlgeburt (Abort).....	16
2.6.7 Frühgeburt	17

2.6.8	Übertragung	17
2.7	Geburt	18
2.7.1	Mehrlingsschwangerschaften und Mehrlingsgeburten	18
2.7.2	Kaiserschnitt	18
2.8	Sterilität und Infertilität	19
2.8.1	Diagnostik und mögliche Ursachen der Sterilität	19
2.8.2	Häufige Diagnosen mit möglicher Sterilität und Infertilität der Patientinnen	20
2.9	Reproduktionsmedizinische Behandlungen	21
2.9.1	Intrauterine Insemination (IUI)	22
2.9.1.1	Indikationen	22
2.9.1.1.1	Zervikale Indikation	22
2.9.1.1.2	Männliche und andrologische Indikationen	22
2.9.1.1.3	Endometriose	22
2.9.1.1.4	Vaginismus und erektile Dysfunktion	22
2.9.1.1.5	Infektionsstatus	22
2.9.1.1.6	Idiopathische Indikation	22
2.9.1.1.7	Donogene (heterologe) Insemination	23
2.9.2	In-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	23
2.9.2.1	Cumulus-Oozyten-Komplex	24
2.9.2.2	ICSI-Technik	24
2.9.3	Embryotransfer	25
2.9.4	Kryokonservierung	25
2.10	Samenbank	26
2.11	Rechtliche Situation in der Reproduktionsmedizin	26
2.11.1	Gesetzliche Vorgaben über die Anzahl der zu befruchtenden Eizellen	27
2.11.2	Der elektive Single Embryo Transfer (eSET)	27
2.12	Rechtslage bei Fremdsamenspende	28
2.12.1	Gleichgeschlechtliche Eltern	29
2.13	Kryokonservierung aus rechtlicher Sicht	29
3	Material und Methoden	31
3.1	Datenaufbereitung	31
3.1.1	Die Formulierung der Hypothesen	31
3.2	Heterologe Behandlungen	31
3.3	Homologe Behandlungen	32
3.4	Aufgliederung in Gruppen	35
3.4.1	Gruppe der intrauterinen Insemination	35
3.4.2	Gruppe der In-vitro-Fertilisation	35
3.4.3	Gruppe der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion	35

3.4.4	Gruppe des Kryoembryotransfers (Kryo-ET-Gruppe)	35
3.5	Schwangerschaftsausgang	36
4	Ergebnisse	39
4.1	Outcome Schwangerschaftshäufigkeit	40
4.1.1	Anteil der Schwangerschaften	40
4.2	Outcome Geburtshäufigkeit	41
4.2.1	Anteil der Geburten	42
4.3	Vergleich der Outcomes Schwangerschaft und Geburt in den verschiedenen Altersklassen	42
4.4	Zusammenhang zwischen dem Outcome (Schwangerschaft und Geburt) und der Art der Samenspende	49
4.4.1	Vergleich Outcome in der Gruppe – IUI	49
4.4.2	Vergleich Outcome in der Gruppe 2 – IVF	52
4.4.3	Vergleich Outcome in der Gruppe 3 – ICSI	55
4.4.4	Vergleich Outcome in der Gruppe 4 – Kryo-ET	57
4.5	Vergleich sekundärer Informationen der Paare in der Kontroll- und Fallgruppe	60
4.5.1	Diagnosen der Patientinnen	61
4.5.2	Nebendiagnosen der Patientinnen	63
4.5.3	Vorherige Eingriffe und Interventionen	64
4.5.4	Sterilitätsfaktoren	66
4.5.5	Anti-Müller-Hormon	67
4.5.6	Gravidität	68
4.5.7	Parität	69
4.5.8	Summe der transferierten 2-PN-Embryonen	70
4.5.9	Vorerkrankungen und Genussmittelanamnese der Partner	71
4.5.10	Spermiogramme	72
4.5.11	Chromosomenanalyse	74
4.5.12	Fertilitätsmindernde Faktoren der Partner	75
5	Diskussion	78
5.1	Outcomeanalyse	78
5.1.1	Outcome in Bezug auf die Alterskategorien	78
5.1.2	Outcomeanalyse homologer und heterologer IUI, IVF, ICSI und Kryoembryotransfer Behandlungsgruppen	80
5.2	Einige internationale Forschungen und Studien zum Vergleich von Behandlungen der assistierten Befruchtung mit homologen und heterologen Samenspenden in der Reproduktionsmedizin	82
5.2.1	Vergleich der Studien zur IUI	82
5.2.2	Studienvergleich zu IVF, ICSI, Kryo-ET und einige Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von IVF versus ICSI	83
5.2.3	Vergleich der Wirksamkeit der heterologen Insemination nach mehrfach erfolgloser homologer IVF/ICSI-Behandlung	89

5.3	Besonderheiten der vorliegenden Arbeit verglichen mit den untersuchten Forschungs- und Studienarbeiten	90
5.4	Legale und kulturelle Hindernisse bei der Wahl zwischen homologer und heterologer Samenspende und relevante nicht reproduktionsmedizinische Faktoren zur Entscheidungsfindung.....	91
5.5	Empfohlene zukünftige Forschung und deren Kriterien in der Reproduktionsmedizin der Zukunft – Ein Ausblick.....	95
6	Zusammenfassung.....	97
7	Literaturverzeichnis	99
8	Danksagung	109
9	Tabellarischer Lebenslauf	110

Abkürzungsverzeichnis

-	Minuszeichen
%	Prozentzeichen
§	Paragrafzeichen
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
A	Arterie
Abb.	Abbildung
ABP	Androgenbindendes Protein
Abs.	Absatz
AFP	Alpha-Fetoprotein
AID	<i>Artificial insemination by donor sperm</i> (heterologe intrauterine Insemination)
AMG	Arzneimittelgesetz
AMH	Anti-Müller-Hormon
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
Art.	Artikel
BÄK	Bundesärztekammer
BDR	<i>Baby with birth defect rate</i> (Rate der Neugeborenen mit Geburtsfehlern)
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMFSFJ	Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend
BMI	Body-Mass-Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
ca.	Circa
CECOS	Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme (Studien und Konservierungszentrum von Eizellen und Sperma)
CI	<i>Cervical index</i> (Zervixindex)
CI	Cramer-Index
cIVF	<i>Conventional IVF</i> (Konventionelle In-Vitro-Fertilisation)
cm	Zentimeter
COC	Cumulus-Oozyten-Komplex
CPR	<i>Clinical pregnancy rate</i> (klinische Schwangerschaftsrate)
CPSS	<i>Chinese Version of the Perceived Stress Scale</i> (chinesische Version der wahrgenommenen Stressskala)
d. h.	Das heißt

D/ET	Embryotransfer nach einer Behandlung mit einer heterologen Samenspende
D/FET-Untergruppe	Embryotransfer nach Auftauen in der donogenen/heterologen Gruppe
df	<i>Number of degrees of freedom</i> (Anzahl der Freiheitsgrade)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E2	Estradiol
EGMR	Europäischer Gerichtshof für Menschenrechte
EMRK	Europäische Menschenrechtskonvention
ESchG	Embryonenschutzgesetz
eSET	Elektive Single-Embryo-Transfer
etc.	Et cetera
ET-Zyklus	Embryotransfer-Zyklus
EUG	Extrauterin gravidität
FDP	Freie Demokratische Partei
FET	<i>Frozen Embryo transfer</i> (Transfer gefrorener Embryonen)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GG	Grundgesetz
ggf.	Gegebenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gl.	Glandula (Drüse)
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
h	<i>Hour</i> (Stunde)
H/ET	Embryotransfer nach einer Behandlung mit einer homologen Samenspende
H/FET-Untergruppe	Embryotransfer nach Auftauen in der homologen Gruppe
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HELLP	<i>Hemolysis Elevated Liver enzymes and low Platelets Syndrom</i> (Eine schwerwiegende Komplikation der Präeklampsie mit Hämolyse, erhöhten Leberenzymen und Thrombozytopenie)
HER	<i>High-quality embryo rate</i> (Rate der Embryonen mit guter Qualität)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG	Humanes Menopausen-Gonadotropin
HSG	Hysterosalpingographie
HyCoSy	Hysterosalpingo-Kontrastsonographie

i.d.R.	In der Regel
i.V.m.	In Verbindung mit
ICI	<i>Intracervical insemination</i> (Intrazervikale Insemination)
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IIEF-5	<i>International Index of Erectile Function</i> (Internationaler Index der erektilen Funktion)
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVF/H oder IVF/D	IVF mit einem Spermium des Ehemannes (<i>Husband</i>) oder IVF mit einem fremden Spermium (<i>donogen</i>)
Kap.	Kapitel
Kg	Kilogramm
Kryo-ET	Kryoembryotransfer
L	Liter
LBR	<i>Live birth rate</i> (Lebendgeburtenrate)
LBW	<i>Low birth weight rate</i> (Rate der Neugeborenen mit Untergewicht)
LGR	Lebendgeburtenrate
LH	Luteinisierendes Hormon
Lig.	Ligamentum
LSK	Laparoskopie
MAR-Test	<i>Mixed antiglobulin reaction Test</i> (Anti-Spermien-Antikörper).
MESA	<i>Microsurgical epididymal sperm aspiration</i> (Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration)
Mio.	Million
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Maßeinheit zur Angabe des gemessenen Drucks
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
N	Fallzahl, Stichprobe
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
Nr.	Nummer
OA	Oligoasthenozoospermie
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
OPRs	<i>Ongoing pregnancy rates</i> (Rate der laufenden Schwangerschaften)
p.c.	Post conceptionem (nach Konzeption)
p.m.	Post menstruationem (nach Menstruation)

PAI-1	Plasminogen Aktivator Inhibitor Typ 1
PCO	Polycystisches Ovarialsyndrom
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Polymerase-Kettenreaktion)
PCT	Pathologischer Postkoital-Test
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PH Wert	Säure-Basen-Haushalt
PIDV	Präimplantationsdiagnostik-Verordnung
PKV	Private Krankenversicherung
PMS	Prämenstruelles Syndrom
PN	Pronukleuszelle (Pronukleusstadium)
PZD	Partielle Zonendissektion
Rh+/Rh-	Rhesusfaktor positiv/negativ
s.	Siehe
S.c.	Subkutan
s.o.	Siehe oben
SaRegG	Samenspenderregistergesetz
SAS	<i>Self-Rating-Anxiety Scale</i> (Angst-Selbsteinschätzungsskala)
SDS	<i>Self-Rating Depression Scale</i> (Depression- Selbsteinschätzungsskala)
SGB	Sozialgesetzbuch
Sp.	Spermien
SPD	Sozialdemokratische Partei Deutschlands
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (Software für die statistische Datenanalyse)
β	Beta
SSW	Schwangerschaftswochen
Std.-Abweichung	Standardabweichung
StGB	Strafgesetzbuch
SUZI	Subzonale Insemination (Mikroinjektion von Spermien in den perivitellinen Raum)
Tab.	Tabelle
TESE	<i>Testicular Sperm extraction</i> (Testikuläre Spermienextraktion)
TFP	<i>The Fertility Partners</i> (Vernetzung und Kooperation von Fertilitätskliniken)
TGFβ	<i>Transforming growth factor β</i> (Transformierender Wachstumsfaktor-beta-Familie)
TMSC	<i>Total motil sperm count</i> (die Anzahl der beweglichen Spermien nach Aufarbeitung)
TPG	Transplantationsgesetz

TSH	Thyreoideastimulierendes Hormon
U.a.	Unter anderem
Urt.	Urteil
USA	United States of America
V	Vene
V.a.	Verdacht auf
Vgl.	Vergleiche
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	Zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
α	Signifikanzniveau
Φ	Phi-Koeffizient

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogramm zur Darstellung der Altersklassen mit der jeweiligen Häufigkeit im Kollektiv der homologen Gruppe	33
Abbildung 2: Histogramm zur Darstellung der Altersklassen mit der jeweiligen Häufigkeit im Kollektiv der heterologen Gruppe	33
Abbildung 3: Histogramm mit Darstellung des BMI der Patientinnen mit jeweiliger Häufigkeit im heterologen Kollektiv	34
Abbildung 4: Histogramm mit Darstellung des BMI der Patientinnen mit jeweiliger Häufigkeit im homologen Kollektiv.....	34
Abbildung 5: Säulendiagramm mit allen homologen und heterologen Behandlungen	36
Abbildung 6: Grafische Darstellung des prozentualen Anteils homologer und heterologer Samenspenden	39
Abbildung 7: Balkendiagramm mit Anzahl der Schwangerschaften in verschiedenen Alterskategorien (heterologe Samenspende).....	44
Abbildung 8: Balkendiagramm mit Anzahl der Geburten in verschiedenen Alterskategorien (heterologe Samenspende).....	45
Abbildung 9: Balkendiagramm mit Anzahl der Schwangerschaften in verschiedenen Alterskategorien (homologe Samenspende).....	47
Abbildung 10: Balkendiagramm mit Anzahl der Geburten in verschiedenen Alterskategorien (homologe Samenspende).....	49
Abbildung 11: Kreisdiagramm mit den Diagnosen der Patientinnen im gesamten Kollektiv der homologen Samenspender.....	61
Abbildung 12: Kreisdiagramm mit den Diagnosen der Patientinnen im gesamten Kollektiv der heterologen Samenspender	62
Abbildung 13: Kreisdiagramm mit Darstellung der Nebendiagnosen der Patientinnen im homologen Samenspenderkollektiv.	63
Abbildung 14: Kreisdiagramm mit Darstellung der Nebendiagnosen der Patientinnen im heterologen Samenspenderkollektiv.....	64
Abbildung 15: Kreisdiagramm zur Darstellung der Eingriffe und Interventionen vor den Behandlungen (homologe Samenspende).....	65
Abbildung 16: Kreisdiagramm zur Darstellung der Eingriffe und Interventionen vor den Behandlungen (heterologe Samenspende)	65
Abbildung 17: Kreisdiagramm zur Darstellung der Sterilitätsfaktoren bei Patientinnen (homologe Samenspende).....	66
Abbildung 18: Kreisdiagramm zur Darstellung der Sterilitätsfaktoren bei Patientinnen (heterologe Samenspende).....	67
Abbildung 19: Angaben zur Gravidität in der homologen Gruppe	68
Abbildung 20: Angaben zur Gravidität in der heterologen Gruppe	68
Abbildung 21: Paritätsangaben in der homologen Gruppe.....	69
Abbildung 22: Paritätsangaben in der heterologen Gruppe	69
Abbildung 23: Summe der transferierten 2-PN-Embryonen in der homologen Gruppe	70
Abbildung 24: Summe der transferierten 2-PN-Embryonen in der heterologen Gruppe	70

Abbildung 25: Kreisdiagramm zur Darstellung der Vorerkrankungen und Genussmittelanamnese des Partners (homologe Samenspende)	71
Abbildung 26: Kreisdiagramm zur Darstellung der Vorerkrankungen und Genussmittelanamnese des Partners (heterologe Samenspende)	72
Abbildung 27: Kreisdiagramm zur Darstellung des Anteils der gesicherten Diagnosen eines eingeschränkten Spermioграмms (Art der Samenspende: homolog)	73
Abbildung 28: Kreisdiagramm zur Darstellung des Anteils der gesicherten Diagnosen eines eingeschränkten Spermioграмms (Art der Samenspende: heterolog)	73
Abbildung 29: Kreisdiagramm zur Darstellung der Chromosomenanalyse bei den Partnern (Art der Samenspende: homolog)	74
Abbildung 30: Kreisdiagramm zur Darstellung der Chromosomenanalyse bei den Partnern (Art der Samenspende: heterolog)	75
Abbildung 31: Kreisdiagramm zur Darstellung fertilitätsmindernder Faktoren bei männlichen Partnern (Art der Samenspende: homolog)	76
Abbildung 32: Kreisdiagramm zur Darstellung fertilitätsmindernder Faktoren bei männlichen Partnern (Art der Samenspende: heterolog)	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ejakulat mit Referenzwerten.....	10
Tabelle 2: Streuungsmaße und Mittelwerte von Alter und BMI in der heterologen Samenspendergruppe	32
Tabelle 3: Streuungsmaße und Mittelwerte von Alter und BMI in der homologen Samenspendergruppe	32
Tabelle 4: Alle homologen und heterologen Behandlungen	36
Tabelle 5: Ausgang der Schwangerschaft mit der jeweiligen Häufigkeit	37
Tabelle 6: Häufigkeit homologer und heterologer Samenspenden in dieser Arbeit.....	39
Tabelle 7: Häufigkeit der Schwangerschaften bei homologen und heterologen Behandlungen	40
Tabelle 8: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende ..	40
Tabelle 9: Häufigkeit der Geburten bei homologen und heterologen Behandlungen	41
Tabelle 10: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende	42
Tabelle 11: Behandlungsart * Alterskategorien * Schwangerschaft Kreuztabelle (heterologe Gruppe).....	43
Tabelle 12: Behandlungsart * Alterskategorien * Geburt Kreuztabelle (heterologe Gruppe) ..	44
Tabelle 13: Behandlungsart * Alterskategorien * Schwangerschaft Kreuztabelle (homologe Gruppe).....	46
Tabelle 14: Behandlungsart * Alterskategorien * Geburt Kreuztabelle (homologe Gruppe) ...	48
Tabelle 15: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende in der IUI-Gruppe	49
Tabelle 16: Chi-Quadrat Test. Schwangerschaft* Art der Samenspende (IUI-Gruppe).....	50
Tabelle 17: Symmetrische Maße. Schwangerschaft* Art der Samenspende (IUI-Gruppe)	50
Tabelle 18: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende in der IUI-Gruppe	51
Tabelle 19: Chi-Quadrat Test. Geburt* Art der Samenspende (IUI-Gruppe)	51
Tabelle 20: Symmetrische Maße. Geburt* Art der Samenspende (IUI-Gruppe).....	52
Tabelle 21: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende in der IVF-Gruppe	53
Tabelle 22: Exakter Test nach Fisher. Schwangerschaft* Art der Samenspende (IVF-Gruppe)	53
Tabelle 23: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende in der IVF-Gruppe	54
Tabelle 24: Exakter Test nach Fisher. Geburt* Art der Samenspende (IVF-Gruppe)	54
Tabelle 25: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende in der ICSI- Gruppe	55
Tabelle 26: Chi-Quadrat Test. Schwangerschaft* Art der Samenspende (ICSI- Gruppe).....	56
Tabelle 27: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende in der ICSI-Gruppe	56

Tabelle 28: Chi- Quadrat Test. Geburten* Art der Samenspende (ICSI- Gruppe).....	57
Tabelle 29: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende (Kryo-ET).....	58
Tabelle 30: Chi-Quadrat Test. Schwangerschaft* Art der Samenspende (Kryo-ET).....	58
Tabelle 31: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende in der Kryo-ET-Gruppe.....	59
Tabelle 32: Chi-Quadrat Test. Geburt* Art der Samenspende (Kryo-ET).....	59
Tabelle 33: AMH-Wert Minimum, Maximum und Mittelwert in der homologen Gruppe	67
Tabelle 34: AMH-Wert Minimum, Maximum und Mittelwert in der heterologen Gruppe	67

1 Einleitung

Diese Arbeit untersucht, anhand von retrospektiv erhobenen Daten, ob das Outcome von homologen und heterologen Samenspenden vergleichbar ist und welche klinischen Erfahrungen in der Reproduktionsmedizin beim Einbringen von homologen und heterologen Samen in die Gebärmutter vorliegen. Betrachtet werden intrauterine Insemination, In-vitro-Fertilisation (IVF), Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und Kryoeibiotransfer (Kryo-ET).

Die rechtliche Situation in Deutschland erlaubt die Verwendung von Fremdsamen bei heterosexuellen Paaren, die seit längerer Zeit ungewollt kinderlos sind und bei denen mehrere künstliche Befruchtungen mit Samen des Partners erfolglos geblieben sind (Bundesministerium für Familie Senioren Frauen und Jugend BMFSFJ, 2024b).

Jede Indikation zur Fremdsamenspende ist individuell auf das Paar bezogen. Liegt eine genetische Ursache vor, z.B. bei Klinefelter-Syndrom, Anorchie, Sertoli-Cell-Only-Syndrom, kann eine Fremdsamenspende indiziert sein. Ebenfalls indiziert ist eine Fremdsamenspende bei Azoospermie, nach einer Krebstherapie oder einer Vasektomie ohne vorherige Einfrierung der eigenen Spermien, bei unerfülltem Kinderwunsch und bei verheirateten oder eingetragenen lesbischen Paaren, die eine eigene Familie mit Kindern gründen wollen. Nach mehreren erfolglosen homologen assistierten Reproduktionsbehandlungen einschließlich ICSI oder einer dadurch entstandenen finanziellen Belastung kann eine heterologe künstliche Befruchtung zum Erfolg führen. Aus immunologischer und infektiologischer Sicht kann z. B. eine Hepatitis- oder HIV-Infektion des Partners oder ein Zustand nach einer bakteriellen Infektion wie Gonorrhoe, die zur Infertilität des Partners geführt hat, Anlass für eine heterologe Samenspende auf persönlichen Wunsch der Eltern sein. (Amrani, 2023, Schuppe and Köhn, 2023, Katzorke and Kolodziej, 2020b, Dorn, 2020, Katzorke, 2007)

Bei idiopathischer Infertilität und andrologischer Sterilität kann eine Fremdsamenspende ebenso erwogen werden, da die Qualität des gewonnenen Samens zumindest gesichert ist (Deschacht et al., 1988).

Seit den Ursprüngen der Menschheit gibt es die Geschichte des unerfüllten Wunsches nach einem Kind. In der Bibel gibt es viele Geschichten von Paaren, die lange Zeit keine Kinder bekommen konnten, obwohl sie es wollten und darunter litten. Im 1. Buch Mose, Kapitel 16 und 21, wird die Geschichte von Abraham und Sarah erzählt. Sarah gab Abraham ihre ägyptische Magd Hagar. Hagar wurde schwanger und brachte Ismael zur Welt. Später wurde auch Sarah schwanger und gebar Isaak. (1. Mose, 1:16) Die katholische Kirche als Institution lehnt einige Maßnahmen ab, während andere ausführlich und kritisch diskutiert werden. Die IVF wird kritisch gesehen, weil dieses Verfahren im Widerspruch zur ehelichen Verbindung und der Würde der Zeugung stehe. Die katholische Kirche ist der Meinung, dass die Eizelle im Vorkernstadium (wenn das Spermium in die Eizelle eingedrungen ist, aber die Zellkerne noch getrennt sind), also vom Zeitpunkt der Empfängnis an, ein menschliches Leben ist, welches respektiert und geschützt werden muss, auch wenn dies laut Gesetz noch nicht als Leben angesehen wird. Einige argumentieren, dass das Verwerfen oder Einfrieren von Eizellen und die Konservierung von Embryonen nicht der Lehre der Kirche entspreche, eine Missachtung des Menschen darstelle und die heterologe künstliche Befruchtung nicht erlaubt sei, da sie nicht der ehelichen Verbindung und der Würde der menschlichen Reproduktion entspreche. (Die Katholische Kirche, 1987, Milewski, 2021, Lehmann, 1987, Ludwig and Diedrich, 2020)

Im Islam ist die Bedeutung von Kindern für das gesellschaftliche und familiäre Leben enorm, Kinder zu haben wird als Gabe des Himmels angesehen. Aus dieser Einstellung heraus ist bei

Unfruchtbarkeit beider Partner oder eines Partners eine medizinische Behandlung nach der Scharia (islamisches Recht) zwingend. Eine Adoption ist im Islam bei ungewollter Kinderlosigkeit des Paares nicht erlaubt. Die Sunniten im Islam lehnen Leihmutterschaft, Eizellen- und Samenspende ab. Muslimische Gelehrte argumentieren, dass die Befruchtung mit einer fremden Samenspende oder einer fremden Eizelle einer Person, mit der man nicht in einer rechtmäßigen ehelichen Beziehung verbunden ist, mit Unzucht gleichzusetzen ist. Ein weiteres Argument ist die Genealogie (nasab), die familiäre Abstammung, die Verwandtschaftsbeziehungen im islamischen Erb- und Familienrecht. Die Leihmutterschaft wird im Islam abgelehnt, da die Gebärmutter nach islamischem Recht nicht zu den verleihbaren Dingen gehört. Anders sieht es allerdings bei den Schiiten aus: Im schiitischen Islam wurde 1999 in einer Fatwa (Islamisches Rechtsurteil) von Ayatollah Ali Khamaney die Befruchtung durch Mitwirkung einer dritten Person erlaubt (Das ägyptische Fatwa Amt Egypt's Dar Al-Ifta, 2024). Das bedeutet, dass eine fremde Frau ihre Eizelle oder ein fremder Mann seinen Samen spenden darf, um ein Paar z.B. via IVF befruchten zu lassen. Es gibt jedoch auch weitere schiitische Persönlichkeiten, die eine andere Meinung vertreten und die Spende von Gameten nicht akzeptieren. (Ilkilic, 2011)

Je nach Überlieferung etwa zwei bis drei Jahrhunderte nach Christus gibt es Hinweise, die darauf schließen lassen, dass jüdische Rechtsgelehrte die Insemination als Fortpflanzungsmethode studiert haben, um sich vom eigentlichen Geschlechtsakt zu befreien und sich dennoch fortpflanzen zu können. (Dionisius, 2021)

Mit dem Gebot der Tora im Buch Genesis „Seid fruchtbar und mehret euch [...]“. (Genesis., 1:28) (auch 1. Mose 1,28), bleibt der Kinderwunsch nicht nur ein Wunsch, sondern wird zu einer hohen Priorität im traditionellen Judentum und in der Gesellschaft. Kinder sind in der jüdischen Ethik die Vollkommenheit einer Paarbeziehung, und jedes Kind, das geboren wird, gilt als Geschenk Gottes. Eine jüdische Ehefrau darf mit dem Samen ihres Mannes behandelt werden und nur wenige sehen dies aufgrund des Verbots der Samenvergießung als verboten an. Aber die Behandlung mit dem Samen eines anderen Mannes ist nach der Halacha (gesetzlicher Teil der Überlieferung des Judentums, mündlicher und schriftlicher Teil) nicht erlaubt und problematisch. Im Falle eines infertilen männlichen Partners kann bei einem Paar mit unerfülltem Kinderwunsch eine Entscheidung zur Befruchtung durch Fremdsamenspende erst dann getroffen werden, nachdem mehrere Rabbiner zusammen mit Ärzten die Gründe einer ausbleibenden Schwangerschaft und die psychische Gesundheit des Paares sorgfältig erwogen haben. Nach jüdischem Familienrecht ist die Leihmutter die biologische Mutter, nicht die Spenderin der Eizelle (genetische Mutter), auch der Status der Eltern ist wichtig und ebenso die Frage, ob das Kind, das mit Hilfe von Spendersamen gezeugt wurde, von Geburt an jüdisch ist. (Weisz, 2011, Ederberg, 2014, Goldmann, 2018)

Laut Überlieferungen wurde die Insemination im 14. Jahrhundert in der Pferdezucht verwendet. Die erste homologe Insemination wurde von John Hunter in England durchgeführt, der Ehemann litt an Hypospadie. Etwa 100 Jahre später wurde die erste heterologe Insemination in den USA von Dr. Pancoast durchgeführt, der Ehemann litt an Azoospermie. In Deutschland wurde die künstliche Insemination 1912 durch den Arzt Döderlein eingeführt. Der Beginn der donogenen Insemination in Deutschland ist nicht genau bekannt, aber es gibt einige Hinweise darauf, dass bis 1954 viele Kinder durch konserviertes, tiefgefrorenes donogenes Spermium gezeugt wurden. (Dionisius, 2021, Ludwig and Diedrich, 2020, Army and Quagliarello, 1987).

Jedoch war in den 50er Jahren die Ablehnung der reproduktionsmedizinischen Verfahren in Deutschland sehr groß. Die Ablehnung durch die Mehrheit der Ärzte, Juristen und Richter beruhte vorrangig auf ethischen und religiösen Bedenken. Eine heterologe Insemination war

damals gesellschaftlich tabuisiert und die Strafbarkeit der heterologen Insemination wurde in der BRD sogar auf einem Ärztetag in Lübeck befürwortet. Erst im Jahr 1986 wurde die heterologe Insemination nicht mehr als rechtswidrig eingestuft. Auf internationaler Ebene wurde das Recht auf Kenntnis der genetischen Abstammung eines Menschen in der Konvention der Vereinten Nationen aus dem Jahr 1989 verankert. Seit der Einführung des Embryonenschutzgesetzes 1991 ist die heterologe Samenspende gesetzlich nur unzureichend geregelt. (Dionisius, 2021, Möller and Makoski, 2020)

Als homologe Samenspende wird die Gewinnung von Samenzellen des Partners im Rahmen der assistierten Reproduktion bezeichnet. Bei der fremden (heterologen) Samenspende wird z.B. bei Sterilität des Partners eine fremde anonyme Samenspende verwendet. (Dorn, 2020, Katorke and Kolodziej, 2020b, Möller and Makoski, 2020) .

In der retrospektiven Arbeit wurden 3951 homologe und heterologe Zyklen von Dezember 2006 bis Juli 2019 aus der Datenbank des Kinderwunschzentrums Wiesbaden (ehemals TFP) erfasst:

Das Alter der Frauen in den homologen und heterologen Gruppen lag zwischen 20 und 48 Jahren mit einem Mittelwert von 34 Jahren in beiden Gruppen.

Die Behandlungen der assistierten Reproduktion wurden als Untergruppen der homologen und heterologen Samenspende erfasst und miteinander verglichen.

Das untersuchte Outcome wurde mittels deskriptiver Darstellung und statistischer Tests untersucht. In dieser Arbeit wurden die Schwangerschafts- und Geburtenraten in jeder Untergruppe definiert und entsprechend untersucht.

Die Datenerfassung und Auswertung der heterologen Zyklen erfolgten mit dem statistischen Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (Rauch et al., 2020a, Wikipedia, 2024). Die IUI, IVF, ICSI und Kryo-ET der heterologen Zyklen von Dezember 2006 bis Juli 2019 sind insgesamt 1975 Zyklen. Anschließend wurden die homologen Zyklen (Kontrollgruppe) aller vier Behandlungsmethoden aus der Datenbank des Kinderwunschzentrums in Wiesbaden nach dem Matching-Prinzip zufällig gezogen und zugeordnet. Die Zufallsstichproben wurden auch von Dezember 2006 bis Juli 2019 ebenfalls zufällig nach Alter und BMI der Frauen aus den heterologen Gruppen gezogen (Matching-Prinzip).

Pro Zyklus/Fall wurden unterschiedliche Daten erhoben, u.a. Alter, BMI, Gravidität, Parität, Spermogramm, Grunderkrankungen beider Partner, Medikamenteneinnahme, Anzahl der gewonnenen Eizellen, einige Hormonspiegel während der Stimulation, sowie Schwangerschaftseintritt und Lebendgeburtenrate.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Vergleichbarkeit der Outcomes zwischen homologen und heterologen Samenspenden in den hier untersuchten Gruppen zu überprüfen. Mit der wissenschaftlichen Datenauswertung der vorliegenden Arbeit wird das Outcome Schwangerschaft und Geburt nach Art der homologen und heterologen Samenspende untersucht und als wissenschaftliche Grundlage für Hilfesuchende in der Reproduktionsmedizin bereitgestellt, um ihnen mehr wissenschaftlich begründete Sicherheit über das Outcome nach heterologer Samenspende zu geben.

Ebenso werden die Ergebnisse mit bereits bekannten internationalen Studien verglichen. In der Vergangenheit wurde die Vergleichbarkeit auf internationaler Ebene diskutiert und in einigen Fällen konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied im Outcome gibt, sofern die Rahmenbedingungen in homologen und heterologen Gruppen ähnlich oder annähernd ähnlich sind. (Azem et al., 1994, Frank et al., 2022, Gao et al., 2022)

2 Literaturdiskussion

Aufgrund der Komplexität und der Vielschichtigkeit der Reproduktionsmedizin und der Vielzahl der verschiedenen Einflussgrößen ist es für eine erfolgreiche Kinderwunschbehandlung wichtig, nicht nur die verschiedenen Behandlungsmethoden, sondern auch die anatomischen Gegebenheiten und die hormonelle Steuerung, sowie die physiologischen Vorgänge bei der Reifung der Keimzellen, der Befruchtung, der Schwangerschaft und der Geburt gut zu kennen.

2.1 Die weiblichen Geschlechtsorgane

Wie bereits erwähnt, ist für die Fertilitätsbehandlung und die Erhöhung der Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate, die Kenntnis der Anatomie und der Lage der einzelnen Organe im Situs unerlässlich. Die wichtigsten weiblichen Geschlechtsorgane und ihre Teile sind Uterus, Tubae uterinae, Ovarien, Vagina, Vestibulum vaginae, Labia majora, Labia minora und Clitoris. (Schünke et al., 2018a)

Im Vergleich zu den männlichen Keimdrüsen liegt bei der Frau das Ovar in Höhe des kleinen Beckens, die Urethra feminina endet in der Nähe des Vestibulum vaginae, gehört aber nicht zu den weiblichen Geschlechtsorganen, während die Urethra masculina zu den männlichen Geschlechtsorganen gehört (s. Kap. 2.4.1). (Schünke et al., 2018a)

Die Lage der weiblichen Geschlechtsorgane zu den Nachbarorganen im weiblichen Becken ist in der Reproduktionsmedizin von enormer Bedeutung und gibt Aufschluss über die veränderten physiologischen Abläufe während einer Schwangerschaft.

Die weiblichen Geschlechtsorgane werden von verschiedenen Geweben und Organen begrenzt, die u.a. einen Einfluss auf die Lagevarianten und die Position des Uterus im kleinen Becken haben. So liegt der Uterus ventral auf der Harnblase, ist diese gefüllt wird der Uterus etwas nach kranial-dorsal verlagert. Kranial ist der Uterus vom Peritoneum urogenitale umgeben. Fundus und Corpus uteri sind ebenfalls vom Peritoneum urogenitale umgeben, welches auch die Harnblase und das Rektum bedeckt. Dieses geht dorsal in die Excavatio rectouterina über, auch Douglas-Raum genannt, die den Uterus vom Rektum trennt, und ventral in die Excavatio vesicouterina. Die Vagina ist vollständig vom Bindegewebe des Beckens umgeben. (Schünke et al., 2018e)

Die beiden Eileiter, auch Tuben genannt, befinden sich seitlich der Gebärmutter (s. Kap.2.1.1).

2.1.1 Der Uterus und die beiden Tuben

Der Uterus besteht aus dem Corpus uteri, dem Fundus uteri und der Cervix uteri. Das Corpus ist über den Isthmus uteri mit der Cervix uteri verbunden. Der Übergang zwischen Corpus uteri und Cervix uteri ist das Ostium uteri internum. Die Cervix uteri unterteilt sich in Portio supravaginalis und Portio vaginalis. Das Ostium uteri externum ist eine zur Vagina hin offene Öffnung der Portio vaginalis der Cervix uteri. (Schünke et al., 2018d)

Auf beiden Seiten des Corpus uteri befinden sich die beiden Eileiter (Tuba uterina) und die Eierstöcke (Ovarien). Die Tuba uterina wird auch als Salpinx bezeichnet. Sie wird in Isthmus tubae uterinae und Pars uterina, Ampulla und Infundibulum untergliedert. Die Länge der Salpinx beträgt ca. 10-18 cm. (Schünke et al., 2018d)

2.1.2 Das Ovar

Bei der geschlechtsreifen Frau ist das Ovar etwa so groß wie eine Pflaume und hat eine Länge von etwa 3 bis 5 cm. Das Ovar gliedert sich in Rinde und Mark. In der Rinde befinden sich die Follikel der verschiedenen Stadien. Das Ovar ist von einem zarten, spiegelnden Bindegewebe umgeben, das als Tunica albuginea bezeichnet wird. In der Dorsalansicht des Ovars sind die Peritonealbänder (Lig. suspensorium ovarii mit A. und V. ovarica und Lig. ovarii proprium mit Ramus ovaricus der A. uterina und Plexus venosus uterinum) zu erkennen. (Schünke et al., 2018c)

Wegen der Besonderheit der doppelten Gefäßversorgung der Ovarien einerseits durch die Arteria und Vena ovaricae, die durch das Lig. suspensorium ovarii zum Ovar ziehen, und andererseits durch den Ramus ovaricus der Arteria uterina, der das Ovar seitlich und den Plexus venosus ovaricum versorgt, müssen alle diese Gefäße bei chirurgischer Entfernung der Organe unterbrochen werden. (Schünke et al., 2018i, Schünke et al., 2018c)

Sowohl die Eileiter als auch der Eierstock sind durch das umgebende Bindegewebe und die Bänder beweglich. Die Beweglichkeit des Eileiters wird durch die glatte Muskulatur seiner Wand und durch die pulsierenden Gefäße in seinem Inneren gewährleistet. Das Ovar ist auch durch die Rotation um die Längsachse des Lig. suspensorium ovarii und des Lig. ovarii proprium beweglich. Dadurch können die Fimbriae tubae uterinae das Ovar abtasten. Diese Bewegung wird gestoppt, sobald sich die Öffnung über die Graafschen Follikel gelegt hat, um die Eizelle in den Eileiter aufzunehmen. (Schünke et al., 2018c)

2.2 Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und Reifung der Eizellen

Bei weiblichen Feten entwickeln sich die Gonaden unabhängig von Hormonen in der Genitalleiste durch Verdickung des Mesenchyms und des Zölomepithels. Ab der fünften Schwangerschaftswoche wandern Urkeimzellen aus dem Dottersack in die Genitalleiste ein und unterliegen der mitotischen Teilung. Zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche erreichen die Oogonien sechs bis sieben Millionen Oogonienzellen. Mit Beginn der meiotischen Teilung entwickeln sich diese Oogonien zu primären Oozyten, die entweder in der Zellzyklusruhe verharren oder absterben. Diese primären Oozyten, die sich in der Ruhephase befinden, bilden ein funktionelles Synzytium mit den Granulosazellen, die als Primordialfollikel bezeichnet werden. (Rieger et al., 2018c)

Ab dem dritten Trimester kommt es zur Reifung und Proliferation der mehrschichtigen Granulosazellen und die Eizelle wird durch die Zona pellucida von den Granulosazellen abgegrenzt. Dieses Stadium wird als sekundäres Follikelstadium bezeichnet. (Schünke et al., 2018c, Rieger et al., 2018c)

Nach der Geburt entwickeln sich einige sekundäre Follikel zu tertiären Follikeln, die durch einen mit Flüssigkeit gefüllten Raum zwischen den Epithelzellen (Antrum folliculare) gekennzeichnet sind. (Rieger et al., 2018c, Schünke et al., 2018c)

Bei der Geburt sind etwa 1-2 Millionen Primordialfollikel vorhanden, die sich bis zum Erreichen der Pubertät auf etwa 300.000 Follikel reduzieren. In der Kindheit kommt es zu einer Proliferation und Volumenzunahme des Ovars und einige sekundäre Follikel entwickeln sich zu tertiären Follikeln, aber viele Follikel sterben ab. Mit der Wirkung der gonadotropen Hormone der Hypophyse auf die Geschlechtsorgane beginnt die Pubertät. Im Alter von etwa 13 Jahren tritt die Menarche ein, die ersten Zyklen verlaufen meistens ohne Eisprung. Im Alter

von etwa 35 Jahren stehen im Eierstock noch etwa 300 bis 500 Eizellen für den Eisprung zur Verfügung. In der Menopause ist der Vorrat an Eizellen zur Neige gegangen. In reproduktionsmedizinischen Praxen und Kliniken ist die Bestimmung eines in den Granulosazellen sekundärer oder kleiner Tertiärfollikeln gebildeten Peptidhormons, des Anti-Müller-Hormons (AMH), vor einer künstlichen Befruchtung von Bedeutung. AMH ist nicht den zyklischen Schwankungen unterworfen. Werte über 1µg/l gelten als Zeichen einer ausreichenden Follikelreserve. (Rieger et al., 2018c)

2.2.1 Menstruation

Der Zyklus beginnt mit dem ersten Tag der Monatsblutung und dauert in der Regel 28 Tage (21-35 Tage). Er ist unterteilt in eine Follikelphase und eine Lutealphase, in denen sich normalerweise eine einzige befruchtungsfähige Eizelle bildet während das Endometrium für die Einnistung der Blastozyste vorbereitet wird. Entwickeln sich mehrere Eizellen gleichzeitig kann dies bei Befruchtung zu einer Mehrlingsschwangerschaft führen. Die Lutealphase dauert in der Regel 14 Tage, aber die Dauer der Follikelphase variiert, so dass die Follikelphase die Dauer des Zyklus bestimmt. Die Dauer der Regelblutung wird als luteal-follikuläre Übergangszeit bezeichnet, die etwa 4 bis 6 Tage dauert. Die basale Körpertemperatur steigt 1-2 Tage nach dem Eisprung um 0,5°C an und fällt am Ende des Zyklus wieder ab. (Rieger et al., 2018c)

2.2.2 Follikelreifung

Die Entstehung einer empfängnisfähigen Eizelle aus ruhenden Eizellen beginnt 6 Monate vor der Ovulation. Die ersten Wachstumsstadien der Eizelle verlaufen eher unabhängig von den Hormonen. Erst mit der weiteren Entwicklung der Granulosazellen, der Ausbildung der Thekazellschicht und der Ausbildung der membranabhängigen Rezeptoren für Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon (LH) nimmt die wachstumsfördernde Wirkung der Hormone zu. Etwa 2 Monate vor dem Eisprung hat der Follikel eine Größe von 2 mm und befindet sich im tertiären Follikelstadium mit dem Antrum folliculare. (Rieger et al., 2018c)

2.2.3 Follikelphase

Aus den ruhenden Tertiärfollikeln werden ca. 7 Tage vor Zyklusbeginn (etwa um den 23. Tag) durch den Anstieg von FSH und LH und deren hormonellen Wirkung am Ende des Zyklus 10 - 20 Follikel rekrutiert. FSH steigert die Proliferation und Teilung der Granulosazellen um das Fünffache und ebenso die Bildung von LH-Rezeptoren auf diesen Zellen, was die Bildung von Östrogen im dominanten Follikel, welcher für die Ovulation bestimmt ist, fördert. Der Östrogenanstieg führt zu einer Abnahme der FSH-Konzentration, was zu einem Wachstumsstopp der übrigen rekrutierten Zellen führt (negative Rückkopplung). Der dominante (Graafsche) Follikel reagiert trotz abnehmender Konzentration zunächst sehr empfindlich auf die Wirkung von FSH und LH. Die Östrogenproduktion nimmt zu. Der Graafsche Follikel stellt die befruchtungsreife Eizelle (Durchmesser 20mm) und das Corpus luteum bereit und steuert durch die Ausschüttung von Progesteron, Östradiol und Inhibin den nachfolgenden Prozess. (Rieger et al., 2018c)

2.2.4 Ovulation

24 Stunden vor der Ovulation ist die Östradiolkonzentration auf Werte von 700 - 1500 pmol/ml angestiegen, so dass die negative Rückkopplung kurzfristig in eine positive Rückkopplung

übergeht. Dies führt zu einem raschen Anstieg der LH-Konzentration, 12 h nach dem LH- Peak findet die Ovulation statt. Der Follikel öffnet sich durch die Wirkung von Kollagenasen, die Eizelle, umgeben von der Corona radiata, tritt aus. Die LH-Konzentration sinkt und damit auch die Östradiolbildung, so dass die negative Rückkopplung wieder einsetzt. Die Konzentration der LH-Rezeptoren in den Granulosazellen steigt, während die der FSH-Rezeptoren sinkt, die sogenannte Luteinisierungsphase beginnt. (Rieger et al., 2018c)

2.2.5 Luteinisierung (Lutealphase)

Nach der Ovulation entwickeln sich Blutgefäße zwischen den Granulosazellen und den Thekazellen, auch als Corpus rubrum bekannt. Diese Zellen teilen sich in die großen Lutealzellen, die einen hohen Lipidgehalt aufweisen und sich gelb färben und als Corpus luteum bezeichnet werden, und die kleinen Lutealzellen. Das Corpus luteum produziert Progesteron und Östradiol, die kleinen Lutealzellen besitzen LH- und Humanes Choriongonadotropin (HCG)-Rezeptoren. Diese Zellen können bei Schwangerschaft oder LH/HCG-Stimulation die Synthese der großen Lutealzellen kontrollieren. Während der frühen Lutealphase steigt die Konzentration von Progesteron und Östradiol an. Mit zunehmender Inhibinkonzentration nimmt die Konzentration von FSH und LH ab (s. Kap.2.3). Der LH-Abfall führt zur Rückbildung des Corpus luteum, das als Corpus albicans vernarbt. (Rieger et al., 2018c)

2.2.6 Luteal-follikuläre Übergangsphase

Die sinkende Östradiol- und Progesteronkonzentration führt zur Vasokonstriktion der Spiralarterien und damit zum Abbau des Stratum funktionale des Endometriums. Dies führt zur Menstruationsblutung. Die Abnahme von Östradiol und Inhibin führt zu einem Anstieg von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) und damit von FSH am Ende der Lutealphase um den 22. Tag, was die Rekrutierung geeigneter Follikel für den nächsten Zyklus ermöglicht. (Rieger et al., 2018c)

2.3 Hormonelle Regulation des Zyklus

Die Wechselwirkung zwischen Hypothalamus-, Hypophysen- und Eierstockhormonen reguliert den Zyklus und die Endometriumschleimhaut. (Rieger et al., 2018c)

2.3.1 Hypothalamus – GnRH

Im Nucleus arcuatus des Hypothalamus wird das Dekapeptid GnRH gebildet und in den Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet, wo es sich an seine Rezeptoren bindet und die Freisetzung von FSH- und LH-Granula bewirkt. Die Freisetzung von GnRH ist pulsatil, aber zyklusabhängig. In der ersten Phase der Follikelphase wird GnRh alle 60-90 Minuten freigesetzt. In der Lutealphase wird GnRh alle 120-180 Minuten freigesetzt. Die Pharmakologie kann durch GnRH-Agonisten und auch GnRH-Antagonisten in die GnRH-Regulation eingreifen und so z.B. die Gonadotropinausschüttung hemmen. Dies macht man sich bei der Behandlung von hormonabhängigen Krebserkrankungen, z.B. Mammakarzinom, aber auch bei der Hormontherapie während der künstlichen Befruchtung zunutze. (Rieger et al., 2018c)

2.3.2 Hypophyse – (FSH und LH)

FSH und LH werden in der Adenohypophyse gebildet. Zusammen mit dem Humanen Choriongonadotropin (HCG) und dem Thyreoidea stimulierendem Hormon (TSH) gehören sie

zu den Glykoprotein-hormonen, die aus Alpha- und Beta-Einheiten bestehen. Die Beta-Einheit ist für die spezifische Funktion des Hormons verantwortlich. Die Freisetzung von FSH und LH wird durch das vom Hypothalamus ausgeschüttete GnRH gesteuert. Die Freisetzung der Gonadotropine erfolgt ebenfalls pulsatil. Die Gonadotropine wirken auf die Follikel mit einem Durchmesser von mehr als 2 mm (die rekrutierten Follikel). Die Gonadotropinkonzentration im Plasma während der Kindheit ist für die Follikelreifung und die Hormonsynthese in den Ovarien nicht ausreichend. In der Pubertät steigt die Gonadotropinkonzentration durch die pulsatile Freisetzung von GnRH an, wobei diese Freisetzung von einer ausreichenden Konzentration von Leptin und Insulin-like growth factor1 (IGF-1) begleitet wird. (Rieger et al., 2018c)

2.3.3 Ovarien

Steroidhormone werden in den Eierstöcken gebildet. Wenn LH von der Adenohypophyse ausgeschüttet wird, nehmen die Thekazellen unter der Wirkung von Luteinisierendem Hormon Cholesterin auf und bilden mit Hilfe zahlreicher Enzyme der Cytochrom-P450-Gruppe Androgene. Die Granulosazellen besitzen FSH-Rezeptoren, unter Einwirkung von FSH wird die Aromatase aktiviert. Durch Diffusion der in den Thekazellen gebildeten Androgene in die Granulosazellen werden die Androgene mit Hilfe der Aromatase in Östrogene umgewandelt. Steroidhormone (Progesteron und Östrogen) im Plasma hemmen durch negative Rückkopplung die Sekretion von Gonadotropinen. In der Mitte des Zyklus führt jedoch der Anstieg der Östradiolkonzentration im Plasma zu einem raschen Anstieg der LH-Konzentration, was als positive Rückkopplung bezeichnet wird. Dies leitet die Ovulation ein. In den Ovarien werden auch Peptidhormone der Transforming growth factor β -Familie (TGF β) gebildet. Inhibin hemmt die Freisetzung von FSH. Activin wiederum stimuliert die Freisetzung von FSH durch Induktion der GnRH-Rezeptorbildung. Der Gegenspieler des Activins ist das Follistatin. (Rieger et al., 2018c)

2.4 Fortpflanzung und hormonelle Funktionen des Mannes

Die Reproduktionsmedizin des Mannes lässt sich in drei Bereiche unterteilen: die Spermatogenese, den männlichen Geschlechtsakt und die hormonelle Regulation der männlichen Entwicklung und Fortpflanzung. (Hall, 2011)

2.4.1 Anatomie der männlichen Geschlechtsorgane

Auch hier ist zunächst die Kenntnis der anatomischen Verhältnisse der männlichen Geschlechtsorgane und der Lagebeziehungen der männlichen Geschlechtsorgane im Becken für das Ergebnis der künstlichen Befruchtung von Bedeutung.

Die männlichen Geschlechtsorgane können in die Urethra masculina, die akzessorischen Genitaldrüsen (Glandulae vesiculosae, die Prostata und Glandulae bulbourethrales mit Ampullae ductus deferentes und Ductus ejaculatorius) den Hoden und den Nebenhoden unterteilt werden. Die Vorsteherdrüse (Prostata) liegt am Ausgang der Harnblase und umschließt die Harnröhre (Urethra). Dorsal der Prostata liegt der Enddarm (Rektum), welcher durch eine bindegewebige Faszia von der Prostata abgegrenzt ist. Die Prostata liegt im Spatium extraperitoneale pelvis ohne Kontakt zum Peritoneum. (Schünke et al., 2018g)

Die Glandulae vesiculosae bestehen aus je einem ca. 15 cm langen Teil, der in situ ca. 5 cm lang ist, wenn er zusammengedrückt wird. Das Sekret der Gl. vesiculosae ist alkalisch und besteht aus Fructose, die als Nährstoff für die Spermien dient. Der Ductus excretorius, der Ausführungsgang, wird mit dem Ductus deferens zum Ductus ejaculatorius, der durch die

Prostata führt. Die Glandulae bulbourethrales sezernieren ihr Sekret in die Harnröhre, um diese auf die Passage der Spermien vorzubereiten. Das Sekret ist wasserklar. Ihre Ausführungsgänge von jeweils ca. 4 cm sezernieren das Sekret dorsal in die Urethra. (Schünke et al., 2018g)

Der Hoden (Testis) ist paarig angelegt und hat die Form einer Pflaume, die in ca. 350 Lobuli testis, die Hodenkanälchen erhalten, unterteilt ist. Beim Deszensus testis nimmt der Hoden einen peritonealen Fortsatz durch den Leistenkanal (Inguinalkanal) mit. Das Peritoneum bildet und formt eine Peritonealhöhle (Tunica vaginalis testis) mit Lamina visceralis und Lamina parietalis am Skrotum. Zwischen den beiden Laminae kann sich eine seröse Flüssigkeit bilden, die bei mechanischem Druck auf den Hoden Schmerzen verursachen kann und als Hydrozele bezeichnet wird. In einigen Fällen bleibt der Peritonealfortsatz als Auslöser einer angeborenen Leistenhernie nach einem Deszensus testis offen. (Schünke et al., 2018h)

In den Lobuli testis befinden sich die Samenkanälchen (Tubuli seminiferi contorti) (ca. 3 cm lang im Hoden, jedoch mit einer Länge von ca. 20 cm ohne Windungen), in welchen die Spermatogenese stattfindet. Die Tubuli seminiferi enthalten die Leydig-Zellen, die für die Androgenbildung zuständig sind. Die nächste Station sind die kleinen Tubuli seminiferi recti, die in einem von Epithel ausgekleideten Netz, dem Rete testis, enden. Diese münden über ca. 12 Ductuli efferentes testis in den Nebenhoden (Epididymis). Im Caput epididymis befinden sich die Ductuli efferentes testis. Corpus und Cauda enthalten den gerollten Nebenhodengang. Der aufgerollte Nebenhodengang (Ductus epididymis) ist ohne Windung ca. 6cm lang. Von der Cauda gelangen die Spermien in den Ductus deferens. Der Nebenhoden liegt dorsal des Hodens. In ihm reifen die Spermien heran und werden gespeichert. (Hall, 2011, Schünke et al., 2018h)

In ca. 80 Tagen erfolgt die Spermatogenese und Reifung mit Wanderung und Einlagerung in den Nebenhoden. (Schünke et al., 2018h)

Hoden und Nebenhoden im Hodensack liegen außerhalb des Bauchraumes, da aufgrund der erhöhten Körperkerntemperatur keine ausreichende Spermatogenese und Reifung der Spermien erfolgen kann, so dass bei einem unvollständigen Deszensus testis mit sogenannten Inguinalhoden in der Regel eine Fruchtbarkeitseinschränkung besteht. (Schünke et al., 2018h)

Aus einem Stammzellenspermatogonium entwickeln sich 4 Spermatozoen (Spermien). Dieser gesamte Prozess dauert etwa 80 Tage. Die Bildung beginnt, wie bereits erwähnt, in den Samenkanälchen des Hodens und die Ausreifung erfolgt im Epididymis (s. Kap. 2.4.2). (Schünke et al., 2018h, Hall, 2011)

Ein reifes Spermatozoon ist wie folgt aufgebaut: Caput (Kopf) mit Akrosom und Zellkern. Flagellum (Geißel) und Axonema (Schwanzfaden) mit Hals, Mittelstück, Hauptstück und Endstück (Pars terminalis). (Schünke et al., 2018h)

Zusammengefasst sind die ableitenden Samenwege, beginnend mit dem Ductus deferens, der aus dem Nebenhoden in den Leistenkanal zieht und sich im weiteren Verlauf mit dem Ductus excretorius der Gl. vesiculosae zum Ductus ejaculatorius vereinigt, der die Prostata durchzieht und schließlich in die Urethra mündet. (Schünke et al., 2018f, Hall, 2011)

Die Nebenhoden sezernieren Substanzen für die Reifung der Spermien unter der Wirkung von Testosteron, z. B. Proteine, die sich an die Oberfläche der Spermienmembran anlagern, um die Beweglichkeit zu fördern und das Eindringen in die Eizelle zu erleichtern. Nach 12-tägiger Wanderung durch den Nebenhoden werden sie, wie bereits erwähnt, im Samenleiter bis zur Ejakulation gespeichert. Pro Ejakulation werden beim Mann 200 bis 300 Millionen Spermien abgegeben. (Rieger et al., 2018b)

Das Ejakulat (s. Tab. 1) ist ein Gemisch aus den reifen Spermien und der Samenflüssigkeit, die zu 70% in der Glandula vesiculosa und zu 30% in der Prostata hergestellt wird. (Schünke et al., 2018f)

Menge	2–6 ml
pH	7,0–7,8
Spermatozoenzahl	ca. 40 Millionen/ml (davon 40–50 % sehr beweglich; mindestens 60 % normal gebildet)
Spermatozoenlänge	ca. 60 µm
Normospermie	normales Ejakulat
Aspermie	kein Ejakulat
Hypospermie	weniger als 2 ml Ejakulat
Normozoospermie	normale Spermatozoenzahl/ml
Azoospermie	keine Spermatozoen
Oligozoospermie	weniger als 20 Millionen Sp./ml
Nekrozoospermie	alle Spermatozoen unbeweglich
Teratozoospermie	mehr als 60 % fehlgebildete Spermatozoen

Tabelle 1: Ejakulat mit Referenzwerten

Tab. 1: Übersicht über die Merkmale des Ejakulats, wie z. B. pH-Wert, und die Begriffe der Spermienzahl, wie z. B. Azoospermie und Hypospermie, und die Begriffe der Spermienmotilität sowie wie die Spermienmorphologie z. B. Teratozoospermie. (Schünke et al., 2018f)

2.4.2 Spermatogenese

Die Bildung der Spermien und die Reifung der Vorstufen der Spermien (Spermatiden) wird als Spermio-genese bezeichnet. Die Bildung beginnt in den Tubuli seminiferi der Testes. Im Epithel der Tubuli befinden sich die Spermatogonien (Keimzellen) und die Sertolizellen, die die Keimzellen ernähren. Etwa im Alter von 12 bis 14 Jahren beginnt die Spermatogenese unter hormoneller Stimulation, genauer gesagt durch Gonadotropine, die von den Zellen des Hypophysenvorderlappens ausgehen. Die diploiden Spermatogonien wandern zum Zentrum des Tubulus, umgeben von Sertolizellen. Diese Spermatogonienzellen werden auch als Stammzellen bezeichnet, da sie im Gegensatz zu den weiblichen Eizellen die Fähigkeit zur Zellteilung besitzen und sich somit kontinuierlich zu neuen primären Spermatozyten (Spermatogonien) teilen können, was eine konstante Fortpflanzung bei dem Mann gewährleistet. Die primären Spermatozyten verdoppeln sich während der ersten meiotischen Teilung zu sekundären Spermatozyten, die sich, während der zweiten meiotischen Teilung zu vier primären Spermatiden teilen, von denen zwei ein X-Chromosom und zwei ein Y-Chromosom besitzen. Aus den primären Spermatiden entwickeln sich sekundäre

Spermatiden, die sich in den Nebenhoden ablagern und unter dem Einfluss von Testosteron zu befruchtungsfähigen Spermien reifen. Die gesamte Dauer der Spermatogenese und Spermio-genese beträgt etwa 70-80 Tage. (Heinzl, 2020, Hall, 2011, Langman, 1985)

Im folgenden Kapitel wird der Einfluss der Hormone näher erläutert, da Spermio-genese und der Geschlechtsakt dem Einfluss der Hormone unterliegen.

2.4.3 Hormonelle Steuerung der Hodenfunktion

Die männliche Geschlechtsentwicklung wird durch die pulsatile Abgabe des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRh) aus dem Hypothalamus gesteuert. Der Hoden wird vom Hypothalamus und der Hypophyse reguliert. Unter der Wirkung von GnRH wird die Hypophyse stimuliert und es werden zu Beginn der Pubertät vermehrt Gonadotropine ausgeschüttet. Das luteinisierende Hormon (LH) bindet an den Rezeptor der Leydigzellen und stimuliert die Testosteronproduktion. Follikelstimulierendes Hormon (FSH) bindet an die Sertolizellen in den Tubuli seminiferi und stimuliert sie zur Bildung von Androgen-bindendem Protein (ABP), wodurch die Testosteronkonzentration in den Zellen der Tubuli seminiferi und der Epididymis erhöht wird. Die Sertolizellen produzieren das Peptidhormon Anti-Müller-Hormon (AMH) und Inhibin. Inhibin hemmt die Synthese von FSH in der Hypophyse (negative Rückkopplung). Testosteron hemmt die Produktion von Gonadotropinen in der Hypophyse und die Produktion von AMH in den Sertolizellen (negative Rückkopplung). (Rieger et al., 2018b)

Durch die negative Rückkopplung von Testosteron und Inhibin wird die Sekretion von Gonadotropinhormonen wie LH und FSH in der Hypophyse gehemmt. (Rieger et al., 2018b)

Testosteronmangel kann zu primärem und sekundärem Hypogonadismus führen. Der primäre Hypogonadismus kann genetisch bedingt sein oder bei Schädigung oder Fehlbildung des Hodens und bei Fehlen der Leydigzellen auftreten. Beim sekundären Hypogonadismus können hormonelle Störungen wie bei dem Kallmann-Syndrom (hypogonadotroper Hypogonadismus mit Bulbus-olfactorius-Anomalie) (Arnold and Ganzer, 2011) oder Anabolikamissbrauch die Ursache sein. Dies äußert sich in der Schwere des Testosteronmangels und dem Zeitpunkt seines Auftretens. Wenn es während der Entwicklung des Fötus auftritt, kommt es zu Intersexualität oder wie beim Klinefelter-Syndrom XXY zu einer Verweiblichung des Mannes mit hypotrophen Hoden, fehlendem Stimmbruch und Hochwuchs mit Stammfettsucht. Tritt der Testosteronmangel erst später auf, können sich Geschlechtsmerkmale wie Bartwuchs verschlechtern. Gynäkomastie, Verlust des Sexualtriebs, Fruchtbarkeitsstörungen und Osteoporose können die Folge sein. (Rieger et al., 2018b)

Die physiologischen und einige der bei der Befruchtung und Einnistung der Eizelle ablaufenden Prozesse werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Das Verständnis der Befruchtung und der verschiedenen Faktoren, die neben der Meiose die Befruchtung ermöglichen, spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung der Infertilität des Paares. (Sonntag, 2020, Visconti and Florman, 2010)

2.5 Die Befruchtung und Implantation der Zygote

In diesem Abschnitt wird die Aszension der Spermien und die Befruchtung der Eizelle erläutert.

2.5.1 Spermienaszension und Kapazitation

Nach der Kohabitation dringen die Spermien in den Zervixschleim ein. Sie wandern in die Gebärmutterhöhle. Von den 200 Millionen Spermien erreichen einige die Tuba uterina, viele gehen beim Aufstieg zugrunde. Während der Wanderung werden die Spermien befruchtungsfähiger. Es kommt zur Aktivierung einiger biochemischer Umbauprozesse, die das Spermium zur Akrosomreaktion befähigen, um in die Eizelle einzudringen, dieser Vorgang wird als Kapazitation bezeichnet. (Rieger et al., 2018a)

2.5.2 Befruchtung

Zum Zeitpunkt der Ovulation springt die Eizelle mit der Corona radiata aus dem Ovar und wird von der gleichseitigen Tubae uterina aufgefangen, durchquert den Eileiter und trifft auf befruchtungsreife Spermien. Die Corona radiata verlangsamt das Eindringen der Spermien in die Eizelle. Nach Bindung eines Spermatozoons an die Rezeptoren der Speziesart (Verhinderung der Befruchtung durch eine andere Spezies) wird die Akrosomreaktion ausgelöst. Die Basalmembran verschmilzt mit der Akrosomenmembran des Spermatozoons und Enzyme wie Hyaluronidase und Acrosin werden aus dem Akrosom freigesetzt, um durch Proteolyse den Weg durch die Zona pellucida für das Spermatozoon freizumachen. Anschließend werden Phospholipasen induziert, die die Membranfusion der beiden Zellen ermöglichen. Die Oozyte schüttet Trypsin-artige Enzyme aus, die die spezifischen Rezeptoren der Zona pellucida angreifen und die Oozytenmembran verändern, so dass sich keine weiteren Spermien an die Oozyte binden können (um eine polyspermige Befruchtung zu verhindern); diese Reaktion wird als Zona-Reaktion bezeichnet. (Rieger et al., 2018a)

Nach der Verschmelzung der Zellmembranen nimmt die Eizelle den Kopf (enthält den Vorkern) des Spermiums auf und hat gleichzeitig die zweite Reifeteilung abgeschlossen. Beide Vorkerne enthalten je 23 Chromosomen. Der Vorkern der Eizelle enthält immer ein X-Chromosom und der Vorkern des Spermiums enthält entweder ein X-Chromosom oder ein Y-Chromosom, d.h. die Zygote (diploider Chromosomensatz) enthält eine weibliche XX-Anlage oder eine männliche XY-Anlage. (Rieger et al., 2018a)

Die Eizelle kann am besten in den ersten 12 Stunden nach dem Eisprung befruchtet werden, in Ausnahmefällen kann sie auch bis zu 24 Stunden nach dem Eisprung befruchtet werden. Das Spermium hat eine längere Lebensdauer und eine Befruchtung ist auch noch 5 Tage nach dem Geschlechtsverkehr möglich. Das wahrscheinliche Alter der Zygote nach der Befruchtung wird in der ersten Entwicklungsphase als post conceptionem (p.c.) angegeben, in der klinischen Praxis wird der erste Tag der Menstruation als Gestationsalter post menstruationem (p.m.) bezeichnet. (Rieger et al., 2018a)

2.5.2.1 Oogenese

Bei der Vorbereitung auf die Befruchtung durchgehen die Gameten verschiedene Reifungsstadien. Dabei verändert sich nicht nur die Chromosomenzahl, sondern auch das Zytoplasma der Gameten. (Langman, 1985)

Die Oogonien vermehren sich während der Embryonalentwicklung durch Mitose. Während der Embryonalperiode durchlaufen sie die Prophase der ersten meiotischen Teilung. Sie sind die primären Oozyten, die mit flachen Epithelzellen ausgekleidet sind (Primordialfollikel). Sie kommen am Ende der Prophase der ersten Meiose in diesem Stadium zum Stillstand, das als Stadium des Diktyotän bekannt ist. In diesem Stadium gehen die meisten Oozyten zugrunde. Bei der Geburt sind etwa bis zu 2 Millionen primäre Oozyten vorhanden. Bis zur Pubertät gehen noch viele primäre Oozyten zugrunde. Im Eierstock durchlaufen die Follikel verschiedene Reifungsstadien, wobei i.d.R. nur ein Follikel bis zum Eisprung heranreift (s.

Kap. 2.2). Erst kurz vor der Ovulation beendet die Eizelle die erste Reifeteilung. Die sekundäre Oozyte beginnt sofort mit der zweiten meiotischen Reifeteilung und wird in der Metaphase angehalten. Die zweite Reifeteilung endet erst nach der Befruchtung, d.h. mit dem Eindringen des Spermiums in die Eizelle (s. Kap. 2.5.2). (Langman, 1985)

Bei den beiden meiotischen Teilungen entstehen aus einer weiblichen Keimzelle mit $44+2$ X-Chromosomen vier Tochterzellen. Jede Tochterzelle hat 22 Autosomen + 1 X-Chromosom. Allerdings entwickelt sich nur eine davon zu einer reifen Eizelle. Die anderen drei gehen zugrunde (Polkörperchen). (Langman, 1985)

Die Befruchtung ist das Eindringen des Spermatozoons in die Eizelle, die sich zur Zygote entwickelt. Nach dem Eindringen des Spermatozoons in die Oozyte und während der Meiose werden die Chromosomen in der Oozyte auf einen haploiden Satz gebracht, damit sie sich mit dem haploiden Chromosomensatz des Spermatozoons zu dem diploiden Chromosomensatz der Zygote vereinigen können. Der Erfolg der Befruchtung wird durch die Lage und den Zeitpunkt des Aufeinandertreffens der Gameten in der Tubenampulle bestimmt. (Sonntag, 2020)

2.5.3 Einnistung und Implantation

Nach der Reifung der Eizelle im Ovar und dem Anstieg des LH beginnt der Eisprung mit der Freisetzung der Eizelle. Im Eileiter kommt es zur Befruchtung, wenn das Spermium in die Eizelle eindringt. In den folgenden Tagen durchläuft die Zygote verschiedene Zellstadien. Die Zygote wandert mit Hilfe der Flimmerhärchen der Tubenschleimhaut von der Tube in die Gebärmutterhöhle. Sie ernährt sich vom Tubensekret und seinen Bestandteilen wie Laktat, Pyruvat und Aminosäuren. Die Zygote erreicht das Zwei- bzw. Vierzellstadium ca. 30 h nach der Befruchtung. Am 3. bis 4. Tag nach der Befruchtung hat sie das Stadium der Morula erreicht, um den 5. Tag erreicht sie das Blastozystenstadium und um den 6. Tag findet die Einnistung statt. Die Blastozyste besteht aus Trophoblasten und Embryoblasten. Sie löst sich aus der Zona pellucida und dringt in das Uterusepithel bis zum Endometrium ein. (Rieger et al., 2018a, Schünke et al., 2018b, Dey, 2010, Sonntag, 2020)

In den wachsenden Trophoblasten bilden sich Lakunen, durch die zellarmes mütterliches Blut strömt und den Embryo ernährt. Auf diese Weise wird der Embryo bis etwa 12-15 Tage p.c. durch Diffusion ernährt. Ab dem 20. Tag p.c. sind in den Embryoblasten und Trophoblasten Gefäße entstanden, die die Versorgung durch Diffusion ersetzen. Die Trophoblasten bilden Zotten, die von mütterlichem Blut aus den Lakunen (Intervillusräume) umgeben sind. So entsteht die Plazenta, die bis zur 36. Woche an Größe zunimmt. Ab der 8. Woche p.c. übernimmt der plazentäre Transport zwischen Mutter und Fetus die Blutversorgung. (Rieger et al., 2018a)

2.5.3.1 Plazenta

Die Plazenta ist ein schwammartiges Organ mit einem Durchmesser von 20 cm und einer Dicke von bis zu 4 cm. Sie bildet zusammen mit der Nabelschnur und den Eihäuten die Nachgeburt und hat am Ende der Schwangerschaft ein Gewicht von ca. 500 g. Die Plazenta dient der Atmung durch diaplazentaren Gasaustausch, der Ernährung des Feten, der Ausscheidung fetaler Stoffwechselprodukte sowie der Bildung und Synthese von Östrogen, Progesteron und humanem Choriongonadotropin. (Martius and Novotny, 2006)

Das sauerstoffarme fetale Blut wird über die beiden Umbilikalarterien zu den Plazentazotten geleitet, das Minutenvolumen beträgt 200-350 ml. Das sauerstoffreiche Blut gelangt über die V. umbilicalis zum Feten. (Martius and Novotny, 2006)

Die Plazenta ist wie folgt aufgebaut: Ausgehend von der Deckplatte (Chorionplatte), die sich aus dem Fetus (Trophoblasten) entwickelt hat, treten die Umbilikalgefäße in den intervillösen Raum ein, teilen sich zu Zottenästen auf und werden im intervillösen Raum von den Gefäßen der Uteruswand durch die Basalplatte mit mütterlichem Blut versorgt. Die Basalplatte bildet sich aus mütterlichem Gewebe. (Martius and Novotny, 2006, Zygmunt, 2020)

Da bei dieser retrospektiven Arbeit insbesondere die Outcomes Schwangerschaft und Geburt untersucht werden, wird in den folgenden Abschnitten näher darauf eingegangen.

2.6 Schwangerschaft und Geburt

2.6.1 Veränderungen der physiologischen Verhältnisse und Parameter während der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft verändern sich die physiologischen Prozesse im Körper der Mutter, das Blutvolumen nimmt um 1,5L zu, der periphere Widerstand nimmt ab, insbesondere im venösen System, bei einigen Schwangeren treten Krampfadem und Hämorrhoiden auf. Es kommt auch zu einer Zunahme des Herzminutenvolumens um 30 %, jedoch normalerweise ohne Anstieg des systolischen Wertes über 135 mmHg und des diastolischen Wertes über 85 mmHg. Steigen die Werte dennoch an, wird dies als Symptom einer Schwangerschaftshypertonie angesehen. Es kommt auch zu einer Abnahme des Tonus der glatten Muskulatur, was sich in einigen Fällen wie Obstipation und Neigung zu Restharnbildung und Zystitis äußert. Die Haut verändert sich mit zunehmender Pigmentierung und es können Dehnungsstreifen entstehen. Oft treten psychische Symptome wie Stimmungsschwankungen auf. Die Zunahme des mütterlichen Gewichts während der Schwangerschaft beträgt idealerweise 15-20% des Körpergewichtes: Kind 3-3,5 kg, Fruchtwasser 0,5-1 kg, Uterus und Plazenta 1,5 kg, physiologische Brustvergrößerung 0,5 kg, physiologische Wasserzunahme 4-6 kg. Daraus ergibt sich eine physiologische Gewichtszunahme von 9 bis 12,5 kg. (Martius and Novotny, 2006)

Bei Ausbleiben der Regelblutung und im Falle einer Schwangerschaft kann ein immunologischer Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Das Plazenta-Hormon HCG wird im Urin ausgeschieden oder im Blut bestimmt. Eine Bestimmung im Morgenurin ist mit empfindlichen Tests bereits bei Ausbleiben der Menstruation möglich, im Blut ist ein Anstieg des HCG meist ab dem 10. Tag nach der Befruchtung nachweisbar. Eine Frühschwangerschaft kann auch bereits in der 4. bis 6. Schwangerschaftswoche nach der letzten Regelblutung durch eine transvaginale Ultraschalluntersuchung festgestellt werden. (Martius and Novotny, 2006, Fillenberg and Lasch, 2017)

2.6.2 Intrauterines Wachstum

In den 38 Schwangerschaftswochen (SSW) werden unterschiedlichen Entwicklungsstadien durchlaufen. Die Blastenphase dauert ca. 2 Wochen ab der Befruchtung. Die Embryonalphase umfasst die Organogenese und dauert insgesamt 12 Wochen. Die ab der 13. Schwangerschaftswoche beginnende Fetalphase hält bis zum Ende der Schwangerschaft an und umfasst das weitere Wachstum sowie die Reifung des Fötus. (Martius and Novotny, 2006)

2.6.3 Dauer der Schwangerschaft

Die Dauer der Schwangerschaft ab dem Eisprung beträgt 267 Tage oder 38 Wochen. In der Klinik hat es sich jedoch bewährt, ab dem ersten Tag der letzten Menstruation zu zählen, dann dauert die Schwangerschaft 281 Tage oder 40 Wochen. 10 % der Schwangerschaften enden

mit einer Frühgeburt (<37. SSW) und bei 10 % der Schwangeren kommt es zu einer Übertragung (>42. SSW). (Martius and Novotny, 2006)

2.6.4 Schwangerschaftsvorsorge

Während der Schwangerschaft hat die Schwangerenvorsorge die Erhaltung der Gesundheit von Mutter und Kind, sowie die Früherkennung von Komplikationen und das Ergreifen von notwendigen Maßnahmen zum Ziel. Die Untersuchungsintervalle werden in regelmäßigen Abständen während der Trimester eingehalten. Es ist wichtig, eine gute Anamnese zu erheben und frühere Schwangerschaften, Geburten, Fehlgeburten und Frühgeburten zu erfassen, um prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung negativer Ereignisse wie Fehlgeburten ergreifen zu können. Die Untersuchung umfasst eine Blutentnahme zur Bestimmung des Hämoglobins und, falls eine Anämie (<12 g/dl) vorliegt, eventuell eine Eisensupplementierung. Im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien ist eine Infektionsdiagnostik sehr wichtig, um Infektionen wie Lues, Röteln, Hepatitis, HIV, Varizella-Zoster, Herpes simplex, Zytomegalie, Toxoplasmose sowie bakterielle Urogenitalinfektionen wie Chlamydien, Gonorrhoe, Vaginose, Harnwegsinfektionen und Pilzinfektionen zu erkennen und wenn möglich zu behandeln. Dies führt zu einer Verringerung des Risikos einer aufsteigenden Infektion, die zu einer Infektion der Amnionhöhle führt, eines vorzeitigen Blasensprungs, einer Infektion der Plazenta und einer Infektion während des Wochenbetts. (Martius and Novotny, 2006)

Durch Ultraschalluntersuchungen können in der Frühschwangerschaft der Durchmesser der Fruchtblase und die Scheitel-Steiß-Länge des Embryos bestimmt werden. Bei genauer Messung kann das Gestationsalter und damit der Geburtstermin vorhergesagt, bzw. korrigiert werden. Auch Mehrlingsschwangerschaften werden erkannt. Durch entsprechende Maßnahmen wie z.B. Cerclagen oder Bettruhe können Frühgeburten vermieden werden. Schwere Missbildungen wie Hydrozephalus, Omphalozele und fehlende Blasenfüllung, die auf eine Nierenanomalie hinweisen, können erkannt werden. Mit dem Doppler-Verfahren können Herztöne ab der 12. Schwangerschaftswoche und der Blutfluss in den uterinen, plazentaren und fetalen Gefäßen gemessen werden, um z.B. eine Plazentainsuffizienz und damit eine Sauerstoffunterversorgung des Fetus zu erkennen. (Martius and Novotny, 2006)

Die pränatale Diagnostik dient ebenfalls der intrauterinen Erkennung schwerwiegender Fehlbildungen und Erkrankungen des Kindes, um gegebenenfalls in der Frühschwangerschaft einen Schwangerschaftsabbruch oder in der Spätschwangerschaft eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft zu ermöglichen. Bei Verdacht auf Fehlbildungen kann die Amniozentese transabdominal durchgeführt werden. Das Risiko einer Fehlgeburt liegt bei 1%. In der Frühschwangerschaft kann eine Chorionzottenbiopsie zur Chromosomenanalyse durch Punktion der unteren Trophoblasten über den Gebärmutterhalskanal durchgeführt werden. (Martius and Novotny, 2006)

Das Patientenkollektiv der Arbeit umfasste viele ältere Patientinnen. Durch ein späteres Gestationsalter erhöhen sich verschiedene Risiken.

Besonders bei der Chromosomenanomalie ist die numerische Anomalie häufiger, zum Beispiel Trisomie 21, die zum Mongolismus des Kindes führt und vermehrt ab einem mütterlichen Alter von 35 Jahren auftritt (Martius and Novotny, 2006).

Geschlechtsgebundene Krankheiten, die über das X-Chromosom vererbt werden, treten bei männlichen Feten auf und können ebenfalls durch ein höheres Alter der Mutter verstärkt auftreten. Wird eine Chromosomenanomalie festgestellt, kann einen Schwangerschaftsabbruch erfolgen. (Martius and Novotny, 2006)

Angeborene Stoffwechselstörungen können durch eine Fruchtwasserpunktionsuntersuchung festgestellt werden. Alpha-Fetoprotein (AFP) ist bei Fehlbildungen im Fruchtwasser erhöht, bei

Spaltbildungen im Bereich des Hinterkopfes des Rückens und auch des Bauches ist die Acetylcholinesterase ebenfalls erhöht. (Martius and Novotny, 2006)

Bilirubin kann im Fruchtwasser erhöht sein und auf eine Blutgruppenunverträglichkeit hinweisen, wenn die Mutter Rh-negativ und der Vater Rh-positiv ist und der Schweregrad vor der Geburt des Kindes festgestellt wurde. Beim Triple-Test werden Betachoriongonadotropin (HCG), AFP und unkonjugiertes Estriol im Serum der Mutter bestimmt, insbesondere bei Chromosomenaberrationen und bei jungen Müttern unter 35 Jahren. Eine sonographisch nachgewiesene Nackenfalte von mehr als 0,5 cm kann ein Hinweis auf Herzfehler oder Chromosomenstörungen sein. (Martius and Novotny, 2006)

2.6.5 Gefährdete Schwangerschaften

Eine Risikoschwangerschaft oder eine gefährdete Schwangerschaft liegt vor, wenn ein Risiko über dem Normwert oder der Norm besteht. Dies ist der Fall, wenn Adipositas, Diabetes mellitus, ein hohes Gestationsalter oder ein Z.n. Mehrlingsgeburten, Z.n. Fehl- und Frühgeburten, Z.n. Sectio, Myomen und Z.n. Uterusoperationen bei Uterusfehlbildungen oder ein Z.n. Sterilitätsbehandlung vorliegen. Auch eine abnorme kindliche Lage, Präeklampsie, Blutgruppeninkompatibilität, eine Mehrlingschwangerschaft eine Zervixinsuffizienz, ein Hydramnion, eine Oligohydramnie und eine Übertragung führen ebenfalls zu einer Einordnung als Risikoschwangerschaft. (Martius and Novotny, 2006)

Die Eklampsie ist eine der schwersten Formen der Spätgestose. Sie wird durch tonisch-klonische Krämpfe in Verbindung mit Läsionen hervorgerufen und ist durch Aspiration während des Anfalls gekennzeichnet, was zum Ersticken führen kann. Während der Eklampsie kann es zu Nierenversagen und einem Hirnödem kommen. (Martius and Novotny, 2006)

Das HELLP-Syndrom (H = Hemolysis, E = Elevated, L = Liver enzymes, L = low und P = Platelets) ist ebenfalls eine besonders schwere Form der Spätgestose. Es ist bestimmbar durch Hämolyse, Leberschädigung und niedrige Thrombozyten, sowie daraus resultierender Koagulopathie. Diese Erkrankung ist auch heute noch mit einer erhöhten Mortalität verbunden. (Martius and Novotny, 2006)

Eine graviditätsinduzierte Hypertonie ist mit dem Risiko einer Plazentainsuffizienz verbunden. Dies führt zu intrauteriner Unterversorgung und Sauerstoffmangel, was sich bei der Geburt als Untergewicht und manchmal auch als geistige Behinderung äußern kann. (Martius and Novotny, 2006)

Das Vena-Cava-Kompressionssyndrom ist eine Form der Hypotonie während der Schwangerschaft. In Rückenlage wird die Vena cava inferior durch den Uterus komprimiert. Dies führt zu einer venösen Abflussstörung in Richtung Herz. (Martius and Novotny, 2006)

2.6.6 Fehlgeburt (Abort)

Ein Abort ist der vorzeitige Abgang des Fötus mit einem Gewicht von weniger als 500 g und ohne Lebenszeichen. Ein Schwangerschaftsabbruch wird bis zur 23. Woche als Abort bezeichnet. Als mütterliche Ursachen werden Uterusdoppelbildungen, Myome, endokrine Störungen, Traumata, urogenitale Infektionen, Diabetes mellitus und Hyperthyreose genannt. Zu den kindlichen Ursachen gehören Infektionen in der Frühschwangerschaft wie Röteln, Störungen der Trophoblastenbildung in der Plazenta, Implantationsstörungen und -anomalien wie Plazenta praevia und Chromosomenanomalien wie Trisomien. (Martius and Novotny, 2006)

Fehlgeburten sind klinisch sehr variabel.

Bei einer drohenden Fehlgeburt (Abortus imminens) kommt es zu Blutungen bei geschlossenem Gebärmutterhalskanal. Die Schwangerschaft kann erhalten werden. (Martius and Novotny, 2006)

Die beginnende Fehlgeburt (Abortus incipiens) ist durch eine stärkere Blutung und einen durch die Uteruskontraktion geöffneten Muttermund gekennzeichnet. Die Schwangerschaft kann nicht aufrechterhalten werden. (Martius and Novotny, 2006)

Bei einem unvollständigen Abort (Abortus incompletus) ist zwar ein Teil des Schwangerschaftsmaterials ausgestoßen, aber die Gebärmutter ist nicht vollständig entleert worden. (Martius and Novotny, 2006)

Ein vollständiger Abort (Abortus completus) besteht, wenn alle Bestandteile der Schwangerschaft ausgestoßen wurden. Die Gebärmutter ist leer und die Blutung ist schwach. (Martius and Novotny, 2006)

Bei einer unbemerkten Fehlgeburt (missed abortion) ist der Fötus bereits abgestorben, befindet sich aber noch in der Gebärmutter. Manchmal wird der Fötus nach dem Absterben durch das Fruchtwasser (Amnionflüssigkeit) resorbiert. (Martius and Novotny, 2006)

Ein fieberhafter Abort (Abortus febrilis) wird durch eine aufsteigende Infektion der Gebärmutter mit Leukozytose, Fieber und Schmerzen hervorgerufen und kann in einer Sepsis enden. (Martius and Novotny, 2006)

Mit habituellen Fehlgeburten werden wiederholte Fehlgeburten bei mehr als 2 aufeinander folgenden Fehlgeburten bezeichnet. (Martius and Novotny, 2006)

Blutungen, vorzeitige Wehen und Blasensprung können die Symptome einer Fehlgeburt sein. Die Behandlung richtet sich nach den oben genannten Unterteilungen der Fehlgeburt. Wenn die Schwangerschaft erhalten bleiben soll, können eine Hormontherapie, Bettruhe und Medikamente, die die Wehen hemmen, verwendet werden. Bei starken Blutungen kommt eine operative Abrasio zum Einsatz, bei bedrohlichen Infektionen eine Antibiotikatherapie. (Martius and Novotny, 2006)

2.6.7 Frühgeburt

Die Frühgeburt wird als Graviditätsbeendigung zwischen der 24. und 36. Schwangerschaftswoche bezeichnet und hat eine Häufigkeit von 5-15%. Die Ursachen sind u.a. Zervixinsuffizienz, Polyhydramnion, Mehrlingsschwangerschaften und aufsteigende Infektionen des Urogenitaltraktes. Je nach Schwangerschaftsalter ist das Risiko für Mutter und Kind unterschiedlich hoch. Für das Kind ist die Unreife, insbesondere der Lunge sowie eine Sepsis und für die Mutter die Infektion eine Ursache für Morbidität. (Martius and Novotny, 2006)

Die Behandlung, bei der v.a. eine Frühgeburt besteht, erfolgt unter engmaschiger Überwachung durch stationäre Bettruhe, wehenhemmende Medikamente wie β -Sympathikomimetika, Stressvermeidung und bei drohender, nicht vermeidbarer Frühgeburt durch Gabe von Glukokortikoiden in den mütterlichen Organismus, um ein Atemnotsyndrom des Kindes zu verhindern und eine vorzeitige intrauterine Lungenreifeung zu erreichen. Bei Geburt eines unreifen Kindes kann eine Sectio durchgeführt werden, um Geburtsstress für das Kind zu vermeiden. (Martius and Novotny, 2006)

2.6.8 Übertragung

Eine Übertragung ist eine Überschreitung des Geburtstermins um etwa zwei Wochen, was mit einer Gefährdung des Kindes durch eine mögliche Plazentainsuffizienz verbunden ist. Eine engmaschige Überwachung alle zwei Tage ist unerlässlich. Beim ersten Anzeichen einer

Gefährdung wird die Geburt eingeleitet. Fehlende Käseschmiere, trockene Haut an Füßen und Händen und grünliche Färbung des Fruchtwassers kennzeichnen das Clifford-Syndrom (Überreife). (Martius and Novotny, 2006)

2.7 Geburt

Bei 80 % der Geburten, die zwischen der 38. und der 42. Schwangerschaftswoche stattfinden, handelt es sich um spontane Geburten. Der Geburtsvorgang wird durch rhythmische Kontraktionen der Gebärmuttermuskulatur ausgelöst. Der Gebärmutterhals öffnet sich allmählich, das Kind passiert den Gebärmutterhals, die Plazenta wird ausgestoßen und nach der Geburt kommt es zur Blutstillung. (Martius and Novotny, 2006)

Die Wehen durchlaufen während der Schwangerschaft und bis zur Geburt verschiedene Stadien. Die Wehen während der Schwangerschaft sind physiologisch und führen zur vorzeitigen Öffnung des Zervixkanals; in den letzten 4 Schwangerschaftswochen haben sie die Funktion von Senk- und Vorwehen. Die Eröffnungswehen leiten die Geburt ein und führen zu rhythmischen Kontraktionen des Myometriums 5-20 pro Stunde. Dadurch steigt der Druck in der Gebärmutterhöhle auf bis zu 60 mmHg. Der Muttermund weitet sich weiter. Wenn der Zervixkanal vollständig geöffnet ist, kommt es zu einer Erhöhung der Wehenfrequenz und gleichzeitig zu einem Druckanstieg in der Fruchthöhle, es setzen Presswehen ein und das Kind passiert den Zervixkanal. Danach setzen die Nachgeburtswehen ein, durch die Oberflächenverschiebung zwischen Uterus und Plazenta löst sich die Plazenta vom Uterus. Durch die noch blutenden Gefäße kommt es zu einer Ablösung und Vorwölbung der Plazenta von der Wand des Uterus, was als retroplazentäres Hämatom bezeichnet wird. Wird die Plazenta mit allen Häuten abgelöst, führt dies idealerweise direkt im Anschluss zur Kontraktion des Uterus und damit zur Blutstillung auch an der Verwachsungsstelle der Plazenta. Eine fehlende oder nicht ausreichende Uteruskontraktion wird als Atonie bezeichnet und kann innerhalb weniger Minuten zu einem lebensbedrohlichen Blutverlust führen, der eine notfallmäßige medizinische Intervention erfordert. (Martius and Novotny, 2006)

95% aller Geburten erfolgen in Schädellage. Die klinische Geburt gliedert sich in Eröffnungsperiode, Austreibungsperiode und Nachgeburtsperiode. Die Geburtsdauer beträgt bei Erstgebärenden oft 8 - 12 Stunden, bei Mehrgebärenden meist 4 - 6 Stunden. (Martius and Novotny, 2006)

2.7.1 Mehrlingsschwangerschaften und Mehrlingsgeburten

Eine Sonderform sind Mehrlingsschwangerschaften und Mehrlingsgeburten. Sie stellen für die Gebärende eine biologische und körperliche Belastung dar. Dies äußert sich in vermehrter Atemnot, Herzbeschwerden, Ödembildung und Krampfadern. In der Reproduktionsmedizin und bei der Behandlung von Unfruchtbarkeit ist die Anzahl von Mehrlingsschwangerschaften höher als die von physiologischen Schwangerschaften. Ein Drittel aller Mehrlingsschwangerschaften endet vor der 37. Schwangerschaftswoche, daher ist es wichtig, die Diagnose rechtzeitig zu stellen und unter ärztlicher Aufsicht intensive Kontrollen durchzuführen, um eine Frühgeburt möglichst zu vermeiden oder hinauszuzögern. (Martius and Novotny, 2006, vgl. Diedrich et al., 2008)

2.7.2 Kaiserschnitt

Der Kaiserschnitt (Sectio) ist eine abdominale Operation, die durch einen suprasymphysären Schnitt durchgeführt wird. Sie ist indiziert, wenn eine Beendigung der Schwangerschaft und der Geburt erforderlich ist. Die Gebärmutter und die Bauchdecke werden Schicht für Schicht verschlossen, nachdem das Kind und die Plazenta geholt wurden. Die Periduralanästhesie

oder Spinalanästhesie ist in der heutigen Zeit gegenüber der Narkose von Vorteil. Komplikationen eines Kaiserschnittes sind wie bei jedem chirurgischen Eingriff eine Thrombenbildung und sehr selten Organverletzungen, Blutungen, oder eine Fruchtwasserembolie, die jedoch sehr selten ist. Bei Folgegeburten besteht die Gefahr der Placenta praevia durch Narbenbildung. (Martius and Novotny, 2006)

2.8 Sterilität und Infertilität

Unter Sterilität versteht man die Unfähigkeit, schwanger zu werden, unter Infertilität die Unfähigkeit, ein lebendes Kind zu zeugen, diese Begriffe beziehen sich auf die Frau, den Mann oder die Paarbeziehung. (Ludwig et al., 2020)

Eindeutige Gründe für die Sterilität eines Paares sind bei beiden Partnern zu sehen. Sehr selten sind eindeutige Ursachen bei der Frau oder beim Mann allein zu finden. (Ludwig et al., 2020)

2.8.1 Diagnostik und mögliche Ursachen der Sterilität

Man unterscheidet zwischen extragenitalen und genitalen Ursachen der Sterilität. Das Alter des Paares spielt bei der Sterilität eine große Rolle und mit zunehmendem Alter nimmt die Fruchtbarkeit vor allem bei der Frau ab. Unter- oder Übergewicht, Stress, körperliche und psychische Belastungen und Rauchen gehören zu den extragenitalen Ursachen der Sterilität. (Hörandl and Imthurn, 2009)

Die Abklärung der Sterilität bei ungewollt kinderlosen Paaren ist entscheidend, und in einigen Fällen fehlt trotz Abklärung ein wegweisender pathologischer Befund, was als ungeklärte Sterilität bezeichnet wird. Die transvaginale Sonographie ermöglicht eine Beurteilung des Uterus und der Ovarien auch während der Zyklusphasen der Frau, z.B. kann der Follikeldurchmesser, insbesondere zwischen dem 12. und 14. Zyklustag, oder die Dicke des Endometriums gemessen werden. Die transvaginale Sonographie könnte Anomalien, Polypen oder Zysten in den Eierstöcken oder in der Gebärmutter ausschließen oder feststellen. Bei männlicher Infertilität ist die diagnostische Abklärung wichtig, in der Basisdiagnostik wird ein Spermogramm nach WHO-Kriterien erstellt, bei pathologischen Veränderungen in dem Befund wird das Spermogramm wiederholt, um die Diagnose pathologisches Spermogramm oder auffälliges Spermogramm zu stellen. Anschließend erfolgten die erweiterte andrologische und urologische Diagnostik und ggf. Therapieempfehlung. (Hörandl and Imthurn, 2009)

Endokrine Ursachen, die als genitale Sterilitätsursachen bezeichnet werden können, können zu einer Störung der Eizellreifung führen. Bei der Hormonanalyse im Labor kann bei regelmäßigem Zyklus das FSH zwischen dem 1. und 5. Zyklustag als prognostischer Wert eine Aussage über die reifungsfähigen Eizellen machen. Die Bestimmung des TSH kann eine unerkannte Schilddrüsenunterfunktion der Frau aufdecken. Der Progesteronwert um den 21. Zyklustag erlaubt eine Aussage über Ovulation und Lutealphase. (Hörandl and Imthurn, 2009)

Mechanische Faktoren, wie die Veränderung der anatomischen Struktur im Bereich der Eileiter, der Gebärmutterhöhle und des Gebärmutterhalses, können eine wichtige Ursache für Sterilität sein, insbesondere wenn die Spermien die Oozyte nicht erreichen können. Diese Veränderungen können mit verschiedenen diagnostischen Methoden wie Chromolaparoskopie, Hysteroskopie, Hysterosalpingographie (HSG), Hysterohydrosonographie und Hysterosalpingokontrastsonographie (HyCosy) festgestellt werden. (Hörandl and Imthurn, 2009)

Immunologische Sterilitätsfaktoren spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Infertilität eines Paares. Spermienantikörper im Samenplasma und im Zervixschleim erhöhen die

Wahrscheinlichkeit der Infertilität eines Paares. Ein positiver MAR-Test (mixed antiglobulin reaction, Anti-Spermien- Antikörper) (Pschyrembel Online, 2024), oder eine Agglutination der Spermien im Spermogramm können auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen die Spermien hinweisen. Ein pathologischer postkoitaler Test (PCT) bei der Frau kann bei unauffälligem Spermogramm des Partners auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen die Spermien im Zervixschleim der Frau hinweisen. (Hörandl and Imthurn, 2009)

Zervikale Sterilitätsfaktoren, insbesondere der Zervixschleim, begünstigen oder behindern das Aufsteigen der Spermien. Der Zervixschleim ist für die Spermien nicht immer gut durchlässig, aber während des Eisprungs ist die Penetration gut. Der Gebärmutterhals ist offen, es ist genügend Schleim vorhanden und die Konsistenz ist spinnwebartig, was das Aufsteigen der Spermien erleichtert. Dieser zervikale Faktor kann durch den Zervixindex (CI) bestimmt werden. (Hörandl and Imthurn, 2009)

Infektionen können auch als Sterilitätsfaktoren genannt werden. Die Fertilität des Paares und die Entwicklung des Kindes können durch Infektionen negativ beeinflusst werden. Daher ist es sehr wichtig, bei ungewollter Kinderlosigkeit eines Paares ein serologisches Screening auf HIV, Hepatitis B und C, sowie Varizellen durchzuführen. Ebenso sollten Abstriche auf Chlamydien und Gonokokken entnommen und zur weiteren mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt werden, da diese Infektionen zu einer Hydrosalpinx und einem Tubenverschluss führen können. (Hörandl and Imthurn, 2009)

Auch psychogene Faktoren können zur Verstärkung der Sterilität des Paares führen, insbesondere wenn sie sekundär während einer langen Phase ungewollter Kinderlosigkeit auftreten. (Hörandl and Imthurn, 2009)

2.8.2 Häufige Diagnosen mit möglicher Sterilität und Infertilität der Patientinnen

Tubenpathologie

Die Tube ist der physiologische Ort der Befruchtung. Aber nicht jede Tubenpathologie ist eine eindeutige Indikation für eine IVF. Wie bereits erwähnt, hängt die Indikation für eine Behandlung von der individuellen Situation des Paares ab. Bei Verwachsungen im kleinen Becken, Eileiterverschluss, Hydrosalpinx, Zustand nach Tubenchirurgie wie Rekonstruktion und bei Zustand nach Eileitersterilisation kann eine IVF durchgeführt werden. (Amrani et al., 2023)

Polyzystisches Ovarialsyndrom

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCO) ist eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen bei Frauen im gebärfähigen Alter. Das Krankheitsbild ist sehr heterogen, die Patientinnen leiden oft an verschiedenen Stoffwechselstörungen wie Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes, laborchemisch findet sich eine Hyperandrogenämie. Äußere Merkmale sind Hirsutismus, Virilisierung, Akne vulgaris und androgenetische Alopezie. PCO beeinträchtigt den natürlichen Zyklus und die Fertilität. Die Patientinnen leiden oft unter Amenorrhoe und Anovulation. Angesichts der Heterogenität der Erkrankung ist es sehr wichtig, vor einer Infertilitätstherapie andere Differentialdiagnosen wie das Cushing-Syndrom, Hyperprolaktinämie, androgenproduzierende Ovarialtumore und die Einnahme von Anabolika abzuklären. Ursachen können eine Insulinresistenz sein, die zu einer erhöhten Freisetzung von Insulin führt, was im Ovar eine Aktivierung der Thekazellen bewirkt, was wiederum zu einer erhöhten Androgensekretion und einer Veränderung der Androgenrezeptoren führt (s. Kap. 2.3.3). (Seufert, 2023)

In der vorliegenden Arbeit hatten 10 Patienten in der homologen Gruppe und 28 Patienten in der heterologen Gruppe eine Insulinresistenz (s. Abb. 13 und 14 in Kap. 4.5.2).

Zentral führt eine Veränderung der Pulsatilität des GnRH in der Hypophyse zu einer erhöhten LH-Sekretion und einer verminderten FSH-Sekretion, was wiederum zu einer Stimulation der Thekazellen im Ovar und zu einer erhöhten Androgenproduktion führt. PCO kann genetisch bedingt sein und bei Polymorphismus reagieren Patientinnen mit PCO im Vergleich zu gesunden Patientinnen überempfindlich auf eine FSH-Stimulation. Daher muss bei PCO-Patientinnen die FSH-Dosis angepasst werden, um ein Hyperstimulationssyndrom zu vermeiden. Die Therapie kann eine Lebensstiländerung, die Gabe von Metformin, bei gewollter Kinderlosigkeit die Behandlung mit hormonellen Ovulationshemmern und bei unerfülltem Kinderwunsch und Anovulation die Induktion einer Ovulation durch Aromatasehemmer und selektive Estrogenrezeptormodulatoren sein. Bei frustraner Ovulation kann eine reproduktionsmedizinische Behandlung mittels IVF indiziert sein. (Seufert, 2023)

In der vorliegenden Arbeit lag bei 149 Patientinnen in der homologen Gruppe und 49 Patientinnen in der heterologen Gruppe ein Polyzystisches Ovarialsyndroms oder eine Hyperandrogenämie vor (s. Abb. 11 und 12 in Kap. 4.5.1 und Abb. 17 und 18 in Kap. 4.5.4).

Myome

Myome sind gutartige Tumore des kleinen weiblichen Beckens mit hoher Prävalenz. Östrogen und Progesteron begünstigen das Wachstum von Myomen. Die Ursachen sind nicht vollständig geklärt. Myome können genetisch oder endokrinologisch durch die Anzahl der vorangegangenen Schwangerschaften und Geburten bedingt sein. Die Prävalenz kann je nach ethnischer Zugehörigkeit variieren. Myome können asymptomatisch sein und submuköse Myome können zu Blutungsstörungen und Menstruationsbeschwerden führen. Intramurale oder intrakavitäre Myome und Myome, die größer als 4 cm sind, können die Ursache für eine ungewollte Kinderlosigkeit sein. Bei symptomatischen Myomen ist eine Therapie indiziert, ansonsten kann bei asymptomatischen Myomen eine regelmäßige Kontrolle erfolgen. Bei Kinderwunsch kann eine Myomenukleation unter Berücksichtigung der Komplikationen bei der nächsten Schwangerschaft durchgeführt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden auch Frauen mit Zustand nach Myomenukleation in das Kollektiv aufgenommen (s. Abb. 15+16 in Kap. 4.5.3). Als alternative Therapie kann unter Berücksichtigung der Strahlenbelastung eine Uterusarterienembolisation durchgeführt werden. (Skala, 2023)

Endometriose

In der vorliegenden Arbeit gab es 189 Patientinnen in der homologen Gruppe und 115 Patientinnen in der heterologen Gruppe mit Endometriose (s. Abb. 11+12 in Kap. 4.5.1). Endometriose ist eine chronische östrogenabhängige Erkrankung bei Frauen im gebärfähigen Alter. Die Erkrankung äußert sich durch sexuelle Missempfindungen und Störungen der Sexualfunktion, durch Menstruationsbeschwerden und durch eine verminderte Fruchtbarkeit. Die Diagnose kann nur durch eine Laparoskopie bestätigt werden. Ein individuelles Therapiekonzept ist bei rezidivierenden Fällen nicht so einfach zu erstellen und hängt von der Tiefe und Ausdehnung der Zellverbände im kleinen Becken ab. Die Therapie kann medikamentös oder operativ erfolgen. Bei unerfülltem Kinderwunsch kann eine IVF/ICSI durchgeführt werden, wenn eine ausgeprägte Endometriose oder Adenomyosis uteri vorliegt (Hamdan et al., 2015). (Anic and Skala, 2023)

Im folgenden Kapitel werden die reproduktionsmedizinischen Behandlungen zusammengefasst, da sie den Gegenstand der Arbeit bilden.

2.9 Reproduktionsmedizinische Behandlungen

2.9.1 Intrauterine Insemination (IUI)

Bei der intrauterinen Insemination werden aufbereitete, gut bewegliche Samenzellen zum optimalen Zeitpunkt in die Gebärmutter übertragen. Dies geschieht unter Zyklusbeobachtung und mit Hilfe von Hormonpräparaten, z.B. HCG-Präparaten, um einen genaueren Eisprungzeitpunkt zu erreichen (s. Kapitel 2.2). (Dorn, 2020)

2.9.1.1 Indikationen

2.9.1.1.1 Zervikale Indikation

Die zervikale Indikation wird in eine immunologische und eine mechanische Indikation unterteilt.

Der immunologische Faktor wird in der Literatur wie folgt beschrieben: Anlagerung von Antikörpern an die Spermatozoen, wodurch die Beweglichkeit der Spermien beeinträchtigt wird. Antikörper können im Ejakulat, im Zervixschleim und im Serum des Paares nachgewiesen werden. Zu den zervikalen mechanischen Faktoren gehört auch die zervikale Stenose bei Zustand nach Operationen, die zu einer mechanischen Behinderung der Spermienmotilität führen kann (s. Kapitel 2.8.1). (Hörndl and Imthurn, 2009, Dorn, 2020)

2.9.1.1.2 Männliche und andrologische Indikationen

Verschiedene Erkrankungen, androgener Hormonmangel, äußere Einflüsse und anatomische Veränderungen können zu einem eingeschränkten Spermatogramm führen. Bei eingeschränktem Spermiogramm kann eine intrauterine Insemination durchgeführt werden, es gibt keine Mindestkriterien für das Spermiogramm, um eine Insemination durchführen zu können, hier spielt jedoch die Anzahl der gut beweglichen Spermien nach der Aufbereitung eine Rolle. In einem Review wurde ein Wert von > 5 Mio. motiler Spermien nach der Aufbereitung als Cut off-Wert zur Erhöhung der Fertilitätschance nach Insemination ermittelt. (Dorn, 2020, Merviel et al., 2010)

2.9.1.1.3 Endometriose

Endometriose ist eine endokrine und hormonelle immunologische Erkrankung, die als Wucherung der Gebärmutterschleimhaut bezeichnet wird. Bei unerfülltem Kinderwunsch liegt der Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter mit Endometriose bei 25-50%. Intrauterine Insemination mit ovarieller Stimulation erhöht die Fruchtbarkeitschancen einer Frau mit einer milden Endometriose (s. Kap.2.8.2). (Küpker and Agic, 2020, Dorn, 2020, Greb, 2004)

2.9.1.1.4 Vaginismus und erektile Dysfunktion

Bei Patientinnen mit Vaginismus sowie bei Impotentia coeundi ist eine intrauterine Insemination indiziert (Dorn, 2020).

2.9.1.1.5 Infektionsstatus

Ist der Partner HIV-positiv und die Partnerin HIV-negativ, kann die intrauterine Insemination nach Aufbereitung und mehrmaligem Waschen der homologen Spermien in einem aufwendigen Verfahren mit Polymerase-Kettenreaktion (PCR) Testung erfolgen. (Dorn, 2020)

2.9.1.1.6 Idiopathische Indikation

Eine IUI-Behandlung mit ovarieller Stimulation führt bei Paaren mit ungeklärter Infertilität zu einer besseren Lebendgeburtenrate im Vergleich zum Abwarten ohne hormonelle Stimulation bei Paaren mit unregelmäßigem Zyklus. Ebenso führt eine IUI bei einem natürlichen Zyklus zu einer besseren Lebendgeburtenrate im Vergleich zu Paaren mit hormoneller Stimulation und Geschlechtsverkehr nach Zeitmanagement. Auch eine IUI mit hormoneller Stimulation führt zu

einer besseren Lebendgeburtenrate im Vergleich zu einer IUI bei einem natürlichen Zyklus. (Ayeleke et al., 2020)

2.9.1.1.7 Donogene (heterologe) Insemination

Die Zahl der heterologen Inseminationen ist aufgrund der ICSI-Verfahren zurückgegangen. Dennoch gibt es zahlreiche Indikationen für die heterologe Insemination. (Katzorke, 2007, Dorn, 2020):

- Zustand nach Chemo- oder Strahlentherapie bei onkologischen Erkrankungen ohne vorherige Konservierung der Spermien des Partners,
- bei lesbischen Paaren mit Kinderwunsch (Thorn, 2010),
- Azoospermie, vollständiges Fehlen von Spermien im Ejakulat des Mannes,
- Ablehnung von ICSI-Behandlungen oder frustrane Versuche von ICSI-Behandlungen,
- Kosten, ethische und persönliche Gründe und
- Veranlagung im Erbgut des Mannes wie bei Klinefelter-Syndrom (Schuppe and Köhn, 2023). (Dorn, 2020)

2.9.2 In-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Die Fertilisation außerhalb des Körpers der Frau kann bei unerfülltem Kinderwunsch durchgeführt werden, wenn eine entsprechende Indikation vorliegt. Dies kann z.B. bei einem Eileiterverschluss der Fall sein. Dazu werden die Eizelle und die Spermien (Gameten) benötigt. Bei der Frau wird eine hormonelle Stimulationsbehandlung durchgeführt. Durch wiederholte Injektionen von FSH wird das Follikelwachstum angeregt. Um einen Anstieg der LH-Freisetzung und damit eine vorzeitige Ovulation zu verhindern, werden GnRH-Agonisten oder Antagonisten verabreicht (s. Kap. 2.3.3). Wenn der Follikel einen Durchmesser von etwa 17- 18 mm erreicht hat, wird der Eisprung durch die Verabreichung von HCG oder LH indiziert. Die Follikel werden unter Ultraschall gesteuert punktiert. (Rieger et al., 2018a)

Vor einer IVF- oder ICSI-Behandlung wird eine Follikelpunktion und Eizellentnahme unter vaginaler Ultraschallkontrolle durchgeführt. Bis zur Punktion erhält jede Patientin ein individuelles Stimulationsschema zur Ovulationsinduktion. Um die Fertilitätschancen zu erhöhen, muss ein genauer Zeitplan für die Behandlungen eingehalten werden. (Ebner and Diedrich, 2020)

Die Qualität der Samenprobe vor der Behandlung wird analysiert, ein Spermogramm wird erstellt und die Anzahl der Spermien, die Morphologie und die Motilität der Spermien ermöglichen eine Entscheidung über die Wahl der Behandlung. Bei Azoospermie (s. Tab. 1 in Kap. 2.4.1) besteht die Möglichkeit, Spermien durch die MESA Methode (*Microsurgical epididymal sperm aspiration* MESA) aus dem Nebenhoden zu gewinnen (Diemer et al., 2011). Es besteht auch die Möglichkeit der testikulären Spermienextraktion (*Testicular Sperm extraction* TESE) (Diemer et al., 2011), mit anschließender Aufbereitung im Labor. (Ebner and Diedrich, 2020)

Bei der In-vitro-Fertilisation werden die entnommenen Eizellen mit den Spermien befruchtet und es wird auf die Befruchtung der Eizellen gewartet. Nach 2-3 Tagen werden die mehrzelligen Zygoten mit Hilfe eines Schlauchs (Sonde) in den Uterus übertragen. In Deutschland werden maximal 3 Embryonen übertragen. Meist werden nach 5 Tagen 1-2 Embryonen im Blastozystenstadium in die Gebärmutter übertragen. (Rieger et al., 2018a)

Bei der ICSI werden weitere Schritte unternommen, um die Fruchtbarkeit des Mannes zu erhöhen (van Rumste et al., 2000). Die Eizelle wird von der sie umgebenden Corona radiata

befreit und der Kopf des Spermiums mit Hilfe eines Mikromanipulators in die Eizelle injiziert. (Rieger et al., 2018a)

Denudation der Oozyten

Vor der Befruchtung der Eizelle mittels ICSI wird die Eizelle durch enzymatische Reaktionen mit z.B. Hyaluronidase und durch mechanische Manipulation von den sie umgebenden somatischen Zellen befreit. Dies ermöglicht durch die Beurteilung der Oozytenreife, eine bessere Handhabung mit der Haltepipette und verringert das Risiko, dass bei der Injektion der Spermien Fremd-DNA in die Eizelle gelangt. (Stanger et al., 2001, Ebner and Diedrich, 2020)

Aufbereitung der Spermien

Für eine erfolgreiche ICSI-Behandlung ist die Auswahl der Spermien und ihre Entnahme von großer Bedeutung. Wissenschaftler haben ICSI-Schalen entwickelt, die mit Hyaluronsäure beschichtet sind, so dass die reifen Spermien mit Hyaluronrezeptoren auf dem Kopf gefangen werden. (Huszar et al., 2007, Ebner and Diedrich, 2020) Die Zona pellucida wurde auch als physiologische Anziehung für bewegliche Spermien verwendet. Es werden auch spezielle Kammern für vorwärtsbewegliche Spermien (mit intakter DNA und ohne Strangbrüche) verwendet, so dass langsame Spermien nicht selektiert werden. (Ebner and Diedrich, 2020)

Nach der Aufbereitung des Ejakulats verbleiben einige wenige gute bewegliche Spermien. Um diese einzufangen, wird eine hochviskose Substanz verwendet, die die Beweglichkeit der Spermien einschränkt, um die Präzision der Spermieninjektion mit der Pipette zu verbessern. Die Technik des Spermienfangs und der Injektion ist sehr wichtig, z.B. wurde bei einer modifizierten Injektionstechnik die Erfolgsrate der ICSI-Behandlungen erhöht, wie eine klinische Studie aus dem Jahr 2004 zeigt (Ebner et al., 2004). (Ebner and Diedrich, 2020)

2.9.2.1 Cumulus-Oozyten-Komplex

Nach der Beurteilung des Cumulus-Oozyten-Komplexes (COC, Äußere Cumuluszellschicht und Corona radiata) und der Aufbereitung der Samenprobe wird die aufbereitete Eizelle mit einer bestimmten Anzahl von Spermien in eine Kulturschale gegeben. Die Anzahl der Spermatozoen wird so weit wie möglich an die Anzahl der inseminierten COC pro Kulturschale angepasst (Gianaroli et al., 1996). Die Befruchtung erfolgt ca. 2-3 Stunden nach der Punktion der gewonnenen Eizellen, da die Spermien die Basalmembran, die Zona pellucida und den Cumulus-Eizelle-Komplex durchdringen. Am nächsten Tag werden die COCs auf Vorkerne oder auf beide Polkörper untersucht (s. Kap. 2.5.2 und 2.5.3). (Ebner and Diedrich, 2020)

Nach IVF wird in der Literatur eine Misserfolgsrate von 5-10% angegeben. Zahlreiche genetische, immunologische und andrologische Ursachen begünstigen das Scheitern der Behandlung. Aus diesem Grund wird geraten, im Zweifel wenigstens die Hälfte der gewonnenen Eizellen noch während des Zyklus mittels ICSI zu befruchten. (Ebner and Diedrich, 2020)

2.9.2.2 ICSI-Technik

- Die Eizelle wird etwa in 9-Uhr-Position fixiert. Der Polkörper befinden sich dann entsprechend in 6-Uhr- oder 12-Uhr-Position. (Ebner and Diedrich, 2020)
- Die Injektionspipette wird in die 03-Uhr-Position gebracht und gegen die Zellmembran der Eizelle gedrückt, wodurch sich ein sogenannter Einstichtrichter bildet. (Ebner and Diedrich, 2020)

- Nach dem Eindringen in die oben genannte Stelle wird das Zytoplasma abgesaugt, um sicherzustellen, dass das Spermium in die Eizelle und nicht in den perivitellinen Raum gelangt (Ebner and Diedrich, 2020, Vanderzwalmen et al., 1996).
- Es wird darauf geachtet, wo das Spermium in die Eizelle eingebracht wird, so dass die Injektionsstelle etwas entfernt von dem Polkörper liegt, um den Mikrotubulinapparat vor mechanischer Manipulation zu schützen (Ebner and Diedrich, 2020, Nagy et al., 1995).

Um die Befruchtungsrate der ICSI zu erhöhen und die Degenerationsrate der Eizellen zu verringern, wurden die Techniken im Laufe der Jahre weiterentwickelt, so dass bei den sogenannten modifizierten ICSI-Techniken z.B. Mitochondrien aus der Peripherie in das Zentrum der Eizelle mobilisiert werden, um den Kalziumspeicher zu füllen, oder Substanzen in die Eizelle appliziert werden, um die Eizelle zu aktivieren. (Ebner and Diedrich, 2020, Ebner et al., 2004, Rybouchkin et al., 1997)

Um die Einnistungsrate der Blastozysten zu erhöhen, wird eine Stelle in der Zona Pellucida mit einem Laser geöffnet, um die Einnistung der Eizelle zu erleichtern (*Assisted Hatching*) (Ebner and Diedrich, 2020, Primi et al., 2004).

Viele vitale Blastozysten oder Embryonen werden für spätere Behandlungen kryokonserviert (Ebner and Diedrich, 2020).

2.9.3 Embryotransfer

Weltweit hat sich in der Reproduktionsmedizin eine unterschiedliche zeitliche Abfolge von Embryotransfer und Kultivierung durchgesetzt. Der Embryotransfer erfolgt entweder nach 48 h, 72 h, 96 h oder nach 120 h Kultivierung. Der Embryo befindet sich im 4-Zell-, 8-Zell-, Morula- oder Blastozystenstadium. Nach deutschem Recht dürfen nur bis zu 3 Embryonen transferiert werden. (Al-Hasani and Diedrich, 2020)

Die Bundesärztekammer empfiehlt bei Frauen unter 38 Jahren den Transfer von 1-2 Embryonen bei den ersten Behandlungen, um die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften möglichst gering zu halten. Aus dem Jahresbericht 2015 des deutschen IVF-Registers geht hervor, dass die Mehrlings- und Drillingsschwangerschaften nach 2 Embryotransfers geringer sind als nach 3 Embryotransfers. (Wagenitz, 2006, Deutsches IVF-Register, 2016, Al-Hasani and Diedrich, 2020)

Vor jedem Embryotransfer muss die Gebärmutter untersucht werden. Der Embryotransfer erfolgt unter Ultraschallkontrolle. Es gibt verschiedene Faktoren, die den Embryotransfer oder die Implantationsrate nach dem Transfer erschweren, z.B. Zervixstenose, Ashermann-Syndrom (Synechien) oder Endometriose. Daher ist in vielen Fällen, in denen die Anamnese wiederholte Aborte oder ein wiederholtes Versagen früherer assistierter Behandlungen aufweist, eine vorherige Diagnostik mittels Hysteroskopien, Laparoskopie der abdominalen Organe, Chromo-Laparoskopie und Salpingographie etc. erforderlich. (Al-Hasani and Diedrich, 2020)

2.9.4 Kryokonservierung

Die Aufbewahrung lebender menschlicher Zellen oder Gewebe in flüssigem Stickstoff wird als Kryokonservierung bezeichnet. In der Reproduktionsmedizin ist die Kryokonservierung von Embryonen oder Blastozysten wichtig, um die Schwangerschaftsrate zu erhöhen und das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften zu verringern, indem die Anzahl der transferierten Embryonen reduziert wird. Die Kryokonservierung kann einen Einfluss auf intrazelluläre und extrazelluläre Prozesse haben, z.B. kann es zu mitotischen Missteilungen, Spindelfehlbildungen und Transkriptionsfehlern kommen, was auch zu einer Verringerung der Fertilitätsrate führen kann. (Liebermann, 2020)

Slow Freezing: ist eine traditionelle Methode zur Kryokonservierung von vitalen Zellen, die durch niedrige Konzentrationen von Kryoprotektiva und gesteuertes Einfrieren erreicht wird. Slow Freezing dehydriert die Zellen und lässt die intrazelluläre Flüssigkeit aus den Zellen austreten, um die Eiskristallisation in den Zellen zu verhindern und somit Zellschäden vorzubeugen. (Liebermann, 2020)

Die Vitrifikation ist eine weitere effiziente Methode der Kryokonservierung, bei der eine Flüssigkeit durch schnelle Abkühlung und unter Verwendung von Kryokonservierungsmitteln in einen amorphen Zustand überführt wird, wobei die Viskosität zunimmt, ohne dass sich Eiskristalle bilden, die die Zelle durch chemische und physikalische Prozesse schädigen könnten. (Fahy et al., 1984, Liebermann, 2020)

In reproduktionsmedizinischen Laboratorien gibt es aufgrund unterschiedlicher Zelloberflächen und -volumina, unterschiedlicher Abkühl- und Erwärmungsraten sowie unterschiedlicher Empfindlichkeit der Zellen gegenüber dem Gesamtprozess, kein einheitliches Protokoll für die Vitrifikation von Eizellen, Zygoten, Teilungsstadien, Blastozysten und Embryonen. (Liebermann, 2020)

2.10 Samenbank

Eine Samenbank ist ein Ort, an dem menschlicher Samen eingefroren und bei niedriger Temperatur (-196 Grad Celsius) gelagert wird, um ihn später aufzutauen und für eine reproduktionsmedizinische Behandlung zu nutzen. In der Samenbank kann ein Spendersamen aufbereitet und für eine donogene (heterologe) Fertilitätsbehandlung verwendet werden, oder es können Samenzellen eines Paares für eine spätere homologe Fertilitätsbehandlung eingelagert werden. Es gibt verschiedene Gründe, Spermien zu konservieren: Wenn der Partner sich einer onkologischen Behandlung unterzieht, bei Krebserkrankungen, bei beruflicher Exposition, bei geplanter Sterilisation und bei eingeschränktem Spermogramm. Eingefrorene Samenspenden werden auch von alleinstehenden Frauen, homosexuellen Paaren und Paaren mit genetischen Erkrankungen oder nachgewiesenem Trägerstatus in Anspruch genommen. (Katzorke and Kolodziej, 2020a)

2.11 Rechtliche Situation in der Reproduktionsmedizin

Bei der ersten künstlichen Behandlung wurde die Rechtsordnung mit komplexen Themen konfrontiert, die teilweise bis heute nicht eindeutig gesetzlich geregelt sind. Die Themen im Zusammenhang mit der rechtlichen Situation in der Reproduktionsmedizin werden aus verschiedenen globalen Blickwinkeln betrachtet. (Möller and Makoski, 2020)

Das Grundgesetz (GG) enthält Grundrechte für die Reproduktionsmedizin. Das Recht der Eltern auf Fortpflanzung (aus Art.2 Abs.1 GG), die Gleichheit (Art.3 Abs.1+3 GG) und der Schutz von Ehe und Familie (Art.6 Abs.1 GG). Auch für die in diesem Bereich tätigen Ärzte gilt das Recht auf Forschung (Art.5 Abs.3 GG) und die Freiheit der Berufswahl (Art.12 Abs.1 GG). (Bundesamt für Justiz, 1949, Möller and Makoski, 2020)

In der Europäischen Menschenrechtskonvention (EMRK) sind das Recht auf Fortpflanzung einschließlich der künstlichen Befruchtung, das Recht auf Achtung des Privat- und Familienlebens (siehe Art. 8 Abs. 1 EMRK), das Recht auf Ehe und Familiengründung (siehe Art. 12 EMRK) sowie das Diskriminierungsverbot (siehe Art. 14 EMRK) verankert. Im Falle einer Rechtsverletzung, bei der der Staat keine Abhilfe schaffen kann, kann der Europäische Gerichtshof für Menschenrechte (EGMR) angerufen werden (siehe Art. 34 EMRK). Die deutschen Behörden sind an die Rechtsprechung des EGMR gebunden, die Urteile des EGMR stehen jedoch nicht über dem Grundgesetz. (Mitglieder des Europarats, 1950, siehe auch

Europäischer Gerichtshof für Menschenrechte, 2019, Wollenschläger, 2011, Möller and Makoski, 2020)

In Deutschland gibt es verschiedene Gesetze, die Einfluss auf die Anwendung reproduktionsmedizinischer Behandlungen haben. Diese sind: (Möller and Makoski, 2020)

- Embryonenschutzgesetz (ESchG),
- Präimplantationsdiagnostik-Verordnung (PIDV),
- Transplantationsgesetz (TPG),
- Stammzellgesetz,
- Arzneimittelgesetz (AMG), besonders Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV),
- Gendiagnostikgesetz (GenDG),
- Bürgerliches Gesetzbuch (BGB),
- Strafgesetzbuch und
- Das fünfte Buch des Sozialgesetzbuches. (Möller and Makoski, 2020)

Auf Landesebene sind die Ärztekammern mit ihrem autonomen Körperschaftsrecht und den von ihnen erlassenen Berufs- und Weiterbildungsordnungen für die Reproduktionsmedizin zuständig (Möller and Makoski, 2020).

Der Vorstand der Bundesärztekammer (BÄK) hat die Richtlinien aus dem Jahr 2006 „Richtlinien zur Entnahme und Übertragung menschlicher Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ (Montgomery et al., 2018) überarbeitet. Sie basieren auf dem Transplantationsgesetz (TPG), erfassen aber nicht die bis dato verbotene Eizellspende und nicht die Übertragung der Embryonenspende, da es sich hierbei nicht um Gewebe im Sinne des TPG handelt (s. Bundesministerium der Justiz, 1997). Es ist daher im Einzelfall in der zuständigen Kammer des Landes zu prüfen, welche Bestimmungen gelten. (Möller and Makoski, 2020, Montgomery et al., 2018)

Einige Themen sind besonders komplex und für die Arbeit von besonderer Bedeutung. Sie werden ausführlicher dargestellt.

2.11.1 Gesetzliche Vorgaben über die Anzahl der zu befruchtenden Eizellen

Innerhalb eines Zyklus dürfen nicht mehr als 3 Embryonen übertragen werden (s. §1 Abs.1 Nr. 3 im Embryonenschutzgesetz). Das Gesetz schützt Mutter und Kind und begrenzt damit Mehrlingsschwangerschaften. (Möller and Makoski, 2020)

In § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG wird unter Androhung von Freiheitsstrafe oder Geldbuße verboten, „mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen“ (Bundesministerium der Justiz, 1990), um zu vermeiden, dass im Falle eines Fehlers zu viele Embryonen erzeugt werden und um die Zahl der Embryonen, die zu einer gespaltenen Mutterschaft führen können, gering zu halten. (Möller and Makoski, 2020, s. auch Deutscher Bundestag. Wissenschaftliche Dienste, 2018)

Da in der Fertilitäts- und Reproduktionsmedizin nur wenige befruchtete Eizellen zu entwicklungsfähigen Embryonen führen, werden mehrere Embryonen übertragen, um die Einnistungs-, Schwangerschafts- und Geburtenrate zu erhöhen. (Möller and Makoski, 2020, s. auch Diedrich et al., 2008)

2.11.2 Der elektive Single Embryo Transfer (eSET)

Der elektive Single Embryo Transfer (eSET) ist eine Behandlungsmethode in der Reproduktionsmedizin, die vor allem in nordeuropäischen Ländern angewandt wird, in

Deutschland aber nach dem Embryonenschutzgesetz nicht zulässig ist. Dabei werden befruchtete Eizellen, die sich nicht mehr im Vorkernstadium befinden (nicht imprägnierte Eizellen im 2-Pronukleusstadium (2-PN-Stadium)), unter dem Lichtmikroskop auf ihre Eigenschaften als entwicklungsfähige Embryonen untersucht. Unter 6-8 befruchteten Eizellen wird eine befruchtete Eizelle, die sich nicht mehr im 2-PN-Stadium befindet und nach deutschem Recht als Embryo bezeichnet wird (also ab Verschmelzung der beiden Vorkerne miteinander), ausgewählt, da sie unter den entnommenen befruchteten Eizellen das höchste Potential hat, sich zu einem Embryo weiterzuentwickeln, während die anderen entweder kryokonserviert oder als nicht entwicklungsfähig aussortiert und vernichtet werden. Ziel der Wissenschaftler ist es, die Rate der Mehrlingsschwangerschaften nach einer künstlichen Befruchtung zu reduzieren, insbesondere bei Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft. (Diedrich et al., 2008, Möller and Makoski, 2020)

2.12 Rechtslage bei Fremdsamenspende

Bei der Fremdsamenspende ist der Spender nur der genetische Vater, der soziale und rechtliche Vater ist jedoch der Partner oder Ehemann der Mutter. (Wellenhofer, 2019, Möller and Makoski, 2020)

Wenn der Partner/Ehemann im Falle einer heterologen künstlichen Befruchtung der Partnerin zustimmt und seine Einwilligung gibt, ist dies wie ein Vertrag zum Vorteil des Kindes, der Mann ist auch der rechtliche Vater, auch im Falle einer Scheidung oder Trennung muss er für den Unterhalt des Kindes aufkommen. (Bundesgerichtshof, 2015b, Möller and Makoski, 2020)

Die Samenspende muss medizinisch indiziert sein, der Spender muss aufklärungs- und einwilligungsfähig sein und seine Einwilligung jederzeit zurückziehen können (siehe §8b Abs 1 i.V. m. Abs. 2 TPG). Eine medizinische Indikation liegt vor, wenn alle anderen Behandlungen der assistierten Reproduktion fehlgeschlagen sind, wenn eine schwere andrologische Fertilitätsstörung vorliegt, wenn eine schwere genetische Erkrankung vorliegt und das Risiko besteht, dass das Kind an einer schweren genetischen Erkrankung leiden könnte. Das Spermium unterliegt dem TPG (siehe § 17 TPG) und ist somit nicht zu vergüten, es wird nur eine Aufwandsentschädigung gezahlt. (Möller and Makoski, 2020, Montgomery et al., 2018, Katzorke, 2007).

Der Reproduktionsmediziner bzw. die Entnahmeeinrichtung ist verpflichtet, die werdenden Eltern und den Spender über die Rechtsfolgen und die möglichen psychosozialen Probleme zu informieren und die ausführliche ärztliche medizinische Aufklärung nach § 8b Abs. 1 und 2 i. V. m. § 8 Abs. 2 S. 1 und 2 TPG und § 630c Abs. 2 i. V. m. § 630e Abs. 1 BGB durchzuführen. (Wagenitz, 2006, Montgomery et al., 2018, Möller and Makoski, 2020)

Dem vom Bundesverfassungsgericht (BVerfG) 1989 festgestellten Recht des Kindes auf Auskunft über seine genetische Abstammung (Bundesverfassungsgericht, 1989, OpenJur, 1989) steht der Wunsch des Spenders nach Anonymität gegenüber. (Möller and Makoski, 2020, Taupitz and Theodoridis, 2018)

Das Recht des Kindes auf Information über die eigene Abstammung wird in der Regel durch das Persönlichkeitsrecht Art. 2 Abs. 1 i. V. m. Art. 1 Abs. 1 GG verstärkt. (Möller and Makoski, 2020)

Das Abstammungsrecht von 1989 gibt dem Kind auch das Recht auf Auskunft über den Spender (s. Urte. Bundesverfassungsgericht, 1989). Auch über das Einsichtsrecht in die Krankenunterlagen (§ 630g Abs. 1 BGB) ist der Arzt in der Reproduktionsmedizin verpflichtet, dem gezeugten Kind Auskunft über den Spender zu erteilen (s. dejure. Org, 2016). Das Urteil des BVerfG aus dem Jahr 1989 zeigt die Pflicht zur Dokumentation der persönlichen Daten des Spenders und der ärztlichen Aufzeichnungen (s. Rieger, 2016). Durch das Urteil wurde in den Richtlinien der Bundesärztekammer das Verbot des Samencocktails ausgesprochen (s.

Wagenitz, 2006), um eine eventuelle spätere genetische Abstammungsuntersuchung nicht unmöglich zu machen (s. Rechtsprechung OpenJur, 1989). (Möller and Makoski, 2020, Ratzel and Luxenburger, 2008)

Im Jahr 2017 wurde das Samenspenderregistergesetz (SaRegG) eingeführt, um die Daten der Samenspender im Falle der Aufgabe eines Zentrums zu sichern (Helms, 2017). Ein zentrales Samenspenderregister wurde beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation (DIMDI) etabliert. Die Daten der Mutter und des Kindes sind nach der Geburt an das DIMDI zu übersenden (§ 6 Abs. 1 SaRegG). Sofern sich die Mutter nicht meldet, hat die Datenübermittlung 4 Monate nach dem errechneten Geburtstermin zu erfolgen (§ 6 Abs. 2 SaRegG). Das DIMDI hat bei der Entnahmeklinik die Daten des Samenspenders zu verlangen (§ 6 Abs. 4 SaRegG). Der Spender ist über die Speicherung seiner Daten beim DIMDI zu informieren (§ 7 Abs. 4 SaRegG). Die Daten werden beim DIMDI 110 Jahre aufbewahrt, aber gelöscht, wenn kein Kind geboren wird (§ 8 SaRegG). (Möller and Makoski, 2020)

2.12.1 Gleichgeschlechtliche Eltern

Weibliche Paare können durch heterologe (donogene) Insemination ein Kind zeugen (Katzorke and Kolodziej, 2020b). Viele Paare beabsichtigen, dass der zweite Partner die rechtliche Elternschaft durch Adoption des gemeinsam gezeugten Kindes erhält. In Deutschland ist es nicht erlaubt, eine befruchtete Eizelle der Partnerin zu entnehmen. (Lesben- und Schwulenverband in Deutschland, 2023)

Es gibt die private Samenspende aus dem sozialen Feld des Paares, die fragliche und mit eventuell gesundheitlichen Problemen behaftete Samenspende aus dem Internet und die Samenspende aus einer Samenbank. Die Anonymität des Samenspenders ist, wie bereits erwähnt nicht mehr möglich. Das Kind hat ein Recht auf Auskunft und Kenntnis der eigenen Abstammung. Es besteht kein Recht auf gegenseitige Information zwischen den werdenden Eltern und den Spendern. (Siehe § 11 SaRegG). Der Samenspender verzichtet auf seine Vaterschaftsrechte, da der Bundesgerichtshof davon ausgeht, dass der Samenspender von vornherein keine Rolle in der Vaterschaft spielen will, wenn er seine Spende in einer Samenbank abgibt. Bei einer Stiefkindadoption ist die Mitwirkung des Spenders nicht erforderlich. (Bundesgerichtshof, 2015a, OpenJur, 2015, Lesben- und Schwulenverband in Deutschland, 2023, Möller and Makoski, 2020)

Die Durchführung einer assistierten Reproduktion bei einer Frau, die in einer homosexuellen Lebenspartnerschaft lebt, widerspricht weder dem Embryonenschutzgesetz noch der Ärzteberufsordnung. (s. Bundesfinanzhof, 2017, Lesben- und Schwulenverband in Deutschland, 2023)

Homosexuelle männliche Paare benötigen eine Frau als Leihmutter, um ein Kind zu bekommen. Die Leihmutterschaft ist in Deutschland verboten (siehe § 1 Abs. 1 Nr. 7 ESchG). (vgl. auch Deutscher Bundestag. Wissenschaftliche Dienste, 2018). Im Ausland ist sie jedoch in vielen Ländern erlaubt. (Möller and Makoski, 2020)

2.13 Kryokonservierung aus rechtlicher Sicht

Die Kryokonservierung von Samenzellen, Eizellen, 2-PN-Zellen und Embryonen ist in der Fortpflanzungsmedizin weit verbreitet. Die Embryokryokonservierung ist in Deutschland als Sonderfall zulässig, wenn der Transfer aus medizinischen Gründen innerhalb des Behandlungszyklus nicht möglich ist. (Börgers and Frister, 2010, Möller and Makoski, 2020, Ratzel and Luxenburger, 2008, Wagenitz, 2006)

Es liegen keine ausreichenden Daten und wissenschaftlichen Arbeiten vor, die Aufschluss über die maximale Verweildauer ohne Schädigung der Zellen oder Embryonen geben. Durch den

Kryokonservierungsprozess selbst und das Auftauen ist mit einer Schädigung zu rechnen. (Möller and Hilland, 2010, Möller and Makoski, 2020)

Eine numerische Grenze für die Kryokonservierung von 2-PN-Zellen gibt es nicht. Das Paar tritt bei jedem Vertrag über die Kryokonservierung von 2-PN-Zellen und Embryonen als Vertragspartner auf und ist jeweils Inhaber der 2-PN-Zellen. Der Kryokonservierungsvertrag kann gekündigt und die aufgetauten 2-PN-Zellen vernichtet werden, da es nach dem Embryonenschutzgesetz keine Verpflichtung zur Kryokonservierung auf unbestimmte Zeit gibt. Dies kann bei einseitigem Abruf der Kryokonservierung, Trennung des Ehepaares und im Falle von Verwaisung der Embryonen oder Zahlungsunfähigkeit geschehen. (Möller and Makoski, 2020, Wagenitz, 2006, Börgers and Frister, 2010)

3 Material und Methoden

Das Datenkollektiv der retrospektiven Arbeit wurde der aus Datenbank des MVZ-Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden (damals TFP) entnommen.

3.1 Datenaufbereitung

In der ersten Phase der Datenaufbereitung fand das Beratungsgespräch mit den Statistikern des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz statt. Das Gespräch konzentrierte sich auf das Thema, die Methodik und die deskriptive Statistik, sowie die durchgeführten Tests.

Insgesamt wurden 3951 Behandlungen anonymisiert, modifiziert kodiert und in das Programm SPSS eingegeben. Erfasst wurden die modifizierte Behandlungsnummer, das Alter, der BMI, die Vorerkrankungen, die Eingriffe, Medikamenteneinnahmen und die Suchtanamnese des Paares.

Ebenso wurden das Datum des Therapiebeginns, das Datum des Embryotransfers, die Follikelgröße und die Anzahl der gewonnenen Eizellen in die Datenbank aufgenommen.

Des Weiteren wurden Hormon- und Protokolltherapie, die Spermogrammqualität, fertilitätsmindernde Faktoren des Partners und die Chromosomenanalyse des Mannes protokolliert. Schließlich wurden auch noch soweit vorhanden Daten zu Sterilitätsfaktoren, z.B. Tubenpathologie, Parität und Gravidität der Frau eingefügt.

Im Programm SPSS wurde das Outcome der Behandlungen nach verschiedenen Variablen pro Fall erfasst. Es handelte sich um die Variable klinische Schwangerschaft, die Variable Abort und die Variablen Schwangerschaftsausgang wie Geburt, Spontanabort, Sectio etc.

Die Anzahl der Schwangerschaften und die Geburtenrate wurden am Ende der Dateneingabe anhand dieser Variablen berechnet. In einer weiteren Variablen wurde das Outcome in verschiedenen Alterskategorien bestimmt (s. Kap. 4). Die Outcomes (Schwangerschaft und Geburt) wurden in verschiedenen Alterskategorien pro Behandlungsgruppe gemessen. Es wurden 6 Alterskategorien definiert: 1 = 20 bis 24 Jahre, 2 = 25 bis 29 Jahre, 3 = 30 bis 34 Jahre, 4 = 35 bis 39 Jahre, 5 = 40 bis 44 Jahre, 6 = 45 bis 49 Jahre.

3.1.1 Die Formulierung der Hypothesen

H0: Die Wahrscheinlichkeiten für Schwangerschaft/Geburt sind in den Untergruppen (IUI, IVF, ICSI und Kryo-ET) nach homologer und heterologer Samenspende gleich.

H1: Die Wahrscheinlichkeiten für Schwangerschaft/Geburt unterscheiden sich in den Untergruppen (IUI, IVF, ICSI und Kryo-ET) nach homologer Samenspende und heterologer Samenspende.

3.2 Heterologe Behandlungen

Zunächst wurden die heterologen Behandlungen aufbereitet und in das Programm SPSS eingegeben, definiert und kodiert.

Alle in der Arbeit erfassten heterologen Behandlungen wurden im Zentrum zwischen Dezember 2006 und Juli 2019 durchgeführt.

In der heterologen Gruppe wurden nach Ausschluss der nicht verwertbaren Zyklen-Daten aufgrund zu vieler fehlender verwertbarer Informationen insgesamt 1663 intrauterine Inseminationen (IUI), 7 In-vitro-Fertilisationen (IVF), 244 intrazytoplasmatische

Spermieninjektionen (ICSI) und 61 Kryoembryonentransfer (Kryo-ET) nach Auftaubehandlungen mit dem SPSS-Programm erfasst.

Die Altersspanne und der MBI der Patientinnen in der heterologen Gruppe sind in Tabelle 2 dargestellt.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
BMI	1975	16	49	24,31	4,922
Alter	1975	20	45	34,75	4,721

Tabelle 2: Streuungsmaße und Mittelwerte von Alter und BMI in der heterologen Samenspendergruppe

Tab. 2 zeigt die Anzahl aller Behandlungen, die eine heterologe Behandlung beinhalten, sowie den Mittelwert, den Minimalwert, den Maximalwert und die Standardabweichung des Alters der Patientinnen in dieser Gruppe. Dies gilt auch für den BMI.

3.3 Homologe Behandlungen

Da der Datensatz der homologen Behandlungen für den Zeitraum 2006 bis 2019 wesentlich größer ist als der Datensatz der heterologen Behandlungen, wurde das Matching-Prinzip angewandt (s. Abb. 1+2 und Abb. 3+4).

Beim Matching-Prinzip wird die Kontrollgruppe so gezogen, dass sie ein oder mehrere Merkmale mit ähnlicher Häufigkeitsverteilung der ausgewählten Merkmale in der Fallgruppe aufweist (s. Tab.2 und 3). (Weiß, 2019)

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
BMI	1976	16	50	23,40	4,502
Alter	1976	22	48	34,89	4,626

Tabelle 3: Streuungsmaße und Mittelwerte von Alter und BMI in der homologen Samenspendergruppe

Tab 3 zeigt die Anzahl aller Behandlungen, die eine homologe Behandlung enthalten, sowie den Mittelwert, den Minimalwert, den Maximalwert und die Standardabweichung des Alters der Patientinnen in dieser Gruppe. Dasselbe gilt für den BMI.

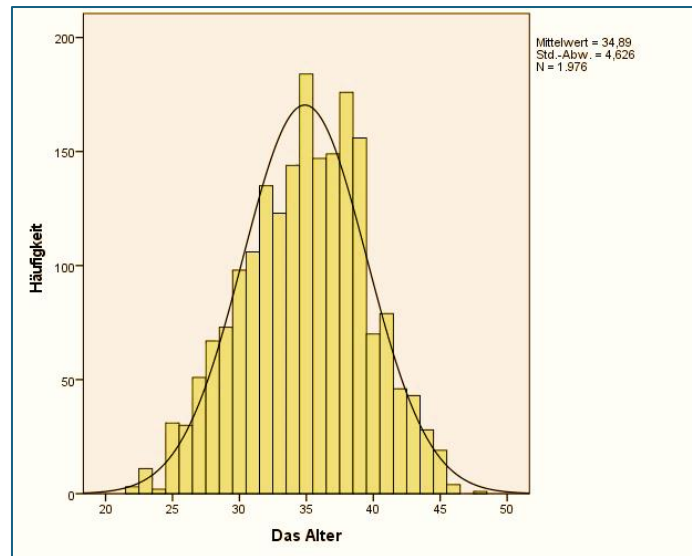


Abbildung 1: Histogramm zur Darstellung der Altersklassen mit der jeweiligen Häufigkeit im Kollektiv der homologen Gruppe

Abb. 1 zeigt ein Histogramm mit den Altersklassen auf der x-Achse und ihren Häufigkeiten auf der y-Achse im Kollektiv der homologen Gruppe, das Histogramm ist mit der Normalverteilungskurve dargestellt. Oben rechts sind die Anzahl der Fälle (N), die Standardabweichung und der Mittelwert angegeben.

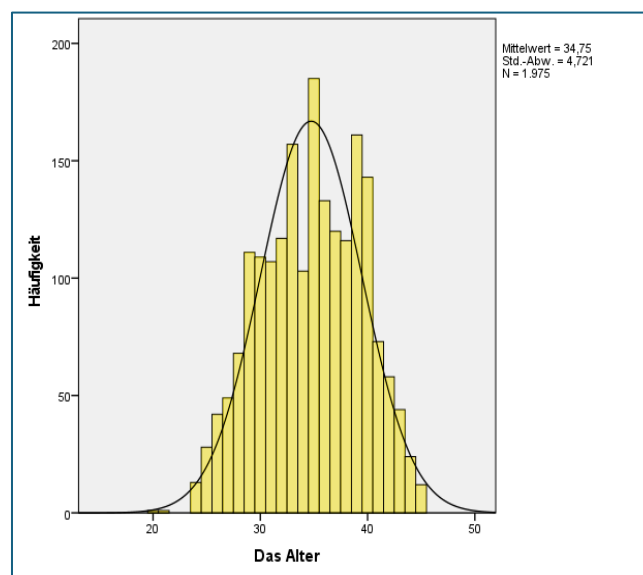


Abbildung 2: Histogramm zur Darstellung der Altersklassen mit der jeweiligen Häufigkeit im Kollektiv der heterologen Gruppe

Abb. 2 zeigt ein Histogramm mit den Altersklassen auf der x-Achse und deren Häufigkeiten auf der y-Achse im Kollektiv der heterologen Gruppe, das Histogramm ist mit der Normalverteilungskurve dargestellt. In der rechten oberen Ecke sind noch einmal in Zahlen die Anzahl der Fälle (N), die Standardabweichung und der Mittelwert angegeben.

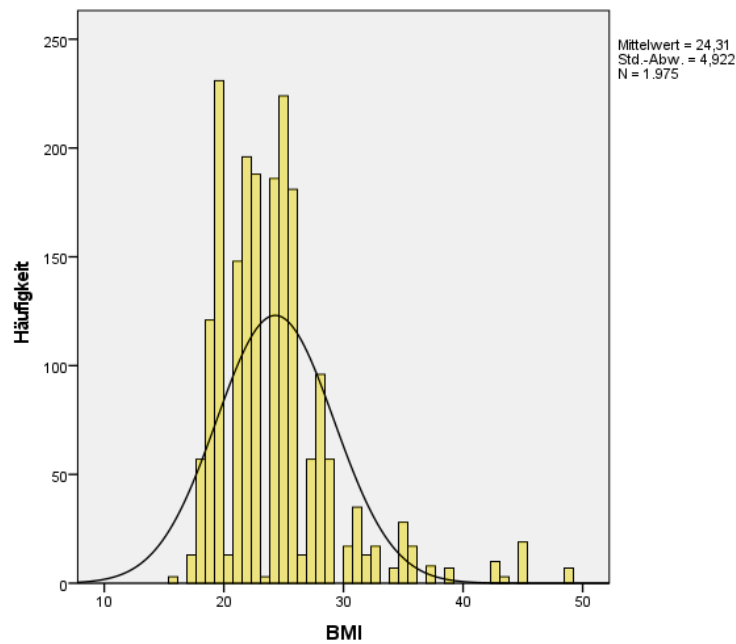


Abbildung 3: Histogramm mit Darstellung des BMI der Patientinnen mit jeweiliger Häufigkeit im heterologen Kollektiv

Abb. 3 zeigt ein Histogramm, in dem die Variable BMI der Patientinnen in der heterologen Gruppe mit den BMI-Klassen auf der x-Achse und deren Häufigkeiten auf der y-Achse dargestellt ist. Das Histogramm ist mit einer Normalverteilungskurve dargestellt. Rechts oben sind die Anzahl der Fälle (N), der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben.

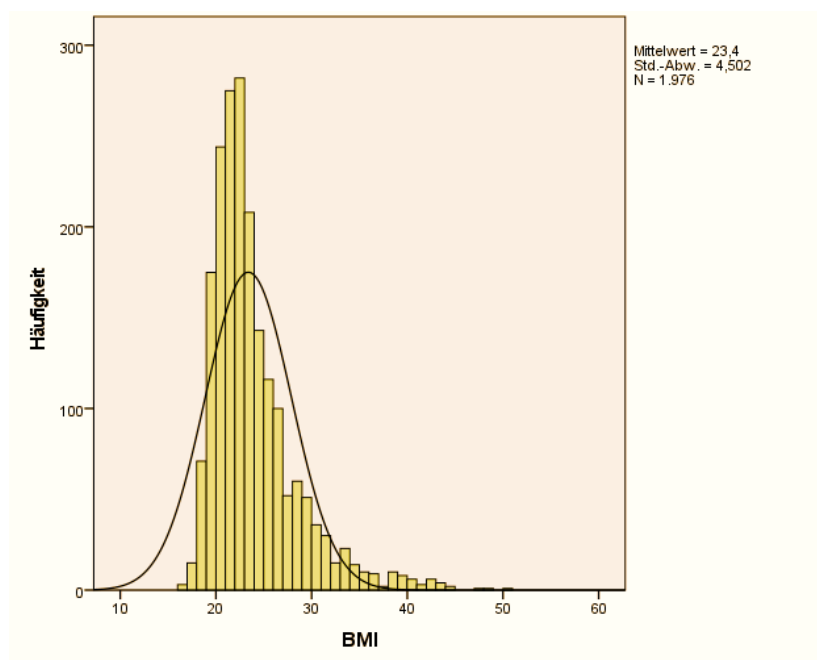


Abbildung 4: Histogramm mit Darstellung des BMI der Patientinnen mit jeweiliger Häufigkeit im homologen Kollektiv

Abb. 4 zeigt ein Histogramm, in dem die Variable BMI der Patientinnen in der homologen Gruppe dargestellt ist. Die BMI-Klassen sind auf der x-Achse und ihre Häufigkeiten auf der y-Achse aufgetragen. Das Histogramm ist mit einer Normalverteilungskurve dargestellt. Die Fallzahl (N), der Mittelwert und die Standardabweichung sind rechts oben angegeben.

3.4 Aufgliederung in Gruppen

In dieser Arbeit werden alle Behandlungen mit homologer Samenspende als die Kontrollgruppe und alle Behandlungen mit heterologer Samenspende als Fallgruppe bezeichnet.

Die Untergruppen, die verglichen wurden, waren erstens die intrauterinen Inseminationen in der homologen und in der heterologen Gruppe.

Die zweite Gruppe waren die In-vitro-Fertilisationen in der homologen und heterologen Gruppe.

Die dritte Gruppe waren die intrazytoplasmatische Spermieninjektionen in der homologen und in der heterologen Gruppe.

Die vierte Gruppe waren die Kryoembryonttransfer in der homologen und in der heterologen Gruppe.

3.4.1 Gruppe der intrauterinen Insemination

Da in der heterologen Inseminationsgruppe 1663 Fälle im SPSS-Programm bearbeitet wurden, wurden ebenfalls 1663 Fälle für die Kontrollgruppe (homologe IUI) nach den Merkmalen Alter und BMI der Frauen in der Fallgruppe zufällig aus der Datenbank der homologen intrauterinen Inseminationen (in dem gleichen Zeitraum insgesamt 5324 homologe Behandlungszyklen) nach dem (Matching-Prinzip) gezogen.

3.4.2 Gruppe der In-vitro-Fertilisation

Für die Kontrollgruppe (homologe IVF) wurden aus der Datenbank der homologen IVF, die in diesem Zeitraum insgesamt 4.443 Fälle umfasste, nach dem Matching-Prinzip 9 Fälle zufällig gezogen, die den Merkmalen Alter und BMI der Frauen in der Fallgruppe entsprachen, die nach Aussortierung der nicht verwertbaren Daten insgesamt nur 7 Zyklen Daten aufwies. (s. Tab. 4).

3.4.3 Gruppe der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion

In der heterologen Gruppe wurden 245 Fälle im SPSS-Programm bearbeitet und anschließend insgesamt 245 Fälle für die Kontrollgruppe (homologe ICSI) nach den Merkmalen Alter und BMI der Frauen in der Fallgruppe zufällig aus der Datenbank der homologen ICSI gezogen, die in dem gleichen Zeitraum insgesamt 17727 Fälle umfasste (s. Tab. 2+3 und s. Abb. 1-4).

3.4.4 Gruppe des Kryoembryotransfers (Kryo-ET-Gruppe)

Nach dem Matching-Prinzip wurden 61 Fälle für die Kontrollgruppe aus der homologen Kryo-ET-Datenbank (insgesamt 3963 Fälle) nach dem Zufallsprinzip gezogen, basierend auf den Alters- und BMI-Merkmalen der 61 Frauen in der Fallgruppe (heterologe Gruppe) (s. Abb. 1-4).

Alle extrem auffälligen Werte wurden nach Abschluss der Dateneingabe aus dem SPSS-Datensatz entfernt. Ebenso wurden alle Werte entfernt, die größtenteils nicht geeignet waren, alle Variablen auszufüllen.

In der folgenden Tabelle sind alle Behandlungen aufgeführt.

Behandlung	IUI	IVF	ICSI	Kryo-ET	Gesamt
Homologe Samenspende	1663	9	245	59	1976
Heterologe Samenspende	1663	7	244	61	1975
Gesamt	3326	16	489	120	3951

Tabelle 4: Alle homologen und heterologen Behandlungen

Tab. 4 zeigt die Behandlungen: IUI, IVF, ICSI und Kryo-ET sowie die Anzahl der Fälle jeder Untergruppe in der homologen Gruppe und in der heterologen Gruppe und die Gesamtzahl jeder Gruppe in der Gesamtpopulation.

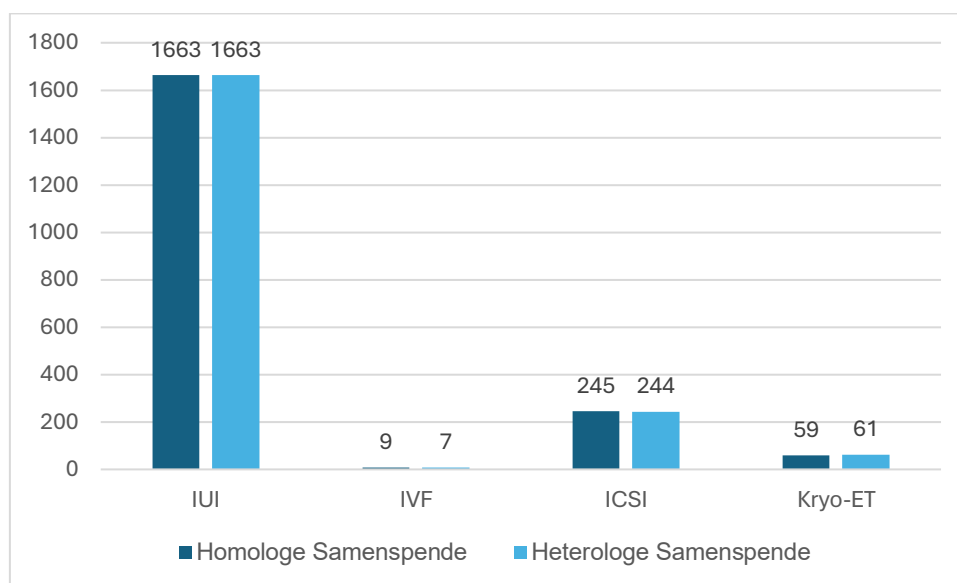


Abbildung 5: Säulendiagramm mit allen homologen und heterologen Behandlungen

Abb. 5 zeigt ein Säulendiagramm, in dem alle homologen und heterologen Behandlungen, unterteilt in die Untergruppen IUI, IVF, ICSI und Kryo-ET, dargestellt sind. Homologe Behandlungen sind dunkelblau und heterologe Behandlungen hellblau mit ihrer jeweiligen Häufigkeit in der Gesamtpopulation dargestellt.

3.5 Schwangerschaftsausgang

Als Schwangerschaftsausgang wurden Geburt, keine Geburt, Geburt durch Kaiserschnitt, natürliche Geburt, Spontanabort, unbekannte Fälle und dokumentierte fortgesetzte Schwangerschaft bis zur 24. Schwangerschaftswoche erfasst.

	Häufigkeit	Prozent
Geburt, Fortlaufend bis zur 24SSW	128	3,2
Keine Geburt	3320	84
Sectio Geburt	76	1,9
Normale Geburt	95	2,4
Unbekannt	192	4,9
Spontaner Abort	140	3,5
Gesamt	3951	100

Tabelle 5: Ausgang der Schwangerschaft mit der jeweiligen Häufigkeit

Tab. 5: Variable Schwangerschaftsausgang und ihre Häufigkeit und Prozentsätze. Diese wurden in der Arbeit wie folgt definiert: gesicherte fortlaufende Schwangerschaft bis zur 24. Schwangerschaftswoche (als Geburt gewertet), Geburt durch Sectio (45 Fälle in der homologen Gruppe und 31 Fälle in der heterologen Gruppe), normale Geburt (Spontangeburt), Spontanabort (62 Fälle in der homologen Gruppe und 78 in der heterologen Gruppe), unbekannte Fälle (als keine Geburt gewertet, das waren 101 Fälle in der homologen Gruppe und 91 Fälle in der heterologen Gruppe) und der Ausgang keine Geburt.

Anschließend wurden die aufbereiteten Daten mit dem Programm SPSS statistisch ausgewertet. Diese besteht aus übersichtlichen Grafiken und Diagrammen, deskriptiven Statistiken und Chi-Quadrat-Tests für die Subgruppen und der einmaligen Anwendung des exakten Tests nach Fisher für eine Subgruppe, die im folgenden Kapitel (Kapitel 4) dargestellt werden.

Im ersten Teil des folgenden Kapitels 4 werden die Outcomes in unterschiedlich definierten mütterlichen Altersklassen dargestellt.

Die folgenden Tabellen und Tests in Kapitel 4 zeigen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Art der Samenspende in jeder Untergruppe der Behandlungen und dem Outcome Schwangerschaft oder Geburt gibt.

Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest und der Exakte Fisher-Test wurden mit SPSS durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test ist als Unabhängigkeitstest definiert. Das bedeutet, dass der Test den Zusammenhang zwischen kategorialen Variablen untersucht, die voneinander unabhängig sind. (Rauch et al., 2020b, IMBEI Mainz, 2015)

Der Chi-Quadrat-Test ist ein statistischer Test, der Häufigkeiten analysiert und Angaben über die Korrelation zwischen Variablen macht, die entweder nominal (zwei Merkmalsausprägungen sind gleich oder unterscheiden sich in ihrer Ausprägung) oder ordinal (Merkmalsausprägungen, die sich in eine Reihenfolge bringen lassen.) skaliert sind, manchmal auch als Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest bezeichnet. Die Fallzahl sollte groß sein, so dass keine Zeile eine erwartete Häufigkeit von weniger als 5 haben sollte und keine der beobachteten Häufigkeiten 0 sein sollte, da der Chi-Quadrat-Test sonst ungültig und nicht aussagekräftig wird. In solchen Fällen ist der exakte Test nach Fisher zu bevorzugen. (Weiß, 2019, Rauch et al., 2020b, Study flix, 2024)

Die erwartete Häufigkeit wird für jede Zelle der Kreuztabelle berechnet, und zwar ist bei diesem Test die erwartete Häufigkeit für eine Zelle das Produkt der Zeilensumme mit der Spaltensumme für das jeweilige Merkmal dividiert durch die Gesamtanzahl. So dann wird der Chi-Quadrat-Wert für jede Zelle der Tabelle berechnet (beobachtete Häufigkeit - erwartete Häufigkeit) ² /erwartete Häufigkeit und zuletzt werden die Ergebnisse addiert. Ein bestimmter Wert aus der Chi-Quadrat-Verteilungstabelle mit Hilfe von Signifikanzniveaus und

Freiheitsgraden wird ermittelt, um den Chi-Quadrat-Wert an diesem Wert zu prüfen und zu klassifizieren. Wenn der Chi-Quadrat-Test einen Zusammenhang zwischen unabhängigen Variablen zeigt, kann die Effektstärke verwendet werden, um die Stärke des Zusammenhangs zu messen. Diese kann mit Hilfe der Koeffizienten Cramers V nach Cohen und des Phi-Koeffizienten bestimmt werden. (Weiß, 2019, Bortz et al., 2008, Datatab Team, 2024, Study flix, 2024)

Der Phi-Koeffizient kann verwendet werden, um die Kontingenz zwischen zwei alternativen Merkmalen zu bestimmen, und der Cramer-Index (CI) kann verwendet werden, um den Phi Koeffizienten zu verallgemeinern. Der CI hat einen Wertebereich zwischen 0 und 1 und je höher der Wert, desto größer ist die Korrelation. Der Phi-Koeffizient Φ kann auch negative Werte bis zu -1 annehmen. 0 bedeutet keinen Zusammenhang und 1,-1 einen deutlichen Zusammenhang. Die Stärke wird bei $\Phi > 0,3$ als mittel und bei $\Phi > 0,5$ als stark angesehen. (Bortz et al., 2008, Weiß, 2019, Rauch et al., 2020b)

Das Signifikanzniveau α gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Nullhypothese irrtümlich verworfen wird. Wenn die Nullhypothese zutrifft, wird also mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 95 % richtig entschieden. Das Risiko einer falschen Entscheidung liegt somit bei nicht mehr als 5 %. (Weiß, 2019)

In der vorliegenden Arbeit wurde das Signifikanzniveau auf einem Niveau von 5 % angesetzt.

Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Daten bei Gültigkeit der Nullhypothese auftreten. Der p-Wert ist ein Maß für die Extreme eines Ergebnisses in Bezug auf den beobachteten Wert der Testverfahren. Je kleiner der p-Wert ist, desto unwahrscheinlicher sind die gemessenen Daten unter Annahme der Gültigkeit der Nullhypothese. (Rauch et al., 2020b)

Es ist anzumerken, dass bewusst auf die Durchführung von multiplen Tests verzichtet wurde, da diese statistischen Verfahren nicht zur Generierung von Hypothesen verwendet werden sollten. Denn durch die gleichzeitige Anwendung mehrerer statistischer Tests steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das Outcome zufallsbedingt signifikant wird und alle Nullhypothesen immer wahrscheinlicher aufrechterhalten werden. Dies liegt daran, dass durch die Adjustierung für multiples Testen, z. B. durch die Bonferroni-Korrektur, die lokalen Signifikanzniveaus immer kleiner werden und es immer mehr erschwert wird, eine Nullhypothese zu verwerfen. (Rauch et al., 2020b)

In der Arbeit wurden daher Methoden der deskriptiven Statistik verwendet und die Tabellen, statistischen Tests und Abbildungen mit dem Programm SPSS berechnet und erstellt (s. Kap. 3+4).

4 Ergebnisse

Im Kapitel Ergebnisse werden die Outcomes Schwangerschaft und Geburt sowie der Vergleich der Outcomes nach Art der Samenspende in jeder Subgruppe (IUI, IVF, ICSI und Kryo-ET) und der Vergleich der Outcomes in den Subgruppen nach Altersklassifikation der Frauen dargestellt.

Insgesamt wurden, wie bereits in Kapitel 3 dargestellt, 1976 Paare in der homologen Gruppe und 1975 Paare in der heterologen Gruppe erfasst (s. Tab. 6 und Abb. 6).

Art der Samenspende	Häufigkeit	Prozent%
Homolog	1976	50
Heterolog	1975	50
Gesamt	3951	100

Tabelle 6: Häufigkeit homologer und heterologer Samenspenden in dieser Arbeit

Tab. 6 zeigt die homologen und heterologen Samenspenden mit ihrer jeweiligen Häufigkeit und ihrem prozentualen Anteil an der Gesamtpopulation der Arbeit.

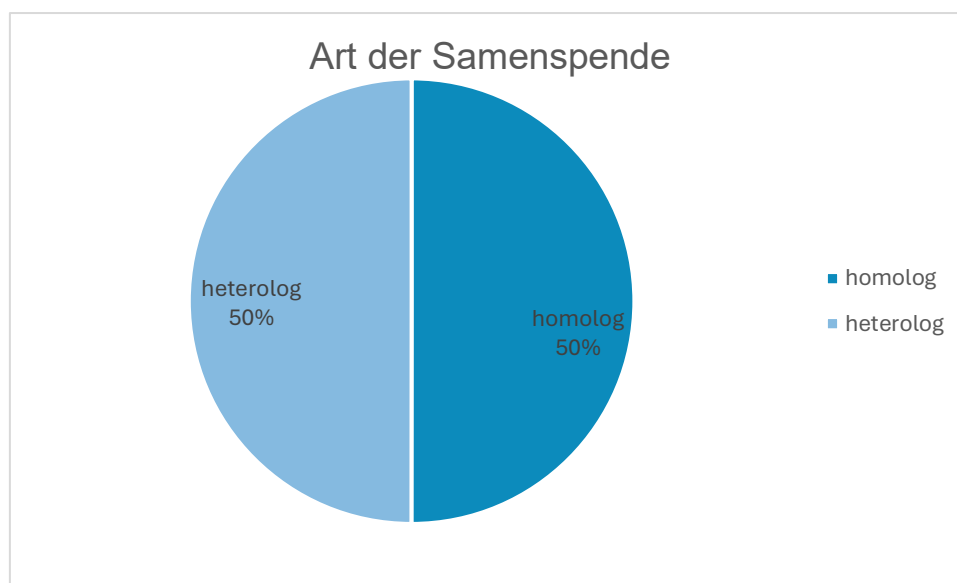


Abbildung 6: Grafische Darstellung des prozentualen Anteils homologer und heterologer Samenspenden

Abb. 6: Kreisdiagramm mit dem Prozentsatz der verwendeten homologen und heterologen Samenspenden. Hierbei wird der heterologe Anteil von 50% in hellblau und der homologe Anteil von 50% in mittelblau angezeigt.

Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis der Schwangerschaftshäufigkeit in jeder Behandlungsgruppe für homologe und heterologe Samenspenden.

Die Tabelle berücksichtigt auch alle Fälle mit unbekanntem Schwangerschaftsergebnis.

4.1 Outcome Schwangerschaftshäufigkeit

			keine Schwangerschaft	Schwangerschaft	Unbekannt	Gesamt
Homolog	Behandlung	IUI	1473	157	33	1663
		IVF	3	6	0	9
		ICSI	145	100	0	245
		Kryo-ET	41	18	0	59
	Gesamt		1662	281	33	1976
Heterolog	Behandlung	IUI	1424	239	0	1663
		IVF	4	3	0	7
		ICSI	162	80	2	244
		Kryo-ET	49	12	0	61
	Gesamt		1639	334	2	1975
Gesamt	Behandlung	IUI	2897	396	33	3326
		IVF	7	9	0	16
		ICSI	307	180	2	489
		Kryo-ET	90	30	0	120
	Gesamt		3301	615	35	3951

Tabelle 7: Häufigkeit der Schwangerschaften bei homologen und heterologen Behandlungen

Tab. 7 zeigt eine Kreuztabelle des Outcomes Schwangerschaftshäufigkeit in allen Subgruppen der homologen und heterologen Gruppen. Die Kreuztabelle zeigt auch die Häufigkeit von keiner Schwangerschaft und die Fälle in jeder Subgruppe, in denen das Outcome Schwangerschaft nicht bekannt war.

Die folgende Tabelle zeigt den prozentualen Anteil der Schwangerschaften in Abhängigkeit von der Art der Samenspende.

4.1.1 Anteil der Schwangerschaften

			Schwangerschaft			Gesamt
			keine Schwangerschaft	Schwangerschaft	Unbekannt	
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	1662	281	33	1976
		Prozentsatz	84,10%	14,20%	1,70%	100,00%
	Heterolog	Anzahl	1639	334	2	1975
		Prozentsatz	83,00%	16,90%	0,10%	100,00%
Gesamt		Anzahl	3301	615	35	3951
		Prozentsatz	83,50%	15,60%	0,90%	100,00%

Tabelle 8: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende

Tab. 8: Die Kreuztabelle zeigt die Fälle mit Schwangerschaft, ohne Schwangerschaft und unbekannte Fälle sowie deren prozentualen Anteil bei homologer und heterologer Samenspende.

4.2 Outcome Geburtshäufigkeit

Die folgende Tabelle zeigt das Outcome der Geburtshäufigkeit in den jeweiligen Behandlungsgruppen für homologe und heterologe Samenspenden.

			keine Geburt	Geburt	Gesamt
Homolog	Behandlung	IUI	1613	50	1663
		IVF	5	4	9
		ICSI	178	67	245
		Kryo-ET	47	12	59
	Gesamt		1843	133	1976
Heterolog	Behandlung	IUI	1559	104	1663
		IVF	5	2	7
		ICSI	193	51	244
		Kryo-ET	52	9	61
	Gesamt		1809	166	1975
Gesamt	Behandlung	IUI	3172	154	3326
		IVF	10	6	16
		ICSI	371	118	489
		Kryo-ET	99	21	120
	Gesamt		3652	299	3951

Tabelle 9: Häufigkeit der Geburten bei homologen und heterologen Behandlungen

Tab. 9: Kreuztabelle des Outcomes Geburt in den Untergruppen der homologen Gruppe und der heterologen Gruppe. Die Kreuztabelle zeigt auch die Häufigkeit der Fälle, bei denen keine Geburt erfolgte, die Summe jeder Gruppe und jeder Subgruppe und die Summe des Outcomes in jeder Subgruppe.

4.2.1 Anteil der Geburten

Die folgende Tabelle zeigt den Prozentsatz der Geburten bei homologer und heterologer Samenspende in der retrospektiven Arbeit. Bei der homologen Samenspende beträgt der Prozentsatz der Geburten 6,70% und bei der heterologen Samenspende 8,40%.

			Geburt		Gesamt
			keine Geburt	Geburt	
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	1843	133	1976
		Prozentsatz	93,3%	6,7%	100,0%
	Heterolog	Anzahl	1809	166	1975
		Prozentsatz	91,6%	8,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	3652	299	3951
		Prozentsatz	92,4%	7,6%	100,0%

Tabelle 10: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende

Tab. 10: Kreuztabelle mit dem Outcome Geburt in der homologen und heterologen Gruppe mit dem Prozentsatz der Geburten und dem Prozentsatz ohne Geburt in beiden Gruppen.

4.3 Vergleich der Outcomes Schwangerschaft und Geburt in den verschiedenen Altersklassen

In den folgenden Tabellen und Abbildungen werden die Outcomes Schwangerschaft und Geburt in verschiedenen Alterskategorien der Patientinnen pro Behandlungsart einerseits in der heterologen und andererseits in der homologen Gruppe dargestellt.

Behandlungsart * Alterskategorien * Schwangerschaft Kreuztabelle									
Art der Samenspende: Heterolog									
Schwangerschaft			Alterskategorien						Gesamt
			1	2	3	4	5	6	
keine Schwangerschaft	Behandlung	IUI	10	209	430	524	246	5	1424
		IVF	0	0	1	1	2	0	4
		ICSI	1	23	32	43	56	7	162
		Kryo-ET	1	6	17	18	7	0	49
	Gesamt		12 0,7%	238 14,5%	480 29,3%	586 35,8%	311 19,0%	12 0,7%	1639 100%
Schwangerschaft	Behandlung	IUI	3	45	83	86	22	0	239
		IVF	0	0	1	2	0	0	3
		ICSI	0	10	23	39	8	0	80
		Kryo-ET	0	4	5	2	1	0	12
	Gesamt		3 0,9%	59 17,7%	112 33,5%	129 38,6%	31 9,3%	0 0%	334 100%
Unbekannt	Behandlung	ICSI	0	1	1	0	0	0	2
	Gesamt		0	1	1	0	0	0	2
Gesamt	Behandlung	IUI	13	254	513	610	268	5	1663
		IVF	0	0	2	3	2	0	7
		ICSI	1	34	56	82	64	7	244
		Kryo-ET	1	10	22	20	8	0	61
	Gesamt		15 0,8%	298 15,1%	593 30,0%	715 36,2%	342 17,3%	12 0,6%	1975 100%

Tabelle 11: Behandlungsart * Alterskategorien * Schwangerschaft Kreuztabelle (heterologe Gruppe)

Tab. 11 zeigt eine Kreuztabelle für die heterologe Gruppe mit dem Outcome Schwangerschaft. In dieser Tabelle wird jedoch das Outcome Schwangerschaft in verschiedenen Alterskategorien pro Behandlungsgruppe gemessen. Die Alterskategorien sind wie folgt definiert: 1 = 20 bis 24 Jahre, 2 = 25 bis 29 Jahre, 3 = 30 bis 34 Jahre, 4 = 35 bis 39 Jahre, 5 = 40 bis 44 Jahre, 6 = 45 bis 49 Jahre.

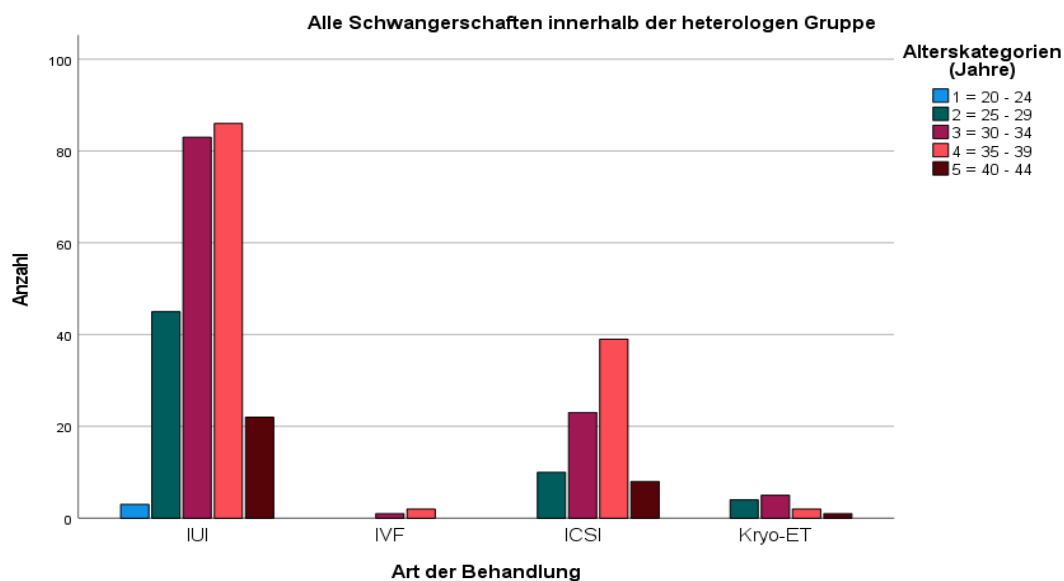


Abbildung 7: Balkendiagramm mit Anzahl der Schwangerschaften in verschiedenen Alterskategorien (heterologe Samenspende)

Abb. 7 zeigt ein Balkendiagramm mit der Anzahl der Schwangerschaften in der heterologen Gruppe auf der y-Achse in verschiedenen Alterskategorien pro Behandlungsgruppe auf der x-Achse. Auf der rechten Seite der Abbildung sind die Alterskategorien mit der entsprechenden Farbe und dem entsprechenden Bereich des Alters definiert.

Behandlungsart * Alterskategorien * Geburt Kreuztabelle Art der Samenspende: Heterolog									
Geburt			Alterskategorien						Gesamt
			1	2	3	4	5	6	
keine Geburt	Behandlung	IUI	10	227	471	580	266	5	1559
		IVF	0	0	1	2	2	0	5
		ICSI	1	29	40	54	62	7	193
		Kryo-ET	1	7	19	18	7	0	52
	Gesamt	12	263	531	654	337	12	1809	
		0,7%	14,5%	29,4%	36,2%	18,6%	0,7%	100%	
Geburt	Behandlung	IUI	3	27	42	30	2	0	104
		IVF	0	0	1	1	0	0	2
		ICSI	0	5	16	28	2	0	51
		Kryo-ET	0	3	3	2	1	0	9
	Gesamt	3	35	62	61	5	0	166	
		1,8%	21,1%	37,3%	36,7%	3%	0%	100%	
Gesamt	Behandlung	IUI	13	254	513	610	268	5	1663
		IVF	0	0	2	3	2	0	7
		ICSI	1	34	56	82	64	7	244
		Kryo-ET	1	10	22	20	8	0	61
	Gesamt	15	298	593	715	342	12	1975	
		0,8%	15,1%	30%	36,2%	17,3%	0,6%		

Tabelle 12: Behandlungsart * Alterskategorien * Geburt Kreuztabelle (heterologe Gruppe)

Tab. 12 zeigt eine Kreuztabelle für die heterologe Gruppe mit dem Outcome Geburt. In dieser Tabelle wird jedoch das Outcome Geburt in verschiedenen Alterskategorien pro Behandlungsgruppe gemessen. Die Alterskategorien sind wie folgt definiert: 1 = 20 bis 24 Jahre alt, 2 = 25 bis 29 Jahre alt, 3 = 30 bis 34 Jahre alt, 4 = 35 bis 39 Jahre alt, 5 = 40 bis 44 Jahre alt, 6 = 45 bis 49 Jahre alt.

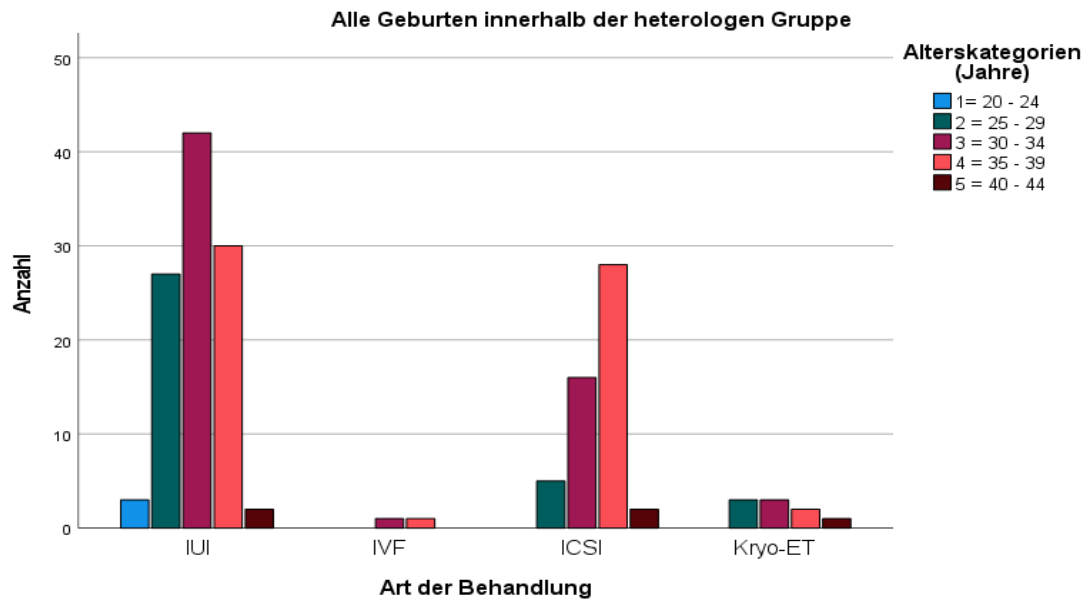


Abbildung 8: Balkendiagramm mit Anzahl der Geburten in verschiedenen Alterskategorien (heterologe Samenspende)

Abb. 8 zeigt ein Balkendiagramm mit der Anzahl der Geburten in der heterologen Gruppe auf der y-Achse in verschiedenen Alterskategorien pro Behandlungsgruppe auf der x-Achse. Rechts in der Abbildung sind die Alterskategorien mit der entsprechenden Farbe und dem Altersbereich definiert.

Behandlungsart* Alterskategorien * Schwangerschaft Kreuztabelle Art der Samenspende: Homolog									
Schwangerschaft			Alterskategorien						Gesamt
			1	2	3	4	5	6	
keine Schwangerschaft	Behandlung	IUI	15	185	452	590	208	23	1473
		IVF	0	0	0	3	0	0	3
		ICSI	0	17	40	65	23	0	145
		Kryo-ET	0	6	13	17	5	0	41
	Gesamt		15 0,9%	208 12,5%	505 30,4%	675 40,6%	236 14,2%	23 1,4%	1662 100%
Schwangerschaft	Behandlung	IUI	1	22	52	70	12	0	157
		IVF	0	0	2	3	1	0	6
		ICSI	0	13	38	41	8	0	100
		Kryo-ET	0	6	3	8	1	0	18
	Gesamt		1 0,4%	41 14,6%	95 33,8%	122 43,4%	22 7,8%	0 0%	281 100%
Unbekannt	Behandlung	IUI	0	3	6	15	8	1	33
	Gesamt		0	3	6	15	8	1	33
Gesamt	Behandlung	IUI	16	210	510	675	228	24	1663
		IVF	0	0	2	6	1	0	9
		ICSI	0	30	78	106	31	0	245
		Kryo-ET	0	12	16	25	6	0	59
	Gesamt		16 0,8%	252 12,8%	606 30,7%	812 41,1%	266 13,5%	24 1,2%	1976 100%

Tabelle 13: Behandlungsart * Alterskategorien * Schwangerschaft Kreuztabelle (homologe Gruppe)

Tab. 13 zeigt eine Kreuztabelle für die homologe Gruppe mit dem Outcome Schwangerschaft. In dieser Tabelle wird das Outcome Schwangerschaft jedoch in verschiedenen Alterskategorien pro Behandlungsgruppe gemessen. Die Alterskategorien sind wie folgt definiert: 1 = 20 bis 24 Jahre, 2 = 25 bis 29 Jahre, 3 = 30 bis 34 Jahre, 4 = 35 bis 39 Jahre, 5 = 40 bis 44 Jahre, 6 = 45 bis 49 Jahre.

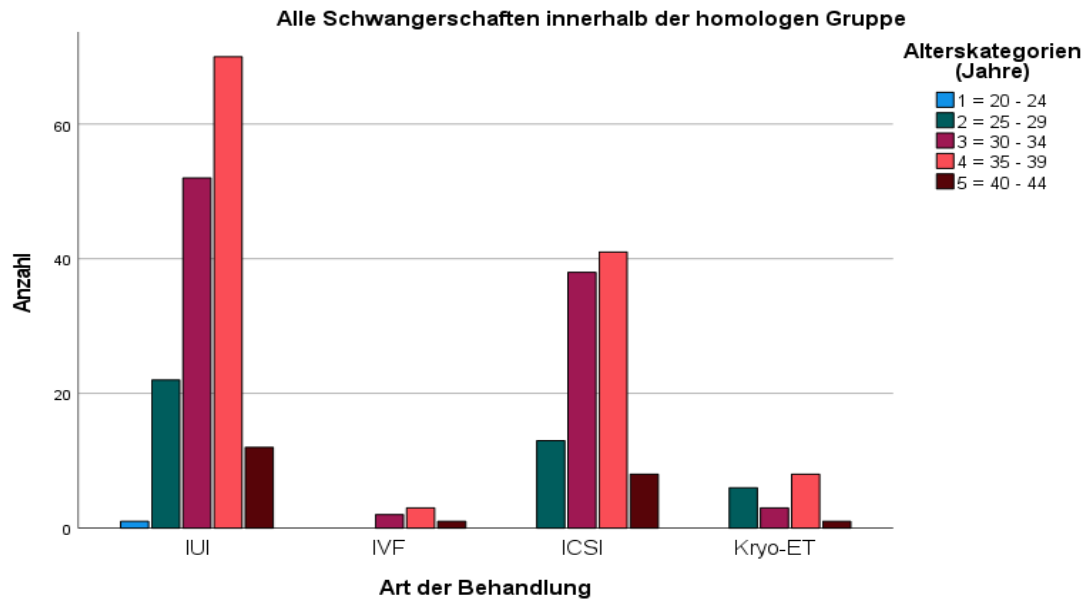


Abbildung 9: Balkendiagramm mit Anzahl der Schwangerschaften in verschiedenen Alterskategorien (homologe Samenspende)

In Abbildung 9 ist ein Balkendiagramm dargestellt, das die Anzahl der Schwangerschaften in der homologen Gruppe auf der y-Achse in verschiedenen Alterskategorien pro Behandlungsgruppe auf der x-Achse zeigt. Auf der rechten Seite der Abbildung sind die Alterskategorien mit der entsprechenden Farbe und dem entsprechenden Altersbereich definiert.

Behandlungsart * Alterskategorien * Geburt Kreuztabelle									
Art der Samenspende: Homolog									
Geburt			Alterskategorien						Gesamt
			1	2	3	4	5	6	
keine Geburt	Behandlung	IUI	15	203	491	652	228	24	1613
		IVF	0	0	0	4	1	0	5
		ICSI	0	18	50	81	29	0	178
		Kryo-ET	0	6	14	22	5	0	47
	Gesamt		15	227	555	759	263	24	1843
			0,8%	12,3%	30,1%	41,2%	14,3%	1,3%	100%
Geburt	Behandlung	IUI	1	7	19	23	0	0	50
		IVF	0	0	2	2	0	0	4
		ICSI	0	12	28	25	2	0	67
		Kryo-ET	0	6	2	3	1	0	12
	Gesamt		1	25	51	53	3	0	133
			0,8%	18,8%	38,3%	39,8%	2,3%	0%	100%
Gesamt	Behandlung	IUI	16	210	510	675	228	24	1663
		IVF	0	0	2	6	1	0	9
		ICSI	0	30	78	106	31	0	245
		Kryo-ET	0	12	16	25	6	0	59
	Gesamt		16	252	606	812	266	24	1976
			0,8%	12,8%	30,7%	41,1%	13,5%	1,2%	100%

Tabelle 14: Behandlungsart * Alterskategorien * Geburt Kreuztabelle (homologe Gruppe)

Tab. 14 zeigt eine Kreuztabelle für die homologe Gruppe mit dem Outcome Geburt. In dieser Tabelle wird jedoch das Outcome Geburt in verschiedenen Alterskategorien pro Behandlungsgruppe gemessen. Die Alterskategorien sind wie folgt definiert: 1 = 20 bis 24 Jahre, 2 = 25 bis 29 Jahre, 3 = 30 bis 34 Jahre, 4 = 35 bis 39 Jahre, 5 = 40 bis 44 Jahre, 6 = 45 bis 49 Jahre.

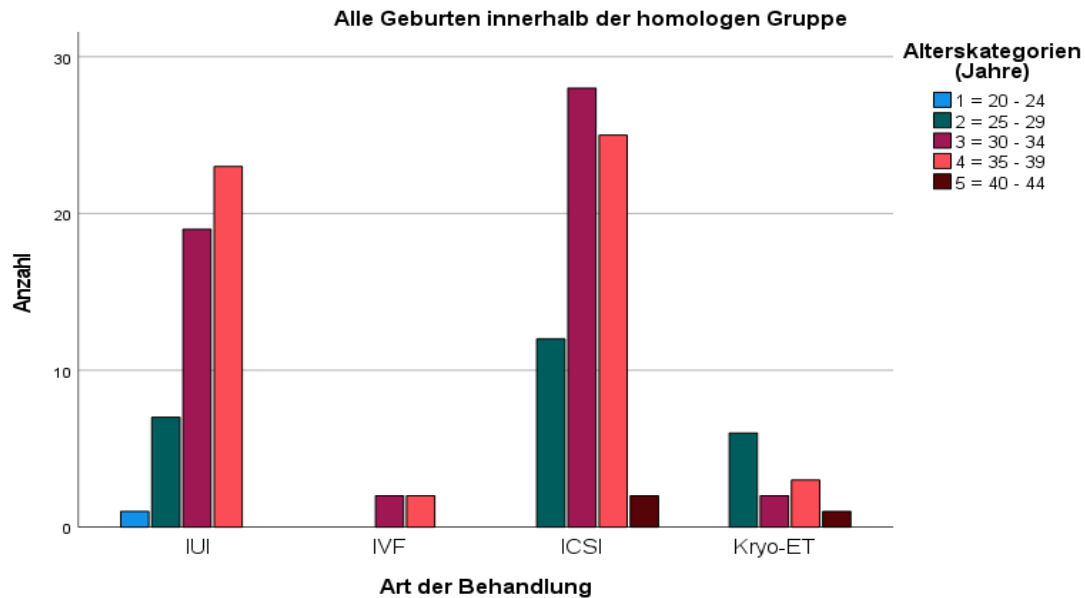


Abbildung 10: Balkendiagramm mit Anzahl der Geburten in verschiedenen Alterskategorien (homologe Samenspende)

Abb. 10 zeigt ein Balkendiagramm mit der Anzahl der Geburten in der homologen Gruppe auf der y-Achse in verschiedenen Alterskategorien pro Behandlungsgruppe auf der x-Achse. Auf der rechten Seite der Abbildung sind die Alterskategorien mit der entsprechenden Farbe und dem Altersbereich definiert.

Das Ergebnis der Schwangerschafts- und Geburtenrate verhält sich in der homologen und heterologen Gruppe in den verschiedenen Alterskategorien etwa gleich, aber wenn man die Geburten- und Schwangerschaftsrate in jeder Alterskategorie betrachtet, ist sie in der heterologen Gruppe höher als die Geburten- und Schwangerschaftsrate in der entsprechenden Alterskategorie in der homologen Gruppe (s. Tab. 11-14 und Abb. 7-10 in Kap. 4.3).

4.4 Zusammenhang zwischen dem Outcome (Schwangerschaft und Geburt) und der Art der Samenspende

4.4.1 Vergleich Outcome in der Gruppe – IUI

Der Chi-Quadrat-Test wird nun für die Gruppe der IUIs zwischen homologen und heterologen Spendern durchgeführt.

		Art der Samenspende * Schwangerschaft (IUI-Zyklen)				
			keine Schwangerschaft	Schwangerschaft	Unbekannt	Gesamt
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	1473	157	33	1663
		Prozentsatz	88,60%	9,40%	2,00%	100,00%
	Heterolog	Anzahl	1424	239	0	1663
		Prozentsatz	85,60%	14,40%	0,00%	100,00%
Gesamt		Anzahl	2897	396	33	3326
		Prozentsatz	87,10%	11,90%	1,00%	100,00%

Tabelle 15: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende in der IUI-Gruppe

Tab. 15 zeigt in einer Kreuztabelle den Anteil der Schwangerschaften/keine Schwangerschaften und der Fälle mit unbekanntem Ausgang und ihren jeweiligen prozentualen Anteil bei homologer und heterologer Samenspende.

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	50,809 ^a	2	<0,001
Likelihood-Quotient	63,680	2	<0,001
Zusammenhang linear-mit-linear	0,552	1	0,458
McNemar-Bowker-Test			. ^b
Anzahl der gültigen Fälle	3326		
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 16,50.			
b. Wird nur für eine PxP Tabelle berechnet, wobei P größer als 1 sein muss.			

Tabelle 16: Chi-Quadrat Test. Schwangerschaft* Art der Samenspende (IUI-Gruppe)

Tab. 16 zeigt den Chi-Quadrat-Test für Schwangerschaft und Art der Samenspende in der IUI-Gruppe. Es wurde ein Chi-Quadrat-Wert nach Pearson mit Freiheitsgrad 2 (df) und unter der Spalte Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) von 9,2695E-12 ermittelt, der in der Tabelle auf <0,001 gerundet ist.

Symmetrische Maße					
		Wert	Asymptotischer Standardfehler ^a	Näherungsweise t ^b	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,124			<0,001
	Cramer-V	0,124			<0,001
Maß der Übereinstimmung	Kappa	0,039	0,011	3,486	<0,001
Anzahl der gültigen Fälle		3326			
a. Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.					
b. Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.					

Tabelle 17: Symmetrische Maße. Schwangerschaft* Art der Samenspende (IUI-Gruppe)

Tab. 17 zeigt den Assoziationskoeffizienten Phi und den Wert von Cramer- V bei einer signifikanten Korrelation zwischen Schwangerschaft und Art der Samenspende in der IUI-Gruppe. Der ermittelte Wert für Phi und Cramer-V lag bei 0,123597, der in der Tabelle auf 0,124 gerundet wurde.

Art der Samenspende * Geburt (IUI-Zyklen)					
			Geburt		Gesamt
			keine Geburt	Geburt	
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	1613	50	1663
		Prozentsatz	97,00%	3,00%	100,00%
	Heterolog	Anzahl	1559	104	1663
		Prozentsatz	93,70%	6,30%	100,00%
Gesamt		Anzahl	3172	154	3326
		Prozentsatz	95,40%	4,60%	100,00%

Tabelle 18: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende in der IUI- Gruppe

Tab. 18 zeigt in einer Kreuztabelle die Geburten und ihre prozentualen Anteile nach homologer und heterologer Spendersamenbehandlung in der IUI-Gruppe.

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	19,854 ^a	1	<0,001		
Kontinuitätskorrektur ^b	19,126	1	<0,001		
Likelihood-Quotient	20,263	1	<0,001		
Exakter Test nach Fisher				<0,001	<0,001
Zusammenhang linear-mit-linear	19,848	1	<0,001		
McNemar-Test				0,000 ^c	
Anzahl der gültigen Fälle	3326				
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 77,00.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
c. Verwendete Binomialverteilung					

Tabelle 19: Chi-Quadrat Test. Geburt* Art der Samenspende (IUI-Gruppe)

Tab. 19 zeigt den Chi-Quadrat-Test für Geburt und Art der Samenspende in der IUI-Gruppe. Bei Freiheitsgrad 1 (df) und unter der Spalte Asymptotische Signifikanz (zweiseitig) beträgt der Chi-Quadrat Wert nach Pearson 0,000008, in der Tabelle gerundet auf <0,001.

Symmetrische Maße					
		Wert	Asymptotischer Standardfehler ^a	Näherungsweise t ^b	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	0,077			<0,001
	Cramer-V	0,077			<0,001
Maß der Übereinstimmung	Kappa	0,032	0,007	4,456	<0,001
Anzahl der gültigen Fälle		3326			
a. Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.					
b. Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.					

Tabelle 20: Symmetrische Maße. Geburt* Art der Samenspende (IUI-Gruppe)

Tab. 20 zeigt den Assoziationskoeffizienten Phi und den Cramer-V-Wert bei einer signifikanten Korrelation zwischen Geburt und Art der Samenspende. Der ermittelte Wert beträgt 0,077262, in der Tabelle auf 0,077 gerundet.

In der vorliegenden statistischen retrospektiven Arbeit wurden in der IUI-Gruppe bei 1663 dokumentierten Zyklen nach homologer Behandlung 157 Schwangerschaften erzielt. Von diesen 157 Schwangerschaften führten 50 zu einer Geburt, in der heterologen Gruppe waren es 239 Schwangerschaften von ebenfalls 1663 dokumentierten Zyklen, die zu 104 Geburten führten. In der heterologen Gruppe gab es also bei gleicher Zyklenzahl fast ein Drittel mehr Schwangerschaften und doppelt so viele Geburten wie in der homologen Gruppe.

Es wurde mittels Chi-Quadrat-Test geprüft, ob ein statistischer Unterschied oder Zusammenhang zwischen der Schwangerschaftsrate/Geburtenrate und der Samenspende (homolog oder heterolog) bei intrauteriner Insemination besteht (s. Tab. 15-20).

Der zweiseitige P-Wert von < 0,001 für beide Outcomes war kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau von 0,05. Dennoch war die berechnete Cramer-V oder Phi Wert mit 0,124 (für den Zusammenhang Schwangerschaft *Art der Samenspende) und 0,077 (für den Zusammenhang Geburt *Art der Samenspende) und somit eine kleine Effektstärke in dem berechneten statistischen Zusammenhang. Demnach ergab sich ein signifikanter Zusammenhang in der IUI-Gruppe in Abhängigkeit von der Art der Samenspende.

4.4.2 Vergleich Outcome in der Gruppe 2 – IVF

Der exakte Test nach Fisher wird für die Gruppe der IVFs zwischen homologen und heterologen Spendern durchgeführt.

Art der Samenspende * Schwangerschaft (IVF-Zyklen)					
			keine Schwangerschaft	Schwangerschaft	Gesamt
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	3	6	9
		Prozentsatz	33,30%	66,70%	100,00%
	Heterolog	Anzahl	4	3	7
		Prozentsatz	57,10%	42,90%	100,00%
Gesamt		Anzahl	7	9	16
		Prozentsatz	43,80%	56,30%	100,00%

Tabelle 21: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende in der IVF-Gruppe

Tab. 21 zeigt in einer Kreuztabelle die Anzahl und den prozentualen Anteil der Schwangerschaften/keine Schwangerschaft nach homologer und heterologer Samenspende in der IVF-Gruppe.

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,907 ^a	1	0,341		
Kontinuitätskorrektur ^b	0,198	1	0,657		
Likelihood-Quotient	0,912	1	0,34		
Exakter Test nach Fisher				0,615	0,329
Zusammenhang linear-mit-linear	0,850	1	0,356		
McNemar-Test				0,754 ^c	
Anzahl der gültigen Fälle	16				
a. 3 Zellen (75,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,06.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
c. Verwendete Binomialverteilung					

Tabelle 22: Exakter Test nach Fisher. Schwangerschaft* Art der Samenspende (IVF-Gruppe)

Tab. 22 zeigt den exakten Test nach Fisher für das Outcome Schwangerschaft und Art der Samenspende in der IVF-Gruppe. Der ermittelte Wert für die exakte Signifikanz (2-seitig) liegt bei 0,614510 und ist in der Tabelle auf 0,615 gerundet.

Art der Samenspende * Geburt (IVF- Zyklen)					
			Geburt		Gesamt
			keine Geburt	Geburt	
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	5	4	9
		Prozentsatz	55,60%	44,40%	100,00%
	Heterolog	Anzahl	5	2	7
		Prozentsatz	71,40%	28,60%	100,00%
Gesamt		Anzahl	10	6	16
		Prozentsatz	62,50%	37,50%	100,00%

Tabelle 23: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende in der IVF- Gruppe

Tab. 23 zeigt in einer Kreuztabelle den Anteil der Geburten/keine Geburten mit ihrem prozentualen Anteil nach Behandlung mit homologer oder heterologer Samenspende in der IVF-Gruppe.

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,423 ^a	1	0,515		
Kontinuitätskorrektur ^b	0,017	1	0,896		
Likelihood-Quotient	0,429	1	0,513		
Exakter Test nach Fisher				0,633	0,451
Zusammenhang linear-mit-linear	0,397	1	0,529		
McNemar-Test				1,000 ^c	
Anzahl der gültigen Fälle	16				
a. 3 Zellen (75,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,63.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
c. Verwendete Binomialverteilung					

Tabelle 24: Exakter Test nach Fisher. Geburt* Art der Samenspende (IVF-Gruppe)

Tab. 24 zeigt den exakten Test nach Fisher für die Geburt und die Art der Samenspende in der IVF-Gruppe. Der Exakter Test nach Fisher wurde verwendet und nicht der Chi-Quadrat-Test, da 3 Zellen in der Kreuztabelle eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5 haben. Unter exakter Signifikanz (2-seitig) wurde der Wert 0,632867 ermittelt und in der Tabelle auf 0,633 gerundet.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden in der IVF-Gruppe bei 9 dokumentierten Zyklen nach homologer Behandlung 6 Schwangerschaften und 4 Geburten erzielt, in der heterologen Gruppe 3 Schwangerschaften und 2 Geburten bei 7 dokumentierten Zyklen.

Der exakte Test nach Fisher zeigte keinen signifikanten Unterschied/Korrelation in der Schwangerschafts- und Geburtenrate in Abhängigkeit von der Art der Samenspende in der IVF-Gruppe.

Der zweiseitige P-Wert von 0,615/0,633 (Schwangerschaft/Geburt) war größer als das festgelegte Signifikanzniveau von 0,05. Somit kann auf keinen signifikanten Unterschied/Zusammenhang in der IVF-Gruppe in Abhängigkeit von der Art der Samenspende geschlossen werden (s. Tab. 21-24).

Da 3 Zellen (75%) eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5 haben, wurde der exakte Test nach Fisher vorgezogen.

4.4.3 Vergleich Outcome in der Gruppe 3 – ICSI

Art der Samenspende * Schwangerschaft (ICSI)						
			Schwangerschaft			Gesamt
			keine Schwangerschaft	Schwangerschaft	Unbekannt	
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	145	100	0	245
		Prozentsatz	59,20%	40,80%	0,00%	100,00%
	Heterolog	Anzahl	162	80	2	244
		Prozentsatz	66,40%	32,80%	0,80%	100,00%
Gesamt		Anzahl	307	180	2	489
		Prozentsatz	62,80%	36,80%	0,40%	100,00%

Tabelle 25: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende in der ICSI-Gruppe

Tab. 25 zeigt in Form einer Kreuztabelle die Anzahl der Schwangerschaften, die Anzahl der Nichtschwangerschaften und die Anzahl der unbekannt Fälle mit ihrem jeweiligen Anteil nach homologer und heterologer Behandlung in der ICSI-Gruppe.

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,162 ^a	2	0,076
Likelihood-Quotient	5,939	2	0,051
Zusammenhang linear-mit-linear	2,051	1	0,152
McNemar-Bowker-Test			. ^b
Anzahl der gültigen Fälle	489		
a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,00.			
b. Wird nur für eine PxP Tabelle berechnet, wobei P größer als 1 sein muß.			

Tabelle 26: Chi-Quadrat Test. Schwangerschaft* Art der Samenspende (ICSI- Gruppe)

Tab. 26 zeigt den Chi-Quadrat-Test für Schwangerschaften und Art der Samenspende in der ICSI-Gruppe. Bei Freiheitsgrad 2 (df) und unter der Spalte der zweiseitigen Asymptotischen Signifikanz beträgt der Wert des nach Pearson berechneten Chi-Quadrat 0,075715, in der Tabelle ist der Wert auf 0,076 aufgerundet.

Art der Samenspende * Geburt (ICSI-Zyklen)					
			Geburt		Gesamt
			keine Geburt	Geburt	
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	178	67	245
		Prozentsatz	72,70%	27,30%	100,00%
	Heterolog	Anzahl	193	51	244
		Prozentsatz	79,10%	20,90%	100,00%
Gesamt		Anzahl	371	118	489
		Prozentsatz	75,90%	24,10%	100,00%

Tabelle 27: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende in der ICSI-Gruppe

Tab. 27 zeigt eine Kreuztabelle mit der Anzahl der Geburten und keine Geburten und deren prozentuale Anteile nach homologer und heterologer Behandlung in der ICSI-Gruppe.

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,774 ^a	1	0,096		
Kontinuitätskorrektur ^b	2,433	1	0,119		
Likelihood-Quotient	2,781	1	0,095		
Exakter Test nach Fisher				0,113	0,059
Zusammenhang linear-mit-linear	2,768	1	0,096		
McNemar-Test				<,001 ^c	
Anzahl der gültigen Fälle	489				
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 58,88.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
c. Verwendete Binomialverteilung					

Tabelle 28: Chi- Quadrat Test. Geburten* Art der Samenspende (ICSI- Gruppe)

Tab. 28 zeigt den Chi-Quadrat-Test für Geburten und Art der Samenspende in der ICSI-Gruppe. Bei Freiheitsgrad 1 (df) und unter der Spalte der asymptotischen (zweiseitigen) Signifikanz beträgt der ermittelte Chi-Quadrat-Wert nach Pearson 0,095811, in der Tabelle ist der Wert auf 0,096 gerundet.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden in der ICSI-Gruppe 100 Schwangerschaften und 67 Geburten bei 245 dokumentierten Zyklen nach homologer Behandlung erzielt, in der heterologen Gruppe 80 Schwangerschaften und 51 Geburten bei 244 dokumentierten Zyklen.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied/Korrelation in der Schwangerschafts- und Geburtenrate in Abhängigkeit von der Art der Samenspende in der ICSI-Gruppe.

Der zweiseitige P-Wert von 0,076/0,096 (Schwangerschaft/Geburt) liegt über dem vorgegebenen Signifikanzniveau von 0,05. Daher kann nicht auf einen signifikanten Unterschied/Korrelation in der ICSI-Gruppe in Verbindung mit der Art der Samenspende hingewiesen werden. (s. Tab. 25-28).

4.4.4 Vergleich Outcome in der Gruppe 4 – Kryo-ET

In den folgenden Tabellen wird der Chi-Quadrat-Test auch für die Kryo-ET-Gruppe durchgeführt.

Art der Samenspende* Schwangerschaft (Kryo-ET-Zyklen)					
			Schwangerschaft		Gesamt
			keine Schwangerschaft	Schwangerschaft	
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	41	18	59
		Prozentsatz	69,50%	30,50%	100,00%
	Heterolog	Anzahl	49	12	61
		Prozentsatz	80,30%	19,70%	100,00%
Gesamt		Anzahl	90	30	120
		Prozentsatz	75,00%	25,00%	100,00%

Tabelle 29: Anteil der Schwangerschaften nach homologer und heterologer Samenspende (Kryo-ET)

Tab. 29: Die Kreuztabelle zeigt die Anzahl der Schwangerschaften/keine Schwangerschaft und deren prozentualen Anteil nach homologer und heterologer Samenspende in der Kryo-ET-Gruppe.

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,878 ^a	1	0,171		
Kontinuitätskorrektur ^b	1,345	1	0,246		
Likelihood-Quotient	1,887	1	0,170		
Exakter Test nach Fisher				0,208	0,123
Zusammenhang linear-mit-linear	1,863	1	0,172		
McNemar-Test				<,001 ^c	
Anzahl der gültigen Fälle	120				
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 14,75.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
c. Verwendete Binomialverteilung					

Tabelle 30: Chi-Quadrat Test. Schwangerschaft* Art der Samenspende (Kryo-ET).

Tab. 30 zeigt den Chi-Quadrat-Test für Schwangerschaft und Art der Samenspende in der Kryo-ET-Gruppe. In der Spalte Asymptotische zweiseitige Signifikanz ergibt sich ein Chi-Quadrat-Wert nach Pearson von 0,170528, in der Tabelle wurde der Wert auf 0,171 gerundet.

Art der Samenspende* Geburt (Kryo-ET-Zyklen)					
			Geburt		Gesamt
			keine Geburt	Geburt	
Art der Samenspende	Homolog	Anzahl	47	12	59
		Prozentsatz	79,70%	20,30%	100,00%
	Heterolog	Anzahl	52	9	61
		Prozentsatz	85,20%	14,80%	100,00%
Gesamt		Anzahl	99	21	120
		Prozentsatz	82,50%	17,50%	100,00%

Tabelle 31: Anteil der Geburten nach homologer und heterologer Samenspende in der Kryo-ET-Gruppe

Tab. 31 zeigt in einer Kreuztabelle die Anzahl der Geburten/keine Geburten und ihren prozentualen Anteil in der homologen und heterologen Gruppe der Kryo-ET-Zyklen.

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,648 ^a	1	0,421		
Kontinuitätskorrektur ^b	0,319	1	0,572		
Likelihood-Quotient	0,649	1	0,420		
Exakter Test nach Fisher				0,477	0,286
Zusammenhang linear-mit-linear	0,643	1	0,423		
McNemar-Test				<0,001 ^c	
Anzahl der gültigen Fälle	120				
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 10,33.					
b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet					
c. Verwendete Binomialverteilung					

Tabelle 32: Chi-Quadrat Test. Geburt* Art der Samenspende (Kryo-ET)

Tab. 32 zeigt den Chi-Quadrat-Test für Geburt und Art der Samenspende in der Kryo-ET-Gruppe. Der Chi-Quadrat-Wert nach Pearson beträgt 0,420849 bei zweiseitiger asymptotischer Signifikanz und bei Freiheitsgrad 1 (df). In der Tabelle wird auf 0,421 gerundet.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden in der Kryo-ET-Gruppe 18 Schwangerschaften und 12 Geburten bei 59 dokumentierten Zyklen nach homologer Behandlung erzielt, in der heterologen Gruppe 12 Schwangerschaften und 9 Geburten bei 61 dokumentierten Zyklen.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied/Korrelation in der Schwangerschafts- und Geburtenrate in Abhängigkeit von der Art der Samenspende in der Kryo-ET-Gruppe.

Der zweiseitige P-Wert von 0,171/0,421(Schwangerschaft/Geburt) lag über dem vorgegebenen Signifikanzniveau von 0,05. Es kann auf keinen signifikanten Unterschied/Korrelation in der Kryo-ET-Gruppe in Abhängigkeit von der Art der Samenspende geschlossen werden (s. Tab. 29-32 in Kapitel 4.4.4).

Bei den homologen Behandlungen gab es 44 Zwillingschwangerschaften und eine Drillingsschwangerschaft.

Von den 44 Zwillingschwangerschaften waren 31 Lebendgeburten. Von den 31 Lebendgeburten waren 19 Sectiogeburten, 6 Spontangeburt und 6 Geburten ohne nähere Angaben. Bei einer Drillingsschwangerschaft kam es zu einer Lebendgeburt per Sectio.

Bei den heterologen Behandlungen gab es 31 Zwillingschwangerschaften und eine Drillingsschwangerschaft. Von den 31 Zwillingschwangerschaften waren 21 Lebendgeburten. Von den 21 waren 2 per Sectio und eine Spontangeburt und 18 Fälle mit Geburt, aber ohne weitere Angaben dazu. Eine Drillingsschwangerschaft wurde lebend geboren, aber ohne genauere Angaben.

4.5 Vergleich sekundärer Informationen der Paare in der Kontroll- und Fallgruppe

Die folgenden Diagramme zeigen ein Paar sekundäre Informationen über die Paare in allen Behandlungen für homologe und heterologe Behandlungen zum Vergleich.

4.5.1 Diagnosen der Patientinnen

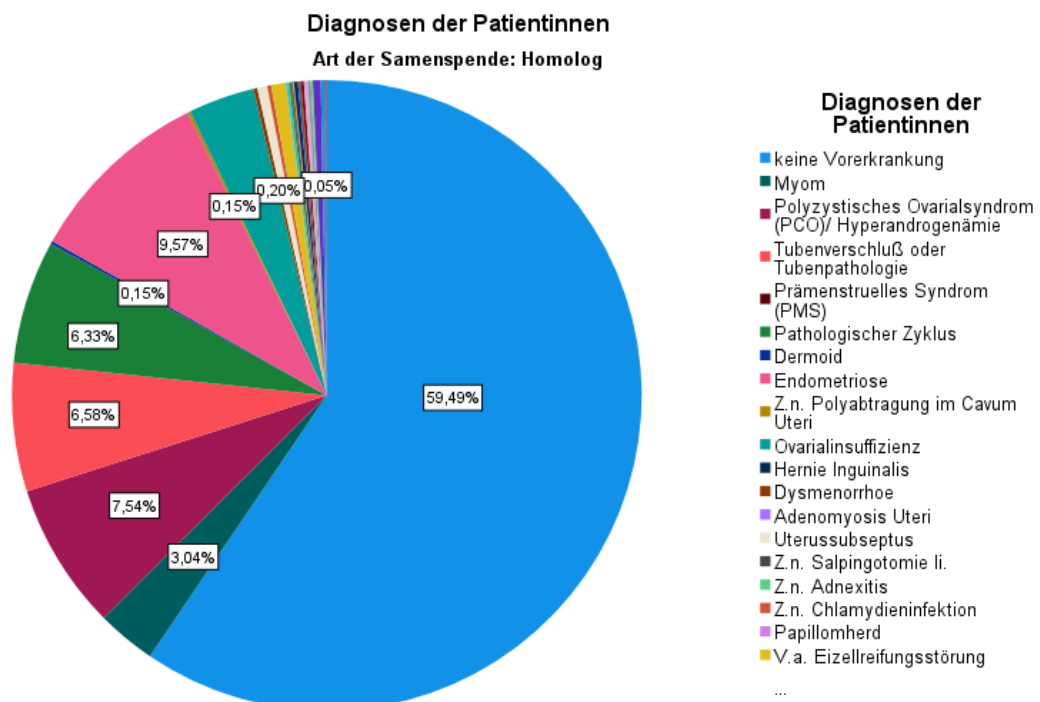


Abbildung 11: Kreisdiagramm mit den Diagnosen der Patientinnen im gesamten Kollektiv der homologen Samenspender

Abb. 11 zeigt ein Kreisdiagramm mit den Diagnosen der Patientinnen und dem prozentualen Anteil der jeweiligen Diagnose an der Gesamtzahl der Patientinnen mit homologer Samenspende. Rechts im Bild ist die Auflistung der Diagnosen mit der entsprechenden Farbe wie im Kreisdiagramm.

In der homologen Gruppe wurden 189 Patientinnen mit Endometriose, 149 mit PCO/Hyperandrogenämie, 139 mit Tubenpathologie/Tubenverschluss, 125 mit pathologischem Zyklus, 72 mit Ovarialinsuffizienz, 60 mit Myomen, 12 mit Uterussubseptus und 15 mit der Diagnose V.a. Eizellreifungsstörung eingeschlossen (s. Abb. 11). Weitere Diagnosen wurden erhoben, jedoch mit sehr geringer Häufigkeit, weshalb sie nicht aufgeführt sind.

4.5.2 Nebendiagnosen der Patientinnen

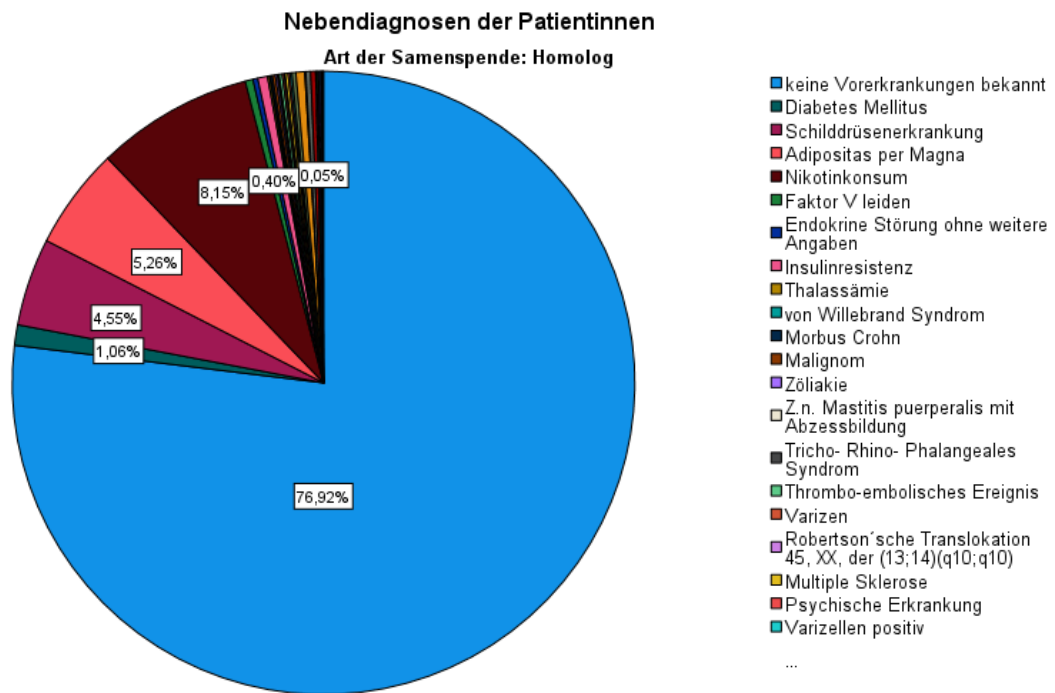


Abbildung 13: Kreisdiagramm mit Darstellung der Nebendiagnosen der Patientinnen im homologen Samenspenderkollektiv.

Abb. 13 zeigt ein Kreisdiagramm, in dem die Nebendiagnosen der Patientinnen und ihr prozentualer Anteil in der Gruppe der homologen Samenspender dargestellt sind. Rechts im Bild sind die Nebendiagnosen mit den entsprechenden Farben wie im Kreisdiagramm dargestellt.

Die homologe Gruppe umfasste 161 Raucherinnen, 104 adipöse Patientinnen, 90 Patientinnen mit Schilddrüsenerkrankungen, 21 Patientinnen mit der Diagnose Diabetes mellitus, 10 Patientinnen mit der Diagnose Insulinresistenz, 9 Patientinnen mit arterieller Hypertonie, 8 Patientinnen mit Faktor-V-Leiden und 5 Patientinnen mit endokrinen Störungen (s. Abb. 13). Nicht aufgeführt sind hier einige weitere seltene Nebendiagnosen, die in der homologen Gruppe nur eine geringe Häufigkeit aufweisen.

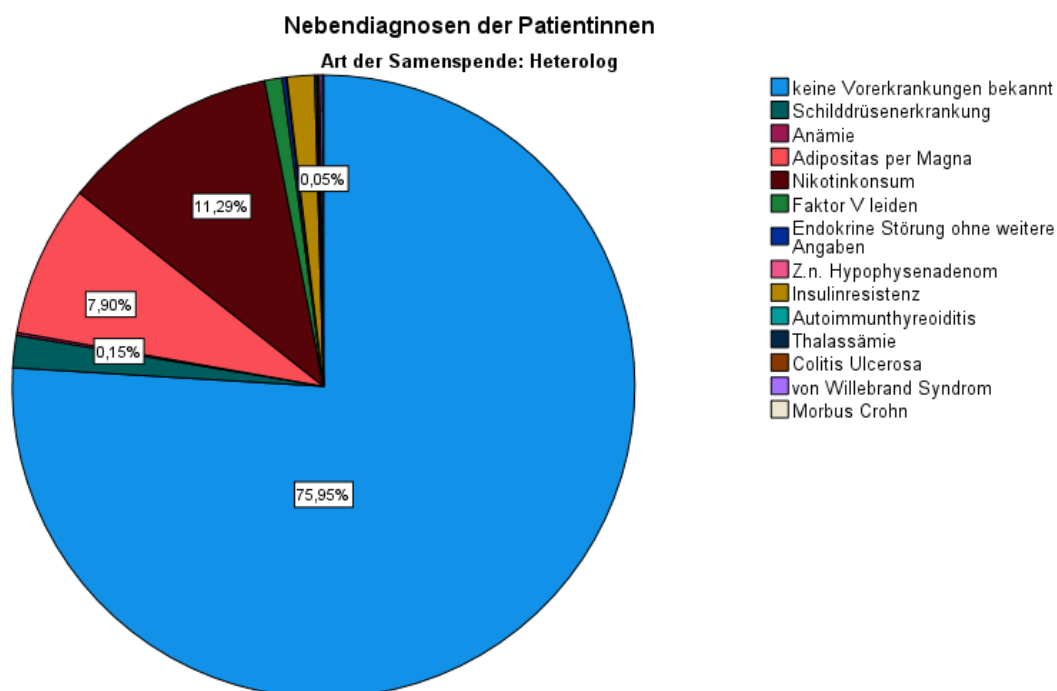


Abbildung 14: Kreisdiagramm mit Darstellung der Nebendiagnosen der Patientinnen im heterologen Samenspenderkollektiv

Abb. 14 ist ein Kreisdiagramm zur Darstellung der Nebendiagnosen der Patientinnen und deren prozentualen Anteil in der Gruppe der heterologen Samenspender. Die Nebendiagnosen sind wie im Kreisdiagramm mit den entsprechenden Farben auf der rechten Seite des Bildes dargestellt.

Die heterologe Gruppe umfasste 223 Raucherinnen, 156 adipöse Patientinnen, 33 Patientinnen mit Schilddrüsenerkrankungen, 3 Patientinnen mit der Diagnose Von Willebrand-Syndrom, 28 Patientinnen mit der Diagnose Insulinresistenz, 3 Patientinnen mit Anämie, 18 Patientinnen mit Faktor-V-Leiden und 4 Patientinnen mit endokrinen Störungen (s. Abb. 14). Einige andere seltene Nebendiagnosen, die in der heterologen Gruppe nur eine geringe Häufigkeit haben, sind hier nicht aufgeführt.

4.5.3 Vorherige Eingriffe und Interventionen

In den nachstehenden Diagrammen sind die Prozentsätze der Eingriffe und Behandlungen bei den Patientinnen in der homologen und heterologen Gruppe vor der assistierten Reproduktionstherapie dargestellt (s. Abb. 15+16).

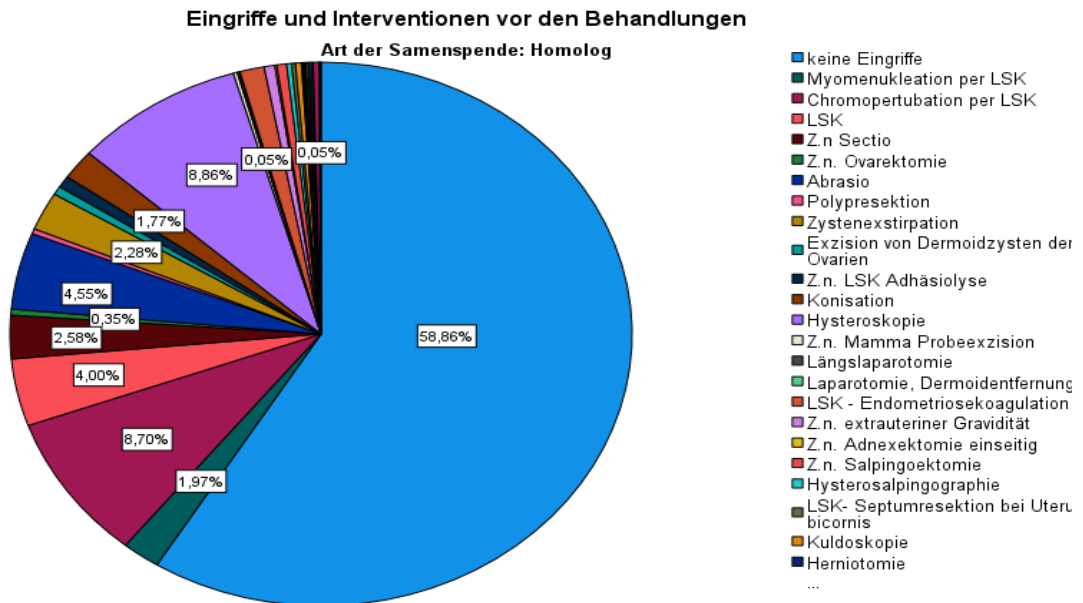


Abbildung 15: Kreisdiagramm zur Darstellung der Eingriffe und Interventionen vor den Behandlungen (homologe Samenspende)

Abb. 15 zeigt ein Kreisdiagramm mit der Darstellung der Eingriffe und Interventionen vor der assistierten Reproduktionstherapie und dem Prozentsatz der Prozeduren und Diagnostik in der Gruppe der homologen Samenspender. Auf der rechten Seite sind die Interventionen und Diagnostikmethoden mit der entsprechenden Farbe wie im Kreisdiagramm dargestellt.

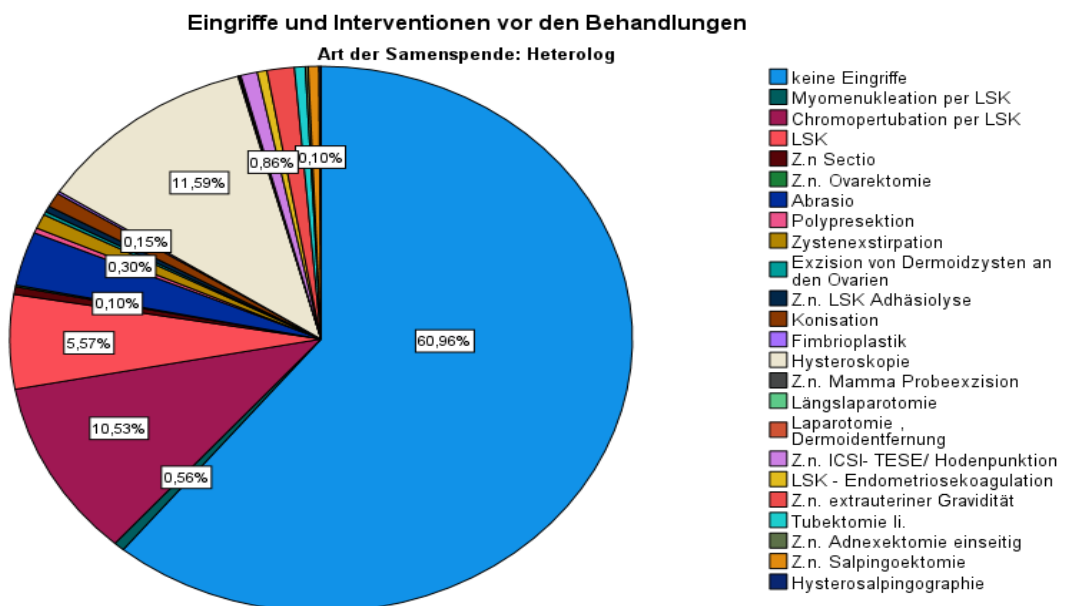


Abbildung 16: Kreisdiagramm zur Darstellung der Eingriffe und Interventionen vor den Behandlungen (heterologe Samenspende)

Abb. 16 zeigt ein Kreisdiagramm, das Eingriffe und Interventionen vor der assistierten Reproduktionstherapie darstellt und den Prozentsatz der Eingriffe und Diagnostik in der Gruppe der heterologen Samenspender zeigt. Wie im Kreisdiagramm sind auf der rechten Seite die Eingriffe und diagnostischen Methoden mit der entsprechenden Farbe dargestellt.

4.5.4 Sterilitätsfaktoren

Unter Sterilitätsfaktoren wurden alle bekannten Erkrankungen und Faktoren zusammengefasst, die bei Patientinnen zu Unfruchtbarkeit oder Sterilität führen können (s. Abb. 17+18).

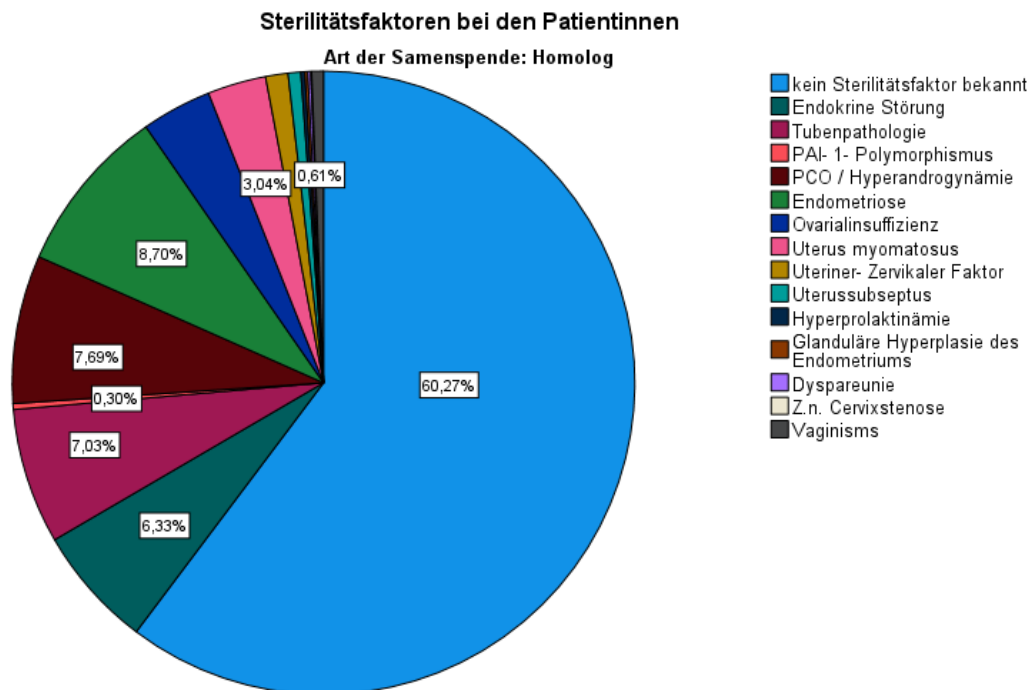


Abbildung 17: Kreisdiagramm zur Darstellung der Sterilitätsfaktoren bei Patientinnen (homologe Samenspende)

Abb. 17 zeigt in einem Kreisdiagramm die Sterilitätsfaktoren und ihren prozentualen Anteil bei den Patientinnen der Gruppe mit homologer Samenspende. Rechts im Bild sind die Sterilitätsfaktoren mit der entsprechenden Farbe wie im Kreisdiagramm aufgelistet.

Die homologe Gruppe umfasste 189 Patientinnen mit Endometriose, 139 Patientinnen mit Tubenpathologie, 149 Patientinnen mit PCO/Hyperandrogenämie, 125 Patientinnen mit endokrinen Störungen, 60 Patientinnen mit der Diagnose Uterus myomatosus, 72 Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz, 13 Patientinnen mit der Diagnose Uterus subseptus, 12 Patientinnen mit der Diagnose Vaginismus; Patientinnen mit der Diagnose Plasminogenaktivator- Inhibitor- 1 (PAI-1) Polymorphismus und 4 Patientinnen mit der Diagnose Hyperprolaktinämie (s. Abb. 17).

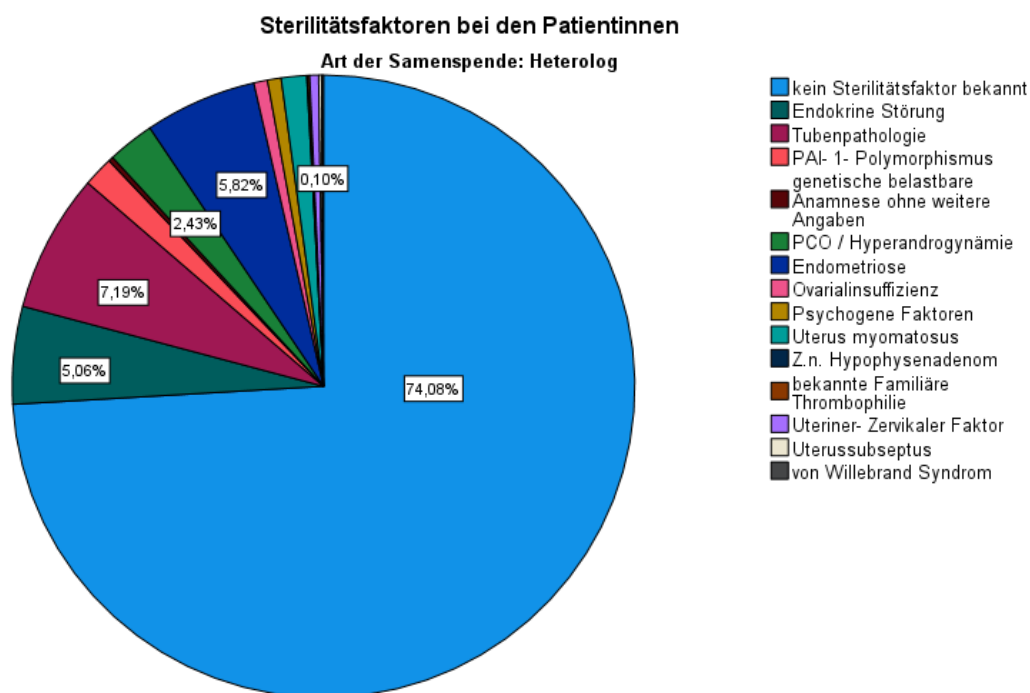


Abbildung 18: Kreisdiagramm zur Darstellung der Sterilitätsfaktoren bei Patientinnen (heterologe Samenspende)

Abb. 18 zeigt im Kreisdiagramm die Sterilitätsfaktoren und deren prozentualen Anteil bei Patientinnen mit heterologer Samenspende. Die Sterilitätsfaktoren sind wie im Kreisdiagramm mit der entsprechenden Farbe auf der rechten Seite des Bildes aufgelistet.

In der heterologen Gruppe wurden auch Sterilitätsfaktoren erfasst: 142 Patientinnen mit Tubenpathologie, 100 Patientinnen mit endokrinen Störungen, 115 Patientinnen mit Endometriose, 49 Patientinnen mit PCO/Hyperandrogenämie, 30 Patientinnen mit Uterus myomatosus, 14 Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz, 14 Patientinnen mit psychogenen Faktoren, 31 Patientinnen mit PAI-1 Polymorphismus und 9 Patientinnen mit utero-zervikalen Faktoren (s. Abb. 18).

4.5.5 Anti-Müller-Hormon

Deskriptive Statistik für das AMH				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
Anti- Müller- Hormon Wert ng/ml	1004	0,01	17,00	2,4867

Art der Samenspende: Homolog

Tabelle 33: AMH-Wert Minimum, Maximum und Mittelwert in der homologen Gruppe

Deskriptive Statistik für das AMH				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
Anti- Müller- Hormon Wert ng/ml	163	0,01	11,17	2,6188

Art der Samenspende: Heterolog

Tabelle 34: AMH-Wert Minimum, Maximum und Mittelwert in der heterologen Gruppe

Tab. 33 +34 zeigen den Vergleich der AMH-Werte in der homologen und heterologen Gruppe. In der homologen Gruppe wurden im gesamten Kollektiv nur 1004 AMH-Werte registriert und in der heterologen Gruppe nur 163 AMH-Werte.

4.5.6 Gravidität

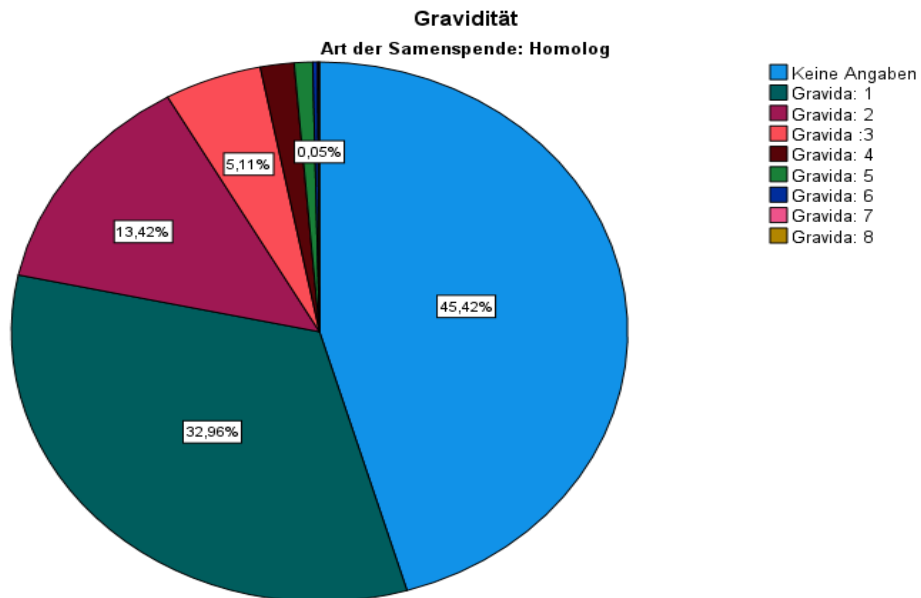


Abbildung 19: Angaben zur Gravidität in der homologen Gruppe

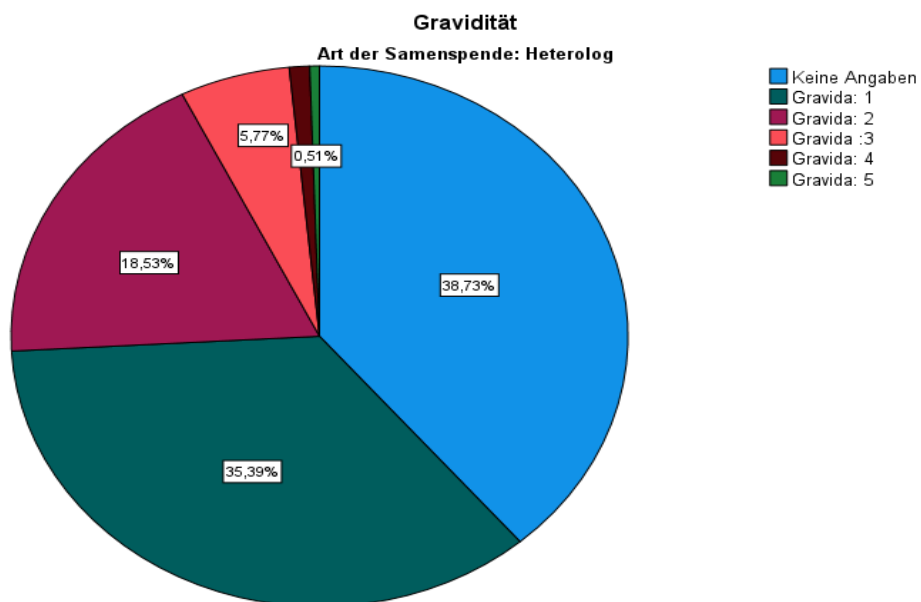


Abbildung 20: Angaben zur Gravidität in der heterologen Gruppe

Abb. 19+20 zeigen die Graviditätsangaben mit den entsprechenden Prozentsätzen im Gesamtkollektiv, rechts in jeder Abbildung die Graviditätsangaben mit den entsprechenden Farben.

4.5.7 Parität

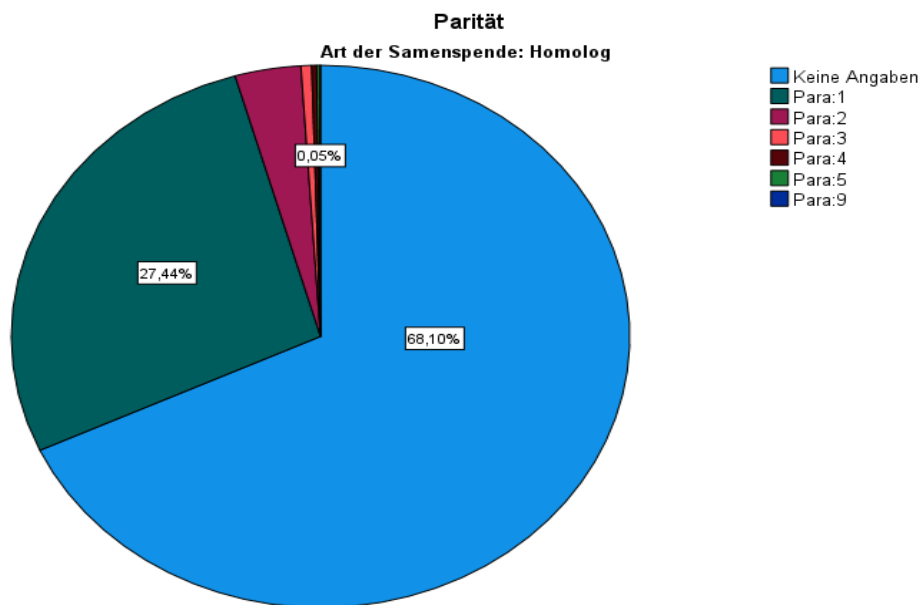


Abbildung 21: Paritätsangaben in der homologen Gruppe

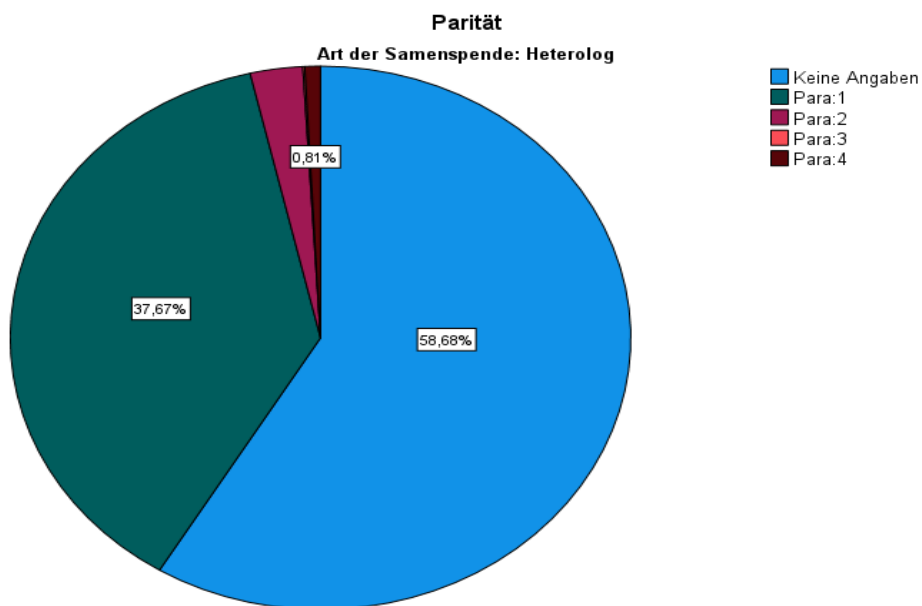


Abbildung 22: Paritätsangaben in der heterologen Gruppe

Abb. 21+22 zeigen die Angaben zur Parität im Gesamtkollektiv. In den Abbildungen sind die Prozentwerte pro Anzahl der Geburten (Para) angegeben, rechts die Angaben mit der entsprechenden Farbe.

4.5.8 Summe der transferierten 2-PN-Embryonen

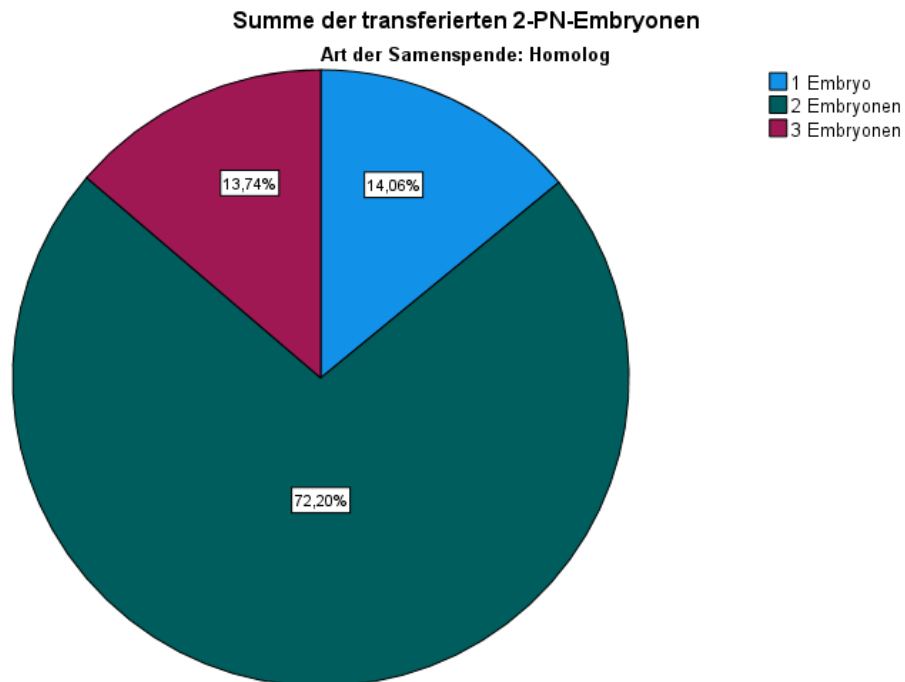


Abbildung 23: Summe der transferierten 2-PN-Embryonen in der homologen Gruppe

Abb. 23 zeigt die Anzahl der transferierten Embryonen bei IVF, ICSI und Kryo ET in der homologen Gruppe. In 44 Fällen wurde ein Embryo transferiert. 226-mal wurden 2 Embryonen transferiert und 43-mal wurden 3 Embryonen transferiert.

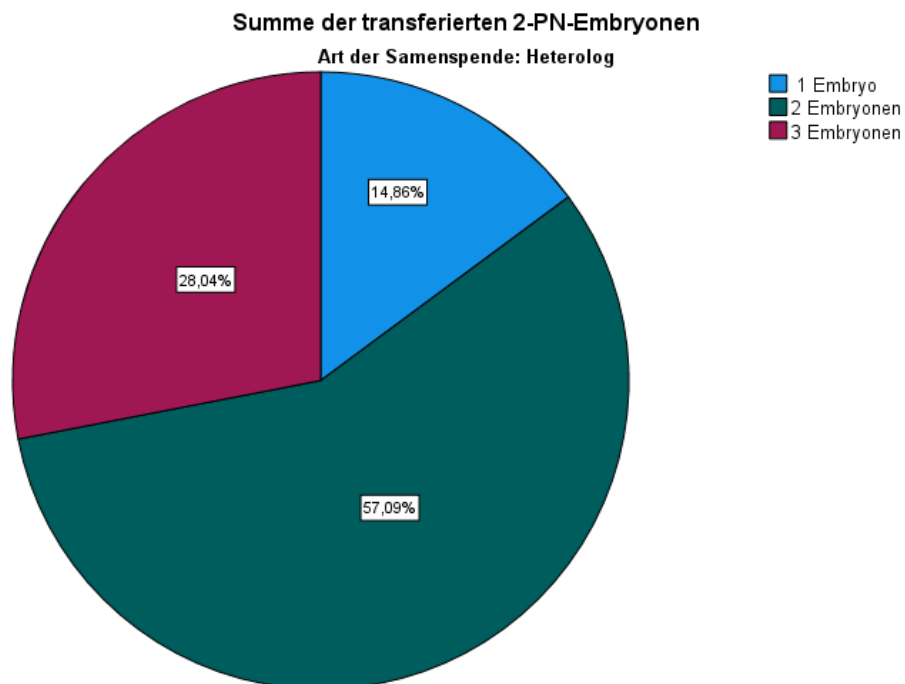


Abbildung 24: Summe der transferierten 2-PN-Embryonen in der heterologen Gruppe

Abb. 24 zeigt die Anzahl der transferierten Embryonen bei IVF-, ICSI- und Kryo.ET-Behandlungen in der heterologen Gruppe. Es wurden 44 Mal 1 Embryo, 169 Mal 2 Embryonen und 83 Mal 3 Embryonen transferiert.

4.5.9 Vorerkrankungen und Genussmittelanamnese der Partner

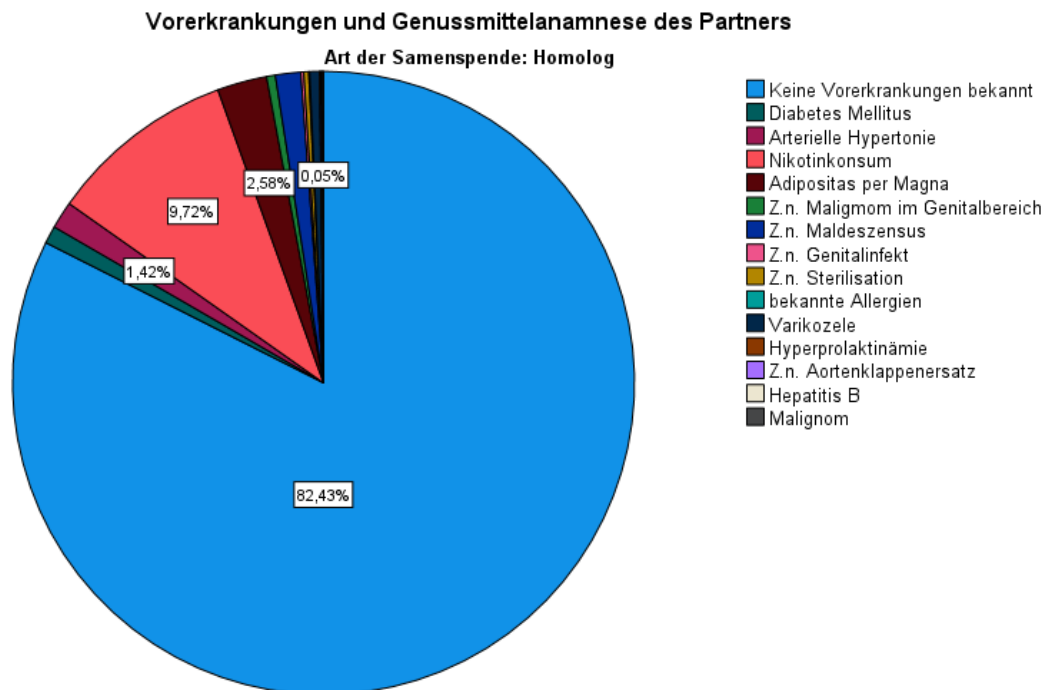


Abbildung 25: Kreisdiagramm zur Darstellung der Vorerkrankungen und Genussmittelanamnese des Partners (homologe Samenspende)

Abb. 25 zeigt ein Kreisdiagramm, das die Vorerkrankungen und die Genussmittelanamnese des Partners in der Gruppe der homologen Samenspender darstellt. Rechts im Bild sind die Vorerkrankungen und die Genussmittelanamnese mit der ihnen im Kreisdiagramm zugeordneten Farbe dargestellt, im Kreisdiagramm sind auch die prozentualen Anteile der Vorerkrankungen dargestellt.

In der homologen Gruppe waren insgesamt 1976 Partner, davon 192 Raucher, 51 adipös, 18 mit Diabetes mellitus und 28 mit arterieller Hypertonie, 5 mit Zustand nach Sterilisation und 26 mit Z.n. Maleszensus. 10 gaben eine Varikozele als Vorerkrankung an. Andere Vorerkrankungen wurden ebenfalls berücksichtigt, sind aber von geringerer Häufigkeit und werden hier nicht im Einzelnen aufgeführt (s. Abb.25).

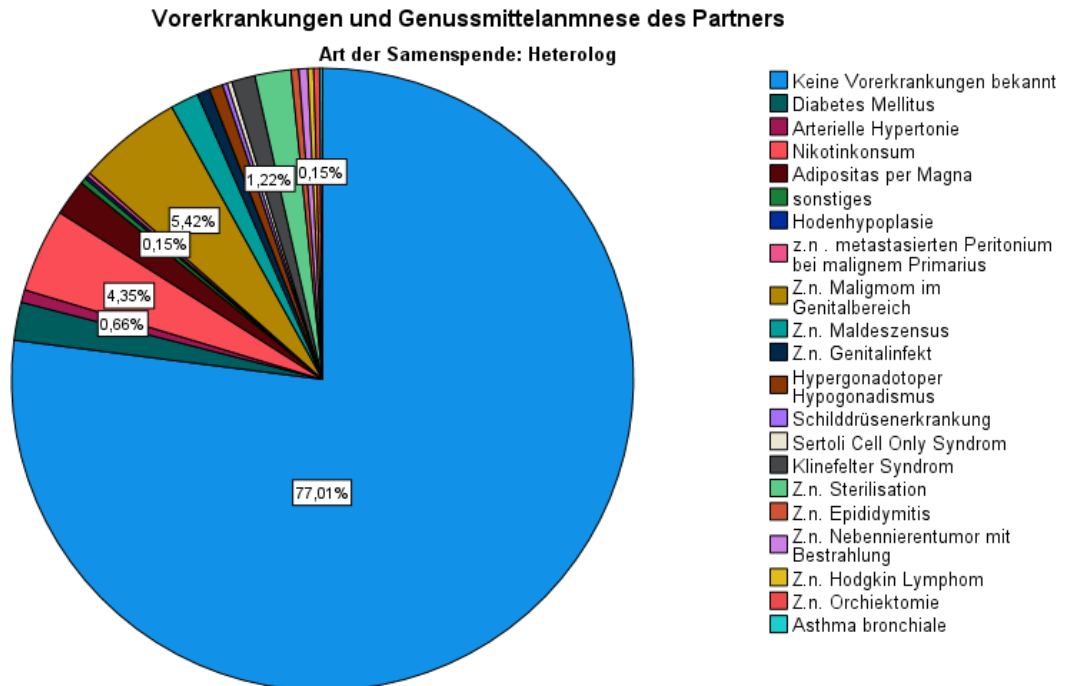


Abbildung 26: Kreisdiagramm zur Darstellung der Vorerkrankungen und Genussmittelanamnese des Partners (heterologe Samenspende)

Abb. 26 zeigt ein Kreisdiagramm mit der Darstellung der Vorerkrankungen und der Anamnese des Partners in Bezug auf Genussmittelkonsum in der Gruppe der heterologen Samenspender. Auf der rechten Seite des Diagramms sind die Vorerkrankungen und die Genussmittelanamnese mit der ihnen im Kreisdiagramm zugeordneten Farbe dargestellt. Im Kreisdiagramm sind auch die prozentualen Anteile der Vorerkrankungen dargestellt.

In der heterologen Gruppe waren insgesamt 1975 Partner, davon 86 Raucher, 37 adipös, 39 mit Diabetes mellitus, 13 mit arterieller Hypertonie, 5 mit Schilddrüsenerkrankungen und 6 mit Zustand nach Hodgkin Lymphom. Interessant ist jedoch, dass die Erkrankungen der Partner zur Indikation für eine heterologe Samenspende geführt haben. Z.B. 107 Personen mit der Diagnose Z.n. Malignom im Genitalbereich, 37 Personen mit Z.n. Sterilisation, 29 Personen mit Z.n. Maldezensus, 9 Personen mit Z.n. Nebennierentumor mit Bestrahlung und 13 Personen mit Z.n. Genitalinfektion. 24 Personen haben die angeborene Chromosomenstörung Klinefelter-Syndrom als Diagnose. 5 Personen leiden am Sertoli Cell Only Syndrom, 6 Partner haben die Diagnose Z.n. Orchiektomie und 8 mit Z.n. Epididymitis und 14 Personen gaben hypergonadotropen Hypogonadismus als Vorerkrankung an (s. Abb. 26).

4.5.10 Spermioogramme

In der homologen Gruppe hatten 1162 Partner von 1976 die gesicherte Diagnose eines eingeschränkten Spermioogramms, während in der heterologen Gruppe 1476 Partner von insgesamt 1975 Personen die gesicherte Diagnose eines eingeschränkten Spermioogramms hatten (s. Abb. 27+28).

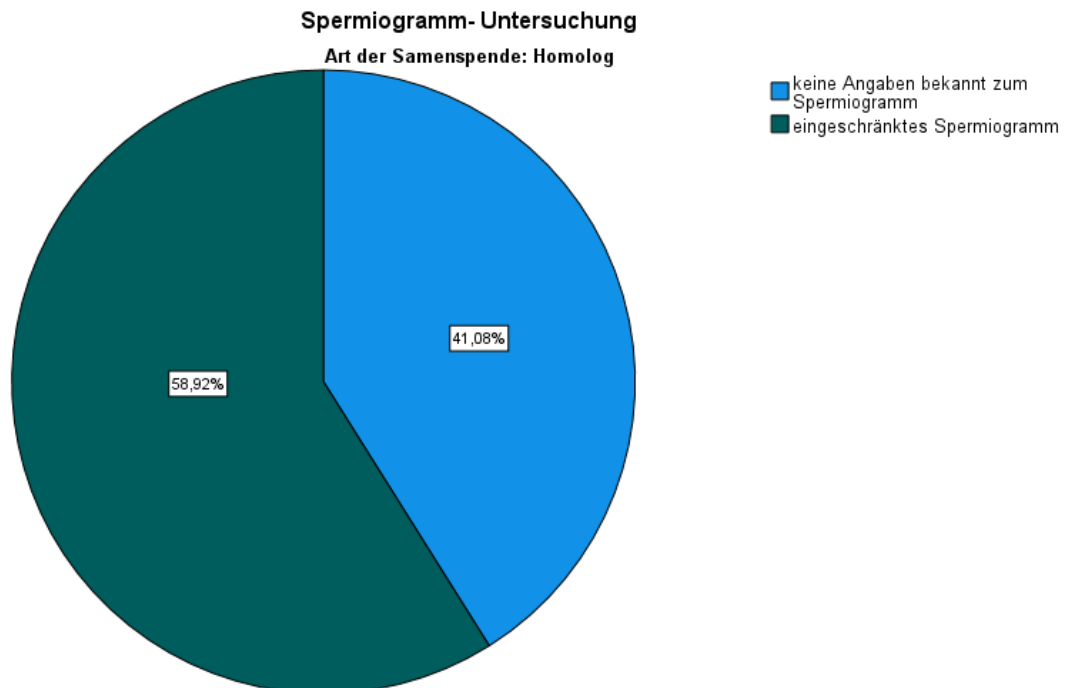


Abbildung 27: Kreisdiagramm zur Darstellung des Anteils der gesicherten Diagnosen eines eingeschränkten Spermiogramms (Art der Samenspende: homolog)

Abb. 27 zeigt ein Kreisdiagramm, das den Anteil der gesicherten Diagnose eines eingeschränkten Spermiogramms und den Anteil ohne Angabe zur Spermiogramm-Untersuchung in der Gruppe der homologen Samenspender darstellt.

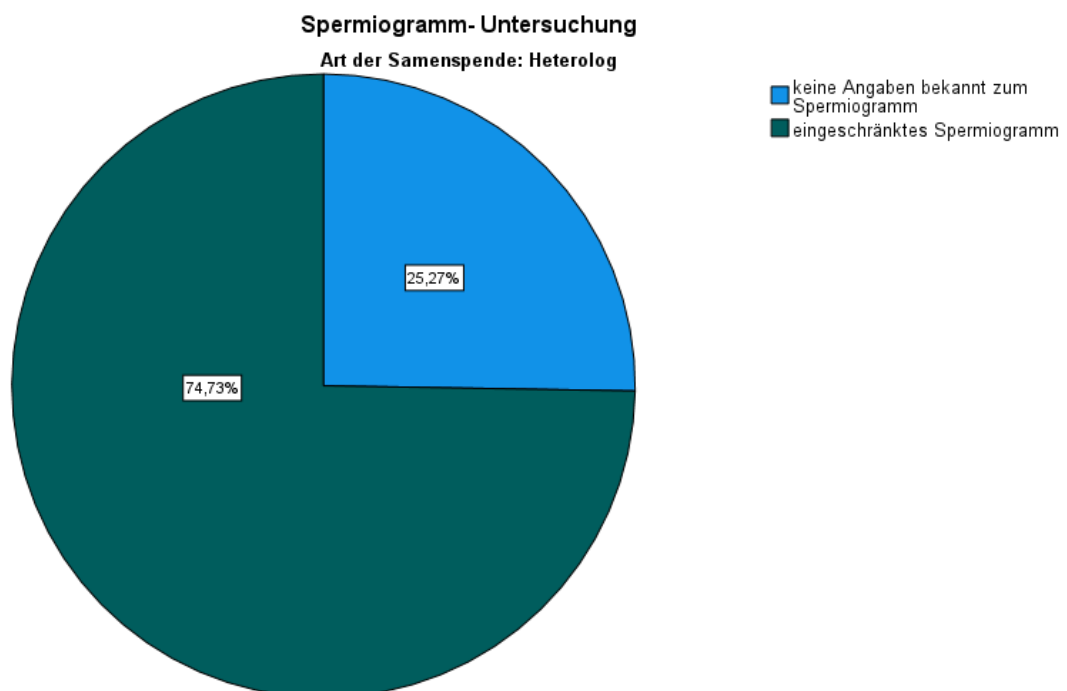


Abbildung 28: Kreisdiagramm zur Darstellung des Anteils der gesicherten Diagnosen eines eingeschränkten Spermiogramms (Art der Samenspende: heterolog)

Abb. 28 zeigt ein Kreisdiagramm, in dem der Anteil der heterologen Samenspender dargestellt ist, bei denen die Diagnose eines eingeschränkten Spermiogramms gesichert ist, und der Anteil, bei dem keine Angaben zur Untersuchung des Spermiogramms gemacht wurden.

4.5.11 Chromosomenanalyse

Bei der Chromosomenanalyse hatten 3 Partner in der homologen Gruppe einen auffälligen Chromosomenanalysebefund, in der heterologen Gruppe hatten insgesamt 115 Partner einen auffälligen Chromosomenanalysebefund (s. Abb. 29+30).

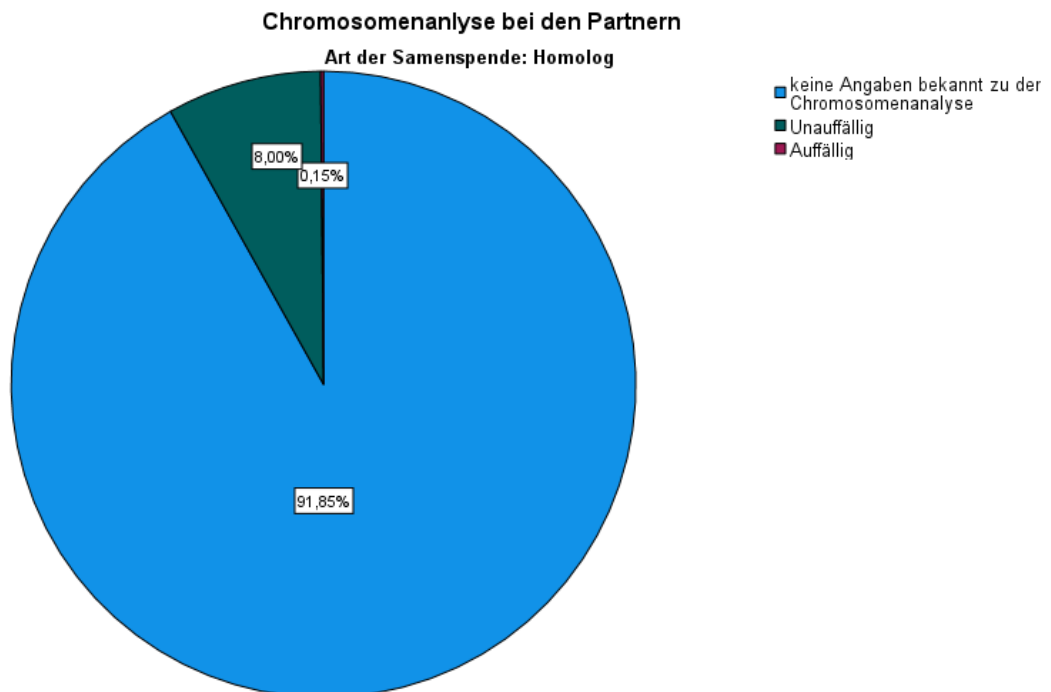


Abbildung 29: Kreisdiagramm zur Darstellung der Chromosomenanalyse bei den Partnern (Art der Samenspende: homolog)

Abb. 29 zeigt ein Kreisdiagramm, um die Chromosomenanalyse der Partner in der homologen Gruppe darzustellen. Rechts sind die Chromosomenanalysedaten in auffällig, unauffällig und keine Chromosomenanalysedaten dargestellt.

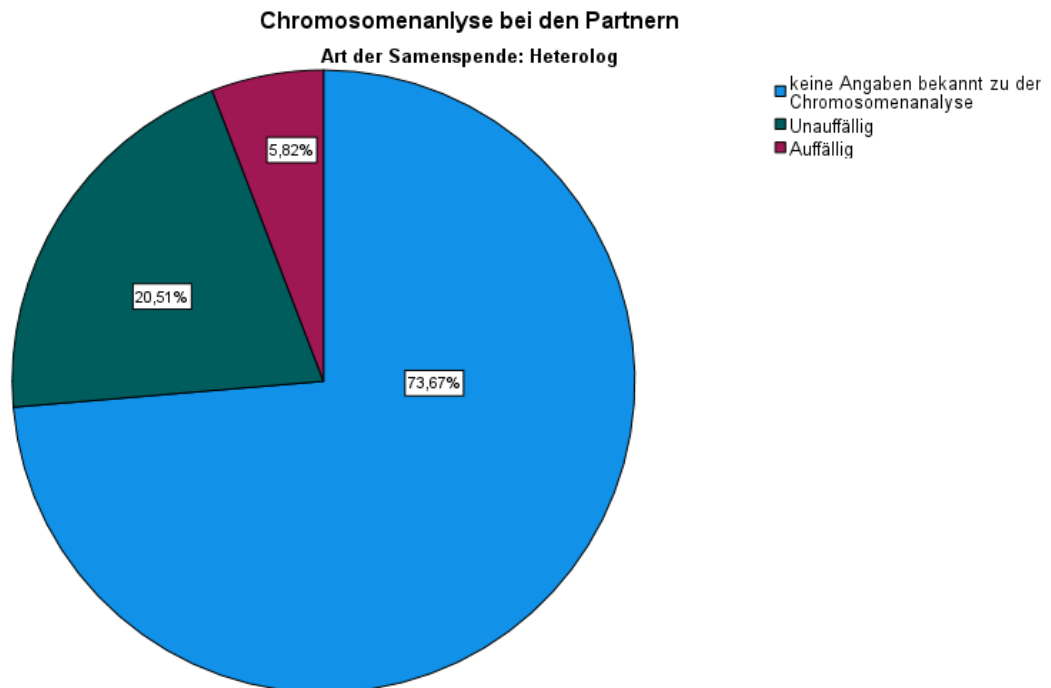


Abbildung 30: Kreisdiagramm zur Darstellung der Chromosomenanalyse bei den Partnern (Art der Samenspende: heterolog)

Abb. 30 zeigt ein Kreisdiagramm, das die Chromosomenanalyse der Partner in der heterologen Gruppe darstellt. Auf der rechten Seite des Diagramms sind die Angaben zur Chromosomenanalyse in auffällig, unauffällig und keine Angaben zur Chromosomenanalyse dargestellt.

4.5.12 Fertilitätsmindernde Faktoren der Partner

Die in der Datenbank des Kinderwunschzentrums Wiesbaden dokumentierten medizinischen Daten zu fertilitätsmindernden Faktoren bei den Partnern sind nachfolgend in Kreisdiagrammen dargestellt.

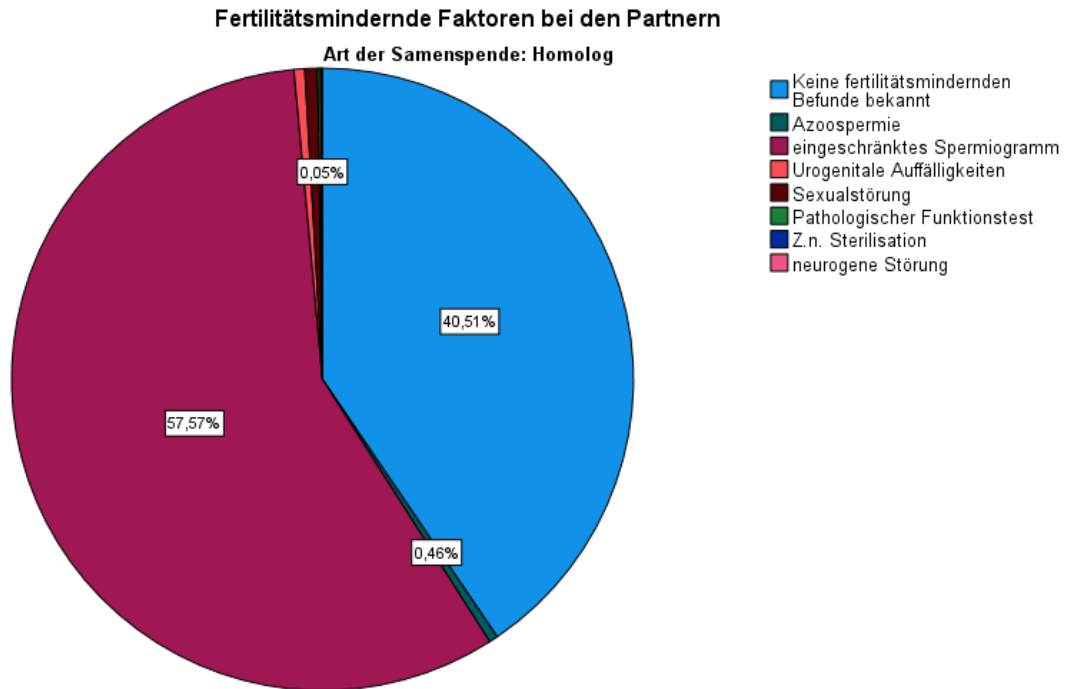


Abbildung 31: Kreisdiagramm zur Darstellung fertilitätsmindernder Faktoren bei männlichen Partnern (Art der Samenspende: homolog)

Abb. 31 zeigt ein Kreisdiagramm zur Darstellung der fertilitätsmindernden Faktoren bei den Partnern der homologen Gruppe. Auf der rechten Seite des Bildes sind die fertilitätsmindernden Faktoren mit der entsprechenden Farbe wie im Kreisdiagramm aufgelistet.

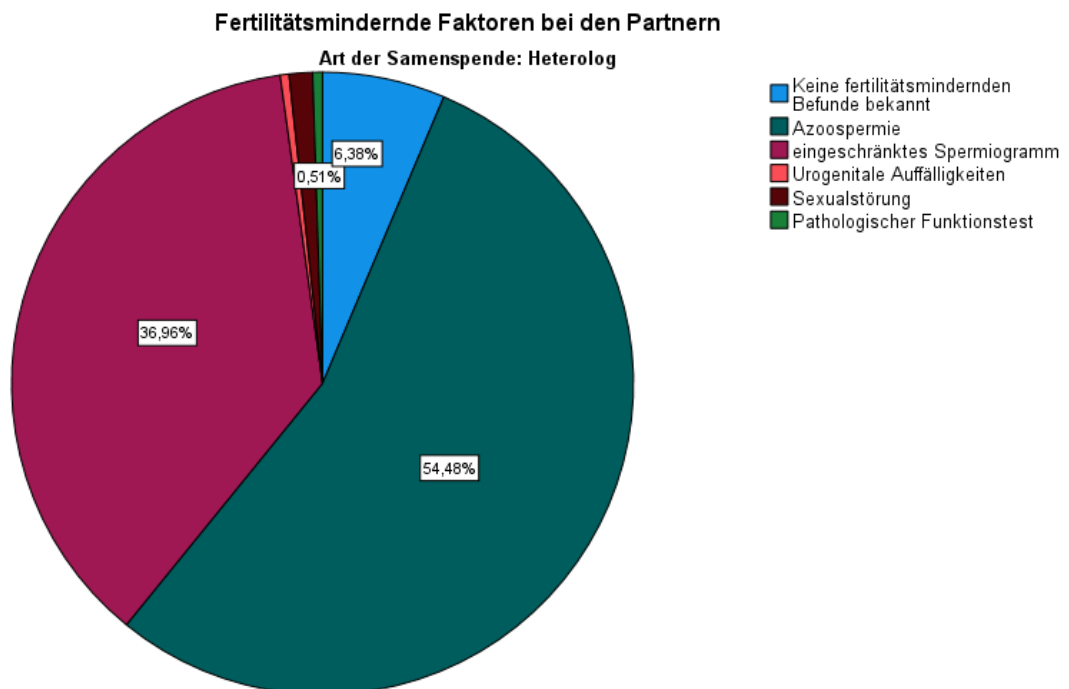


Abbildung 32: Kreisdiagramm zur Darstellung fertilitätsmindernder Faktoren bei männlichen Partnern (Art der Samenspende: heterolog).

Abb. 32 zeigt ein Kreisdiagramm, das fertilitätsmindernde Faktoren bei den Partnern der heterologen Gruppe darstellt. Die fertilitätsmindernden Faktoren sind mit der entsprechenden Farbe wie im Kreisdiagramm auf der rechten Seite des Bildes aufgelistet.

In den Ergebnissen ist der Anteil der Azoospermie als Diagnose in der heterologen Gruppe deutlich höher als in der homologen Gruppe. In der homologen Gruppe wurde Azoospermie 9-mal als gesicherte Diagnose angegeben, in der heterologen Gruppe waren es 1076 Partner mit Azoospermie (s. Abb. 31+ 32).

5 Diskussion

Das Outcome wird in der vorliegenden Arbeit wie im obigen Abschnitt 4. Ergebnisse beschrieben und bezieht sich auf die Schwangerschaftsrate und die Geburtenrate in der jeweiligen Behandlungsgruppe (IUI, IVF, ICSI und Kryo-ET) der homologen und heterologen Samenspende.

Das Ergebnis in der Reproduktionsmedizin hängt von verschiedenen Faktoren ab, die nicht alle in einer Studie untersucht werden können. Je 100 befruchteten Eizellen gehen 45 innerhalb der ersten 4 Wochen zugrunde und von den verbleibenden 55 Eizellen, enden 5 als Fehlgeburt. Dies kann durch Chromosomenanomalien verursacht werden. 50 % der Fehlgeburten und nur 0,5 % der Lebendgeburten weisen eine solche Chromosomenanomalie auf. Auch Progesteronmangel, immunologische Komponenten, sowie Fehlbildungen der Genitalien der Patientinnen können zu einem Abort führen. (Rieger et al., 2018a)

5.1 Outcomeanalyse

5.1.1 Outcome in Bezug auf die Alterskategorien

Die Geburten- und Schwangerschaftsrate war in der Alterskategorie 4 (35-39 Jahre) und in der Alterskategorie 3 (30-34 Jahre) am höchsten, gefolgt von der Alterskategorie 2 (25-29 Jahre). Die Gesamtschwangerschaftsrate und die Gesamtgeburtenrate des gesamten Kollektivs waren ebenfalls am höchsten in den Alterskategorien 4, 3, 2, darauf folgte die Alterskategorie 5 und schließlich 1. Es ist anzumerken, dass das Ergebnis in der Alterskategorie 5, die sich auf die Altersgruppe der 40- bis 44-Jährigen bezieht, höher ist als in der Alterskategorie 1, die sich auf die Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen bezieht (s. Tab.11-14 in Kapitel 4.3).

Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patientinnen, die eine reproduktionsmedizinische Therapie in Anspruch nehmen, in der Regel etwas älter sind, da zumeist mehrere Jahre vergehen, bevor eine medizinische Beratung bei unerfülltem Kinderwunsch erfolgt.

In der Altersgruppe 1 gibt es im Vergleich zu den anderen Altersgruppen deutlich weniger Fälle (s. Kap. 4.3), wodurch das Outcome nicht direkt vergleichbar ist. Dies kann dadurch kommen, dass Patientinnen im Alter von 20 bis 24 Jahren eine reproduktionsmedizinische Behandlung eher aufschieben, weil sie der Meinung sind, dass sie noch jung sind und ohne Stimulation, assistierte Befruchtung und Interventionen allein schwanger werden könnten. Außerdem gibt es in dieser Altersgruppe Frauen, die möglicherweise unfruchtbar sind, ohne es zu wissen, und die vielleicht nicht verheiratet sind, aber in einer Partnerschaft leben und deshalb keine medizinische Hilfe in Anspruch nehmen, weil sie sich vor einer Behandlung scheuen, die von den Krankenkassen nicht übernommen wird. (Ratzel and Luxenburger, 2008, Passet-Wittig et al., 2016)

Abgesehen davon kann es sein, dass jüngere Frauen ein anderes Diagnosenprofil haben als ältere Frauen. Dies müsste in einer weiteren Auswertung und Datenerhebung mit höherer Fallzahl näher untersucht werden, um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können.

Eine Arbeit von (Bortoletto et al., 2021) aus dem Jahr 2021 zeigt die Unterschiede im Outcome Schwangerschaft und Geburt bei Patientinnen im Alter von 40 Jahren und älter in der homologen und heterologen Gruppe. Diese Arbeit bestätigt und reflektiert die Outcomes der vorliegenden Arbeit (s. Alterskategorie Nr. 5 in den Tab. 11-14 in Kap. 4.3). In der genannten retrospektiven Studie wurde das Outcome Lebendgeburtenrate (LGR) bei Frauen im Alter von

40 Jahren und älter untersucht, die eine IVF-Behandlung mit heterologen Samenspendern und homologen Samenspendern in Anspruch genommen hatten. Die Fragestellung der Arbeit lautete: „Haben Frauen im Alter von 40 Jahren und älter ohne männlichen Partner, die eine heterologe Samenspende in Anspruch genommen haben, das gleiche Outcome wie Frauen, die den Spermien ihres Partners verwenden?“ Die Ergebnisse der Studie waren nach Ausschluss aller Confounder wie folgt: Frauen im Alter von 40 Jahren und älter haben eine höhere Chance auf eine Lebendgeburt bei heterologer Samenspende als Frauen, die das Sperma ihres Partners verwenden. Diese Studie wurde in einem universitätsnahen Zentrum von 2008 bis 2018 durchgeführt. Die Frauen wurden je nach Samenquelle in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die eine Gruppe IVFs mit dem Samen des Partners durchführte und die zweite Gruppe alle IVFs mit Spendersamen durchführte. Das primäre Outcome war die Lebendgeburtenrate. Das sekundäre Outcome war die Schwangerschaftsrate. Es wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt und an das Alter, das Embryonenstadium und die Anzahl der transferierten Embryonen angepasst. Es wurden insgesamt 3.910 Zyklen von Frauen im Alter von 40 Jahren und älter analysiert, von denen 307 Spendersamen und 3.603 Partnersperma verwendet hatten. Die primäre Analyse ergab, dass Patientinnen, die Spenderspermien verwendet hatten, ähnliche Schwangerschaftsraten aufwiesen. Nach Adjustierung für das Alter, die Anzahl der übertragenen Embryonen und das Entwicklungsstadium der Embryonen wie bei Patientinnen, die Partnersperma verwendet hatten, unterschieden sich die Ergebnisse der Schwangerschaftsrate nicht. Allerdings war die Verwendung von Spendersamen (donogen) nach ähnlicher Anpassung an Störfaktoren mit einer statistisch signifikanten Erhöhung der Chance auf eine Lebendgeburt assoziiert. Interessanterweise zeigte die Studie anhand von Diagrammen, dass sowohl die Schwangerschaftsrate als auch die Lebendgeburtenrate in beiden Gruppen (in der Gruppe der Spermien des Partners und in der Gruppe der donogenen Spermien) mit zunehmendem mütterlichem Alter abnehmen. (Bortoletto et al., 2021)

Bei Frauen, die 40 Jahre oder älter sind und in einer lesbischen Partnerschaft leben, oder bei Frauen ohne Partner ist die Lebendgeburtenrate nach heterologer IVF-Behandlung signifikant etwas höher als bei Frauen, die in einer heterosexuellen Partnerschaft leben, wie auch Bortoletto et al. (2021) berichtet hatten. (Bortoletto et al., 2021)

Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die Fremdsamenspende wahrscheinlich unter strengen Bedingungen erfolgt und einem kalkulierten Einschlusskriterium unterliegt, um eine bessere Qualität zu gewährleisten. Es kann sein, dass die Spender jünger sind als die Partner, die in einer Beziehung leben und sich Kinder wünschen. (Katzorke and Kolodziej, 2020b)

Neben dem Alter der Patientinnen und der Art der Samenspende (s. Tab. 11-14 und Abb. 7-10 in Kap. 4.3) kann auch die Wahl der Behandlung einen Einfluss auf die Outcomes haben. Dies wird durch die folgende Studie belegt.

Die Studie untersuchte das Ergebnis der IUI bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen: heterosexuelle Paare, lesbische Paare und Single-Frauen. Das Ergebnis der donogenen (heterologen) Insemination in allen oben genannten untersuchten Gruppen war ähnlich, aber besser als die homologe Insemination. Die Arbeit war eine retrospektive Kohortenstudie, insgesamt wurden 7228 IUI-Behandlungszyklen zwischen 01/2013 und 12/2016 in 13 reproduktionsmedizinischen Zentren in Spanien eingeschlossen, Patientinnen mit früheren IUI-Behandlungen wurden ausgeschlossen. (Soares et al., 2019)

Die homologe Gruppe war die Kontrollgruppe wie in der vorliegenden Arbeit. In dieser Gruppe wurde jedoch darauf geachtet, Paare mit einem männlichen Partner mit den gleichen Spermienparametern wie in der heterologen Gruppe auszuwählen. Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um Faktoren und Verzerrungen zu identifizieren, die die Studie und das Outcome beeinflussen. (Soares et al., 2019)

Parameter, die laut Regressionsanalyse für das Outcome relevant waren: die zugehörige Gruppe (homologe-, heterologe-, lesbische Paare und Single Frauen) Alter der Patientinnen und Diagnose mit geringer Ovarialreserve, in der vorliegenden Arbeit wurde die Diagnose mit geringer Ovarialreserve nicht näher für das Outcome berücksichtigt, Es wäre jedoch sehr interessant zu wissen, ob bei Patientinnen mit geringer Ovarialreserve, wenn sie in der heterologen Gruppe sind, auch bessere Ergebnisse erzielt werden. (Soares et al., 2019)

In der Studie (Soares et al., 2019) war in der Altersgruppe bis 37 Jahre die Lebendgeburtenrate in allen heterologen Untergruppen ähnlich, in der homologen Gruppe jedoch signifikant niedriger. Für alle diese signifikanten Ergebnisse war die Stärke des Zusammenhangs durch einen P-Wert kleiner als 0,001 belegt. Ab dem Alter von 38 Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Untergruppen der Studie nach den Behandlungen in Bezug auf das Outcome Lebendgeburten. In der homologen und heterologen Gruppe lag die Lebendgeburtenrate bei den über 40-jährigen Patientinnen unter 7%. (Soares et al., 2019)

In der Arbeit von (Bortoletto et al., 2021) zeigte sich, dass die LGR bei heterologer Samenspende bei Patientinnen ab 40 Jahren in der IVF-Gruppe besser war. In der Arbeit von (Soares et al., 2019) gab es keinen signifikanten Unterschied in den Outcomes bei Patientinnen ab 38 Jahren in der IUI-Gruppe. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit war in der Alterskategorie 4 (35-39 Jahre) und bei der Wahl der IUI-Behandlung das Outcome in der heterologen Gruppe jedoch besser als in der homologen Gruppe (s. Tab. 11-14 in Kap. 4.3).

Eine weitere retrospektive Studie untersuchte zwischen 02/2009 und 04/2018 in einer Fertilitätsklinik in Montreal, Kanada, das Outcome (definiert als Schwangerschaftsrate) von heterologer versus homologer Samenspende bei intrauterinen Inseminationen bei Frauen im Alter von 38 Jahren und älter. Insgesamt wurden 1596 IUI-Zyklen durchgeführt, davon 1421 mit dem Samen des Partners und 175 mit heterologer Samenspende. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug in der homologen Gruppe 39,8 Jahre und in der heterologen Gruppe 40,2 Jahre. Es gab insgesamt 83 klinische Schwangerschaften in der homologen Gruppe und 14 in der heterologen Gruppe mit einem P-Wert von 0,260. In der homologen Gruppe waren 3 Patientinnen und in der heterologen Gruppe 2 Patientinnen mit Zwillingen schwanger. (Frank et al., 2022)

Die Studie kam zu dem Schluss, dass Frauen im Alter zwischen 38 und 43 Jahren, die eine IUI unter kontrollierter ovarieller Stimulation mit einer Fremdsamenspende in Anspruch nahmen, keine höhere Schwangerschaftsrate aufwiesen als Frauen, die den Samen ihres Partners verwendeten. (Frank et al., 2022)

Diese Studie (Frank et al., 2022) zeigt auch, dass es in der IUI-Gruppe bei Frauen im Alter von über 38 Jahren keinen Vorteil für die Fremdsamenspende im Vergleich zum Samen des Partners gibt. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in einer oben genannten Studie erwähnt (siehe auch Soares et al., 2019).

Im Vergleich zu den oben genannten Forschungsarbeiten, die sich mit der Gruppe älterer Patientinnen und dem Outcome nach assistierter Reproduktionsbehandlung befassten (vgl. Bortoletto et al., 2021, Frank et al., 2022), war die Altersspanne in dieser Arbeit größer.

5.1.2 Outcomeanalyse homologer und heterologer IUI, IVF, ICSI und Kryoeibiotransfer Behandlungsgruppen

Betrachtet man die Tab. 7+9, so ist die Häufigkeit der Schwangerschaften/Geburten in den homologen Gruppen (IVF, ICSI und Kryo-ET) höher als in den heterologen Gruppen (IVF, ICSI und Kryo-ET). In der heterologen IUI-Gruppe ist die Häufigkeit von Schwangerschaften und Geburten höher als in der homologen Gruppe. Es ist davon auszugehen, dass in der heterologen Gruppe (Fremdsamenspende) die andrologischen Aspekte, SpermioGrammbefunde und Spermienqualität (Motilität, Konzentration und Morphologie)

besser sind als in der homologen Gruppe. Da Fremdsamen strenge Auswahlverfahren in Bezug auf das Alter der Spender, bessere Spermioogramme etc. durchlaufen, ist die Spermienqualität in der Fremdsamenspende normalerweise besser als in der homologen Gruppe. In der vorliegenden Arbeit waren die Schwangerschaftsraten/Geburtenraten in der Gruppe der invasiven heterologen Behandlungen niedriger als in der invasiven homologen Gruppe, was daran liegen könnte, dass in der heterologen Behandlung eine eingefrorene und dann aufgetaute Samenspende verwendet wurde, was zu einer schlechteren Spermienqualität führen könnte, und in der homologen Gruppe war das verwendete Sperma frisch und ohne Kryokonservierungsprozesse. Angesichts der Fülle von Einzelparametern in den Spermioogrammen wurde dieser Vermutung und möglichen Interpretation in der vorliegenden Arbeit nicht nachgegangen, da dies den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. (Katzorke and Kolodziej, 2020b, Katzorke, 2007, Kussler et al., 2024)

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Outcome und der Art der Samenspende bei allen Behandlungen außer in der IUI-Gruppe (s. Kap. 4.4).

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass in der IUI-Gruppe insgesamt 3326 Zyklen in die Daten eingingen, davon waren 33 homologe Zyklen mit dem Outcome Schwangerschaft als unbekannt, die somit als keine Geburt registriert wurden. Im Vergleich zu den anderen Untergruppen gab es bis auf 2 heterologe Zyklen in der ICSI-Gruppe keine unbekannt Fälle. Diese Zyklen mit unbekanntem Ausgang könnten die Ergebnisse vor allem in der IUI-Gruppe beeinflusst haben (s. Tab.7 in Kap. 4.1 und Tab.5 in Kap. 3.5).

Eine mögliche Interpretation des Ergebnisses des Chi-Quadrat-Tests der IUI-Gruppe könnte auch durch einige fehlende Daten des Outcomes Geburtenrate verursacht worden sein. Da unter dem Outcome Geburt nur alle Zyklen berücksichtigt wurden, die als Geburt, Sectio-Geburt und als gesicherte weitere Schwangerschaft bis zur 24. SSW registriert wurden. Alle Zyklen mit dem Outcome keine Geburt waren alle Zyklen, die als keine Geburt registriert wurden, die Fälle, in denen die Information über die Geburt unbekannt war (192 Zyklen, 101 Fälle in der homologen Gruppe und 91 Fälle in der heterologen Gruppe) und auch spontane Fehlgeburten (140 Zyklen, 62 Fälle in der homologen Gruppe und 78 in der heterologen Gruppe), (s. Tab.5 in Kap. 3.5) wurden ebenfalls als keine Geburt registriert. Da die Zahl der IUI-Zyklen viel größer war als die der anderen Zyklen in jeder Gruppe, könnte die IUI-Gruppe auch viele Zyklen enthalten haben, deren Outcome aus verschiedenen Gründen nicht in der Datenbank des Zentrums registriert wurde.

Es könnte auch sein, dass mehr Paare in die homologe IUI Gruppe eingeschlossen wurden, die mehr eingeschränkte Spermioogramme hatten und das Alter der Frau nicht passend war, was das Ergebnis in der homologen IUI Gruppe beeinflusst hat.

Mögliche Interpretationen für die Anzahl der Behandlungen im Zeitraum der retrospektiven Arbeit, insbesondere in der IVF-Gruppe, könnten sein, dass viele Paare vor allem zu Beginn der Therapie weniger invasive reproduktionsmedizinische Behandlungen bevorzugen, so dass bei diesen ängstlicheren Paaren Kompromisse eingegangen werden, obwohl die Indikation für eine IUI grenzwertig ist.

Die Outcomes Schwangerschaftsrate und Geburtenrate können durch Risikoschwangerschaften und Mehrlingsgeburten beeinflusst werden, insbesondere bei invasiven reproduktionsmedizinischen Behandlungen. In der Tat sind Mehrlingsschwangerschaften mit einem gewissen Risiko für die Mütter, aber auch für den Fötus verbunden, was sich auch negativ auf die Lebendgeburtenrate auswirkt (s. Kap. 2.7.1). In der vorliegenden retrospektiven Arbeit gab es bei den homologen Behandlungen 44 Zwillingschwangerschaften, davon 31 Geburten und 1 Drillingsschwangerschaft mit einer Lebendgeburt per Sectio. Bei den heterologen Behandlungen wurden 31 Zwillingschwangerschaften registriert, davon 21 Lebendgeburten und 1 Drillingsschwangerschaft mit Geburt. (Diedrich et al., 2008)

5.2 Einige internationale Forschungen und Studien zum Vergleich von Behandlungen der assistierten Befruchtung mit homologen und heterologen Samenspenden in der Reproduktionsmedizin

5.2.1 Vergleich der Studien zur IUI

Die Arbeit aus verschiedenen Zentren aus dem Jahr 2019 (Soares et al., 2019) zeigte ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende retrospektive Arbeit der IUI-Gruppe, wie bereits in Kapitel 5.1.1 erwähnt. Die Schwangerschafts- und Geburtenrate war bei der heterologen IUI besser als bei der homologen IUI. Dennoch kann im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit aus den anonymisierten Zyklen nicht auf die Patientenpopulation insbesondere in der heterologen Gruppe geschlossen werden, in der Arbeit von (Soares et al., 2019) wurden die Patientinnen in der heterosexuellen Partnerschaft, die als homologe Gruppe bezeichnet wurde, und die heterologe Gruppe in lesbische Paare oder alleinstehende Frauen aufgeteilt, was in der vorliegenden Arbeit nicht aus den anonymisierten Zyklen und aus der Anamnese abgeleitet werden konnte.

Es wäre auch sinnvoll, wenn insbesondere in der IUI-Gruppe die Möglichkeit bestünde, die Spermienparameter und -eigenschaften in der homologen und heterologen Gruppe gleich zu halten, um den Vergleich der Ergebnisse plausibler zu machen. Dies wurde in der oben genannten Studie (vgl. Soares et al., 2019) beachtet.

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand der Kreisdiagramme die fertilitätsmindernden Faktoren in den beiden Gruppen homolog und heterolog deutlich aufgezeigt (s. Abb. 31 und 32 in Kap. 4.5.12), diese andrologischen Sterilitätsfaktoren zeigen sich deutlich mit dem Anteil des eingeschränkten Spermioграмms (s. Abb.27 und 28 in Kap. 4.5.10) in beiden Gruppen, was auch die Indikation zur heterologen künstlichen Befruchtungsbehandlung gut darstellbar macht. Wie bereits erwähnt, gehört der Spermiogrammbefund zur Basisdiagnostik in den Praxen, bei auffälligem Spermioграмm ist die erweiterte andrologische Diagnostik indiziert (Hörandl and Imthurn, 2009). Allerdings ist ein pauschal eingeschränktes Spermioграмm ohne genauere Objektivierung keine Indikation für eine heterologe Behandlung, sondern hier spielt die Anzahl der beweglichen Spermien nach Aufbereitung (TMSC) nach heutigem Stand mindestens mehr als 5 Millionen eine Rolle, was auch für die homologe intrauterine Insemination indiziert ist. (Dorn, 2020, Merviel et al., 2010)

In der oben genannten Review (Merviel et al., 2010) wurden die prognostischen Faktoren für eine Schwangerschaft nach IUI untersucht. Zwischen 2002 und 2005 wurden 1038 IUI-Zyklen bei 353 Paaren untersucht. Als Intervention wurde die ovarielle Stimulation mit HMG oder mit FSH s.c. verwendet. Die IUI wurde 36 Stunden nach der Ovulationsinduktion durchgeführt, wenn mindestens ein Follikel einen Durchmesser von 16 mm und eine Endometriumdicke von mehr als 7 mm aufwies. Die besten Chancen, nach einer IUI-Behandlung schwanger zu werden, bestanden, wenn die Patientinnen 30 Jahre oder jünger waren und unter zervikaler oder anovulatorischer Infertilität litten, wenn bei dem Mann die TMSC größer oder gleich 5 Mio. waren und wenn mindestens nach einer idealen Stimulation zwei rekrutierten Follikel einen Durchmesser (jeweils) von größer oder gleich 16 mm aufwiesen und eine E2-Konzentration (Estradiol) von >500 pg/ml am Tag der Verabreichung von HCG s. c. hatten und bei Benutzung eines Weichkatheters für die Insemination. Diese Studie zeigt die günstigsten prognostischen Faktoren für eine Schwangerschaft nach IUI und insbesondere für Frauen, bei denen das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft besteht. Nach dieser Studie gab es keinen Vorteil für die Rekrutierung von drei Follikeln bei jungen Frauen, da die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft 10-mal höher ist. (Merviel et al., 2010)

In der Arbeit von (Merviel et al., 2010) wurden Faktoren beobachtet, die die Wahrscheinlichkeit, nach einer IUI schwanger zu werden, erhöhten. Einer dieser Faktoren war, dass die Frauen jünger als 30 Jahre waren und an einer zervikalen oder anovulatorischen Infertilität litten. Viele

Patientinnen mit anovulatorischer Infertilität leiden an einem polyzystischen Ovarialsyndrom (s. Kap. 2.8.2). Dies zeigt, dass auch bei Vorliegen einer komplexen und heterogenen Erkrankung wie PCO eine erfolgreiche reproduktionsmedizinische Therapie unter optimaler Stimulationstherapie und Berücksichtigung der positiven Prädiktoren möglich ist. (Merviel et al., 2021, Seufert, 2023)

Patientinnen mit pathologischem Zyklus in der vorliegenden Arbeit waren 125 Patientinnen in der homologen Gruppe und 92 Patientinnen in der heterologen Gruppe, 125 Patientinnen in der homologen Gruppe litten an endokrinologischen Störungen, in der heterologen Gruppe waren es 100 Patientinnen. Patientinnen mit der Diagnose Ovarialinsuffizienz 72 in der homologen Gruppe und 14 Patientinnen in der heterologen Gruppe und schließlich mit der Diagnose Eizellreifungsstörung 15 in der homologen Gruppe und 3 in der heterologen Gruppe (s. Abb. 11+12 in Kapitel 4.5.1 und 17+18 in Kapitel 4.5.4). Bei diesen Diagnosen ist dann die Intervention der ovariellen Stimulation, wie im Review (siehe Merviel et al., 2010) erwähnt, mit HMG oder auch eine andere Hormontherapie z.B. mit Clomifen indiziert und steigert die Schwangerschaftsrate. (Keck et al., 1997)

Es scheint jedoch, dass HMG für die hormonelle Stimulation der Eierstöcke besser geeignet ist als Clomifen, was die Schwangerschaftschancen nach einer IUI-Behandlung verbessert (Keck et al., 1997).

Eine weitere retrospektive Studie zeigte die Ergebnisse der Schwangerschaftsrate nach ovarieller Stimulation bei Patientinnen mit endokriner Dysfunktion im Kinderwunschzentrum Wiesbaden. Es wurden 5346 IUI-Zyklen zwischen 1998 und 2010 analysiert. Die Patientinnen waren nicht älter als 45 Jahre, beide Partner hatten eine leichte Subfertilität ohne Tubenpathologie und bei allen männlichen Partnern wurde eine Asthenozoospermie diagnostiziert. Die Schwangerschaftsrate wurde in verschiedenen Zyklen nach Gabe von Clomifen, rekombinantem FSH, urinärem FSH und HMG analysiert und mit der Schwangerschaftsrate nach einem natürlichen Zyklus verglichen. Die niedrigste signifikante Schwangerschaftsrate wurde bei der Stimulation mit Clomifen beobachtet. Die Wirkung der anderen Stimulationshormone auf die Schwangerschaftsrate unterschied sich nicht. Die Studie zeigte auch, dass die Schwangerschaftsrate nach ovarieller Stimulation bei Frauen ab 40 Jahren zunimmt und dass jüngere Frauen nicht von der ovariellen Stimulation profitieren. (Gomez et al., 2014)

5.2.2 Studienvergleich zu IVF, ICSI, Kryo-ET und einige Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von IVF versus ICSI

Die internationale Forschung zur homologen und heterologen Samenspende hat bereits vor langer Zeit begonnen. Ähnliche signifikante Ergebnisse bei IVF-Behandlungen zwischen homologer und heterologer Samenspende zeigt eine Arbeit aus einer Klinik für assistierte Reproduktion. Die Paare litten an einer Unfruchtbarkeit, für die es keine Erklärung gab. Die Ergebnisse der Schwangerschaftsrate und der Fertilitätsrate waren in den drei in der Arbeit beschriebenen Gruppen ähnlich, Gruppe (1) mit homologer Samenspende (96 Paare), Gruppe (2) mit heterologer Samenspende (der Partner litt an Azoospermie) (27 Paare) und Gruppe (3), die zuvor mit frustraner homologer Samenspende behandelt worden war und anschließend eine heterologe Spende erhielt (8 Paare). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe (1) und Gruppe (2) bezüglich des Outcomes Befruchtungs- und Schwangerschaftsrate. In dieser Studie waren alle Patientinnen der Gruppen (1) und (2) in der gleichen Altersgruppe. Die Dauer des Kinderwunsches war bei allen Patientinnen gleich, die Anzahl der IVF-Zyklen und ET-Behandlungen und die Fertilisationsrate waren ebenfalls ungefähr gleich und die Anzahl der Schwangerschaften war bei allen Patientinnen gleich. Die in Gruppe (3) gewonnenen Eizellen wurden weiter in zwei Gruppen untergliedert: 45 wurden mit dem Spermia des Ehemannes und 46 mit dem Spermia eines Spenders in vitro befruchtet.

Die Befruchtungsraten betragen 46,6% in der homologen Gruppe bzw. 50% in der heterologen Gruppe. Nur eine Schwangerschaft trat ein. (Azem et al., 1994)

Die Dauer des Kinderwunsches des Paares und die Anzahl der vorherigen Schwangerschaften und Embryotransfers sowie die Embryostadien waren in den beiden untersuchten Gruppen der vorliegenden Arbeit, homolog und heterolog, nicht gleich. Sie wurden im Vergleich zu den oben genannten Studien wie (Azem et al., 1994) nicht in Betracht gezogen. Pro Zyklus/Fall wurden verschiedene Daten erhoben. Alter, BMI, Gravidität, Parität, Spermogramm, Grunderkrankungen beider Partner, Medikamenteneinnahme, Anzahl der gewonnenen Eizellen, Hormonspiegel während der Stimulation, Schwangerschaftseintritt und Lebendgeburtenrate. Einige dieser Faktoren und Informationen wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik anhand der Kreisdiagramme zwischen homologer und heterologer Samenspende in Kapitel 4 untersucht.

Auch eine ältere Forschungsarbeit kommt zu einem ähnlichen Ergebnis und zeigt ebenfalls die Indikation für eine heterologe Samenspende. In dieser Arbeit unterzogen sich Patientinnen IVF-Behandlungen mit heterologen Samenspenden und aufbereiteten Samenspenden des Ehemannes mit der gleichen gewonnenen Eizellpopulation. Diese Patientinnen hatten bereits homologe IVF-Behandlungen hinter sich, die jedoch frustriert verliefen. Die Ergebnisse zeigten, dass mehr Eizellen von Patienten mit andrologischer und idiopathischer Infertilität nach heterologen Behandlungen signifikant besser befruchtet waren. Es gab keinen Unterschied in der Behandlung von Patientinnen mit Tubenpathologie. In der andrologischen Gruppe erfolgte die Befruchtung der Eizellen mit einer Samenspende des Ehepartners. Diese Embryonen wiesen viele Fragmentierungen auf und es wurde keine Schwangerschaft angestrebt. Diese Studie legt nahe, dass die Indikation für eine heterologe Samenspende insbesondere bei andrologischen und idiopathischen Sterilitätsfaktoren gegeben ist. (Deschacht et al., 1988)

In diese Studie von (Deschacht et al., 1988) wurden Patientinnen mit Eileiterpathologie eingeschlossen. In der vorliegenden Arbeit litten 139 Patientinnen in der homologen Gruppe und 142 Patientinnen in der heterologen Gruppe unter der Diagnose Tubenpathologie oder (bei Z.n.) gesicherter Tubenverschluss (s. Abb.11 und 12 in Kapitel 4.5.1). Die Studie zeigte indirekt eine Indikation (Tubenpathologie) für die Durchführung einer IVF und eine Indikation für eine heterologe Samenspende bei Vorliegen von idiopathischen und andrologischen Sterilitätsfaktoren. Zum Vergleich mit der vorliegenden Arbeit wurde das Outcome der homologen und heterologen Samenspende in verschiedenen Zyklen durchgeführt. Insbesondere bei der männlichen andrologischen Infertilität wäre es hilfreich, wenn der Vergleich zwischen den Gruppen mit Eizellen aus der gleichen Population, insbesondere bei ICSI und IVF, durchgeführt worden wäre, um das Outcome bei andrologischer Infertilität zwischen homologen und heterologen unter Ausschluss des Oozytenfaktors besser beurteilen zu können. Dies wurde von (Deschacht et al., 1988) berücksichtigt.

Eine weitere interessante retrospektive Studie, bestätigte nicht, dass die Fremdsamenspende bei IVF- oder ICSI-Behandlungen die Lebendgeburtenrate senkt oder das Risiko ungünstiger Schwangerschaftsverläufe und angeborener Fehlbildungen bei Neugeborenen erhöht. (Gao et al., 2022)

In einem Zentrum wurden 1559 Patientinnen mit Infertilität in die Studie eingeschlossen. von 2015 bis 2019. Alle erhielten frische Embryonen durch IVF/ICSI mit Fremdsamenspende. Die Kontrollgruppe von 4677 Patientinnen wurde nach dem Propensity-Score-Matching mit dem Samen des Ehepartners im Verhältnis 1:3 gematcht. Anschließend wurden die klinische Schwangerschaftsrate, perinatale und neonatale Outcomes in der Kontrollgruppe mit Partnerspermien und der Fallgruppe mit Fremdsamenspende verglichen. (Gao et al., 2022)

Die Studie zeigte, dass die Embryonalentwicklung sowie die Rate der Embryonen mit höherer Qualität und der verfügbaren Embryonen in der Fremdsamenspendergruppe signifikant höher waren ($P < 0,05$ für beide Gruppen). Die klinische Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtenrate waren in der Fremdsamenspendergruppe höher als in der Partnersamenspendergruppe. Dennoch wurde nach Adjustierung für Confounder kein signifikanter Unterschied in der Lebendgeburtenrate zwischen den beiden Gruppen gefunden. Die Rate der niedrigen Geburtsgewichte war in der Fremdsamenspendergruppe niedriger als in der Kontrollgruppe. Um den Effekt von Mehrlingsschwangerschaften auf das Ergebnis zu reduzieren, wurden diese ausgeschlossen und nur die neonatalen Ergebnisse von Einlingsschwangerschaften ausgewertet. Bei den Raten Frühgeburt, mittleres, hohes und niedriges Geburtsgewicht konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf ektopische Schwangerschaften (Eileiterschwangerschaften), Früh- oder Spätaborte, Gestationsalter oder Überschreitung des Gestationsalters festgestellt werden. Die Studie zeigt den Patienten, dass die donogene Samenspende eingesetzt werden kann, ohne dass die Befürchtung besteht, dass die Schwangerschaftsrate sinkt oder dass es zu einem ungünstigen perinatalen und neonatalen Verlauf der Schwangerschaft oder zu einer Zunahme von Missbildungen bei den Neugeborenen kommt und ohne dass die Rate an niedrigem Geburtsgewicht zunimmt. (Gao et al., 2022)

Auch in der dieser retrospektiven Arbeit wurde die Kontrollgruppe nach dem Matching-Prinzip zufällig aus der Datenbank ausgewählt. Mehrlingsschwangerschaften wurden im Vergleich zur Studie von (Gao et al., 2022) nicht ausgeschlossen.

Bei der Aufklärung von Paaren, bei denen eine heterologe Samenspende indiziert ist, könnten die Ergebnisse der Studie von (Gao et al., 2022) als wissenschaftliche Evidenz im Aufklärungsgespräch zur Bekräftigung des Aufklärungsgesprächs, zur Entlastung der Eltern in Bezug auf ihre Nachkommen, zur Entlastung der Eltern in Bezug auf die Fertilitätsrate und die Geburtenrate und zur Verringerung der Stigmatisierung der heterologen Samenspende in der Population der Hilfesuchenden herangezogen werden.

Mit zunehmendem Anpassungsbedarf der Methoden der assistierten Reproduktionsmedizin an die Bedürfnisse der Paare mit männlichen fertilitätsmindernden Faktoren wurden bei Vorliegen verschiedener männlicher fertilitätsmindernden Faktoren Techniken entwickelt und modifiziert (vgl. Kap.2.9). Die Methode der partiellen Zonendissection (PZD) hat das Ergebnis minimal verbessert, aber es wurde aber immer noch eine große Anzahl von Spermien benötigt. Die nächste angepasste Methode war die Mikroinjektion von Spermien in den perivitellinen (Subzonaler Insemination SUZI) Raum, aber die Befruchtungsrate blieb niedrig und die Rate der polyspermischen Befruchtung nahm zu und gleichzeitig war die Anzahl der reifen Spermien im Ejakulat begrenzt, was eine Herausforderung darstellte. Dies zeigt, dass die Injektion eines einzelnen Spermienkopfes oder des Nukleus in die Eizelle (ICSI) als wichtiger Meilenstein in der Reproduktionsmedizin anerkannt wurde. (van Rumste et al., 2000)

In einem Review wurde daher untersucht, ob ICSI die Befruchtungs- und Schwangerschaftsraten im Vergleich zu anderen Techniken verbessert. Es wurden nur randomisierte Studien eingeschlossen. 8 Studien verglichen ICSI mit konventioneller IVF, eine Studie verglich ICSI mit SUZI und eine Studie verglich ICSI mit zusätzlicher (additional) IVF. Bei Paaren mit normalem Spermienbefund gibt es keinen Beleg für einen Unterschied in der Befruchtungs- oder Schwangerschaftsrate zwischen ICSI und konventioneller IVF. Dagegen scheint die ICSI bei Verwendung von normalem Sperma im Hinblick auf die Befruchtungsrate pro befruchtete Eizelle bessere Ergebnisse zu erzielen als die IVF. ICSI führt zu höheren Befruchtungsraten als IVF bei Paaren mit grenzwertigen Spermien. Paare mit sehr schlechtem Sperma erzielen mit ICSI bessere Befruchtungsergebnisse als mit SUZI oder zusätzlicher (additional) IVF. Die Gesamtrate der Befruchtung war bei den ICSI-Zyklen signifikant niedriger

als bei den IVF-Zyklen, aber bei den IVF-Zyklen gab es keine geschädigten Eizellen, unabhängig von den Parametern des Spermias. (van Rumste et al., 2000)

In der Übersichtsarbeit (van Rumste et al., 2000) wurde der Vergleich zwischen ICSI und IVF bei der Klassifizierung der Spermien besser bewertet. Es hat sich in der Tat gezeigt, dass die ICSI bei komplexen männlichen Faktoren, die die Fertilität reduzieren, besser geeignet ist, was auch den Einsatz von Fremdsamenspenden reduziert, und den Wunsch der Eltern erfüllt, ein Kind mit dem elterlichen genetischen Phänotyp zu bekommen. Dies spiegelt sich auch in der Anzahl der Fälle in der homologen und heterologen Gruppe in der vorliegenden Arbeit wider. (Katzorke and Kolodziej, 2020a)

In einer weiteren retrospektiven Studie wurde untersucht, ob die ICSI-Behandlung die primäre Behandlung bei Frauen sein sollte, die sich einer cIVF (konventionelle IVF) mit donogenen Spermien unterziehen. Hierbei erfolgte der Vergleich der Behandlungsergebnisse von IVF und ICSI mit donogenen Spermatozoen. 203 Patientinnen wurden zwischen 2003 und 2014 im Carmel Medical Center in Haifa einer frischen konventionellen IVF und ICSI unterzogen, zusätzlich wurden 77 Zyklen mit gefrorenem und aufgetautem Embryotransfer untersucht, alle mit Spendersamen. (Wiener-Megnazi et al., 2022)

Insgesamt wurden 479 frische Embryotransferzyklen (237 cIVF vs. 224 ICSI und 18 Rescue ICSI Zyklen (bei denen nach 18-20 Stunden erfolgloser IVF eine Notfall ICSI durchgeführt wurde) und 77 gefrorene aufgetaute Embryotransferzyklen (24 cIVF und 53 ICSI-Zyklen) durchgeführt. Es wurde kein Unterschied zwischen cIVF und ICSI bei der Fertilisationsrate, der Teilungsrate, der Schwangerschaftsrate und der Geburtenrate festgestellt. Die Studie zeigt, dass die Lebendgeburtenrate und die Schwangerschaftsrate auch in den Zyklen, die mit eingefrorenem und aufgetautem Embryotransfer durchgeführt wurden, ähnlich blieben. Die Anwendung von ICSI war in der Studie mit einer geringeren Qualität der Embryonen verbunden, $P < 0,0001$. (Wiener-Megnazi et al., 2022)

Ein besonderes Ergebnis der Studie war die umgekehrte Korrelation zwischen dem Alter der Frauen und der Befruchtungsrates. Dies ist in Einklang mit einer älteren Arbeit (vgl. Tan et al., 2014). Laut Studienautoren ist es denkbar, dass die Ergebnisse auf die spezifische Population oder auf relativ ältere Spendersamen-Patientinnen, die sich einer IVF unterziehen, zutreffen. Einflussfaktoren auf die Schwangerschaftsrate waren das Alter der Patientin, die Anzahl der reifen Eizellen (ähnlich wie in einer älteren Arbeit; die Anzahl der reifen Eizellen $>15\text{mm}$ mit $P=0,04$ und $>18\text{mm}$ mit $P=0,001$ (siehe Mokdad et al., 2013)), die Anzahl der transferierten Embryonen und das Rauchen. In einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse war Rauchen mit einer Halbierung der Schwangerschaftsrate assoziiert. Die Autoren berichteten über negative Auswirkungen des Rauchens auf die ovarielle Reserve (in älterer Arbeit auch belegt (vgl. Firms et al., 2015)), die Befruchtung der Eizellen ebenfalls in einer älteren Arbeit belegt (siehe Krog et al., 2015), die embryonale Entwicklung (siehe auch Fréour et al., 2013) und eine gesunde Geburt bei IVF-Patientinnen, auch hier konnte dies durch eine ältere Arbeit bestätigt werden (siehe auch Dessolle et al., 2011). Frauen, die für eine cIVF mit Spendersamen in Betracht kommen, sollte dringend geraten werden, vor der Behandlung mit dem Rauchen aufzuhören, um die Reproduktionsergebnisse zu verbessern, die durch das zunehmende Alter und die abnehmende Qualität der Eizellen verschlechtert werden können. (Wiener-Megnazi et al., 2022)

Es gibt also mehrere Faktoren (vgl. Wiener-Megnazi et al., 2022), die Paare und Mütter, die sich einer Kinderwunschbehandlung unterziehen, aktiv beeinflussen, wie z. B. der Nikotinkonsum während und vor der reproduktionsmedizinischen Behandlung. In der vorliegenden Arbeit waren 161 Raucherinnen in der homologen Gruppe und 223 Raucherinnen in der heterologen Gruppe (s. Abb. 13+14 in Kapitel 4.5.2). In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Rauchens auf die Fruchtbarkeit, die Embryonalentwicklung, die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtenrate jedoch nicht untersucht.

Da die Kryokonservierung Teil der vorliegenden Arbeitsthese ist, werden einige Studien vorgestellt, die sich mit der Thematik der Kryokonservierung befassen haben. Eine Studie untersuchte den klinischen Effekt von kryokonservierten Eizellen in der assistierten Reproduktionsmedizin. 258 Paare, bei denen eine ICSI- oder IFV-Behandlung durchgeführt worden war, wurden im Anschluss an die Behandlung bei Entnahme von mehr als 20 Eizellen auf Wunsch der Patientinnen in 2 Gruppen eingeteilt. In Gruppe A wurden die überzähligen Eizellen kryokonserviert (84 Zyklen) und in Gruppe B wurden die Embryonen kryokonserviert (174). Die eingefrorenen Eizellen (23 Paare) wurden für weitere assistierte Befruchtungen verwendet. (Wang et al., 2008)

Bei 15 Paaren wurden die eigenen Eizellen aufgetaut und befruchtet und bei 4 Paaren wurden gespendete Eizellen aufgetaut. Diese 19 Zyklen (als Gruppe A) wurden mit 56 Zyklen des Transfers von eingefrorenen und aufgetauten Embryonen der Gruppe B verglichen. Die Überlebensrate, die Befruchtungsrate, die Teilungsrate, die Implantationsrate und die klinische Schwangerschaftsrate in beiden Gruppen wurden verglichen. (Wang et al., 2008)

Die Fertilisationsrate der Gruppe A, die IVF erhielt, (mit aufgetauten Oozyten, IVF nach Auftauen der Eizelle) unterschied sich nicht signifikant von der der Gruppe B, die IVF erhielt (mit den aufgetauten Embryonen, IVF vor Kryokonservierung). Die Fertilisationsrate der Gruppe A, die ICSI erhielt, (die aufgetaute Oozyte, ICSI nach Auftauen der Eizelle) unterschied sich nicht signifikant von der der Gruppe B, die ICSI erhielt (den aufgetauten Embryo, ICSI vor Kryokonservierung). Die klinische Schwangerschaftsrate (pro ET-Zyklus) der Gruppe A, die IVF erhielt, unterschied sich nicht signifikant von der der Gruppe B, die IVF erhielt und die klinische Schwangerschaftsrate (pro ET-Zyklus) der Gruppe A, die ICSI erhielt unterschied sich nicht signifikant von der der Gruppe B, die sich ICSI unterzogen hat. Die klinische Schwangerschaftsrate in der Gruppe mit eingefrorenen und aufgetauten Eizellen (pro ET-Zyklus) lag bei 47,4 %. Vier Paare verwendeten gespendete gefrorene und aufgetaute Eizellen, von denen zwei klinisch schwanger wurden und eines termingerecht geboren wurde. Das klinische Outcome des frischen Embryotransfers, wie die Fertilisationsrate und die klinische Schwangerschaftsrate, wird durch die Kryokonservierung der Eizellen und die Kryokonservierung der Embryonen laut der Studie nicht beeinträchtigt. Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der klinischen Schwangerschaftsrate (pro ET-Zyklus) zwischen der Gruppe der kryokonservierten und aufgetauten Eizellen und der Gruppe der kryokonservierten und aufgetauten Embryonen. (Wang et al., 2008)

Die Kryokonservierung könnte als ein positiver Indikator für die Erhöhung der Fertilitätsrate, der Schwangerschaftsrate und der Lebendgeburtenrate sowie als ein Erfolgsfaktor für die Durchführung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung wie der IVF angesehen werden. (Zhu et al., 2022) Die nächste Studie hat sich ebenfalls mit diesem Faktor befasst.

Eine veröffentlichte retrospektive Studie zeigt, dass die Verwendung von kryokonservierten Spermien und Embryonen komplementäre IVF-Outcomes hat. In dieser Studie wurden die Auswirkungen von eingefrorenem Sperma und Embryonen bei IVF/H (IVF-Behandlung mit frischem Sperma des Ehemannes) und IVF/D (IVF-Behandlung mit eingefrorenem Sperma des Spenders) untersucht. Die Resultate zeigten, dass die klinische Schwangerschaftsrate (clinical pregnancy rate CPR), die Lebendgeburtenrate (live birth rate LBR) und die Rate an untergewichtigen Neugeborenen (low birth weight rate LBW) nach der Verwendung von gefrorenen Embryotransfers in den Gruppen IVF/H oder IVF/D anstiegen. Nach der Verwendung von gefrorenem Samen stieg die Rate der höherwertigen Embryonen (high quality embryo rate HER) an. Die Rate der Neugeborenen mit Geburtsfehlern (baby with birth defect rate BDR) in der Untergruppe D/ET (Embryotransfer nach einer Behandlung mit einer heterologen Samenspende) sank im Vergleich zur Untergruppe H/ET (Embryotransfer nach einer Behandlung mit einer homologen Samenspende). In der D/FET-Untergruppe (gefrorener Embryotransfer in der donogenen Gruppe) kam es im Vergleich zur H/FET-Untergruppe (gefrorener Embryotransfer in der homologen Gruppe) zu einer Abnahme der

Befruchtungsrate, der Teilungsrate, der HER-Rate und der Mehrlingsschwangerschaftsrate. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie zeigte, dass im Vergleich zur H/ET Untergruppe die kombinierten Effekte der eingefrorenen Spermien und Embryonen zu einem signifikanten Anstieg von HER, CPR, LBR und LBW in der D/FET Untergruppe führten. Dies zeigt, dass auch die molekulare zelluläre Adaptation während des Kryokonservierungsprozesses eine Auswirkung haben könnte. (Zhu et al., 2022)

Eine weitere retrospektive Studie befasste sich speziell mit der ICSI-Behandlung bei extremer männlicher Infertilität, bei der die Spermatogenese stark beeinträchtigt ist. Bei der nicht-obstruktiven Azoospermie (s. Tab. 1 in Kapitel 2.4.1) untersuchte diese Studie die Zeit für die Suche nach Spermien im Ejakulat unter dem Mikroskop und in chirurgisch entnommenen Proben aus Nebenhoden oder Hoden und die Auswirkungen der Suchzeit auf Schwangerschaft, Befruchtung und Geburt sowie auf die Embryonalentwicklung und das Implantationspotenzial nach dem Embryotransfer. (Palermo et al., 2014)

In dieser Studie wurden Paare zwischen 09/1993 und 12/2012 untersucht, bei denen der männliche Partner wegen virtueller Azoospermie oder nicht obstruktiver Azoospermie mit ICSI behandelt wurde, und die Zeit, die für die Suche und Gewinnung einer ausreichenden Anzahl von Spermien für die Injektion in die Eizellen benötigt wurde, wurde kategorisiert. Die Suche nach den für die Injektion in die Eizellen erforderlichen Spermien wurde als lang angesehen, wenn sie länger als 30 Minuten und manchmal bis zu mehreren Stunden dauerte. Die anderen, wo die Zeit der Suche bis zu 29 Minuten dauerte, wurden als die Kontrollgruppe bezeichnet. Das Alter der Frauen und Väter war in beiden Gruppen gleich, d.h. in der Ejakulationsgruppe und in der Gruppe mit testikulärem Spermienextrakt (TESE). Es wurde festgestellt, dass die Befruchtungsrate mit zunehmender Suchzeit kontinuierlich in beiden Gruppen abnahm ($P < 0,0001$). Die klinische Schwangerschaftsrate in der Ejakulationskohorte blieb befriedigend, während die Schwangerschaftsrate in der TESE-Kohorte mit zunehmender Zeit zurückging. In einer geringeren Anzahl von Fällen wurde die Gesundheit der Nachkommen aus beiden Samenquellen bewertet und schien in Ordnung zu sein. Die Studie zeigte, dass die intensive und teilweise anstrengende Suche nach Spermien zu kinetisch und morphologisch veränderten Spermien führte, die Entwicklungsfähigkeit des Embryos jedoch nicht beeinflusst wurde und keine erkennbaren Implantationsfehler auftraten, jedoch die Schwangerschaftsrate in der TESE-Gruppe mit zunehmender Suchzeit abnahm. (Palermo et al., 2014)

Es gibt eine weitere umfassende retrospektive Studie, die sich mit männlichen Infertilitätsfaktoren beschäftigt. Ziel der Studie war es, zu evaluieren, welche Methode, IVF oder ICSI, für Paare mit moderater Oligoasthenozoospermie (OA) im ersten Zyklus besser geeignet ist. (Shuai et al., 2015)

Die 199 Paare mit mittelschwerer OA wurden nach der Art der Behandlung randomisiert und in zwei Gruppen aufgeteilt: ICSI (102 Paare) und IVF (97 Paare). Es wurden die Fertilisationsrate, die Implantationsrate, die Qualität der Embryonen und die klinische Schwangerschaftsrate untersucht. Die Befruchtungsrate war in der IVF-Gruppe kleiner als in der ICSI-Gruppe. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Qualität der Embryonen war in der ICSI-Gruppe signifikant besser als in der IVF-Gruppe. Im Gegensatz dazu waren die Raten der Teilung und Implantation in der ICSI-Gruppe niedriger als in der IVF-Gruppe, aber die Rate der klinischen Schwangerschaften war in der ICSI-Gruppe höher als in der IVF-Gruppe. (Shuai et al., 2015)

Letztendlich konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($P > 0,05$), jedoch war die Anzahl der Embryonen mit guter Qualität in der ICSI-Gruppe signifikant höher als in der IVF-Gruppe. Auch ein ungünstiger Einfluss der ICSI auf die Blastozystenentwicklung konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. (Shuai et al., 2015)

Die Studie zeigt und bestätigt, dass die Spermienqualität für die Wahl der Therapie und das Ergebnis wichtig ist. Dennoch sollten die Morphologie, die Motilität und die Konzentration der

Spermien genauer betrachtet werden. Die Spermienmorphologie ist möglicherweise kein wichtiger Parameter für die Prognose der Befruchtung, der klinischen Schwangerschaft und der Implantation nach IVF oder ICSI. Die klinische Schwangerschaftsrate kann jedoch durch Spermien mit normaler Morphologie erhöht werden. Spermienmotilität und Spermienkonzentration sind bessere Prädiktoren für die Befruchtung als die Spermienmorphologie, was in einer älteren Arbeit (vgl. Khan et al., 2011) bestätigt wurde. (Shuai et al., 2015)

Die Implantationsrate und ihre Fehler beeinflussen den weiteren Verlauf nach der Befruchtung, wie in der Studie von (Shuai et al., 2015) teilweise erfasst und untersucht wurde. Eine inadäquate Implantation kann zu einer intrauterinen Wachstumseinschränkung des Fötus, aber auch zu starken Blutungen durch eine Fehlmigration der Zygote führen, insbesondere bei Eileiterschwangerschaft und Bauchhöhlenschwangerschaft. (Rieger et al., 2018a)

Bei den meisten Extrauterin graviditäten (EUG) handelt es sich zu 98% um Eileiterschwangerschaften und nur selten um Bauch-, Eierstock- oder Gebärmutterhalsschwangerschaften. Die Rate von Rezidivierenden Extrauterin graviditäten nach operativ erhaltenem Eileiter liegt bei 10-20%. (Martius and Novotny, 2006)

Ebenso spielt die Immunreaktion der Mutter eine Rolle für den weiteren Verlauf der Schwangerschaft und das Outcome. Die mütterliche Immunantwort toleriert die wachsende Plazenta in der mütterlichen Dezidua. Die Immunzellen in der Dezidua spielen eine Rolle bei der Eindringtiefe der Trophoblasten (s. Kap. 2.5.3.1). Eine überschießende Immunreaktion und damit eine unzureichende Invasionstiefe kann zu einer Wachstumsstörung des Embryos und zu einer hypertensiven Erkrankung (Präeklampsie) führen. (Rieger et al., 2018a)

5.2.3 Vergleich der Wirksamkeit der heterologen Insemination nach mehrfach erfolgloser homologer IVF/ICSI-Behandlung

Eine Studie, die im Rahmen eines Unfruchtbarkeitsprogramms (Health Science University Infertility Program) in Oregon durchgeführt wurde, bietet möglicherweise eine vernünftige und wissenschaftlich fundierte Lösung für Paare mit komplexen weiblichen und männlichen Unfruchtbarkeitsfaktoren, die trotz Ausschöpfung der IVF-ICSI-Behandlungen zur Erzeugung eines Kindes mit dem genetischen Material von Mutter und Vater frustriert verliefen. Hier ist die heterologe intrauterine Insemination die Hoffnung für solche Paare. Von 1994 bis 2001 wurden 561 IVF-ICSI-Zyklen in das Programm aufgenommen. 19 Paare, die nach insgesamt 32 frustrierten ICSI-Behandlungen keine Schwangerschaft erreicht hatten, wurden identifiziert und für eine heterologe IUI (künstliche Befruchtung mit Spendersamen - AID) in bis zu 7 Zyklen ausgewählt. (Gorrill et al., 2003)

Nach den Behandlungen wurden 17 Schwangerschaften bei 16 Frauen erzielt, die zu 15 Lebendgeburten und 2 Spontanaborten führten. Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus nach AID-Behandlung betrug 27,9% und die Lebendgeburtenrate 24,6% pro Zyklus. Die Studie zeigt, dass die heterologe Insemination bei Paaren mit komplexen Infertilitätsfaktoren beider Partner, die sich erfolglos einer IVF-ICSI unterzogen haben, eine effektive und kostengünstige Lösung für die Paare darstellt. (Gorrill et al., 2003)

Bei den Ergebnissen von (Gorrill et al., 2003) gab es 2 Spontanaborte. In der vorliegenden Arbeit gab es 140 Spontanaborte (s. Tab. 5 in Kapitel 3.5), die das Outcome beeinflussen können. Wie bereits in Kapitel 2.6.6 erwähnt, können Aborte verschiedene Ursachen haben. Betrachtet man die Kreisdiagramme in Kapitel 4.5.1 (s. Abb. 11 und 12), so ist der Anteil der Patientinnen mit Myomen/Uterus myomatosus und der Anteil der Endometriose bzw. (wenn auch in sehr geringem Umfang) der Adenomyosis uteri in beiden Gruppen nicht zu vernachlässigen. Myome und Endometriose können Aborte verursachen (s. Kap.2.8.2).

Eine weitere ähnliche retrospektive multizentrische Studie über 11 Jahre, die von CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme) in 13 Zentren durchgeführt wurde, bestätigt, dass bei fehlgeschlagener ICSI-Behandlung von Paaren eine heterologe Insemination (AID) unter Berücksichtigung bestimmter Faktoren, wie z.B. das Alter der Frau und die Spermienqualität, am ehesten zu einer Schwangerschaft führt. (Hennebicq et al., 2018)

319 Paare hatten erfolglose ICSI-Behandlungen und unterzogen sich anschließend einer heterologen Insemination (AID). Insgesamt wurden 1159 AID- und 1011 homologe ICSI-Zyklen durchgeführt. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Schwangerschaftsrate nach AID pro Zyklus 12% und die Gesamtschwangerschaftsrate pro Paar 43,6% betrug. Die niedrigste Schwangerschaftsrate pro Paar war bei Frauen, die 34 Jahre oder älter waren und bei denen der Partner zum Zeitpunkt der AID-Behandlung normale Spermien oder Spermien mit Oligoasthenoteratozoospermie (OAT) hatte. Die höchste klinische Schwangerschaftsrate nach AID war bei Azoospermie oder Kryptozoospermie des Partners und bei Frauen unter 34 Jahren. (Hennebicq et al., 2018)

In der oben genannten Studie wird durch den Vergleich der Schwangerschaftsraten die Indikation zur heterologen Samenspende bei Oligoasthenoteratozoospermie, Azoospermie und Kryptozoospermie des Partners deutlich. Zum Vergleich in der vorliegenden Arbeit kann durch die Betrachtung des Kreisdiagramms (s. Kap. 4.5.9, 4.5.10, 4.5.11 und 4.5.12) bei den heterologen Behandlungen deutlich erkannt werden, welche Diagnosen beim Partner vorlagen, die zur Indikation einer heterologen Samenspendebehandlung führten.

5.3 Besonderheiten der vorliegenden Arbeit verglichen mit den untersuchten Forschungs- und Studienarbeiten

In der vorliegenden Arbeit wurde die Korrelation der einzelnen Outcomes mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Streng genommen ist der Chi-Quadrat-Test nicht ganz geeignet, da teilweise wiederholte Zyklen einer Frau im Datensatz verwendet wurden und somit eine gewisse Abhängigkeit der Variablen besteht. In der Gruppe der IUI homologen Zyklen wurden 2 Patientinnen und in der Gruppe der IUI heterologen Zyklen 13 Patientinnen berücksichtigt, die jeweils zweimal anwesend waren und eine Geburt als Outcome hatten. In den IVF-Zyklusgruppen wurden keine Wiederholungen beobachtet. In der ICSI-Gruppe gab es in der heterologen Zyklen-Gruppe nur 3 Patientinnen, die jeweils 2-mal anwesend waren. In der Kryo-ET-Gruppe gab es nur eine Frau in der homologen Gruppe, die zweimal zur Behandlung kam.

Das Outcome (Schwangerschaftsrate und Geburtenrate) in der vorliegenden Arbeit wurde bestimmt, ohne die verschiedenen prognostischen Faktoren in den Subgruppen zu bestimmen, die die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des gewünschten Outcome-Ziels beeinflussen, wie z.B. die Größe der rekrutierten Follikel, das Alter der Frauen und TMSC beim Partner und die E2-Konzentration. Es ist auch anzumerken, dass in der Übersichtsarbeit von (Merviel et al., 2010) nur die Schwangerschaftsrate untersucht wurde, ohne die Lebendgeburtenrate zu bestimmen, wie es in der vorliegenden Arbeit der Fall ist. (Merviel et al., 2010)

Der Faktor Kryokonservierung wurde in der vorliegenden Arbeit nicht auf die untersuchten Gruppen adjustiert, da einige Forschungsarbeiten die Bedeutung der zellulären molekularen Adaptation der Zellen während der Kryokonservierung betonen, wie diese Prozesse die Ergebnisse in der Reproduktionsmedizin beeinflussen können, wie zum Beispiel in der Arbeit von Zhu et al. (2022) in der die kombinierten Effekte der eingefrorenen Spermien und

Embryonen zu einem Anstieg der Rate von Embryonen mit höherer Qualität geführt haben. (Zhu et al., 2022)

Es gab Mixstudien, in denen nach einer erfolglosen Behandlung, z.B. ICSI mit dem Samen des Partners, eine heterologe Insemination durchgeführt wurde. Die Paare waren flexibel hinsichtlich der Behandlung, der Therapie und auch der heterologen Behandlung, wenn die homologe Behandlung fehlgeschlagen war. Diese Flexibilität bei der Wahl der Behandlung und der Samenspende wurde in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst, obwohl es einige Behandlungen gab. Dies lag daran, dass es nicht möglich war, aus der Datenbank eindeutig zu entnehmen, welche Paare bereits eine erfolglose homologe IVF/ICSI-Behandlung hinter sich hatten und anschließend mit Hilfe einer heterologen Insemination schwanger geworden sind. (siehe Gorrill et al., 2003, Hennebicq et al., 2018)

Viele Forschungsarbeiten haben nicht nur die Schwangerschaftsrate oder die Geburtenrate untersucht, sondern auch die Zykluscharakteristika und deren Outcomes. (Wang et al., 2008) und (Zhu et al., 2022) haben die Schwangerschaftsrate, die Lebendgeburtenrate, die Rate der untergewichtigen Neugeborenen, die Fertilisationsrate und die Teilungsrate und die Rate der Embryonen mit hoher Qualität untersucht und verglichen. (Gao et al., 2022) haben die perinatale und neonatale Ereignisse nach einer assistierten Befruchtungsbehandlung untersucht. Dies würde über den Rahmen und die materiellen und zeitlichen Ressourcen der vorliegenden Arbeit hinausgehen.

International und auch in dieser Arbeit ist das Outcome nach homologer oder heterologer Samenspende annähernd gleich, sofern die Einschlusskriterien annähernd identisch sind. Es stellt sich dann die Frage, warum die Fremdsamenspende noch nicht bei einigen Paaren mit langjährigem Kinderwunsch ohne Bedenken gesellschaftlich akzeptiert ist.

Wahrscheinlich spielen u.a. religiöse Überzeugungen eine Rolle. Möglicherweise fragen sich diese Paare, ob eine Fremdsamenspende ethisch vertretbar ist. Oder es liegt daran, dass die Rechtslage noch nicht eindeutig ist und das Thema Fremdsamenspende noch nicht zeitgemäß behandelt wird. Wie bereits in der Einführung erwähnt, ist die Geschichte der Insemination sehr alt. Doch ebenso lang wie die Geschichte der Reproduktionsmedizin zurückliegt (Dionisius, 2021), hat sich auch die Wahrnehmung und das Verständnis der Behandlungen in diesem Bereich verändert. Es bleibt die Frage, wie sich die ethischen Fragen bei der Fremdspende darstellen, und wie stark die ethischen Aspekte der assistierten Reproduktionsbehandlungen in der Gesellschaft durch die Rechtslage, die soziale Ordnung und die gesellschaftlichen und persönlichen Überzeugungen geprägt werden.

5.4 Legale und kulturelle Hindernisse bei der Wahl zwischen homologer und heterologer Samenspende und relevante nicht reproduktionsmedizinische Faktoren zur Entscheidungsfindung

Die Reproduktionsmedizin ist ein Fachgebiet, das sich seit mehr als 40 Jahren, seit der Geburt des ersten Kindes durch künstliche Befruchtung sehr schnell entwickelt hat und ein Gewinn für die Menschheit und für die Wissenschaft ist, da durch dieses Fachgebiet vielen Menschen, die vor 40 Jahren nicht in der Lage gewesen wären, eine Familie zu gründen, genau dies nun ermöglicht werden kann. Dennoch hat die rasante Entwicklung dieser Disziplin gesellschaftliche Strukturen erschüttert, familiäre und religiöse Traditionen indirekt gezwungen, sich neu zu definieren oder Wege zu suchen, um bei medizinisch indizierter ungewollter Kinderlosigkeit mit gutem Gewissen ein Kind zu zeugen, und die Staaten und ihre Exekutiven zu Reformen und Gesetzesänderungen gezwungen, die immer noch vielen Lücken aufweisen (s. Kap. 2.11, 2.12 und 2.13). (Möller and Makoski, 2020)

Da das Outcome dieser Arbeit bei den heterologen Behandlungen in etwa gleich ist wie bei den homologen Behandlungen, stellt sich die Frage, ob es ethisch vertretbar ist, bei unbedingtem Kinderwunsch viele homologe Behandlungszyklen, manchmal über Jahre, immer wieder erfolglos zu versuchen, ohne die heterologen Behandlungen in Anspruch zu nehmen. Diese ist in einigen Gemeinschaften und Gemeinden hierzulande, aber auch im Ausland, aus religiösen (s. Kap. 1) oder familiären Gründen besonders bei heterosexuellen Paaren weiterhin stigmatisiert. In der Tat hat eine weitere Arbeit bestätigt, dass die heterologe Samenspende die Rate der Lebendgeburten nicht verringert und die Rate der Fehlgeburten, des niedrigen Geburtsgewichts oder der Anomalien des Kindes nicht erhöht (Gao et al., 2022).

Wenn die Ursache der Unfruchtbarkeit beim Mann liegt und alle homologen Behandlungen ausgeschöpft sind und alles medizinisch Mögliche getan wurde, sollte ggf. eine heterologe Samenspende in Betracht gezogen werden. Auch die Frau hat das Recht auf Fortpflanzung und das Recht auf Reproduktion im Sinne der freien Persönlichkeitsentwicklung (siehe das Persönlichkeitsrecht im Grundgesetz Art. 2 Abs. 1). (s. Ederberg, 2014)

In diesem Fall sollte die psychische Gesundheit der werdenden Väter einbezogen werden. Die Fremdsamenspende ist für viele Paare ein Hoffnungsträger, kann aber beim männlichen Partner zu sekundären psychischen Belastungen und erektilen Dysfunktionen führen, die vor der Behandlung nicht vorhanden waren. Daher sollten diese Paare sorgfältig medizinisch und psychologisch betreut werden und das medizinische Personal sollte für dieses Thema sensibilisiert werden. In einer retrospektiven Studie wurden die psychische Gesundheit und die erektile Funktion von Männern, die nach einer fehlgeschlagenen ICSI bei Oligoasthenozoospermie eine Schwangerschaft mit einer Fremdsamenspende erreicht hatten, von 12/2020 bis 12/2022 in einer Klinik in Shanghai mittels AID untersucht. 68 Patienten mit schwerer Oligoasthenospermie und einer oder mehreren fehlgeschlagenen ICSI-Behandlungen, die eine Schwangerschaft durch heterologe Insemination (AID) erzielt hatten, wurden als Studiengruppe bezeichnet. 342 Patienten hatten, die in oben genannten Zeitraum eine Schwangerschaft mit einer ICSI-Behandlung erzielt. (Yin et al., 2024)

Mittels Datenfragebögen, der Angst-Selbsteinschätzungsskala (Self-Rating- Anxiety Scale SAS), einer Depression-Selbsteinschätzungsskala (Self-Rating Depression Scale SDS), der chinesischen Version der wahrgenommenen Stressskala (Chinese Version of the Perceived Stress Scale CPSS) und der internationalen erektilen Funktionsindex-Rating-Skala (Internation Index of Erectile Function IIEF-5) wurden die mentale Gesundheit und die erektile Funktionsstörung der beiden Gruppen verglichen. Zwischen den beiden Gruppen gab es vor dem Matching einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Alter und den beruflichen Status. Dies änderte sich nach dem Matching 1:1. 68 Patienten mit schwerer Oligoasthenospermie, die weiterhin mit ICSI schwanger wurden, dienten als Kontrollgruppe. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in den soziodemographischen Daten zwischen den beiden Gruppen nach dem Matching. Die Ergebnisse zeigten, dass die Häufigkeit von Stress, Angst, Depression und erektiler Dysfunktion in der Fallgruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. (Yin et al., 2024)

Diese Studie von (Yin et al., 2024) zeigt, dass eine vorherige Aufklärung über die weitergehenden psychischen und damit verbundenen physischen Folgen nach einer Fremdsamenspende individuell erfolgen sollte, da diese im Nachhinein die Partnerschaft sehr belasten und sogar zur Trennung führen können.

Dies führt zu einem weiteren ethischen Problem, nämlich dem absoluten Verbot der Eizellspende hierzulande. Exekutive, Richter und religiöse Institutionen argumentieren mit der Gefahr einer gespaltenen Mutterschaft und damit einer Gefährdung des Kindeswohls (Deutscher Bundestag. Wissenschaftliche Dienste, 2018). Es gibt auch Familien, die bereit sind trotz aller Verbote diesen Weg zu gehen und nach Alternativen im Ausland suchen. Dies kann nach Bekanntwerden desselben zu weiteren legalen Konsequenzen führen, da die Eizellspende verboten ist und es keine eindeutige gesetzliche Regelung für die daraus

entstandenen Kinder gibt. Bezüglich des Kindeswohls gibt es Gegenargumente. Ein Paar, das viele Jahre lang versucht hat, schwanger zu werden, und sich verschiedenen Therapien unterzogen hat, einschließlich Hormontherapien und chirurgischer Eingriffe, ganz zu schweigen von der psychischen Belastung des Ehelebens und der finanziellen Belastung wird ein nach so langem Kampf endlich erhaltenes Kind in der Regel sogar in besonderem Maße lieben, schätzen und sich sehr gut darum kümmern, auch wenn die Mutter nicht die biologische Mutter ist. Gesetzlich gesehen könnten auch bestimmte rechtliche Voraussetzungen geschaffen werden, dass beide Frauen die Mütter sein könnten, wenn dies von den Beteiligten gewünscht würde. Es stellt sich auch die Frage, ob das Verbot der Eizellspende hierzulande noch zeitgemäß sei (Siehe § 1 Abs.1 Nr. 1 und Nr. 2 ESchG). (vgl. Bundesministerium der Justiz, 1990, Goldmann, 2018, s. auch Diedrich et al., 2008)

Homosexuelle männliche Paare stehen ebenfalls vor einer gesetzlichen Hürde, da eine Leihmutter in Deutschland nicht erlaubt ist und ihnen somit erschwert wird eine Familie zu gründen, obwohl es inzwischen seit Oktober 2017 durch das Eheöffnungsgesetz (siehe §1353 Abs. 1. im BGB) (Bundesministerium der Justiz, 1896) gleichgeschlechtlichen Paaren erlaubt ist zu heiraten. Homosexuellen weiblichen Paaren ist dies jedoch durch eine heterologe Samenspende relativ einfach möglich. Somit besteht ein ethisches Ungleichgewicht das im Konflikt mit dem dritten Artikel im Grundgesetz stehen könnte (siehe GG I Art.3). (s. Deutscher Bundestag. Wissenschaftliche Dienste, 2018, Lesben- und Schwulenverband in Deutschland, 2023, Möller and Makoski, 2020)

Durch diese Gesetzgebungen kommt es zu einem weiteren ethischen Konflikt, wenn die kinderlosen Paare mit allen Mitteln versuchen, ihren Kinderwunsch zu erfüllen und aufgrund der deutschen Gesetzlage zu Behandlungen ins Ausland gehen. Hierdurch entstehen teilweise noch höhere finanzielle Belastungen und auch die Angst, ob sie nach der Geburt des Kindes als Paare vor dem Gesetz die rechtliche Elternschaft bekommen, da die Gesetzlage im Ausland anders als in Deutschland ist. Hinzu kommt das Risiko, ob eine künstliche Behandlung im Ausland mit der gleichen medizinischen Qualität und unter den gleichen geprüften Maßnahmen erfolgt wie hierzulande. (Lesben- und Schwulenverband in Deutschland, 2023)

Eine weitere rechtlich erlaubte Möglichkeit ist die intrazervikale Insemination (ICI). Hierdurch können die hohen Kosten einer indizierten heterologen Insemination reduziert werden, indem die Patientinnen die Behandlung selbst zu Hause durchführen können. Die Wirksamkeit der ICI-Therapie im Vergleich zur IUI wurde in einer niederländischen Studie nachgewiesen.

Die in den Niederlanden anhand der Daten von acht Samenbanken durchgeführte Studie hat untersucht, ob es einen Unterschied zwischen der intrauterinen Insemination (IUI) und der intrazervikalen Insemination (ICI) mit kryokonserviertem Fremdsamen während eines natürlichen Zyklusverlaufs gibt. Die Studie untersuchte zwischen 01/2009 und 12/2010 1163 Frauen, die 4269 IUI-Zyklen und 680 Frauen, die 2345 ICI-Zyklen mit kryokonserviertem Fremdsamen durchliefen. Verglichen wurde die Dauer der Schwangerschaft (Ongoing pregnancy rates OPRs) in den ersten sechs Zyklen nach Beginn der kontrollierten ovariellen Stimulation. Ein Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde verwendet, um die Chancen auf eine fortgesetzte Schwangerschaft OPRs nach IUI oder ICI unter Berücksichtigung des Alters der Frau und der Indikation zu vergleichen. Die Basis der Studie war in beiden Gruppen etwa gleich, das Durchschnittsalter in der IUI-Gruppe war 34 Jahre und in der ICI-Gruppe war 33,8 Jahre. Es waren mehr lesbische Frauen in der IUI-Gruppe eingeschlossen, 40,6% und in der ICI-Gruppe 31,8%. Die Gesamtschwangerschaftsrate nach bis zu 6 Behandlungszyklen betrug 40,5% für IUI und 37,9% für ICI. Die niederländische Studie konnte keinen signifikanten Vorteil der intrauterinen Insemination gegenüber der intrazervikalen Insemination bei Frauen feststellen, die im natürlichen Zyklus mit kryokonserviertem Spendersamen (donogene Spermien) befruchtet wurden auch in dieser Studie wurde eine niedrige OPR mit einem Anstieg des mütterlichen Alters in den IUI- und ICI-Gruppen beobachtet. (Kop et al., 2015)

Die niederländische Studie (Kop et al., 2015) zeigt, dass die ICI bei heterologer Samenspende genauso wirksam ist wie die IUI. Es könnte sich um eine effektive und kostengünstige Inseminationsbehandlung handeln, vor allem für junge lesbische oder alleinstehende Frauen, wenn die Methode nach dem Erhalt einer fremden Samenspende zu Hause durchgeführt wird.

Die Gradwanderung zwischen dem Erfolg der künstlichen Behandlung und der Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften ist eine große Herausforderung. Daher werden auf internationaler Ebene Anstrengungen unternommen, die Techniken des Embryotransfers (Single Embryo Transfer) und die Methoden zu verbessern. Die Begrenzung der Anzahl der übertragenen Embryonen in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen ist eine mögliche Lösung zur Vermeidung bzw. Verringerung von Mehrlingsschwangerschaften. (Schröder and Weichert, 2020, Diedrich et al., 2008)

Dies führt zu einem weiteren ethischen Problem in der Reproduktionsmedizin. Das Verbot des elektiven Single-Embryo-Transfers (eSET) durch das nicht unzureichend reformierte Embryonenschutzgesetz (siehe §3a Nr. 2) und damit die ungenügende Lockerung des Verbots der Präimplantationsdiagnostik (siehe PIDV) und die Erschwerung der Diagnostik nach künstlicher Befruchtung, insbesondere bei der IVF, zur Abschätzung der Prognose der weiteren Reifungsfähigkeit des Embryos. Die Mehrlingsschwangerschaft und das damit verbundene Phänomen des Fetozids durch die Dreierregel (siehe das Embryonenschutzgesetz) ist ein ethisches Problem. Eine Mehrlingsschwangerschaft ist mit sehr vielen negativen Faktoren auf den Körper einer Frau und auch auf die psychische Gesundheit der schwangeren Frau verbunden, was auch für die Embryonen, die übertragen wurden, manchmal nicht die Fähigkeit zu weiterem Wachstum ermöglicht. Warum können wir nicht wie unsere skandinavischen Nachbarn mit dem eSET den Sprung wagen? (s. Kap. 2.11.2). (s. Ärzteblatt, 2024, Beerheide and Richter-Kuhlmann, 2024, Diedrich et al., 2008)

Zu bemängeln ist auch, dass es keine gesetzlichen Vorgaben für die Dauer der Kryokonservierung von Keimzellen, insbesondere der befruchteten Eizelle im Stadium 2-PN (Vorkernstadium) gibt. Nur die Person, von der die Keimzellen entnommen wurden, bestimmt die Dauer der Kryokonservierung, denn es könnte sein, was auch durch die fehlende Rechtslage erlaubt ist, dass eine konservierte Eizelle im 2-PN-Stadium erst nach Jahren oder sogar erst nach einem Generationsübersprung zur Übertragung kommt und ein Kind entsteht. Dies kann sich negativ auf die Identität eines Menschen und seine Psyche auswirken. (Möller and Makoski, 2020, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2019)

Ein weiteres ethisches Problem, das sich bei Recherchen im Bereich der Reproduktionsmedizin stellte, war die Kostenübernahme von Kinderwunschbehandlungen durch die gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen und deren Voraussetzungen. Wenn die ovarielle hormonale Stimulation ab dem 40. Lebensjahr die Schwangerschaftsrate erhöht (Gomez et al., 2014) stellt sich die Frage, warum die gesetzliche Krankenkasse nur drei Inseminationsversuche mit hormoneller Stimulation bei Frauen unter 40 Jahren bezahlt und wie es bei Frauen ab 40 Jahren aussieht. Es ist mehrfach belegt, dass die Schwangerschaftsrate mit zunehmendem Alter der Mutter abnimmt, jedoch unterscheidet sich die Schwangerschaftsrate nach z.B. IUI-Behandlungen bei Patientinnen im Alter von 40 und 41 Jahren in den ersten 3 Zyklen nicht signifikant von der bei Patientinnen im Alter von 35 bis 39 Jahren und die Schwangerschaftsrate ist auch nach 3 bis 6 Zyklen bis zum 40. Lebensjahr stabil. (Schorsch et al., 2013) Es ist vonnöten, dass die Krankenkassen ihre Leistungen für die künstliche Befruchtung entsprechend den wissenschaftlichen Erkenntnissen ausweiten und sich an den gesellschaftlichen Bedarf anpassen, wenn der Kinderwunsch im höheren Lebensalter auftritt, was bei Frauen, die eine Karriere anstreben, der Fall ist. (vgl. Bundesministerium für Familie Senioren Frauen und Jugend BMFSFJ, 2024a)

Bei der gesetzlichen Krankenversicherung war z.B. eine der Voraussetzungen, dass nur die Eizellen und Spermien des Ehepaares für die künstliche Behandlung verwendet werden dürfen, um die Behandlung zu bezuschussen (Bundesministerium für Familie Senioren Frauen

und Jugend BMFSFJ, 2024a). Dies erschwert die Inanspruchnahme einer heterologen künstlichen Befruchtung, selbst wenn sie aufgrund einer ärztlich festgestellten organischen Sterilität des Mannes medizinisch indiziert ist. Da die GKV/PKV den Kostenanteil für eine künstliche Befruchtungsbehandlung nach medizinisch indizierter Fremdsamenspende bei einem heterosexuellen Ehepaar nicht erstattet, scheidet damit das weibliche Ehepaar aus der Kostenerstattung aus. Einige GKVen wollen den Kostenanteil für die assistierte Befruchtung bei homosexuellen Paaren als freiwillige Zusatzleistung übernehmen und einige PKVen in einigen Bundesländern übernehmen einen Teil der Kosten für reproduktionsmedizinische Behandlungen bei gleichgeschlechtlichen Paaren. (vgl. Lesben- und Schwulenverband in Deutschland, 2023, siehe auch Bundesministerium für Familie Senioren Frauen und Jugend BMFSFJ, 2024a)

Durch die Kostenerstattung der Kinderwunschbehandlung durch die Krankenkassen ist eine soziale Selektion in der reproduktionsmedizinischen Kinderwunschbehandlung nach Familienstand, heterosexueller Partnerschaft und Alter möglich und zu beobachten. Die Prävalenz der Infertilität ist bei beiden Geschlechtern annähernd gleich, jedoch gibt es Hinweise und Risikofaktoren für Infertilität und für das spätere Auftreten von Infertilität in einer Population, wie der Bildungsstand eines Paares und damit verbunden die Einkommensklasse und die Parität eines Paares. Paare, die bereits ein Kind haben und seit mehr als 12 Monaten infertil sind, schieben eine reproduktionsmedizinische Behandlung auf, weil sie nicht wie kinderlose Paare unter enormem Druck stehen und weil sie wissen, dass sie nicht generell infertil sind, da sie bereits ein Kind haben. Dies führt ebenfalls zu einer sozialen Selektion bei der Inanspruchnahme von reproduktionsmedizinischen Behandlungen. (Passet-Wittig et al., 2016)

Eine zeitnahe Gesetzesänderung oder Anpassung durch die Politik wäre wünschenswert. Im letzten Regierungskoalitionsvertrag (2021) zwischen der Sozialdemokratischen Partei Deutschlands (SPD), dem Bündnis 90/Die Grünen und den Freien Demokraten (FDP) wurde der Wille zu einer diskriminierungsfreien Behandlung der assistierten Reproduktion, einschließlich heterologer Behandlungen ungeachtet des Familienstandes und der sexuellen Orientierung festgeschrieben. Die Umsetzung ist bisher jedoch noch nicht erfolgt. (siehe Sozialdemokratische Partei Deutschlands (SPD) et al., 2021, Kentenich et al., 2022)

5.5 Empfohlene zukünftige Forschung und deren Kriterien in der Reproduktionsmedizin der Zukunft – Ein Ausblick

Da diese Arbeit nicht alle Aspekte untersuchen konnte und somit einige Einschränkungen vorliegen, ist es wichtig, folgende Punkte und Kriterien zu beachten, um bessere Aussagen mit statischer Genauigkeit und Signifikanz machen zu können.

Erstens sollte die untersuchte Stichprobe viel größer sein. Vielleicht wäre es hilfreich, eine Analyse über einen längeren Zeitraum von mindestens 10 Jahren und auf internationaler Ebene mit vielen reproduktionsmedizinischen Zentren als globale Analyse durchzuführen.

Zweitens muss bei einer längerfristigen Analyse der allgemeine technische Fortschritt in der Medizin, der Gentechnik, insbesondere der rekombinanten Synthese von Hormonen, und der Biotechnologie berücksichtigt werden. Denn der medizinische Fortschritt vollzieht sich kontinuierlich und nicht unbedingt so, wie in den letzten 10 oder 20 Jahren, was sich auch auf die Ergebnisse in der Reproduktionsmedizin auswirken kann.

Drittens, wenn man den Einfluss der Art der Samenspende auf das Ergebnis untersucht, wäre es gut, die folgenden Spermienparameter (Morphologie, Konzentration und Beweglichkeit der Spermien) in den homologen und heterologen Gruppen in etwa gleich zu halten. Ebenfalls wäre es für einen besseren Vergleich günstiger, auch in der IVF, ICSI oder Kryo-ET-Gruppen, die Qualität der Eizellen mit einzubeziehen und gleichwertig aufzuteilen.

Viertens, die Möglichkeit, alle relevanten Störfaktoren und Verzerrungen auszuschließen. Dies ist in der Praxis nicht immer einfach und erfordert große Erfahrung von Experten auf diesem Gebiet, die mit den Einflussfaktoren auf das Outcome im Bereich der Reproduktionsmedizin, der Gynäkologie, der Urologie und der Endokrinologie vertraut sind. Außerdem wird Expertise bei statistischen Tests benötigt, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Untergruppen zwischen homologer und heterologer Samenspende verglichen und die Schwangerschafts- und Geburtenraten von 3951 Zyklen analysiert; Die intrauterine Insemination der homologen Gruppe mit der intrauterinen Insemination der heterologen Gruppe, die In-vitro-Fertilisation der homologen Gruppe mit der In-vitro-Fertilisation der heterologen Gruppe, die intrazytoplasmatische Spermieninjektion der homologen Gruppe mit der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion der heterologen Gruppe und schließlich der Kryoembryotransfer zwischen der homologen und der heterologen Gruppe.

Die Schwangerschafts- und Geburtenrate war in der vorliegenden Arbeit bei den Patientinnen im Altersbereich von 30 bis 39 Jahren in beiden Gruppen, homolog und heterolog, höher. Im Altersbereich von 40 bis 44 Jahren sank sie und war am niedrigsten im Altersbereich von 20 bis 24 Jahren und im Alter zwischen 45 und 49 Jahren war das Outcome nicht nachweisbar.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Schwangerschafts- und Geburtenrate bei In-vitro-Fertilisation, intrazytoplasmatischer Spermieninjektion und Kryoembryotransfer in der homologen Gruppe etwas höher war als in der heterologen Gruppe. Bei der intrauterinen Insemination war jedoch das Gegenteil der Fall und somit die Schwangerschafts- und Geburtenrate in der heterologen Gruppe höher als in der homologen Gruppe.

Auf den zweiten Blick, nachdem die statistischen Tests durchgeführt worden waren, sahen die Vergleiche anders aus. Es handelte sich um den exakten Fisher-Test für die In-vitro-Fertilisation und um Chi-Quadrat-Tests für die anderen drei Behandlungen. Diese zeigten, dass sich die Schwangerschafts- und Geburtenrate in Abhängigkeit von der Art der Samenspende nicht signifikant unterscheidet, wenn man die Untergruppen In-vitro-Fertilisation, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion und Kryoembryotransfer vergleicht. Es besteht jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Outcome Schwangerschaft bzw. Geburtenrate und der Art der Samenspende bei intrauteriner Insemination. Die Effektstärke dieses Zusammenhangs ist jedoch gering.

Die Ergebnisse zwischen homologen und heterologen Gruppen werden jedoch von verschiedenen Faktoren beeinflusst, die nicht alle immer konstant gehalten werden können. Die wichtigsten sind das Alter der Frau, die Diagnose, die zur Infertilität geführt hat, ob diese bei der Frau oder beim Mann aufgetreten ist, oder bei beiden. Die Art der hormonellen ovariellen Stimulation bei endokrinologischer Dysfunktion und ovarieller Insuffizienz und beim Partner der Grad der männlichen Infertilität. Bei invasiven reproduktionsmedizinischen Behandlungen wie ICSI, IVF und Embryotransfer, das Embryonalstadium, in dem der Transfer durchgeführt wurde, die Embryonalqualität, mit der der Transfer durchgeführt wurde, all dies hat einen Einfluss auf das Ergebnis in jedem Zyklus, ebenso wie der Effekt der Kryokonservierung der Gameten oder der Eizellen im Vorkernstadium und manchmal des Embryos auf das Outcome.

Das Outcome in der vorliegenden Arbeit könnte auch durch eine gegebene soziale Ungleichheit in der Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Therapie beeinflusst worden sein, sowie durch gesellschaftliche Traditionen und persönliche Überzeugungen eines Paares. Ebenfalls spielen unsere Gesetze, insbesondere das Embryonenschutzgesetz und die Pränataldiagnostik, das Leihmutterschaftsgesetz, sowie die Krankenkassen eine große Rolle. Auch die psychische Gesundheit eines Paares und die Ziele eines Paares und der sozioökonomische Status derer, die in unserer Gesellschaft in Deutschland eine geeignete reproduktionsmedizinische Behandlung suchen, können einen Einfluss auf das Outcome haben.

Um eine genauere Aussage über die Zusammenhänge des Outcomes zwischen homologen und heterologen Gruppen machen zu können, wäre daher eine Metaanalyse auf

internationaler Ebene mit vielen verschiedenen Zentren und einer größeren Anzahl von Zyklen unterschiedlicher Personen notwendig. Die Analysen der verschiedenen Studien müssten aufeinander abgestimmt werden, da sich religiöse und persönliche Überzeugungen oder die rechtliche Situation und der Gesundheitszustand und das Bildungsniveau eines Paares sowie das Durchhaltevermögen und der persönliche Glaube eines Paares an das eigene Baby-Glück und das Vertrauen in die Medizin von Land zu Land unterscheiden. Der medizinische Fortschritt im Laufe der Jahre und die Epigenetik der einzelnen Paare sollten berücksichtigt werden. So können genauere Aussagen über die Korrelation von Schwangerschafts- und Geburtenraten reproduktionsmedizinischer Behandlungen in Abhängigkeit von homologer und heterologer Samenspende gemacht werden.

Wenn es um die Wirksamkeit und die Verringerung der kumulativen Kosten und Versuche der Behandlungen geht, gibt es im Allgemeinen fast keinen Unterschied zwischen homologen und heterologen Samenspenden in invasiven reproduktionsmedizinischen Behandlungen, solange diese von gleicher Qualität sind, auch wenn in dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen homologen und heterologen intrauterinen Insemination und dem Outcome gemessen werden konnte.

Heterologe Behandlungen sollten in ausgewählten Situationen eine Option sein, einer mehrstufigen sorgfältigen Auswahl folgen und nicht ohne sorgfältige Prüfung wegen des Kindeswohls für jedermann zugelassen werden. Da in Deutschland die Fremdsamenspende erlaubt ist, während die Eizellspende nach dem Embryonenschutzgesetz wegen der Gefahr der gespaltenen Mutterschaft nicht erlaubt und strafbar ist, besteht ein Bedarf der Diskussion und des Nachdenkens in allen Gesellschaftsschichten, um eine angemessene Gesetzlage zu erreichen.

Letzten Endes bleibt für jede Person und für jedes Paar eine Frage der persönlichen, ethischen Überzeugung und der medizinischen Indikation, mit welchem Samen - dem des eigenen Partners oder dem einer Fremdsamenspende - sie sich befruchten lässt. Es ist eine sehr komplexe, persönliche und intime Entscheidung, die ein Paar oder eine Person bei ungewollter Kinderlosigkeit treffen muss und die sie möglicherweise ein Leben lang begleiten und bereichern kann.

7 Literaturverzeichnis

1. MOSE 1:16. *Lutherbibel. 1. Mose 16 Hagar und Ismael. Siehe auch 1. Mose Kap. 21 (Isaaks Geburt).* .
- AL-HASANI, S. & DIEDRICH, K. 2020. Embryonentransfer [E-Book]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI:10.1007/978-3-662-57636-6_26.
- AMRANI, M. 2023. Infektionen und Kinderwunsch. In: AMRANI, M. & SEUFERT, R. (eds.) *Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunschtherapie: Prinzipien und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI:10.1007/978-3-662-65371-5_8.
- AMRANI, M., PEHRINGER, C. & TURLEY, H. 2023. In-Vitro-Fertilisation, Embryotransfer, Kryokonservierung und additive Verfahren [E-book]. In: AMRANI, M. & SEUFERT, R. (eds.) *Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunschtherapie: Prinzipien und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI:10.1007/978-3-662-65371-5_16.
- ANIC, K. & SKALA, C. 2023. Endometriose [E-book]. In: AMRANI, M. & SEUFERT, R. (eds.) *Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunschtherapie: Prinzipien und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI:10.1007/978-3-662-65371-5_9.
- ARMY, M. & QUAGLIARELLO, J. 1987. History of artificial insemination: a tribute to Sophia Kleegman. *Sem Reprod Endocrinol*, 5, 1-3. DOI: 10.1055/s-2007-1021847.
- ARNOLD, W. & GANZER, U. 2011. Riechstörungen (Dysosmien) [E-book]. In: ARNOLD, W. & GANZER, U. (eds.) *Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI:10.1055/b-002-21508.
- ÄRZTEBLATT. 2024. *Neuregelung des Single Embryotransfers überfällig. [Internet].* [Online]. Available: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/150721/Neuregelung-des-Single-Embryotransfers-ueberfaellig> [Accessed 01.11.2024].
- AYELEKE, R. O., ASSELER, J. D., COHLEN, B. J. & VELTMAN-VERHULST, S. M. 2020. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, Cd001838. DOI: 10.1002/14651858.CD001838.pub6.
- AZEM, F., BOTCHAN, A., YARON, Y., LESSING, J. B., HAR-TOOV, J., YAVETZ, H., YOVEL, I. & AMIT, A. 1994. Outcome of donor versus husband insemination in couples with unexplained infertility treated by in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*, 61, 1088-91. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)56761-2.
- BEERHEIDE, R. & RICHTER-KUHLMANN, E. 2024. Fortpflanzungsmedizin: Erste Schritte auf dem Weg zu Neuregelungen [Internet]. *Ärzteblatt*, 121, A-604 /B-522.
- BÖRGERS, N. & FRISTER, H. 2010. Rechtliche Probleme im Zusammenhang mit der Kryokonservierung von Keimzellen [Internet PDF]. *Humboldt Forum Recht*, 1, 1-19. ISSN 1862-7617.
- BORTOLETTO, P., WILLSON, S., ROMANSKI, P. A., DAVIS, O. K. & ROSENWAKS, Z. 2021. Reproductive outcomes of women aged 40 and older undergoing IVF with donor sperm. *Hum Reprod*, 36, 229-235. DOI: 10.1093/humrep/deaa286.
- BORTZ, J., LIENERT, G. A., BARSKOVA, T., LEITNER, K. & OESTERREICH, R. 2008. Zusammenhangsmaße und deren Tests. In: BORTZ, J., LIENERT, G. A., BARSKOVA, T., LEITNER, K. & OESTERREICH, R. (eds.) *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI 10.1007/978-3-540-75738-2_5.
- BUNDESAMT FÜR JUSTIZ. 1949. *Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland. GG, zuletzt geändert am 19.12.2022. [Internet].* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/gg/BJNR000010949.html> [Accessed 02.09.2024].
- BUNDESFINANZHOF, B. 2017. *Urteil vom 05. Oktober 2017, VI R 2/17, Aufwendungen für IVF einer in einer gleichgeschlechtlichen Partnerschaft lebenden unfruchtbaren Frau als außergewöhnliche Belastung [Internet].* [Online]. Available:

- <https://www.bundesfinanzhof.de/de/entscheidung/entscheidungen-online/detail/STRE201750320/> [Accessed 29.08.2024].
- BUNDESGERICHTSHOF. 2015a. *Bundesgerichtshof Beschluss vom 18.02.2015 in der Adotionssche XII ZB 473/13, Rn. 18* [Internet- PDF]. [Online]. Available: <https://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&nr=70625&pos=0&anz=1&Blank=1.pdf> [Accessed 02.11.2024].
- BUNDESGERICHTSHOF. 2015b. *Bundesgerichtshof, Urteil, XII ZR 99/14 vom 23.09.2015* [Internet]. [Online]. Available: <https://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&nr=72646> [Accessed 01.11.2024].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ. 1896. *Bürgerliches Gesetzbuch (BGB). Zuletzt geändert am 16.07.2024* [Internet]. [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/BJNR001950896.html> [Accessed 29.08.2024].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ. 1990. *Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz-ESchG), Zuletzt geändert am 21.11.2011* [Internet]. [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/eschg/BJNR027460990.html> [Accessed 01.09.2024].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ. 1997. *Gesetz über Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz -TPG), Zuletzt geändert am 22.03.2024* [Internet]. [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/BJNR263100997.html> [Accessed 02.09.2024].
- BUNDESMINISTERIUM FÜR FAMILIE SENIOREN FRAUEN UND JUGEND BMFSFJ. 2024a. *Kinderwunschzeit, Finanzielle Förderung. Das übernimmt die Krankenkasse* [Internet]. [Online]. Available: <https://www.informationsportal-kinderwunsch.de/kiwu/finanzielle-foerderung/krankenkasse> [Accessed 02.11.2024].
- BUNDESMINISTERIUM FÜR FAMILIE SENIOREN FRAUEN UND JUGEND BMFSFJ. 2024b. *Rechtliche Rahmenbedingungen der künstlichen Befruchtung* [Internet] [Online]. Available: [https://www.informationsportal-kinderwunsch.de/kiwu/behandlung/rechtliche-rahmenbedingungen#:~:text=In%20Deutschland%20gilt%20f%C3%BCr%20k%C3%BCnstliche,von%20Spendersamen%20\(heterologe%20Insemination\)](https://www.informationsportal-kinderwunsch.de/kiwu/behandlung/rechtliche-rahmenbedingungen#:~:text=In%20Deutschland%20gilt%20f%C3%BCr%20k%C3%BCnstliche,von%20Spendersamen%20(heterologe%20Insemination)). [Accessed 02.11.2024].
- BUNDESVERFASSUNGSGERICHT. 1989. *Grundlegend BVerfG, Urteil. v. 31.01.1989 – 1 BvL 17/87, NJW 1989, S. 891; Urt. v. 26.04.1994 – 1 BvR 1299/89, 1 BvL 6/90, NJW 1994, S. 2475; Urt. v. 06.05.1997 – 1 BvR 409/90, NJW 1997, S. 1769.* [Internet, PDF]. [Online]. Available: https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Downloads/DE/1994/04/rs19940426_1bvr129989.pdf?__blob=publicationFile&v=3 [Accessed 01.11.2024].
- DAS ÄGYPTISCHE FATWA AMT EGYPT'S DAR AL-IFTA. 2024. *Was ist Fatwa?* [Internet]. [Online]. Available: <https://www.dar-alifta.org/de/fatwa/what-is-fatwa> [Accessed 07.11.2024].
- DATATAB TEAM. 2024. *Chi²- Test. Online Statistics Calculator. DATAtab e.U. Graz, Austria.* [Internet]. [Online]. Available: <https://datatab.de/tutorial/chi-quadrat> [Accessed 02.11.2024].
- DEJURE. ORG. 2016. *AG Hannover, Urt. v. 17.10.2016 – 432 C 7640/15, NJW-RR 2017, S. 132.* [Internet]. [Online]. Available: <https://dejure.org/dienste/vernetzung/rechtsprechung?Gericht=AG%20Hannover&Datum=17.10.2016&AktENZEICHEN=432%20C%207640/15> [Accessed 29.08.2024].
- DESCHACHT, J., DEVROEY, P., CAMUS, M., KHAN, I., SMITZ, J., STAESSEN, C., VAN WAESBERGHE, L., WISANTO, A. & VAN STEIRTEGHEM, A. C. 1988. In-vitro fertilization with husband and donor sperm in patients with previous fertilization failures

- using husband sperm. *Hum Reprod*, 3, 105-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136638.
- DESSOLLE, L., FRÉOUR, T., RAVEL, C., JEAN, M., COLOMBEL, A., DARAÏ, E. & BARRIÈRE, P. 2011. Predictive factors of healthy term birth after single blastocyst transfer. *Human Reproduction*, 26, 1220-1226. <https://doi.org/10.1093/humrep/der039>.
- DEUTSCHER BUNDESTAG. WISSENSCHAFTLICHE DIENSTE. 2018. *Eizellspende, Embryospende und Leihmutterchaft, Verfassungsrechtliche Diskussion (WD 3 - 3000 - 174/18) [Internet- PDF]*. [Online]. Available: <https://www.bundestag.de/resource/blob/569260/59eb11f823277ee42b295d14967bd/b6a/WD-3-174-18-pdf-data.pdf> [Accessed 01.11.2024].
- DEUTSCHES IVF-REGISTER 2016. Deutsches IVF- Register, Jahrbuch 2015. *Reproduktionsmedizin und Endokrinologie.*, 13, 191-223. ISSN 1810-2107.
- DEY, S. K. 2010. How we are born. *The Journal of Clinical Investigation*, 120, 952-955. DOI:10.1172/JCI42380.
- DIE KATHOLISCHE KIRCHE. 1987. *KONGREGATION FÜR DIE GLAUBENSLEHRE (22.02.1987). Instruction über die Achtung vor dem Beginnenden menschlichen Leben und die Würde der Fortpflanzung, Donum vitae [Internet]*. [Online]. Available: https://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_d oc_19870222_respect-for%20human-life_ge.html [Accessed 02.09.2024].
- DIEDRICH, K., FELBERBAUM, R., GRIESINGER, G., HEPP, H., KREß, H. & RIEDE, U. 2008. Reproduktionsmedizin im internationalen Vergleich. Wissenschaftlicher Sachstand, medizinische Versorgung und gesetzlicher Regelungsbedarf. [Internet- PDF]. *Gutachten im Auftrag der Friedrich-Ebert-Stiftung, Berlin. ISBN: 978-3-89892-939-4*.
- DIEMER, T., HAUPTMANN, A. & WEIDNER, W. 2011. Therapie der Azoospermie. *Der Urologe*, 50, 38-46. DOI: 10.1007/s00120-010-2442-1.
- DIONISIUS, S. 2021. *Queere Praktiken der Reproduktion : wie lesbische und queere Paare Familie, Verwandtschaft und Geschlecht gestalten [E-Book]*, Bielefeld, transcript Verlag. <https://doi.org/10.1515/9783839456248>.
- DORN, C. 2020. Inseminationsbehandlung [E-book]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6_20.
- EBNER, T. & DIEDRICH, K. 2020. In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion [E-Book]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6_22.
- EBNER, T., MOSER, M., SOMMERGRUBER, M., JESACHER, K. & TEWS, G. 2004. Complete oocyte activation failure after ICSI can be overcome by a modified injection technique. *Hum Reprod*, 19, 1837-41. DOI: 10.1093/humrep/deh325.
- EDERBERG, N. 2014. *Neue Wege zum eigenen Kind. Die Halacha bezieht nicht eindeutig Stellung zur Eizell- und Samenspende [Internet]*. [Online]. Available: <https://www.juedische-allgemeine.de/religion/neue-wege-zum-eigenen-kind/#:~:text=Samen%20im%20Babylonischen%20Talmud%20gibt,dem%20Kind%20liege%20kein%20Makel>. [Accessed 07.11.2024].
- EUROPÄISCHER GERICHTSHOF FÜR MENSCHENRECHTE 2019. *Die Europäische Menschenrechtskonvention in der Fassung des Protokolls Nr. 11 und 14 samt Zusatzprotokoll und Protokolle Nr. 4, 6, 7, 12,13 und 16. Rom, 4.XI.1950 [Dokument Internet]*. Straßburg, Council of Europe.
- FAHY, G. M., MACFARLANE, D. R., ANGELL, C. A. & MERYMAN, H. T. 1984. Vitrification as an approach to cryopreservation. *Cryobiology*, 21, 407-426. DOI: [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(84\)90079-8](https://doi.org/10.1016/0011-2240(84)90079-8).
- FILLENBERG, S. & LASCH, L. 2017. Geburtshilfe [E-Book]. In: LASCH, L. & FILLENBERG, S. (eds.) *Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi.org/10.1007/978-3-662-52809-9_15.

- FIRNS, S., CRUZAT, V. F., KEANE, K. N., JOESBURY, K. A., LEE, A. H., NEWSHOLME, P. & YOVICH, J. L. 2015. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13, 134. DOI: 10.1186/s12958-015-0133-x.
- FRANK, R., STEINER, N., AL SHATTI, M., RUITER-LIGETI, J. & DAHAN, M. H. 2022. Outcomes of donor versus partner sperm in intrauterine insemination in women aged 38 years and older. *Int J Gynaecol Obstet*, 156, 516-520. Doi: 10.1002/ijgo.13694.
- FRÉOUR, T., DESSOLLE, L., LAMMERS, J., LATTES, S. & BARRIÈRE, P. 2013. Comparison of embryo morphokinetics after in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection in smoking and nonsmoking women. *Fertility and Sterility*, 99, 1944-1950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.136>.
- GAO, X., SUN, S., XIE, L. & LU, S. 2022. Effects of donor sperm on perinatal and neonatal outcomes resulting from in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med*, 10, 819. Doi: 10.21037/atm-21-5492.
- GENESIS. 1:28. *Lutherbibel. Genesis (1:28)*.
- GIANAROLI, L., MAGLI, M. C., FERRARETTI, A. P. & FIORENTINO, A. 1996. Reducing the time of spermatozoa-oocyte interaction in human IVF improves the implantation rate. *Human Reproduction*, 11, 1811-1812.
- GOLDMANN, A. 2018. *Unfruchtbarkeit. Der heilbare Fluch? Der Arzt und Rabbiner Avraham Steinberg über Reproduktionsmedizin und Halacha [Internet]*. [Online]. Available: <https://www.juedische-allgemeine.de/religion/der-heilbare-fluch/> [Accessed 07.11.2024].
- GOMEZ, R., SCHORSCH, M., STEETSKAMP, J., HAHN, T., HEIDNER, K., SEUFERT, R. & SKALA, C. E. 2014. The effect of ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 289, 181-185. DOI: 10.1007/s00404-013-2952-3.
- GORRILL, M. J., BURRY, K. A. & PATTON, P. E. 2003. Pregnancy outcomes using donor sperm insemination after failed in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection cycles in couples with complex infertility disorders. *Fertil Steril*, 80, 936-8. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)01120-8.
- GREB, R. 2004. Ovarielle Stimulation und intrauterine Insemination (COH-IUI). *Gynäkologische Endokrinologie*, 2, 194-200. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10304-004-0083-4>.
- HALL, J. E. 2011. Reproductive and Hormonal functions of the Male [E-book]. In: HALL, J. E. (ed.) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- HAMDAN, M., DUNSELMAN, G., LI, T. C. & CHEONG, Y. 2015. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 21, 809-825. DOI: 10.1093/humupd/dmv035.
- HEINZL, S. 2020. Anatomie und Physiologie, Männliche Genitalorgane [E-Book]. In: STIEFEL, A., BRENDEL, K. & BAUER, N. H. (eds.) *Hebammenkunde : Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf*. 6 ed. Stuttgart: Thieme. DOI:10.1055/b-006-163368.
- HELMS, T. 2017. Familienrechtliche Aspekte des Samenspenderegistergesetzes [Internet]. *FamRZ (Zeitschrift für das gesamte Familienrecht)*, FamRZ 2017, 1537.
- HENNEBICQ, S., BLAGOSKLONOV, O., EUSTACHE, F., PAPAXANTHOS, A., DROUINEAUD, V., GUILLEMAIN, C., MIRALLIE, S., DELEPINE, B., RIVES, N., BERTHAUT, I., FRAPSAUCE, C., GUÉRIN, J. F. & BENCHAIIB, M. 2018. Donor sperm insemination after failed intra-couple intracytoplasmic sperm injection. *Syst Biol Reprod Med*, 64, 130-137. DOI: 10.1080/19396368.2017.1382608.
- HÖRANDL, F. & IMTHURN, B. 2009. Österreichische IVF-Tagung, Innsbruck: Sterilität – Ursachen und Abklärung. *Jatros*, 4, 20-21. <https://doi.org/10.5167/uzh-31529>.

- HUSZAR, G., JAKAB, A., SAKKAS, D., OZENCI, C. C., CAYLI, S., DELPIANO, E. & OZKAVUKCU, S. 2007. Fertility testing and ICSI sperm selection by hyaluronic acid binding: clinical and genetic aspects. *Reprod Biomed Online*, 14, 650-63. DOI:10.1016/s1472-6483(10)61060-7.
- ILKILIC, I. 2011. Positionen und Argumente zu reproduktionsmedizinischen Verfahren in den innerislamischen Diskussionen. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 8, 10-14.
- IMBEI MAINZ 2015. *Anleitung zur Bedienung des Statistik- Programms. IBM (c) (SPSS) (c) Statistics Version 22 [Skript]*. Mainz Universitätsmedizin Mainz.
- KATZORKE, T. 2007. Donogene insemination. *Der Gynäkologe*, 40, 807-812. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00129-007-2049-9>.
- KATZORKE, T. & KOLODZIEJ, F. B. 2020a. Samenbanken: Organisation und rechtliche Regulierungen [E-Book]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2 nd. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI 10.1007/978-3-662-57636-6_56.
- KATZORKE, T. & KOLODZIEJ, F. B. 2020b. Samenbanken: Organisation und rechtliche Regulierungen [E-Book]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2 nd. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI 10.1007/978-3-662-57636-6_56.
- KECK, C., GERBER-SCHÄFER, C., WILHELM, C., VOGELGESANG, D. & BRECKWOLDT, M. 1997. Intrauterine insemination for treatment of male infertility. *Int J Androl*, 20 Suppl 3, 55-64. PMID: 9466187.
- KENTENICH, H., TAUPITZ, J. & HILLAND, U. 2022. Der Koalitionsvertrag der Bundesregierung: Was sich in der Reproduktionsmedizin verändern soll//the coagulation agreement: Change in reproductive medicine. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 19, 86-90.
- KHAN, M. S., DEEPA, F., AHMED, Z., TAHIR, F. & KHAN, M. A. 2011. Assessment of male reproductive health by conventional method of semen analysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 23, 84-8. PMID: 22830155
- KOP, P. A., VAN WELY, M., MOL, B. W., DE MELKER, A. A., JANSSENS, P. M., ARENDS, B., CURFS, M. H., KORTMAN, M., NAP, A., RIJNDERS, E., ROOVERS, J. P., RUIS, H., SIMONS, A. H., REPPING, S., VAN DER VEEN, F. & MOCHTAR, M. H. 2015. Intrauterine insemination or intracervical insemination with cryopreserved donor sperm in the natural cycle: a cohort study. *Hum Reprod*, 30, 603-7. Doi: 10.1093/humrep/dev004.
- KROG, M., PRIOR, M., CARLSEN, E., LOFT, A., FORMAN, J., PINBORG, A. & ANDERSEN, A. N. 2015. Fertilization failure after IVF in 304 couples—A case-control study on predictors and long-term prognosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 184, 32-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.037>.
- KÜPKER, W. & AGIC, A. 2020. Endometriose[E-book]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2 nd. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6_35.
- KUSSLER, A. P. S., BUSTAMANTE, I. C., NEGRI, E., CAPP, E. & CORLETA, H. V. E. 2024. Timing of semen cryopreservation: before or after processing? *Rev Bras Ginecol Obstet*, 46, e-rbgo36. DOI: 10.61622/rbgo/2024rbgo36.
- LANGMAN, J. 1985. *Medizinische Embryologie, die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 7. ed., Stuttgart, Thieme.
- LEHMANN, K. 1987. Die Würde der Weitergabe menschlichen Lebens wahren. In: Stephan Wehowsky (Hrsg.): *Lebensbeginn und menschliche Würde. Stellungnahmen zur Instruktion der Kongregation für die Glaubenslehre vom 22. 2. 1987*, Frankfurt-München 1987 Gentechnologie. Chancen und Risiken, 14). *Lebensbeginn und menschliche Würde*, 32-40.

- LESBEN- UND SCHWULENVERBAND IN DEUTSCHLAND. 2023. *Ratgeber: Künstliche Befruchtung bei Gleichgeschlechtlichen Paaren. Rechtsratgeber zur Familiengründung durch heterologe Insemination bei gleichgeschlechtlichen Paaren (Stand: 2023) [Internet]*. [Online]. Available: <https://www.lsvd.de/de/ct/1372-Ratgeber-Kuenstliche-Befruchtung-bei-gleichgeschlechtlichen-Paaren> [Accessed 07.11.2024].
- LIEBERMANN, J. 2020. Kryokonservierung. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2 nd. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI 10.1007/978-3-662-57636-6_24.
- LUDWIG, M. & DIEDRICH, K. 2020. Historischer Abriss zur Reproduktionsmedizin [E-book]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2 nd. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI 10.1007/978-3-662-57636-6_2.
- LUDWIG, M., DIEDRICH, K. & NAWROTH, F. 2020. Was ist „Sterilität“ – eine Begriffsbestimmung. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2 nd. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI 10.1007/978-3-662-57636-6_1.
- MARTIUS, J. & NOVOTNY, A. 2006. Gynäkologie, Geburtshilfe und Neonatologie : Lehrbuch für Pflegeberufe [E-book]. 12. ed. Stuttgart: Kohlhammer. DOI: 10.17433/978-3-17-026479-3.
- MERVIEL, P., HERAUD, M. H., GRENIER, N., LOURDEL, E., SANGUINET, P. & COPIN, H. 2010. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*, 93, 79-88. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.058.
- MERVIEL, P., JAMES, P., BOUÉE, S., LE GUILLOU, M., RINCE, C., NACHTERGAELE, C. & KERLAN, V. 2021. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reproductive health*, 18, 1-8.
- MILEWSKI, N. 2021. Persönliche Einstellungen zu Reproduktionsmedizin, Analysen, Religiöse Vielfalt und moderne Technologie- Ein Widerspruch? [Internet]. *Bevölkerungsforschung, Herausgegeben vom Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung*, 42, 3-7.
- MITGLIEDER DES EUROPARATS. 1950. *Die Europäische Menschenrechtskonvention (Heft) [Internet]*. [Online]. Europa. Available: https://www.echr.coe.int/documents/d/echr/convention_deu [Accessed 02.09.2024].
- MOKDAD, C., CLAVIER, B., PERDRIX, A., ROMAN, H., MARPEAU, L. & RIVES, N. 2013. Facteurs pronostiques en insémination avec sperme de donneur : suivi rétrospectif d'une cohorte de 188 patientes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 41, 96-104.
- MÖLLER, K.-H. & MAKOSKI, K. 2020. Rechtliche Regelung der Reproduktionsmedizin in Deutschland [E-book]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2 nd. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6_52.
- MÖLLER, K. & HILLAND, U. 2010. Kryokonservierung von Keimzellen–Rechtlicher Rahmen und Vertragsgestaltung in: Frister/Olzen (Hrsg.) *Reproduktionsmedizin. Rechtliche Fragestellungen*, 125-151.
- MONTGOMERY, F., CICHUTEK, K., NIESCHLAG, E., SCRIBA, P., KRÜSSEL, J. & HEPP, H. 2018. Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion (Bundesärztekammer- Bekanntmachungen) [Internet PDF]. *Deutsches Ärzteblatt.*, 115, A 1096. DOI: 10.3238/arztebl.2018.Rili_assReproduktion_2018.
- NAGY, Z. P., LIU, J., JORIS, H., BOCKEN, G., DESMET, B., VAN RANST, H., VANKELECOM, A., DEVROEY, P. & VAN STEIRTEGHEM, A. C. 1995. The influence of the site of sperm deposition and mode of oolemma breakage at intracytoplasmic sperm injection on fertilization and embryo development rates. *Hum Reprod*, 10, 3171-7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135881.

- NATIONALE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN LEOPOLDINA 2019. *Fortpflanzungsmedizin in Deutschland – für eine zeitgemäße Gesetzgebung. Heft. [Internet].* Halle (Saale), Halle (Saale) : Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V. - Nationale Akademie der Wissenschaften - Mainz : Union der deutschen Akademien der Wissenschaften e.V.
- OPENJUR. 1989. *Kenntnis der eigenen Abstammung, Urteil vom 31.01.1989 - 1 BvL 17/87. Fundstelle: OpenJur 2011, 118388. [Internet].* [Online]. BVerfG. Available: <https://openjur.de/u/178887.html> [Accessed 29.08.2024].
- OPENJUR. 2015. *BGH, Beschluss vom 18.02.2015 - XII ZB 473/13. Fundstelle: openJur 2015, 7842 [Internet].* [Online]. BGH. Available: <https://openjur.de/u/767534.html> [Accessed 29.08.2024].
- PALERMO, G. D., NERI, Q. V., SCHLEGEL, P. N. & ROSENWAKS, Z. 2014. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in extreme cases of male infertility. *PLoS One*, 9, e113671. DOI: 10.1371/journal.pone.0113671.
- PASSET-WITTIG, J., SCHNEIDER, N., LETZEL, S., SCHUHRKE, B., SEUFERT, R., ZIER, U. & MÜNSTER, E. 2016. Prävalenz von Infertilität und Nutzung der Reproduktionsmedizin in Deutschland. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 13, 80-90.
- PRIMI, M. P., SENN, A., MONTAG, M., VAN DER VEN, H., MANDELBAUM, J., VEIGA, A., BARRI, P. & GERMOND, M. 2004. A European multicentre prospective randomized study to assess the use of assisted hatching with a diode laser and the benefit of an immunosuppressive/antibiotic treatment in different patient populations. *Hum Reprod*, 19, 2325-33. DOI: 10.1093/humrep/deh430.
- PSCHYREMBEL ONLINE. 2024. *MAR- Test [Internet].* [Online]. Available: <https://www.pschyrembel.de/MAR-Test/K0QJW> [Accessed 07.11.2024].
- RATZEL, R. & LUXENBURGER, B. 2008. Künstliche Befruchtung. In: RATZEL, R. & LUXENBURGER, B. (eds.) *Handbuch Medizinrecht, § 1 Rn 1. 4 ed.* Bonn: Deutscher Anwalt Verlag.
- RAUCH, G., KRUPPA, J., GRITNER, U., NEUMANN, K. & HERRMANN, C. 2020a. *Medizinische Statistik Für Dummies [E-book]*, Newark, John Wiley & Sons, Incorporated.
- RAUCH, G., NEUMANN, K., GRITNER, U., HERRMANN, C. & KRUPPA, J. 2020b. *Medizinische Statistik für Dummies [E-Book]*. Newark, John Wiley & Sons, Incorporated.
- RIEGER, K. M. 2016. *Fortpflanzungsmedizinrecht: Das Recht des Kindes auf Kenntnis der eigenen Abstammung im österreichischen und deutschen Recht (Diplomarbeit) [Internet].* Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades einer Magistra der Rechtswissenschaften, Karl-Franzens-Universität Graz.
- RIEGER, L., KÄMMERER, U. & SINGER, D. 2018a. Befruchtung und Implantation der Eizelle [E-book]. In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) *Physiologie*. 8 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-006-149284.
- RIEGER, L., KÄMMERER, U. & SINGER, D. 2018b. Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane [E-book]. In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) *Physiologie*. 8. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI:10.1055/b-006-149284.
- RIEGER, L., KÄMMERER, U. & SINGER, D. 2018c. Sexualefunktionen, Schwangerschaft und Geburt, Physiologie der weiblichen Geschlechtsorgane [E-book]. In: PAPE, H.-C., SILBERNAGL, S. & KURTZ, A. (eds.) *Physiologie*. 8. ed. Stuttgart: Thieme. DOI:10.1055/b-006-149284.
- RYBOUCHKIN, A. V., VAN DER STRAETEN, F., QUATACKER, J., DE SUTTER, P. & DHONT, M. 1997. Fertilization and pregnancy after assisted oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection in a case of round-headed sperm associated with deficient oocyte activation capacity. *Fertil Steril*, 68, 1144-7. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)00378-6.

- SCHORSCH, M., GOMEZ, R., HAHN, T., HOELSCHER-OBERMAIER, J., SEUFERT, R. & SKALA, C. 2013. Success Rate of Inseminations Dependent on Maternal Age? An Analysis of 4246 Insemination Cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 73, 808-811. DOI: 10.1055/s-0033-1350615.
- SCHRÖER, A. & WEICHERT, J. 2020. Mehrlingsschwangerschaften [Ebook]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2 nd. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6_33.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. 2018a. Aufbau und Embryonalentwicklung der Organsysteme im Überblick, Genitalsystem [E-book]. In: SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. (eds.) *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI:10.1055/b-006-149645.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. 2018b. Gravidität und Geburt [E-book]. In: SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. (eds.) *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-006-149645.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. 2018c. Inneres weibliches Genitale: Eierstock (Ovarium) und Follikelreifung [E-book]. In: SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. (eds.) *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-006-149645.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. 2018d. Inneres weibliches Genitale: Form, Aufbau und Peritonealverhältnisse (E-book). In: SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. (eds.) *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-006-149645.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. 2018e. Inneres weibliches Genitale: Überblick [E-book]. In: SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. (eds.) *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-006-149645.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. 2018f. Männliches Genitale: ableitende Samenwege und Ejakulat [E-book]. In: SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. (eds.) *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-006-149645.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. 2018g. Männliches Genitale: akzessorische Genitaldrüsen. In: SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. (eds.) *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-006-149645.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. 2018h. Männliches Genitale: Scrotum, Testis und Epididymis [E-book]. In: SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. (eds.) *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-006-149645.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. 2018i. Systematik der Organversorgung. Uterus, Tuba uterina und Vagina [E-book]. In: SCHÜNKE, M., SCHULTE, E., SCHUMACHER, U., VOLL, M. & WESKER, K. H. (eds.) *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b-006-149645.
- SCHUPPE, H.-C. & KÖHN, F.-M. 2023. Andrologie für die gynäkologische Praxis [E-Book]. In: AMRANI, M. & SEUFERT, R. (eds.) *Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunschtherapie: Prinzipien und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-65371-5_6.

- SEUFERT, R. 2023. AGS – PCOS und ästhetische Endokrinologie [E-Book]. In: AMRANI, M. & SEUFERT, R. (eds.) *Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunschtherapie: Prinzipien und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-65371-5_5.
- SHUAI, H. L., YE, Q., HUANG, Y. H. & XIE, B. G. 2015. Comparison of conventional in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection outcomes in patients with moderate oligoasthenozoospermia. *Andrologia*, 47, 499-504. DOI: 10.1111/and.12291.
- SKALA, C. 2023. Uterus myomatosus [E-Book]. In: AMRANI, M. & SEUFERT, R. (eds.) *Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunschtherapie: Prinzipien und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-65371-5_10.
- SOARES, S. R., CRUZ, M., VERGARA, V., REQUENA, A. & GARCÍA-VELASCO, J. A. 2019. Donor IUI is equally effective for heterosexual couples, single women and lesbians, but autologous IUI does worse. *Hum Reprod*, 34, 2184-2192. DOI: 10.1093/humrep/dez179.
- SONNTAG, B. 2020. Physiologie der Befruchtung [E-book]. In: DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. 2 nd. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-57636-6_9.
- SOZIALDEMOKRATISCHE PARTEI DEUTSCHLANDS (SPD), BÜNDNIS 90 / DIE GRÜNEN & DIE FREIEN DEMOKRATEN (FDP) 2021. Reproduktive Selbstbestimmung im Koalitionsvertrag 2021-2025 zwischen der Sozialdemokratischen Partei Deutschlands (SPD), BÜNDNIS 90 / DIE GRÜNEN und den Freien Demokraten (FDP). Mehr Fortschritt wagen, Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit [Internet-PDF]. s. https://www.lsvd.de/media/doc/1372/koalitionsvertrag_2021-2025.pdf (Seite 116). In: REGIERUNG (ed.).
- STANGER, J. D., STEVENSON, K., LAKMAKER, A. & WOOLCOTT, R. 2001. Pregnancy following fertilization of zona-free, coronal cell intact human ova: Case Report. *Human Reproduction*, 16, 164-167. DOI: 10.1093/humrep/16.1.164.
- STUDY FLIX. 2024. *Chi Quadrat Test* [Online]. Available: <https://studyflix.de/statistik/chi-quadrat-test-1683> [Accessed 04.11.2024].
- TAN, T. Y., LAU, S. K., LOH, S. F. & TAN, H. H. 2014. Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J*, 55, 305-9. DOI: 10.11622/smedj.2014081.
- TAUPITZ, J. & THEODORIDIS, A. 2018. Das Gesetz zur Regelung des Rechts auf Kenntnis der eigenen Abstammung bei heterologer Verwendung von Samen. *Medizinrecht*, 36, 457-466. DOI:10.1007/s00350-018-4958-0.
- THORN, P. 2010. Geplant lesbische Familien. *Gynäkologische Endokrinologie*, 8, 73-81. DOI: 10.1007/s10304-009-0348-z.
- VAN RUMSTE, M. M., EVERS, J. L., FARQUHAR, C. M. & BLAKE, D. A. 2000. Intracytoplasmic sperm injection versus partial zona dissection, subzonal insemination and conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd001301. DOI: 10.1002/14651858.Cd001301.
- VANDERZWALMEN, P., BERTIN, G., LEJEUNE, B., NIJS, M., VANDAMME, B. & SCHOYSMAN, R. 1996. Two essential steps for a successful intracytoplasmic sperm injection: injection of immobilized spermatozoa after rupture of the oolema. *Hum Reprod*, 11, 540-7. DOI: 10.1093/humrep/11.3.540.
- VISCONTI, P. E. & FLORMAN, H. M. 2010. Mechanisms of Sperm-Egg Interactions: Between Sugars and Broken Bonds. *Science Signaling*, 3, pe35-pe35. DOI: 10.1126/scisignal.3142pe35.
- WAGENITZ, T. 2006. Bekanntmachungen: (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion- Novolle 2006. *Deutsches Ärzteblatt*, 103, A-1392 /B-1188/ C-1144.

- WANG, W., YAN, Z. J., CAI, L. B., CHAI, D. C., LIU, C. Z., MAO, Y. D. & LIU, J. Y. 2008. [Clinical effects of oocyte cryopreservation in assisted reproduction technology]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 88, 2755-8. Accession Number: 19080449
- WEIß, C. 2019. *Basiswissen Medizinische Statistik [E-Book]*. 7ed. , Berlin, Heidelberg, Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56588-9>.
- WEISZ, W. 2011. Sexuelleben und Kinder-zwei göttliche Geschenke an den Menschen. Jüdische Sicht auf die aktuelle Fortpflanzungsmedizin. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 8, 36-40.
- WELLENHOFER, M. 2019. Gedanken zu einer Reform des Abstammungsrechts. In: HILBIG-LUGANI KATHARINA & HUBER, P. M. (eds.) *Moderne Familienformen: Symposium zum 75. Geburtstag von Michael Coester*. Berlin, Boston: De Gruyter. DOI: 10.1515/9783110552355-004.
- WIENER-MEGNAZI, Z., DORI, A., GLUSKA, H., LAHAV-BARATZ, S., BLAIS, I., KOIFMAN, M. & DIRNFELD, M. 2022. Should Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) be the primary insemination method in women undergoing IVF cycles with donor sperm? *Arch Gynecol Obstet*, 306, 1245-1251. DOI: 10.1007/s00404-022-06571-8.
- WIKIPEDIA. 2024. *SPSS [Internet]* [Online]. Available: <https://en.wikipedia.org/wiki/SPSS> [Accessed 02.11.2024].
- WOLLENSCHLÄGER, F. 2011. Das Verbot der heterologen In-vitro-Fertilisation und der Eizellspende auf dem Prüfstand der EMRK. *Medizinrecht*, 29, 21-28. <https://doi.org/10.1007/s00350-010-2828-5>.
- YIN, Y., WANG, K., XU, Y., HUANG, X., ZHENG, J., FAN, Y. & BAI, J. 2024. The Impact of Using Donor Sperm After ICSI Failure in Severe Oligozoospermia on Male Mental Health and Erectile Function. *J Multidiscip Healthc*, 17, 21-28. DOI: 10.2147/jmdh.S440778.
- ZHU, Y., ZHANG, F., CHEN, H., SUN, X. & JIANG, F. 2022. The use of frozen embryos and frozen sperm have complementary IVF outcomes: a retrospective analysis in couples experiencing IVF/Donor and IVF/Husband. *BMC Pregnancy Childbirth*, 22, 776. DOI: 10.1186/s12884-022-05088-x.
- ZYGMUNT, M. 2020. Plazenta [E-Book]. In: BLUM, H. E. & MÜLLER-WIELAND, D. (eds.) *Klinische Pathophysiologie*. 11 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. DOI: 10.1055/b000000121.

8 Danksagung

Meiner Familie für die emotionale Unterstützung, insbesondere meiner Mutter, die mich immer wieder motiviert hat, weiterzumachen.

Meiner Freundin Dr. med. für das mehrmalige Korrekturlesen und vor allem für die emotionale Unterstützung.

Meiner Freundin für das Korrekturlesen.

Dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), insbesondere Frau für die Hilfe bei der Ziehung der zufälligen homologen Datensätze und Herrn für die Besprechung der Datenauswertung und Beratung.

Frau und Herrn für die Hinweise zur korrekten Quellenangabe und zu den Urheberrechten bei der Verwendung von Abbildungen.

An alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des MVZ Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden, insbesondere als die Datenerhebung begann.

Herrn Dr. med. für die Betreuung und für Hinweise und Korrekturvorschläge.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. für die Möglichkeit zu promovieren und für die Betreuung.

9 Tabellarischer Lebenslauf

