

**Aus der Frauenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Dietl**

**3D-Sonographische Bestimmung des Endometriums
bei der extrakorporalen Befruchtung**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

der

**Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von**

**Marie-Theres Specketer
aus Hofheim am Taunus**

Würzburg, November 2006

Referentin: Priv.-Doz. Dr. U. Zollner

Koreferent: Prof. Dr. M. Scheurlen

Dekan: Prof. Dr. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Mai 2007

Die Promovendin ist Ärztin

1	Einleitung.....	1
2	Material und Methoden	6
2.1	IVF und ICSI	6
2.1.1	Patientenkollektiv.....	6
2.1.2	IVF- und ICSI-Behandlung.....	7
2.2	Kryoembryotransfer (KET)	11
2.2.1	Patientenkollektiv.....	11
2.2.2	KET-Vorgehen.....	11
2.3	3D-Ultraschallmessung	14
2.4	Embryotransfer und Schwangerschaftsnachweis.....	18
2.5	Statistische Auswertung.....	18
3	Ergebnisse.....	20
3.1	IVF und ICSI	20
3.1.1	Unterschied Schwangere versus Nicht-Schwangere	20
3.1.2	Schwangerschaftsraten	22
3.1.3	Messungen am Endometrium.....	23
3.1.4	Grenzwert.....	25
3.1.5	Embryonenqualität	27
3.1.6	Odds Ratio	300
3.2	Kryoembryotransfer (KET)	311
3.2.1	Unterschied Schwangere versus Nicht-Schwangere	311

3.2.2	Schwangerschaftsrate	322
3.2.3	Messungen am Endometrium.....	333
3.2.4	KET-spontan versus KET-artifiziell.....	355
4	Diskussion	366
4.1	Entwicklung im Bereich der Ultraschalldiagnostik.....	366
4.2	Reproduzierbarkeit der Ultraschallmessungen	399
4.3	Rolle des Endometriums	41
4.3.1	Zusammenhang zwischen Endometriumdicke und Schwangerschaft.....	42
4.3.2	Zusammenhang zwischen Endometriummuster und Schwangerschaft.....	45
4.3.3	Zusammenhang zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaftsrate	47
4.3.3.1	Abhängigkeit der Schwangerschaftsrate vom Endometriumvolumen beim Transfer von frischen Embryo	47
4.3.3.2	Abhängigkeit der Schwangerschaftsrate vom Endometriumvolumen beim Kryoembryotransfer	50
4.4	Abschließende Betrachtung.....	53
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	57

Anhang
Danksagung
Lebenslauf

Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
CES	Cumulativer Embryo Score
E ₂	Estradiol
ES	Embryo Score
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GIFT	Intratubarer Gametentransfer
hCG	humanes Choriongonadotropin
HH	homogen hyperechogen
hMG	humanes Menopausengonadotropin
IE	isoechogen
IVF	In-vitro Fertilisation
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IU	International Units
IUI	Intrauterine Insemination
KET	Kryoembryotransfer
LH	Luteinisierendes Hormon
MII-Oozyten	Metaphase-II-Oozyten
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
PN-Stadien	Pronukleus-Stadien
TL	dreischichtig (trilaminar)
VOCAL	Virtual organ computer-aided analysis
ZIFT	Intratubarer Zygotentransfer

1 Einleitung

Die ungewollte Kinderlosigkeit stellt eine große Belastung für viele Paare dar. Im Jahr 2001 sind es in Deutschland ca. 2 Mio. Paare, die unter diesem Problem zu leiden haben. Die Ursachen für den unerfüllten Kinderwunsch, mit denen die Patienten in die Spezialsprechstunde kommen, sind sehr unterschiedlich. Die häufigsten ursächlichen Probleme sind Tubenfaktor, Zyklusanomalien, andrologische Subfertilität und die Endometriose. Daneben findet sich die idiopathische Sterilität, der keine erkennbare Ursache zuzuordnen ist.

Als 1978 in England das erste Baby nach In-vitro Fertilisation (IVF) geboren wird, und nur 3 Jahre später in Erlangen das erste deutsche Baby nach künstlicher Befruchtung zu Welt kommt, bieten sich neue Möglichkeiten für die ungewollt kinderlosen Paare. Bei der In-vitro Fertilisation handelt es sich um eine in vitro durchgeführte Insemination, einer vorher im spontanen oder stimulierten Zyklus gewonnenen Eizelle. Nach Kultur der Embryonen erfolgt im Anschluss der intrauterine Embryotransfer. In den folgenden Jahren kommt es zu einer ständigen Entwicklung und Verbesserung der Techniken der assistierten Befruchtung, die auch heute noch anhält.

1992 wird über die erste Lebendgeburt nach einer Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) am Menschen berichtet. Bei dieser ICSI wird ein einzelnes, vitales Spermium in die vorher im spontanen oder stimulierten Zyklus gewonnene Eizelle injiziert. Hierdurch kann eine Unfruchtbarkeit des Mannes, bedingt durch extreme Einschränkung der Ejakulatqualität, behandelt werden. Trotz allem werden bei der assistierten Befruchtung nur geringe Implantationsraten erzielt, wobei in Deutschland die Implantationsrate pro Embryo bei ca. 10 % liegt. Bedingt durch den Transfer von bis zu 3 Embryonen können die Schwangerschaftsraten auf bis zu 30 % im Normalkollektiv gesteigert werden. Der Transfer mehrerer Embryonen birgt allerdings wiederum das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften, was der Grund dafür ist, dass in Deutschland nur maximal 3 Embryonen transferiert werden dürfen. Die überschüssigen fertilisierten Oozyten werden im Vorkernstadium verworfen oder kryokonserviert. Die Kryokonservierung bietet den Vorteil, dass überzählige Eizellen zu einem späteren Zeitpunkt verwendet werden können. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass falls

während einer assistierten Befruchtung bemerkt wird, dass die Bedingungen nicht optimal sind, der Embryotransfer verschoben werden kann. Auch als Prophylaxe des drohenden ovariellen Überstimulationssyndroms oder als Fertilitätsreserve vor iatrogenen Menopause wird die Kryokonservierung eingesetzt. Bei interkurrierenden Erkrankungen dient sie als notfallmäßige Anwendung. Allerdings liegen die Schwangerschaftsraten hier niedriger als beim Transfer von frischen Embryonen. Die Verlustrate durch Einfrieren und Auftauen liegt bei ca. 30 %.

Um die Schwangerschaftsraten bei der assistierten Befruchtung verbessern zu können, ist es wichtig, Parameter zu finden, die sich zur Vorhersage einer erfolgreichen Implantation eignen. Ziel ist es, eine meßbare Größe zu finden, die eine Schwangerschaft voraussagen kann, bzw. die Aussage darüber geben kann, ob es sinnvoll ist, zu diesem Zeitpunkt den Embryotransfer durchzuführen. Interessant ist es auch zu wissen, inwiefern ein bestimmter Parameter von außen zu beeinflussen ist.

Viele Faktoren bedingen den Ausgang einer assistierten Befruchtung wie IVF, ICSI oder Kryoembryotransfer (KET), bei welchem Vorkernstadien, die zuvor kryokonserviert wurden, transferiert werden. So spielt neben der Qualität der Eizellen, Spermien und der daraus resultierenden Embryonen vor allem die Qualität des Endometriums eine große Rolle. Es gibt die verschiedensten Ansatzpunkte, die Rezeptivität des Endometriums zu definieren: Morphologie, Dicke, Volumen, Muster und Durchblutung des Endometriums, die alle durch die Vaginalsonographie beurteilt werden können.

1942 erfolgt die erste medizinische Anwendung des Ultraschalls mittels A-Mode-Messung durch den Neurologen Karl Dussik (1908-1968), der einen Seitenventrikel des Großhirns darstellt. Das Verfahren hat er damals Hyperfonografie genannt. Seit Ende der 40er Jahre entwickelt sich die Sonographie zeitgleich innerhalb verschiedener medizinischer Fachrichtungen, so auch in der Gynäkologie (Ian Donald). Die erste Anwendung des Doppler-Prinzips erfolgt 1959 (S. Satomura), die farbkodierte Dopplerdarstellung, angewiesen auf leistungsstarke Rechner, folgt allerdings erst in den 80er Jahren [12]. In der IVF ist die sonographische Diagnostik des Endometriums ebenfalls erst seit den 80er Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Derzeit konzentriert man sich auf die Parameter Endometriumdicke, Endometriummuster, sowie Gefäßwiderstand und Blutflussgeschwindigkeit.

Wie bereits erwähnt wird die Endometriumdicke als einer der Schlüsselfaktoren in Bezug auf den Erfolg der Implantation gesehen, was dazu führt, dass die Endometriumdicke von vielen Autoren [1, 4, 8-11] untersucht und beschrieben wird. Die Ergebnisse hierbei sind unterschiedlich. Bergh et al [4] beispielsweise beschreiben nach IVF eine signifikant höhere Endometriumdicke bei Schwangeren, als bei Nichtschwangeren, wohingegen Schild et al [39] keine Abhängigkeit der Schwangerschaftsrate von der Endometriumdicke nach IVF feststellen können. Ebenso wie die Endometriumdicke ist auch das Endometriummuster von großem Interesse für die Reproduktionsmedizin [7, 13, 17, 18, 25, 43]. Untersucht wird, ob Homogenität oder Dreischichtigkeit (Schichtung), Hyperechogenität oder Hypoechogenität (Echogenität) die Schwangerschaftsrate beeinflussen. Fanchin et al [13], um nur ein Beispiel zu nennen, berichten über eine geringere Schwangerschaftsrate bei fortgeschrittener Hyperechogenität des Endometriums am Tag der hCG-Gabe.

Seit den frühen 90er Jahren steht zusätzlich der 3D-Ultraschall zur Verfügung. Die 2D-Sonographie ist hierbei um eine Dimension erweitert worden, was eine räumliche Darstellung der untersuchten Objekte zuläßt. Der beliebte Einsatz als Pränatalschall mit den „schönen Bildern des Kindes“ führte zu der umgangssprachlichen Bezeichnung „Baby-Facing“. Die transvaginale 3D-Ultrasonographie erlaubt die akkurate Untersuchung der Beckenorgane mit Messungen deren Volumina. Exakte Abbildungen von der Gebärmutterhöhle, von Myomen, Polypen und anderen uterinen Abnormalitäten können mit dem 3D-Ultraschall erreicht werden. Das Wissen über diese Pathologien ist von großer Wichtigkeit für die Behandlung von unfruchtbaren Patientinnen. Mit der Entwicklung des 3D-Ultraschalls wird es auch möglich, zuverlässige Volumenkalkulationen zu erhalten und diese als prädiktive Parameter für die Schwangerschaftsrate bei der assistierten Befruchtung zu nutzen.

Es gibt viele Studien, die den 2D-Ultraschall mit dem 3D-Ultraschall zu vergleichen versuchen. Von Bedeutung sind hierbei v.a. die Genauigkeit, sowie die Reproduzierbarkeit von Messungen [5, 27, 29, 33, 34, 47]. Daneben existieren Studien,

die die Eigenschaften des 2D-Ultraschalls oder des 3D-Ultraschalls herausarbeiten [15, 32]. Gesamt beurteilt zeigt sich, dass die 3D-Messungen genauer als die 2D-Messungen sind. Besonders in Bezug auf die Darstellung ungleichmäßiger Formen ist der Unterschied deutlich.

Sowohl die subendometriale Vaskularisation, die beispielsweise Zaidi et al [51] und Kupesic et al [20] untersuchen, als auch das Endometriumvolumen können mit Hilfe des 3D-Ultraschalls besser, d.h. exakter als mit dem 2D-Ultraschall berechnet werden. Allerdings ist der 2D-Ultraschall noch immer Standard.

Die in den Studien gewonnenen Aussagen zur Wertigkeit der einzelnen Parameter in Bezug auf die IVF-Prädiktion sind zum Teil unterschiedlich und widersprüchlich. Während die eine Arbeitsgruppe eine Abhängigkeit der Schwangerschaftsrate von einem bestimmten Parameter beschreibt, kann dies von einer anderen Arbeitsgruppe wiederum nicht bestätigt werden.

Von den ultrasonographisch gemessenen Parametern konzentriert sich unser Interesse hauptsächlich auf das Endometriumvolumen. Im Vergleich zur Endometriumdicke gibt es erst wenige Studien, die sich mit der Abhängigkeit der Schwangerschaftsrate vom Endometriumvolumen beschäftigen. Das hängt sicherlich damit zusammen, dass der 3D-Ultraschall im Vergleich zum 2D-Ultraschall noch sehr neu ist und in Zeiten, als es den 3D-Schall noch nicht gegeben hat, die Volumenmessungen des Endometriums aufgrund von Ungenauigkeit eher zweitrangig geblieben sind. Wie bereits erwähnt, sind auch hier die Ergebnisse in Bezug auf die Abhängigkeit der Schwangerschaftsrate vom Endometriumvolumen zum Teil widersprüchlich. Zum einen berichten einzelne Arbeitsgruppen von einer Korrelation [26], wohingegen andere wiederum keine signifikante Beziehung zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaftsrate feststellen können [20, 38, 39]. Auch die Aussagen über einen eventuellen Grenzwert des Endometriumvolumens, unterhalb welchem der Eintritt einer Schwangerschaft unwahrscheinlich wird, differieren zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen [26, 48, 53].

Ziel dieser prospektiven Studie ist es, den Vorhersagewert des am Tag des Embryotransfers 3D-sonographisch gemessenen Endometriumvolumens auf die Schwangerschaftsrate bei IVF und ICSI, sowie KET zu beurteilen.

Dabei gilt es zu untersuchen, ob in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaft vorliegt. Des weiteren ist von Interesse, ob sich ein Grenzwert finden lässt. Dieser könnte die Endometriumvolumenmessung vor dem Embryotransfer zu einer wichtigen prädiktiven Maßnahme werden lassen. Stellte sich bei so einer kurz vor dem Embryotransfer stattfindenden Ultraschalluntersuchung heraus, dass die Implantationskriterien schlecht sind, so könnte man den Embryotransfer theoretisch verschieben. Die Embryonen würden kryokonserviert oder gar nicht aufgetaut, und der Transfer könnte an einem anderen Termin mit besseren Implantationsbedingungen stattfinden [46], so fern es die gesetzlichen Bestimmungen zulassen.

2 Material und Methoden

2.1 IVF und ICSI

2.1.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden 124 Patientinnen eingeschlossen, die sich alle zwischen 2000 und 2002 an der Universitäts-Frauenklinik in Würzburg wegen ungewollter Kinderlosigkeit einer IVF- bzw. ICSI-Behandlung unterzogen. Von den 124 Patientinnen bekamen 59 eine IVF-Behandlung, die restlichen 65 eine ICSI-Behandlung. Frauen mit Uterus myomatosus und Uterusfehlbildungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Paare, bei denen keine fertilisierte Eizelle transferiert werden konnte, wurden ebenfalls nicht in die Beurteilung einbezogen.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 33 Jahre ($32,7 \pm 4,04$), das der Partner 35 Jahre ($34,8 \pm 4,53$) bei einer durchschnittlich bestehenden, ungewollten Kinderlosigkeit von 4 Jahren ($4,3 \pm 2,6$). Die Hauptursache der ungewollten Kinderlosigkeit lag mit 51,6 % in einer schweren andrologischen Subfertilität des Mannes. Es folgten als weitere Ursachen die leichte andrologische Subfertilität des Mannes (42,7 %), der Tubenfaktor (28,2 %), der pathologische Zyklus (16,1 %) und die Endometriose (8,1 %). Bei 9,7 % der Patientinnen handelte es sich um eine idiopathische Sterilität.

Bei 48,4 % der 124 Patientinnen wurde die erste IVF- oder ICSI-Behandlung durchgeführt. 20,2 % kamen zum zweiten Mal, 12,1 % zum dritten Mal und die restlichen 19,3 % hatten schon mehr als drei Behandlungen hinter sich.

2.1.2 IVF- und ICSI-Behandlung

Ovarielle Stimulation, Oozytengewinnung, IVF- und ICSI-Verfahren wurden wie in Standardprotokollen beschrieben durchgeführt [52, 54]. Die ovarielle Stimulation erfolgte in allen Fällen mit Gonadotropinen (25,2 % HMG (Menogon®; Ferring, Kiel, Germany), 74,8 % FSH (Gonal F 75®; Serono, Unterschleißheim, Deutschland; Puregon®; Organon, Oberschleißheim, Deutschland)) beginnend an Tag 3 des Zyklus. Bei einer durchschnittlichen Stimulationsdauer von 12 Tagen ($11,9 \pm 2,9$) betrug die Anzahl der benötigten Ampullen 30 ($30,3 \pm 12,9$). Bei den meisten Patientinnen (94,6 %) wurde 6-8 Tage vor Beginn der Stimulation 2-4 mal am Tag intranasal 0,2 mg eines GnRH-Agonisten (Synarela®; Heumann, Nürnberg, Deutschland) zur hypophysären Blockade verabreicht. In einzelnen Fällen (5,4 %) wurde ein GnRH-Antagonist (Orgalutran®; Organon, Oberschleißheim, Deutschland) eingesetzt. Dadurch wird der endogene präovulatorische Anstieg von LH und somit die zu frühe Ovulation verhindert.

Die Ovulation wurde durch die Injektion von 5000-10000 IU hCG ausgelöst, wenn der Leitfollikel eine Größe von 18 mm erreicht hat. Außerdem bedarf es eines 6-7 Tage dauernden stetigen Anstiegs des Serum-Oestradiols.

34-36 Stunden nach der hCG-Gabe erfolgte dann die transvaginale sonographisch gestützte Eizellentnahme. Für die Anästhesie und Analgesie kamen verschiedene Möglichkeiten in Betracht, wie Lokalanästhesie des Scheidengewölbes in Kombination mit einem Sedativum, kurze Vollnarkose oder Spinal- oder Epiduralanästhesie.

Die Ejakulatanalyse erfolgte 30 min nach Gewinnung durch Masturbation. Beurteilt wurden das Volumen, der pH-Wert, die Konzentration und die Menge der Spermien, außerdem die Motilität, ihre Morphologie, die vorhandenen Bakterien, der Detritus sowie die Vitalität. Die Spermienpräparation erfolgte mittels Pure-Sperm-Kissenzentrifugationsmethode (Pure Sperm®, Nidacon, Schweden) mit anschließender „Swim-up“-Technik. Dabei werden die Spermien vom Seminalplasma, das Leukozyten, Rundzellen, Bakterien, Detritus enthalten kann, getrennt.

Die aufgereinigte Spermiesuspension wird vorsichtig zentrifugiert und schräg gestellt (45°). Nach ca. 15-20 min werden die aufgeschwommenen Spermien vorsichtig abpipettiert. Der Vorgang kann mehrmals wiederholt werden, bis eine entsprechende Konzentration von motilen Spermien vorliegt.

Bei der IVF wurde die Eizelle 4 Stunden lang bei 37° C und 5 % CO₂ (Medikult) oder 6 % CO₂ (Vitrolife) präinkubiert. Durch Zugabe von ca. 40000-80000 motilen Spermien pro Eizelle erfolgte dann die Insemination.

Bei der ICSI-Methode, die in Fällen schwerer andrologischer Subfertilität angewandt wurde, wurde ein vorher mit der Spitze der Injektionskapillare immobilisiertes Spermium direkt in eine Eizelle injiziert. Die Fixierung der Eizelle erfolgte dabei durch sanften Sog der Haltekapillare bei 9 Uhr, so dass bei 3 Uhr die Injektion des Spermiums in das Ooplasma durchgeführt werden konnte.

Im Anschluß wurden die fertilisierten Oozyten jeweils einzeln in Mikrotropfen mit frischem Kulturmedium übertragen. Hierfür wurden die Medien der Firma Vitrolife (Göteborg, Schweden) und der Firma MediCult (Jyllinge, Dänemark) verwendet (siehe Tab. 2.1.2.1.). Sowohl für die ICSI-, als auch für die IVF-Behandlungen wurden die Fertilisationsraten berechnet. Für die IVF-Behandlung ergab sich die Fertilisationsrate aus Anzahl der fertilisierten Eizellen im Vorkernstadium geteilt durch Anzahl der gewonnenen Cumuluskomplexe; bei der ICSI-Behandlung war es aus Anzahl der Vorkernstadien geteilt durch Anzahl MII-Oozyten. Bei MII-Oozyten handelt es sich um Metaphase-II-Oozyten, d.h. Oozyten, bei denen es bereits zur Ausstoßung des ersten Polkörperchens gekommen ist. Die Beurteilung der Vorkernstadien (PN-Stadien) erfolgte etwa 16-18 Stunden nach der Insemination, wobei Zellen mit 1 oder 2 Vorkernen als fertilisiert galten.

Da in Deutschland nur maximal 3 Embryonen kultiviert und übertragen werden dürfen, musste nach einem Tag Inkubationszeit der Oozyten entschieden werden, welche der PN-Stadien weiter zu kultivieren und dann zu transferieren waren. Die restlichen Vorkernstadien wurden entweder kryokonserviert oder verworfen.

Die ausgewählten imprägnierten Oozyten wurden in frisches Medium (Vitrolife oder MediCult) übertragen und bis Tag 3 weiterkultiviert. Am Tag 3 erfolgte außerdem die Bewertung des Embryo Scores (ES) nach Steer et al [42]. Der morphologische Grad

des Embryos wurde mit der Zahl der Blastomeren multipliziert, um für jeden Embryo einen Score zu erhalten. Die Summe aller aus den transferierten Embryonen ermittelten Scores ergab den CES (= Cumulativer Embryo Score).

Anschließend wurden die Embryonen wieder in frisches Medium übertragen. Nach weiteren 2 Tagen Kultur folgte die Blastozystenbeurteilung. Die Embryonen wurden hierbei in 8 Grade eingeteilt nach Bongso et al. [54]. Grad 1-5 beschrieb den Blastozystenstatus, der Morulastatus erhielt Grad 6-7. Das Furchungsstadium, das einem Entwicklungsstopp (= embryotic arrest) gleichkam, wurde mit Grad 8 bewertet.

<p><u>Vitrolife</u> <u>Tag 0-1 Medium IVF 50</u> <u>Kultur der Zellen von Tag 1-3 (6 % CO₂) (G 1.2™):</u> Alanine Alanyl-Glutamine Asparagine Aspartic Acid Calcium Chloride EDTA Glucose Glutamic acid Glycine Human Serum Albumin Magnesium Sulphate Penicillin G Potassium Chloride Proline Serine Sodium Bicarbonate Sodium Chloride Sodium di-Hydrogen Phosphate Sodium Lactate Sodium Pyruvate Taurine</p> <p><u>Kultur der Zellen von Tag 3-5 (Transfer) (6 % CO₂) (G 2.2™):</u> Alanine Alanyl-Glutamine Arginine Asparagine Aspartic Acid Calcium Chloride Calcium Pantothenate Choline Chloride Cystine Folic Acid Glucose Glutamic Acid Glycine Histidine Human Serum Albumin i-Inositol Isoleucine Leucine Lysine Magnesium Sulphate Methionine Nicotinamide Penicillin G Phenylalanine Potassium Chloride Proline Pyridoxal-HCl Riboflavin Serine Sodium Bicarbonate Sodium Chloride Sodium di-Hydrogen Phosphate Sodium Lactate Sodium Pyruvate Thiamine Threonine Tryptophan Tyrosine Valine</p>	<p><u>Medicult</u> <u>Tag 0-1 Medium Universal IVF</u> <u>Kultur der Zellen von Tag 1-3 (5 % CO₂) (M1):</u> MgSO₄ NaCl NaH₂PO₄ K₂SO₄ Glucose Pyruvate Lactate L-Glutamine Sodium Bicarbonate HEPES Non Essential Amino Acids Taurine SSR HSA Penicillin Streptomycin Phenol Red</p> <p><u>Kultur der Zellen von Tag 3-5 (Transfer) (5 % CO₂) (M2):</u> MgSO₄ NaCl NaH₂PO₄ K₂SO₄ Glucose Pyruvate Lactic Acid L-Glutamine Sodium Bicarbonate Essential Amino Acids Non Essential Amino Acids SSR HSA Penicillin Streptomycin Phenol Red</p>
---	---

Tab. 2.1.2.1.: Zusammensetzung der Medien Vitrolife und Medicult

2.2 Kryoembryotransfer (KET)

2.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 109 Patientinnen, die sich zwischen 2000 und 2002 an der Universitäts-Frauenklinik in Würzburg, nach erfolgloser IVF-/ICSI-Behandlung, einer KET-Behandlung unterzogen. Die Patientinnen, die den Kryotransfer erhielten waren im Schnitt 33 Jahre ($32,8 \pm 3,86$) alt mit einer seit ca. 5 Jahren ($4,9 \pm 2,99$) bestehenden Kinderlosigkeit. Die Hauptursache der Sterilität war mit 54,1 %, wie beim frischen Embryotransfer, die schwere andrologische Subfertilität des Mannes. Es folgte mit 44 % die leichte andrologische Subfertilität des Mannes, mit 32,1 % der Tubenfaktor, mit 21,1 % ein pathologischer Zyklus, mit 6,4 % die Endometriose, und zu 5,5 % war die Ursache idiopathischen Ursprungs. 40,4 % der Patientinnen unterzogen sich zum ersten Mal einer solchen Behandlung, 21,2 % kamen zum zweiten und 14,7 % zum dritten Mal. Die restlichen 23,7 % der Patientinnen waren bereits öfter zum Transfer von eingefrorenen und aufgetauten Embryonen in der Klinik.

2.2.2 KET-Vorgehen

Beim KET handelt es sich um den Transfer von Embryonen, die im Vorkernstadium kryokonserviert worden waren. Die Indikationen für die Aufbewahrung sind beispielsweise überzählig vorhandene Embryonen, die Prophylaxe der drohenden ovariellen Überstimulation, Fertilisierungsreserve vor iatrogener Menopause, sowie Kryokonservierung bei interkurrierenden Erkrankungen [41].

Die Kryokonservierung erfolgte mit 1,2-Propandiol und Sukrosezusatz als Gefrierschutzmittel, wobei die Sukrose während des Einfrierens zur Förderung der Dehydratisierung der Zellen diente. Die Einfrierautomatik ist ein offenes, programmierbares System mit mechanischer Absenkvorrichtung, die über einen Temperaturfühler gesteuert wird. Die eingefrorenen Zellen werden in geschlossenen Kryotanks in LN₂ (=Flüssigstickstoff) gelagert.

Vor dem Einfriervorgang wurden zunächst mechanisch die Granulosazellen bei den Pronukleusstadien nach IVF entfernt. Anschließend wurden die imprägnierten Oozyten in Gefrierpuffer überführt, welcher aus 1,5 M 1,2-Propandiol und 0,1 M Sukrose in PBS (phosphatgepufferte Kochsalzlösung mit Penicillin und 25 mg/ml Humanalbumin oder 10 Vol. % inaktiviertem fetalem Kälberserum) besteht. Aufgrund des Dichteunterschiedes im Gefrierpuffer kommt es zum Aufsteigen der PN-Stadien. Bis zu 3 Vorkernstadien wurden daraufhin mit Gefrierpuffer in ein Röhrchen (straw) gefüllt und mit einer Metallkugel verschlossen. Die Röhrchen wurden in die Einfrierapparatur gebracht, wo nach spätestens 5 Minuten das Einfrierprogramm gestartet wurde.

Im Mittel beträgt die Lagerdauer für PN-Stadien ca. 6 Monate. Meistens wird die Lagerdauer auf 5 Jahre begrenzt, wobei die Dauer in Deutschland, im Gegensatz zu anderen Ländern, z.B. 10 Jahre in Großbritannien, nicht begrenzt ist.

Das Auftauen erfolgte bei Raumtemperatur durch Ausverdünnen des Kryoprotektivums über 3 Schritte. Anschließend wurden die aufgetauten Oozyten in frisches Medium überführt (bei 37° C und 5 % oder 6% CO₂). Da bei der Kryokonservierung eventuell Kryoschäden wie Beschädigung der Zellmembran oder Defekt der Zona pellucida, leere Zona pellucida, bräunliche oder schwärzliche Degeneration des Zytoplasmas der PN-Stadien aufgetreten sein konnten, wurden die aufgetauten Oozyten zunächst unter dem Lichtmikroskop auf morphologische Intaktheit und vorhandene Kryoschäden untersucht. Bei Bedarf wurden weitere Vorkernstadien, soweit vorhanden, nachgetaut.

62,4 % der Patientinnen erhielten den KET im spontanen Zyklus. Voraussetzung hierfür war ein ovulatorischer, regelmäßiger Zyklus. Zunächst wurde die Ovulation abgewartet, die ca. 24 Stunden nach LH-Peak zu erwarten war. Eine adäquate Endometriumdicke von 8-10 mm war zu dem Zeitpunkt anzunehmen. Am Tag nach der Ovulation wurden die kryokonservierten PN-Stadien aufgetaut. Der intrauterine Transfer erfolgte nach 3-5 Tagen Kulturdauer. Bei Patientinnen, bei denen kein spontaner ovulatorischer Zyklus vorhanden war, z.B. bei Patientinnen mit PCOS (= Polyzystisches Ovarsyndrom) oder anderen Zyklusstörungen, wurde ein artifizieller Zyklus (37,6 % der Patientinnen) durchgeführt. Beim artifiziellen Zyklus musste

zunächst das Endometrium für den Transfer der Embryonen vorbereitet werden. Hierfür nahmen die Patientinnen oral Östradiolvalerat (Progynova®, Schering, Berlin, Deutschland) ein, bis das Endometrium eine Dicke von ca. 10 mm erreicht hat. Die kryokonservierten Embryonen wurden dann aufgetaut und den spontanen Zyklus imitierend, wurde zusätzlich Progesteron (Utrogest®, Kade/Besins, Berlin, Deutschland) gegeben. Am Tag 3-5 folgte wiederum der intrauterine Embryotransfer.

2.3 3D-Ultraschallmessung

Unmittelbar vor dem Embryotransfer erfolgte die 3D-sonographische Messung des Endometriumvolumens. Durchgeführt wurde der transvaginale Ultraschall mit einer 7,5-MHz endovaginalen Sonde, wobei ein Voluson 530 D MT - Gerät (Kretz, Zipf, Austria) benutzt wurde (siehe Abb. 2.3.1.). Die Vaginalsonographie wurde von zwei Untersuchern durchgeführt und anschließend auf Diskette gespeichert. Die Messungen des Endometriums erfolgten durch einen weiteren unabhängigen Untersucher.



Abb. 2.3.1.: Ultraschallgerät Voluson 530 D

Das Ultraschallbild zeigt verschiedene Schnitte des Uterus (siehe Abb. 2.3.2.). Oben links ist der Längsschnitt abgebildet, daneben befindet sich der Querschnitt und unter dem Längsschnitt der Frontalschnitt.

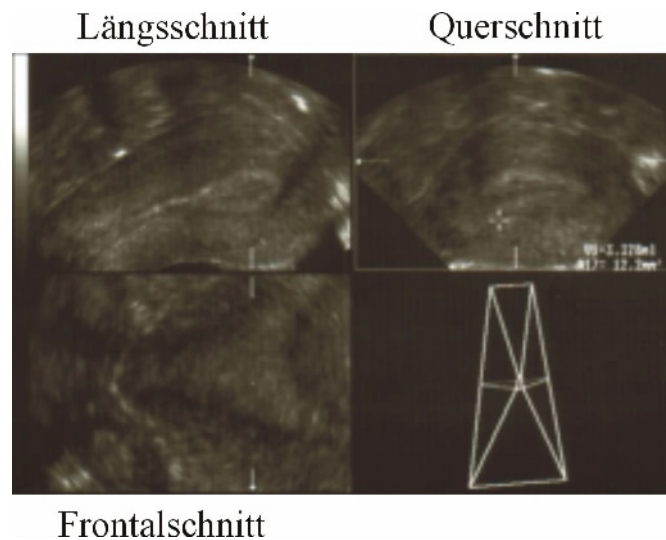


Abb. 2.3.2.

Die bei der Ultraschalluntersuchung vor dem Embryotransfer ermittelten Daten in Bezug auf den Uterus waren: Uteruslage (anteflektiert, gestreckt, retroflektiert); Maße longitudinal mit Corpus und Collum, sagittal und vertikal.

Das Endometrium wurde durch die Echogenität und die Maße longitudinal (=Cavumlänge), sagittal (=Endometriumdicke) und vertikal beschrieben.

Die Endometriumdicke wurde im Longitudinalschnitt abgebildet, wobei im größten anteroposterioren Abstand gemessen wurde. Die Unterteilung der Echogenität erfolgte nach dem Charakteristikum Dreischichtigkeit oder Homogenität.

Die Ultraschallvolumina wurden auf einer 230 MB Diskette gespeichert, da die Messung des Endometriumvolumens erst später erfolgten (Abb. 2.3.2.-2.3.7.). Von den 3 Schnitten des Uterus (Längsschnitt, Querschnitt, Frontalschnitt) dienten Längsschnitt und Frontalschnitt bei der Volumenmessung als Lokalisationshilfe, die Messung des Volumens erfolgte im Querschnitt. Die Grenzen bei der Messung bildeten einerseits der Fundus, andererseits der innere Muttermund. Zunächst wurde ein Schnitt am Rande des Messobjektes in Längs- und Frontalschnitt gewählt. Zur Messung der Fläche wurde nun

auf Höhe des ersten Schnittes die sich im Querschnitt darstellende Fläche umfahren und diese gespeichert. Um das Volumen so genau wie möglich zu bestimmen, wurde auf diese Weise in 10-15 parallelen Scheiben vom inneren Muttermund bis zum Fundus gemessen und gespeichert.

Bei 18 Patientinnen war die exakte Messung des Endometriums aufgrund schlechter Bildqualität nicht möglich, so daß die Werte der Endometriumvolumina hier nicht berücksichtigt werden konnten.

Beispiele: Ultraschallbilder (Abb. 2.3.2.-2.3.6.)

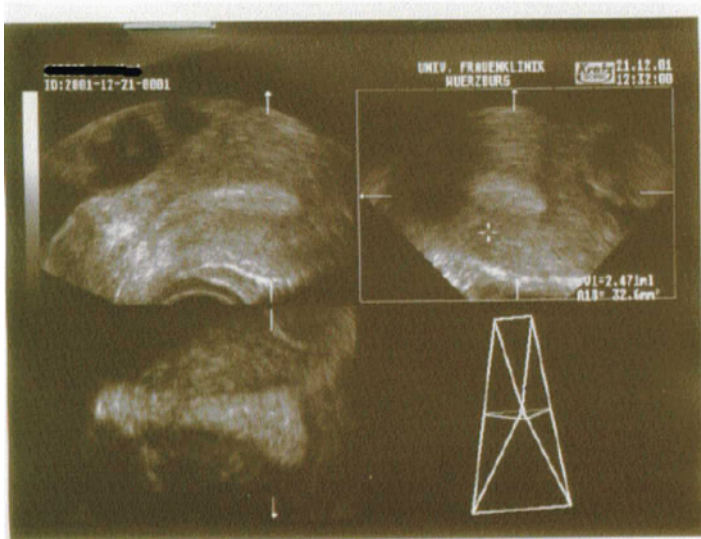


Abb.- 2.3.2.

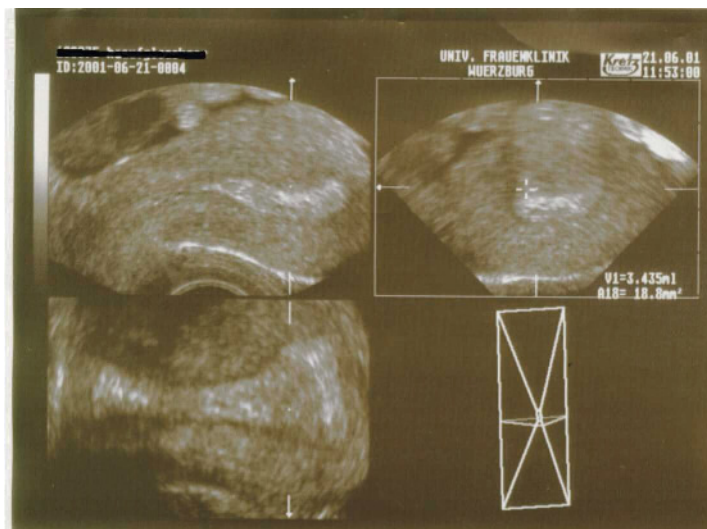


Abb.- 2.3.3.

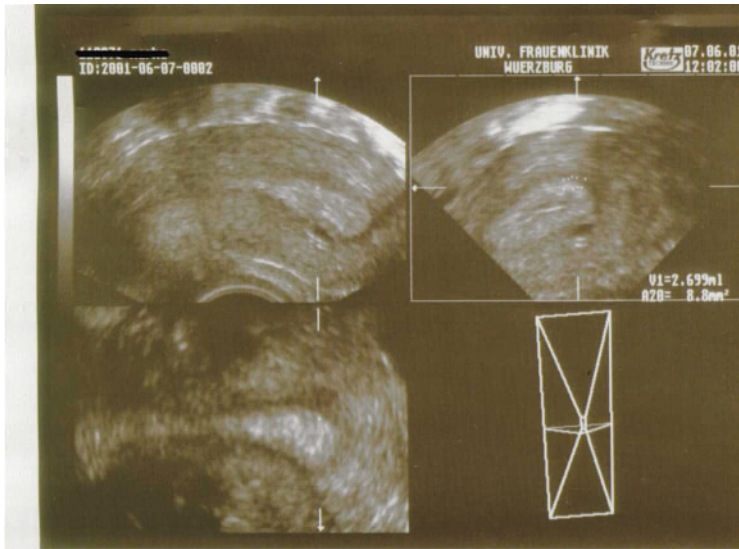


Abb.- 2.3.4.

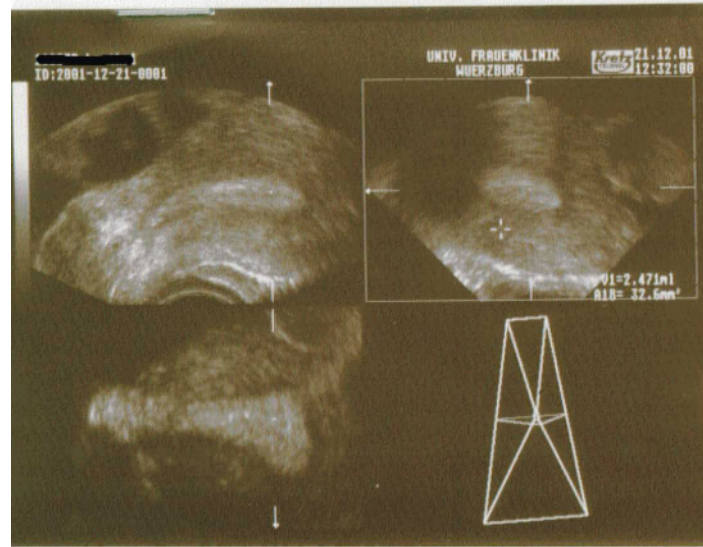


Abb.- 2.3.5.

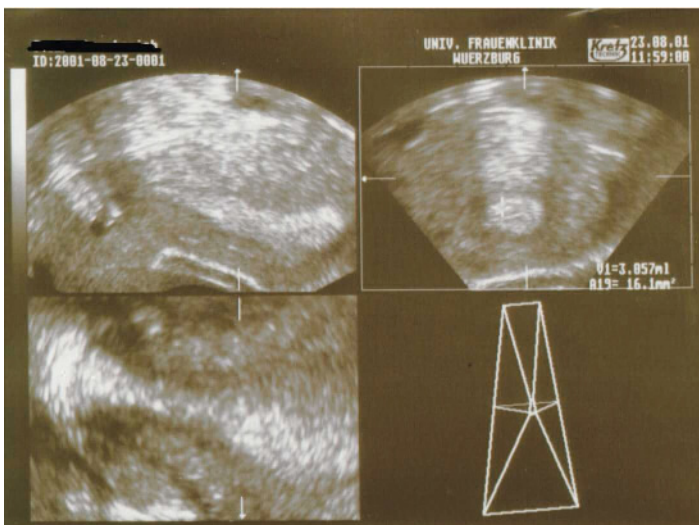


Abb.- 2.3.6.

2.4 Embryotransfer und Schwangerschaftsnachweis

Der Embryotransfer erfolgte nach 3-5 Tagen Kulturdauer. Laut Embryonenschutzgesetz dürfen in Deutschland maximal 3 Embryonen übertragen werden. Ziel ist es, auf diese Weise Mehrlingsschwangerschaften zu reduzieren. Zur Aufrechterhaltung der Lutealphase wurde vaginales Progesteron (Crinone®, Serono, Unterschleißheim, Deutschland oder Utrogest®, Kade/Besins, Berlin, Deutschland) verwendet.

14 Tage nach Embryotransfer wurde eine β -hCG Messung aus dem Serum durchgeführt. Die klinische Schwangerschaft war durch den Nachweis eines Gestationssackes im Ultraschall definiert.

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS 11.0 verwendet. Es wurden Häufigkeiten und Mittelwerte bestimmt. Der Mann-Whitney-Test (U-Test), der keine Varianzgleichheit voraussetzt, untersuchte, ob eine Korrelation zwischen 2 nicht-parametrischen Stichproben vorlag. Die daraus ermittelten Werte für die Endometriumdicke und -volumina in Abhängigkeit von dem Eintritt einer Schwangerschaft wurden zusätzlich grafisch dargestellt. Des Weiteren wurde versucht, einen aussagekräftigen Grenzwert für das Endometriumvolumen zu finden. Mit Hilfe des χ^2 -Test wurde hierzu die Abhängigkeit zwischen dem Endometriumvolumen in Form von eventuellen Grenzwerten und dem Schwangerschaftsausgang untersucht. Dabei orientierte man sich an den in der Literatur von Yaman et al (2,5 ml) [48] und Raga et al (2 ml) [26] beschriebenen Grenzwerten.

Um auszuschließen, dass die Abhängigkeit des Endometriumvolumens mit der Schwangerschaft von der Embryonenqualität beeinflusst wird, wurde noch eine bivariate Korrelation nach Spearman zwischen dem mittleren Embryo-Score nach Steer (Tag 3) und dem Endometriumvolumen durchgeführt. Das Ergebnis wurde in einem Streudiagramm verdeutlicht.

Die Odds Ratio informierte über das Risiko, nicht schwanger zu sein, einmal in Abhängigkeit von Veränderungen des Volumens und zum anderen in Abhängigkeit von Veränderungen der Embryonenqualität (mittlerer Embryo-Score nach Steer (Tag 3)).

Abschließend wurde noch in einem Diagramm verdeutlicht, wie sich die Embryonenqualität oberhalb und unterhalb des Grenzwertes verhielt.

Signifikanz lag vor, wenn das $p < 0,05$ war.

3 Ergebnisse

3.1 IVF und ICSI

3.1.1 Unterschied Schwangere versus Nicht-Schwangere

Die Tabelle 3.1.1.1. zeigt die Unterschiede in klinischen Parametern zwischen Patientinnen, die durch die extracorporale Befruchtung schwanger wurden und denjenigen, die nicht konzipierten. Die an der Studie teilnehmenden Patientinnen waren im Schnitt 33 Jahre ($32,7 \pm 4,0$) alt. Wie Tab. 3.1.1.1. zeigt, waren jedoch die schwangeren Frauen (31 Jahre) signifikant jünger als die Nicht-Schwangeren (33 Jahre). Beim Alter des Mannes war kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Schwangerschaft der Frau festzustellen. Der Body-Mass-Index (BMI) [kg KG/m^2] der Frauen lag bei durchschnittlich 23 kg/m^2 ($23,3 \pm 3,6$), ohne signifikanten Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren. Die durchschnittliche Dauer der Kinderlosigkeit betrug 4 Jahre ($4,3 \pm 2,6$).

Nach einer ovariellen Stimulationsdauer von durchschnittlich 12 Tagen mit im Schnitt 30 Ampullen Gonadotropinen (zu je 75 IU) erfolgte 34-36 Stunden nach hCG-Gabe (5000-10000 IU) die Eizellentnahme. Der E_2 -Spiegel vor der hCG-Gabe lag bei durchschnittlich 1917 pg/ml, nach einem Wert von durchschnittlich 433 pg/ml bei der ersten Kontrolle am Tag 6.

Bei der Eizellentnahme konnten im Schnitt 11 Oozyten gewonnen werden. Von diesen waren bei den ICSI-Zyklen durchschnittlich 9 im MII-Oozyten Stadium.

Die Fertilisationsrate, die sich aus der Anzahl der Vorkernstadien geteilt durch die Gesamtzahl der Eizellen (IVF) bzw. MII-Oozyten (ICSI) errechnet, lag bei 73,3 %, ohne signifikanten Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren. Im Schnitt wurden 3 ($2,6 \pm 0,6$) Oozyten (1 Oozyte in Kultur 6 %; 2 Oozyten in Kultur 31 %; 3 Oozyten in Kultur 62,9 %) kultiviert.

Die für die Kultur ausgewählten Embryonen müssen in Deutschland alle transferiert werden (kultivierte Embryonen = transferierte Embryonen). Da die Anzahl

der zu transferierenden Embryonen aufgrund des Mehrlingsrisikos auf 3 beschränkt ist, dürfen auch nur maximal 3 Oozyten in Kultur gebracht werden.

Ein Tag-5-Transfer wurde in 22,5 % der Fälle, ein Tag-4-Transfer in 11,7 % der Fälle, ein Tag-3-Transfer in 63,3 % der Fälle durchgeführt. Ein Tag-2-Transfer erfolgte in 1,7 % der Fälle. In 1 Fall wurde erst an Tag 6 transferiert. Die Schwangerschaftsraten waren dabei nicht signifikant verschieden. Die befruchteten, aber nicht weiter kultivierten Oozyten wurden kryokonserviert oder verworfen.

	Schwanger	Nicht schwanger	Signifikanz p
Alter der Patientin	31,3 ± 4,0	33,3 ± 3,9	0,034
BMI [kg/m ²]	23,4 ± 4,0	23,3 ± 3,5	0,885
Dauer der Kinderlosigkeit [Jahre]	3,9 ± 2,0	4,4 ± 2,8	0,593
Alter des Mannes [Jahre]	33,8 ± 5,0	35,2 ± 4,3	0,293
Dauer der Gonadotropingabe [Tage]	12,0 ± 3,5	11,8 ± 2,7	0,446
Gesamtdosis der Gonadotropine [Ampullen]	29,4 ± 12,1	30,7 ± 13,2	0,267
Serumoestradiolkonzentration an Tag 6 [pg/ml]	472,5 ± 320,7	417,8 ± 342,7	0,285
Serumoestradiolkonzentration vor hCG-Gabe [pg/ml]	2018,0 ± 1038,0	1878,4 ± 1224,5	0,357
Anzahl der gewonnenen Oozyten	12,3 ± 6,7	10,6 ± 6,7	0,144
Anzahl der transferierten Embryonen	2,7 ± 0,6	2,6 ± 0,6	0,339
Transfertag	3,4 ± 0,7	3,7 ± 0,9	0,105
Embryo-Score (Steer) (Tag 3)	28 ± 9,3	20,2 ± 9,1	0,000
Endometriumdicke [mm]	14,0 ± 4,9	11,0 ± 2,9	0,000
Endometriumvolumen [ml]	4,8 ± 2,6	3,4 ± 1,9	0,004

Tab. 3.1.1.1.: Klinische Daten. Es wurden die Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

Zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich BMI, Dauer der Kinderlosigkeit, Ursachen der Kinderlosigkeit, Alter des Mannes, Spermaparameter, Dauer und Gesamtdosis der

Gonadotropingabe, Serumoestradiolkonzentration, Anzahl der gewonnenen und fertilisierten Oozyten und Transfertag. (siehe Tab. 3.1.1.1.)

3.1.2 Schwangerschaftsraten

Zu einer Schwangerschaft kam es bei 34 der 124 Patientinnen. Dies entspricht einer Schwangerschaftsrate von 27,4 % pro Embryotransfer. Unter Berücksichtigung der Abortrate ergab sich eine Geburtenrate von 23,4 %. Für den Schwangerschaftsausgang ergab sich eine Geminischwangerschaftsrate von 32,4 % (11 der 34 Schwangerschaften). Die Drillingschwangerschaften lagen bei 5,9 % (2 der 34 Schwangerschaften). Bei 14,7 % der Schwangeren kam es zu einem Abort (5 der 34 Schwangerschaften). Die restlichen 16 Schwangerschaften waren Einlingsschwangerschaften (47,1 %)

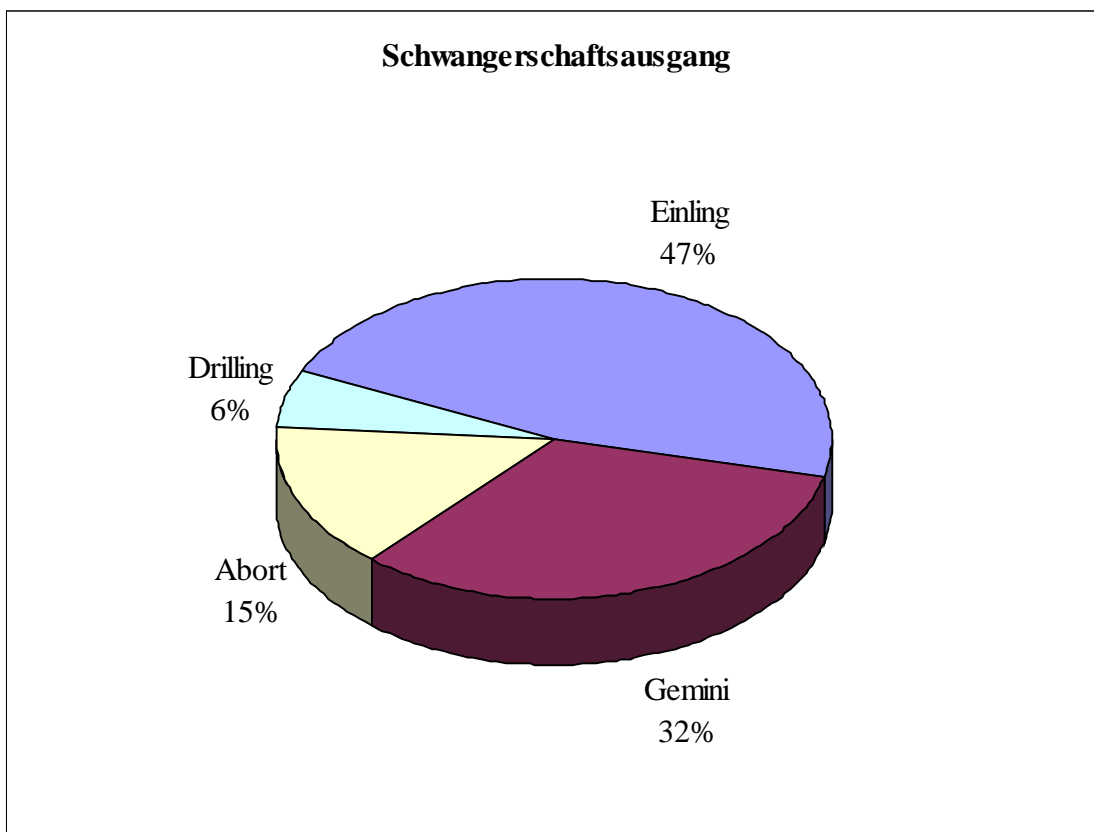


Abb. 3.1.2.1.: Schwangerschaftsausgang: Einling, Gemini, Drillinge, Abort

3.1.3 Messungen am Endometrium

Unmittelbar vor dem Embryotransfer erfolgte die Messung des Endometriumvolumens mit dem 3D-Ultraschallgerät. Es zeigte sich, dass sowohl für die Endometriumdicke, als auch für das Endometriumvolumen ein signifikanter Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren festgestellt werden konnte (Tab. und Abb. 3.1.3.1., sowie Tab. und Abb. 3.1.3.2.)

	Gesamt	Schwangere	Nicht-Schwangere	Signifikanz p
Endometriumdicke	11,8 ± 3,8 mm	14,0 ± 4,9 mm	11,0 ± 2,9 mm	0,000

Tab. 3.1.31.: Endometriumdicke. Es wurden die Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben.

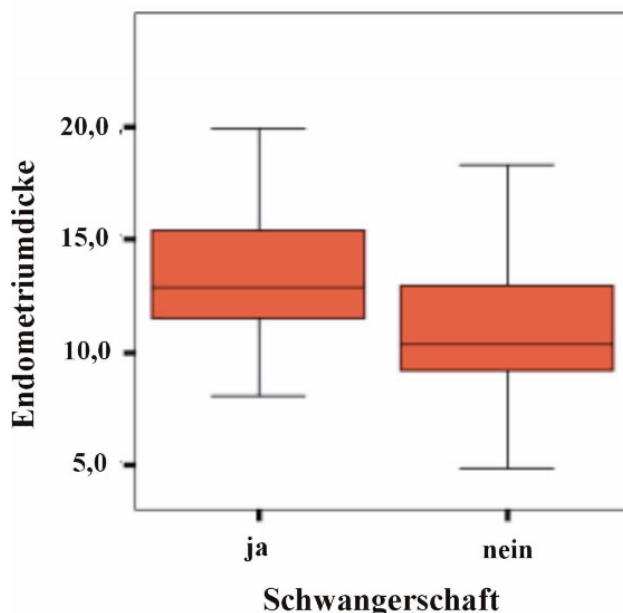


Abb. 3.1.3.1.: Endometriumdicke

Die kleinste mit einer Schwangerschaft assoziierte Endometriumdicke war 7,5 mm.

	Gesamt	Schwangere	Nicht-Schwangere	Signifikanz p
Endometriumvolumen	3,8 ± 2,2 ml	4,8 ± 2,6 ml	3,4 ± 1,9 ml	0,004

Tab. 3.1.3.2.: Endometriumvolumen. Es wurden die Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben.

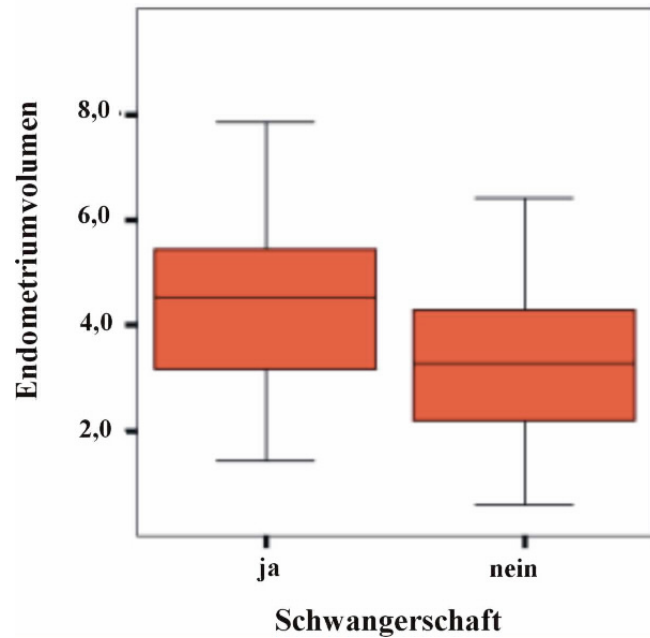


Abb. 3.1.3.2.: Endometriumvolumen

Das kleinste, mit einer Schwangerschaft assoziierte Endometriumvolumen war 1,4 ml.

3.1.4 Grenzwert

Für den klinischen Alltag ist es wichtig, einen Grenzwert für die Endometriumdicke oder das Endometriumvolumen zu haben, unter dem der Eintritt einer Schwangerschaft unwahrscheinlich wird. Die zu transferierenden Embryonen könnten dann evtl. kryokonserviert werden, was in Deutschland jedoch noch nicht erlaubt ist.

Orientierend an den in der Literatur von Yaman et al [48] (Grenzwert von 2,5 ml) und von Raga et al [26] (Grenzwert von 2 ml) benannten Grenzwerten wurden mögliche Grenzwerte im Bereich 1,8 – 2,5 betrachtet. Die Meßgenauigkeit wurde auf 0,1er Schritte festgelegt. Bzgl. des Grenzwertes wurden Probanden in $<$ bzw. \geq Grenzwert eingeteilt. Für den Wert 2,3 ml ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Schwangeren. Für kleinere Werte ergaben sich keine Signifikanzen. Für Werte $\geq 2,3$ zeigten sich ebenfalls Signifikanzen.

Damit ist 2,3 ml der kleinste untersuchte Grenzwert mit signifikant unterschiedlichen Schwangerschaftsraten beim Volumenvergleich.

Grenzwert	Schwangerschaftsrate $<$ Grenzwert	Schwangerschaftsrate \geq Grenzwert	p
1,8	11,8 %	30,9 %	0,145
1,9	11,1 %	31,2 %	0,094
2,0	10,0 %	31,9 %	0,056
2,1	9,5 %	32,2 %	0,056
2,2	12,5 %	32,2 %	0,073
2,3	10,7 %	33,7 %	0,027
2,4	10,3 %	34,1 %	0,016
2,5	9,7 %	35,0 %	0,009

Tab. 3.1.4.1.: Grenzwerte

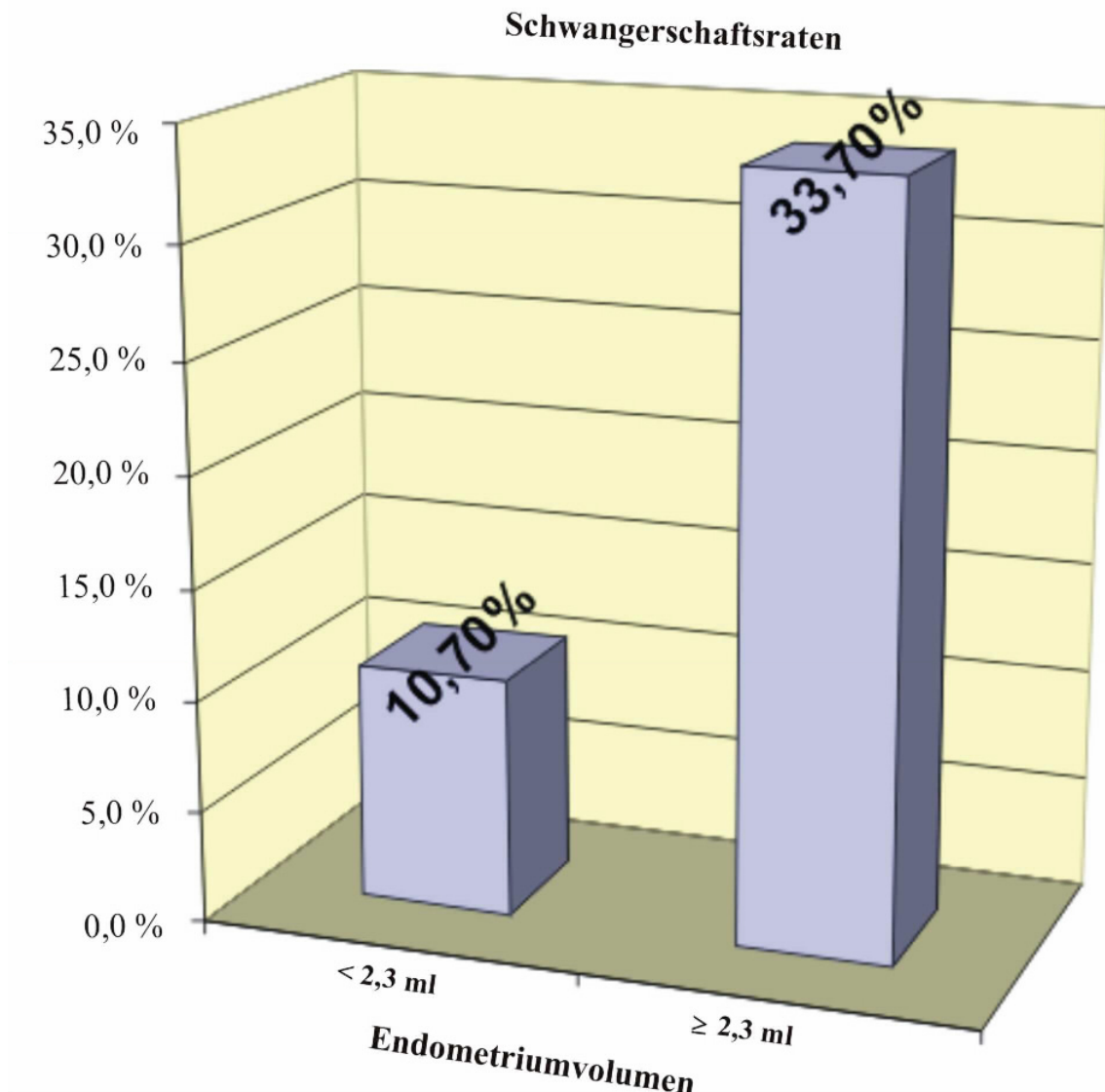


Abb. 3.1.4.1.: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit eines Endometriumvolumens < bzw. $\geq 2,3$ ml

Bei Endometriumvolumenwerten von $\geq 2,3$ ml war die Schwangerschaftsrate signifikant ($p = 0,027$) höher, als bei Endometriumwerten < 2,3 ml. Die Schwangerschaftsrate bei Endometriumvolumenwerten $\geq 2,3$ ml lag bei 33,7 %. Für Werte < 2,3 ml konnte nur eine Schwangerschaftsrate von 10,7 % berechnet werden (siehe Abb. 3.1.4.1.).

3.1.5 Embryonenqualität

Die Schwangerschaftsrate war auch von der Embryonenqualität abhängig. Wichtig ist zu beweisen, dass sowohl die Embryonenqualität, als auch das Endometriumvolumen unabhängig voneinander für die Schwangerschaftsrate eine Rolle spielen und nicht die höhere Schwangerschaftsrate dadurch zustande kommt, dass Patientinnen mit einem höheren Endometriumvolumen gleichzeitig eine bessere Embryonenqualität haben.

Dafür wurde eine bivariate Korrelation zwischen Embryo-Score nach Steer und Endometriumvolumen, unabhängig davon, ob schwanger oder nicht schwanger, durchgeführt. Errechnet wurde ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von $r = 0,111$. Die bei der Korrelation berechnete Signifikanz von 0,27 zeigte, dass die Qualität der Embryonen mit dem Endometriumvolumen nicht korrelierte (siehe Abb. 3.1.5.1.).

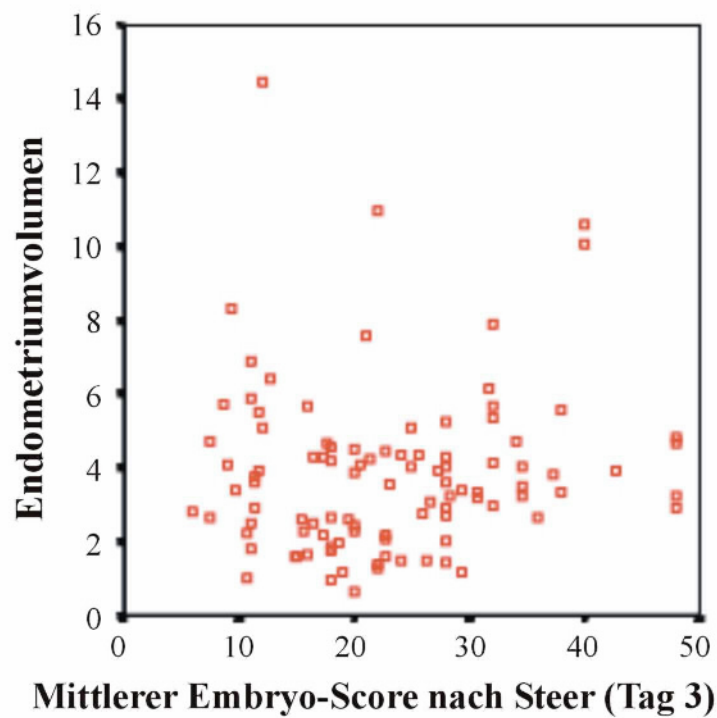


Abb. 3.1.5.1.: Korrelation zwischen Embryo-Score nach Steer und Endometriumvolumen

Die Korrelation wurde nochmals, getrennt nach Schwangeren und Nicht-Schwangeren, durchgeführt. In beiden Fällen ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Endometriumvolumen und dem Embryo Score nach Steer (Abb. 3.1.5.2. und Abb. 3.1.5.3.).

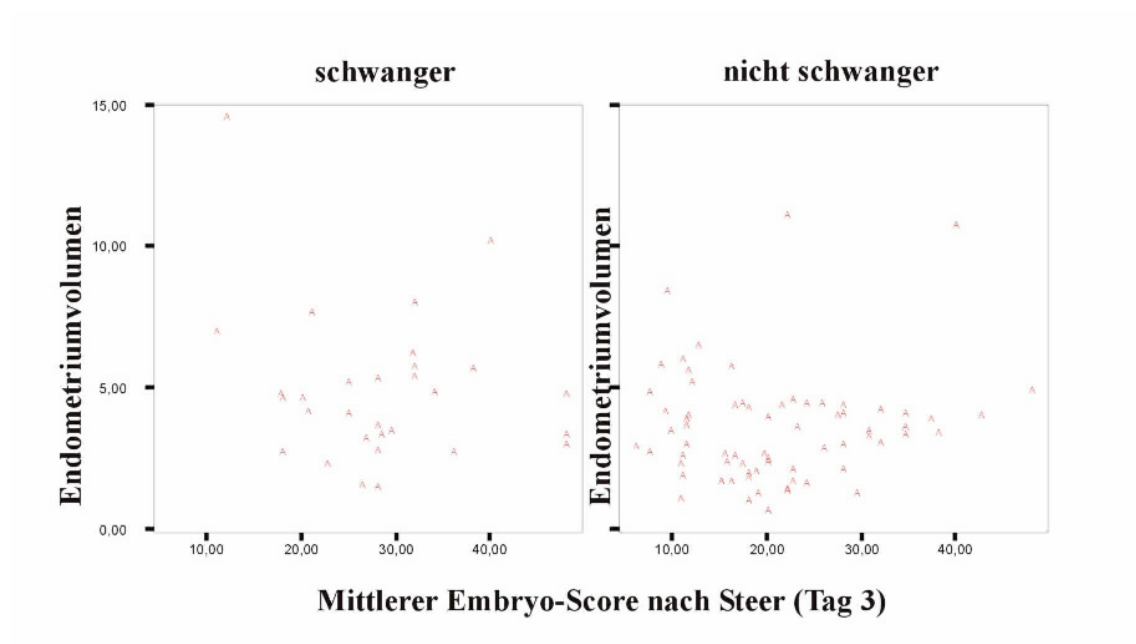


Abb. 3.1.5.2.: Darstellung der Korrelation zwischen Embryo-Score nach Steer, Endometriumvolumen und Schwangerschaft in 2 Diagrammen unter Berücksichtigung schwanger bzw. nicht schwanger

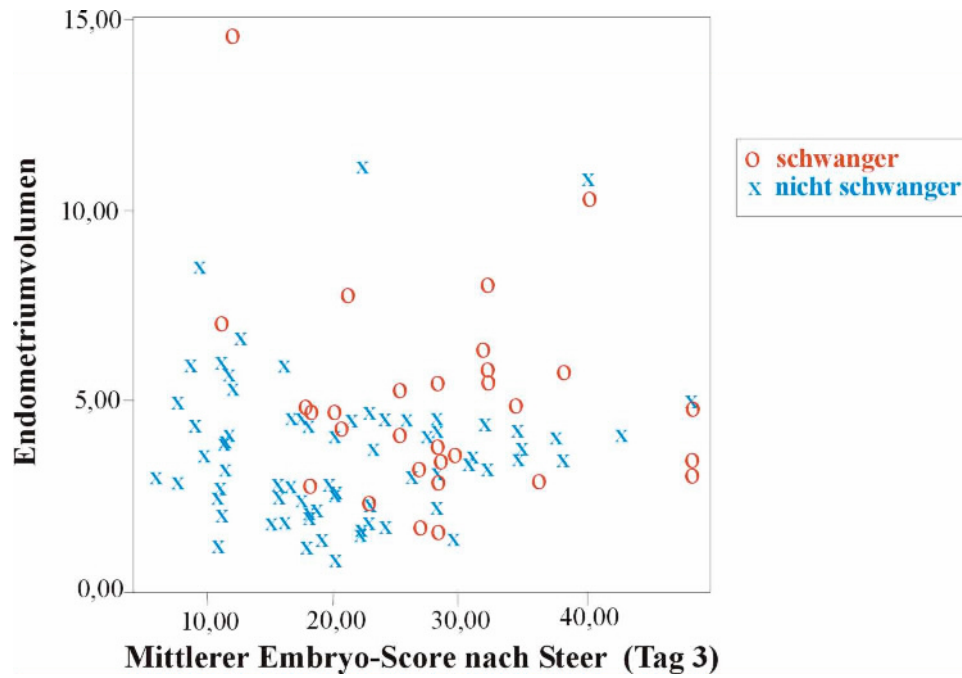


Abb. 3.1.5.3.: Korrelation zwischen Embryo-Score nach Steer, Endometriumvolumen und Schwangerschaft dargestellt in einem Diagramm

3.1.6 Odds Ratio

Um die jeweiligen Abhängigkeiten noch weiter zu präzisieren, wurde die Odds Ratio bestimmt, womit das Risiko, nicht schwanger zu sein, definiert wurde.

Für das Volumen ergab sich, dass falls das Volumen um eine Einheit (1 ml) steigt, das Risiko nicht schwanger zu sein, um den Faktor 0,77 (um 23 %) sinkt. Was die Embryonenqualität betrifft, zeigte sich, dass wenn der Embryo-Score nach Steer um eine Einheit steigt, das Risiko nicht schwanger zu sein um den Faktor 0,92 (um 8 %) sinkt.

Laut dieser Ergebnisse ist eine Schwangerschaft stärker vom Endometriumvolumen, als von der Embryonenqualität (Steer) abhängig.

Mithilfe des Mann-Whitney-Tests konnte außerdem gezeigt werden, dass zwischen der Embryonenqualität bei Endometriumvolumenwerten von $< 2,3$ ml und der Embryonenqualität bei Endometriumvolumenwerten von $\geq 2,3$ ml kein signifikanter Unterschied besteht ($p = 0,069$)

Insgesamt beurteilt zeigt sich das Endometriumvolumen im Hinblick auf eine Schwangerschaft als ein Parameter mit niedrigem positiven Vorhersagewert und geringer Spezifität bei jedoch hohem negativen Vorhersagewert und hoher Sensitivität (Tab. 3.1.6.1.)

Spezifität	33 %
Sensitivität	90 %
Positiver Vorhersagewert	29 %
Negativer Vorhersagewert	91,7 %

Tab. 3.1.6.1.: Vorhersagewert einer Schwangerschaft bei einem Endometriumvolumen $\geq 2,3$ ml

3.2 Kryoembryotransfer (KET)

3.2.1 Unterschied Schwangere versus Nicht-Schwangere

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen, die sich einer KET-Behandlung unterzogen, lag bei 33 Jahren, ohne signifikanten Unterschied zwischen Schwangeren (32 Jahre) und Nicht-Schwangeren (33 Jahre). Das Alter des Mannes lag durchschnittlich bei 35 Jahren (siehe Tab. 3.2.1.1.).

	Schwanger	Nicht schwanger	Signifikanz p
Alter der Patientin [Jahre]	32,5 ± 3,0	32,9 ± 4,1	0,651
BMI [kg/m ²]	23,5 ± 4,5	22,7 ± 3,7	0,588
Dauer der Kinderlosigkeit [Jahre]	4,8 ± 3,4	5,0 ± 2,9	0,366
Alter des Mannes [Jahre]	33,1 ± 2,9	35,0 ± 4,9	0,129
Transfertag	2,7 ± 0,8	2,7 ± 0,8	0,852
Endometriumdicke [mm]	12,4 ± 4,1	10,8 ± 2,9	0,53
Endometriumvolumen [ml]	3,5 ± 1,4	3,3 ± 1,9	0,237

Tab. 3.2.1.1.: Klinische Daten. Es wurden die Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben.

3.2.2 Schwangerschaftsrate

Die Schwangerschaftsrate beim KET lag mit 18,3 % (20 von 109 Patientinnen) niedriger als beim frischen Embryotransfer (27,4 %).

Für den Ausgang der Schwangerschaft ergab sich folgendes Bild:

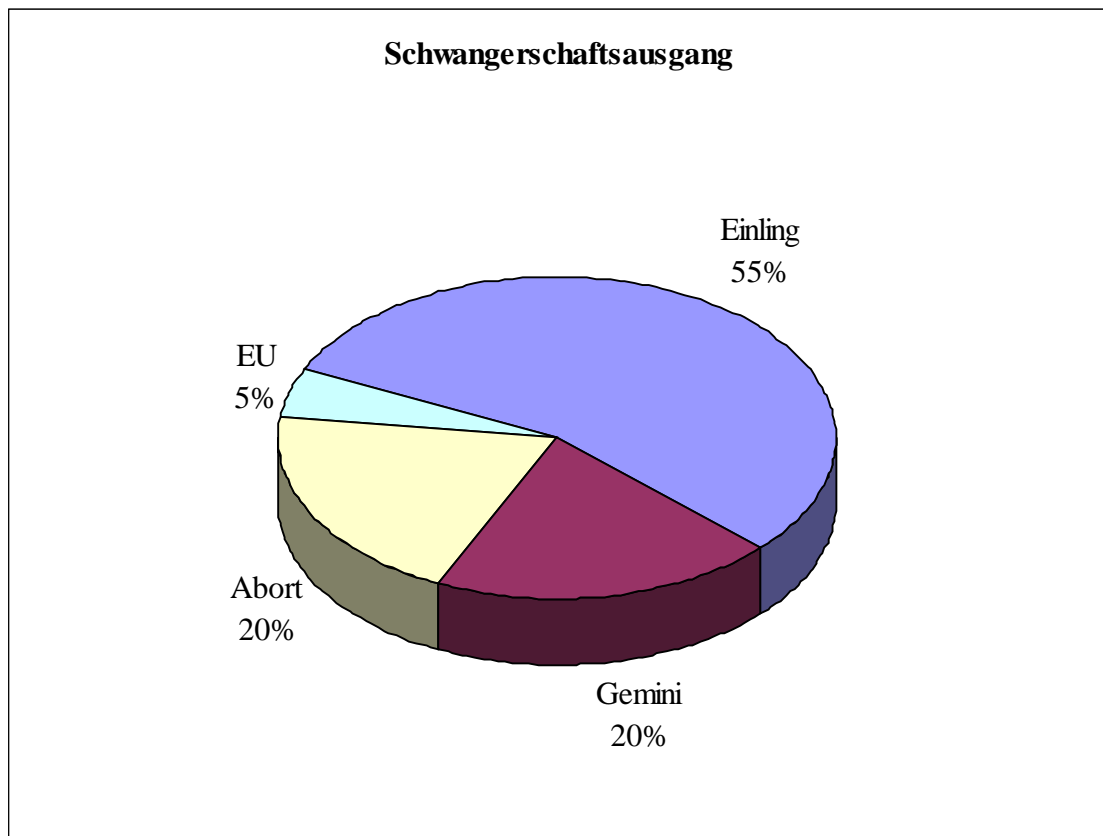


Abb. 3.2.2.1.: Grafik des Schwangerschaftsausgangs: Einling, Gemini, Abort, EU

Die Rate der Einlingsschwangerschaften lag bei 55 % (11 der 20 Schwangerschaften), die der Gemini und Aborte bei jeweils 20 % (jeweils 4 der 20 Schwangerschaften). Mit einer Häufigkeit von 5 % (1 der 20 Schwangerschaften) gab es extrauterine Schwangerschaften (siehe Abb. 3.2.2.1.).

3.2.3 Messungen am Endometrium

Die Messungen am Endometrium erfolgten entsprechend den Endometriummessungen bei IVF und ICSI. Anders als bei den IVF-/ICSI-Behandlungen zeigte sich weder für die Endometriumdicke, noch für das Endometriumvolumen ein signifikanter Unterschied zwischen schwangeren und nicht schwangeren Frauen (siehe Tab. und Abb. 3.2.3.1. sowie Tab. und Abb. 3.2.3.2.).

	Gesamt	Schwangere	Nicht-Schwangere	Signifikanz p
Endometriumdicke	11,1 ± 3,2 mm	12,4 ± 4,1 mm	10,8 ± 2,9 mm	0,53

Tab. 3.2.3.1.: Endometriumdicke. Es wurden die Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben

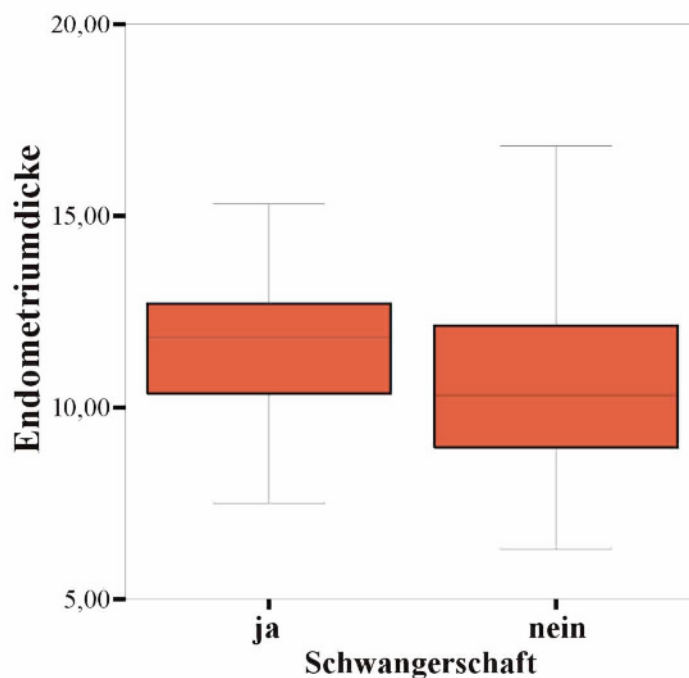


Abb. 3.2.3.1.: Endometriumdicke

	Gesamt	Schwangere	Nicht-Schwangere	Signifikanz p
Endometriumvolumen	3,3 ± 1,8 ml	3,5 ± 1,4 ml	3,3 ± 1,9 ml	0,237

Tab. 3.2.3.2.: Endometriumvolumen. Es wurden die Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

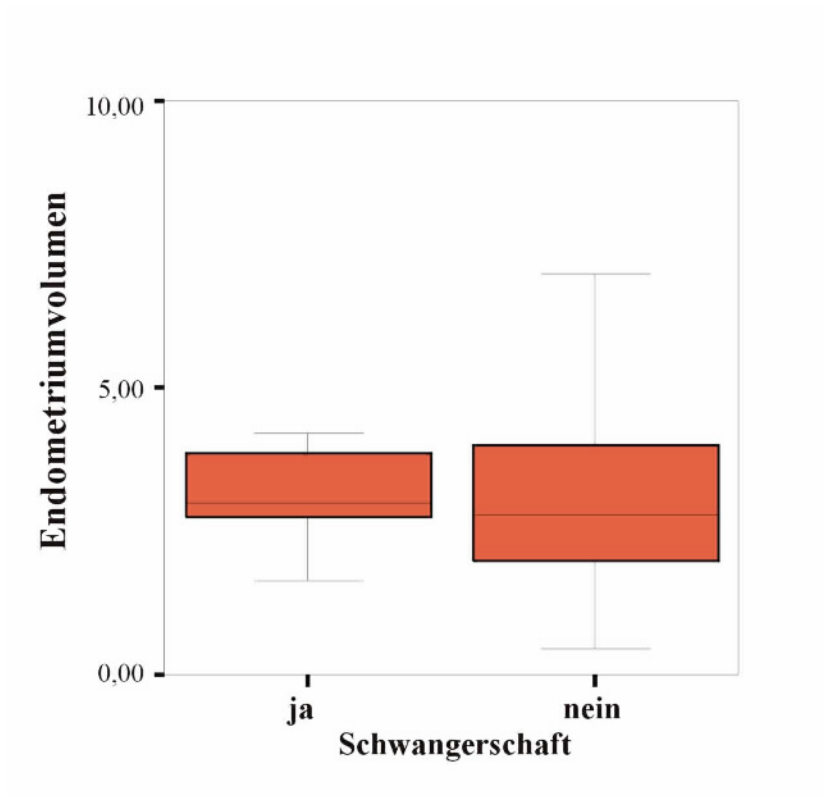


Abb. 3.2.3.2.: Endometriumvolumen

Grenzwert für das Endometriumvolumen:

Bei Endometriumvolumenwerten $\leq 1,6$ ml trat keine Schwangerschaft mehr auf.

3.2.4 KET-spontan versus KET-artifiziell

Weiterhin wurde der Einfluß der Stimulationsart: spontan vs. artifiziell untersucht (siehe Tab. 3.2.4.1. und Tab. 3.2.4.2.) In der vorliegenden Studie erhielten 62,4 % der Patientinnen einen Kryoembryotransfer im Spontanzyklus, für die restlichen 37,6 % wurde ein artifizieller Zyklus aufgebaut.

Unter Berücksichtigung der Stimulationsart konnte bei den Kryoembryotransfers mit artifizieller Stimulation ein signifikanter Unterschied des Endometriumvolumens zwischen schwangeren und nicht schwangeren Frauen gefunden werden (siehe Tab. 3.2.4.2.).

	Gesamt	Schwangere	Nicht-Schwangere	Signifikanz p
Endometriumdicke bei KET-spontan	11,4 ± 3,6 mm	12,7 ± 4,4 mm	11,1 ± 3,3 mm	0,131
Endometriumdicke bei KET-artifiziell	10,5 ± 2,2 mm	11,5 ± 2,7 mm	10,4 ± 2,2 mm	0,347

Tab. 3.2.4.1.: Endometriumdicke. Es wurden die Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

	Gesamt	Schwangere	Nicht-Schwangere	Signifikanz p
Endometriumvolumen bei KET-spontan	3,5 ± 1,9 ml	3,2 ± 1 ml	3,6 ± 2,0 ml	0,459
Endometriumvolumen bei KET-artifiziell	3,0 ± 1,7 ml	4,4 ± 2,1 ml	2,8 ± 1,5 ml	0,033

Tab. 3.2.4.2.: Endometriumvolumen. Es wurden die Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

4 Diskussion

4.1 Entwicklung im Bereich der Ultraschalldiagnostik

Der Vorhersagewert des Endometriumvolumens auf die Schwangerschaftsrate bei der künstlichen Befruchtung war bislang Gegenstand nur weniger Studien. In den 1980er Jahren wurde erstmals der Ultraschall zur Diagnostik des Endometriums bei IVF verwendet. Parameter wie beispielsweise Endometriumdicke und Endometriummuster, ebenso Gefäßwiderstand und Blutflußgeschwindigkeit konnten mit dem konventionellen 2D-Ultraschall gut beurteilt werden. Durch die Entwicklung des 3D-Ultraschalls in den frühen 90er Jahren gewann jedoch noch ein weiterer Parameter, das Endometriumvolumen, an Bedeutung. Zwar konnte mit dem 2D-Schall theoretisch das Volumen auch berechnet werden, jedoch war dies sehr ungenau. Mit Hilfe des 3D-Ultraschalls war eine räumliche Darstellung der zu untersuchenden Objekte und somit eine zuverlässige Volumenkalkulation möglich geworden. Dabei ist es jedoch bis heute so, dass die Endometriumdicke als wichtigster Parameter für die Endometriumrezeptivität bei den Kontrolluntersuchungen im Rahmen einer ovariellen Stimulationstherapie gilt.

In vielen Studien ist die Genauigkeit des 2D- mit der des 3D-Ultraschalls verglichen worden. So konnten Riccabona et al [33, 34] beim Vergleich von 2D- mit 3D-Ultraschall zeigen, dass das Volumen von Organen zwar auch mit dem 2D-Ultraschall messbar, jedoch die Beurteilbarkeit mittels des 3D-Ultraschalls bedeutend besser, bzw. genauer geworden ist. An 21, in einem Wasserbad befindlichen Ballons unterschiedlicher Formen mit Volumina der Größenordnung 20-490 ml erfolgten die Volumenmessungen mittels 2D- und 3D-Ultraschall. Bei einer durchschnittlichen absoluten Fehlerrate von $12,6 \pm 8,7$ % beim 2D-Ultraschall ist die Genauigkeit des 2D-Ultraschalls gegenüber dem 3D-Ultraschall mit einer durchschnittlichen absoluten Fehlerrate von nur $6,4 \pm 4,4$ % weitaus geringer. Gerade die Messungen ungleichmäßiger Objekte sind mit dem 2D-Ultraschall sehr ungenau. Weitere Experimente mit Ballons verschiedener Volumina und komplexer Formen konnten dieses Ergebnis bestätigen [32]. Es zeigte sich bei den 2D-Volumenmessungen

eine mittlere Fehlerrate von $13,7 \pm 10,1$ %, wohingegen die 3D-Volumenmessungen nur eine mittlere Fehlerrate von $2,2 \pm 2,9$ % aufwiesen. Im Gegensatz zum 3D-Ultraschall war die Genauigkeit der 2D-Volumenmessungen abhängig von der Form des Ballons. Bei der Volumenbestimmung gleichmäßiger Formen wie Ellipse und Kugel waren die Volumenmessungen sowohl mit dem 2D-, als auch mit dem 3D-Ultraschall sehr genau, mit leichtem Vorsprung des 3D-Schalls gegenüber dem 2D-Schall. Im Hinblick auf die Messung ungleichmäßiger Formen war jedoch der 3D-Ultraschall, dadurch, dass er die exakte geometrische Form erfassen kann, viel genauer als der 2D-Ultraschall, der sich an ihm bekannten Formen wie Ellipse und Kugel mit zugeordneter Formel orientiert. Bei wiederholten Messungen des gleichen Objekts lag die mittlere Fehlerrate beim 3D-Ultraschall bei $2,9 \pm 1,6$ %.

Auch im Bereich der Reproduktionsmedizin wird der 3D-Ultraschall immer häufiger eingesetzt. Beispielsweise zeigten Baba et al [2], dass mit Hilfe des 3D-Ultraschalls die Spitze des Embryo-Transfer-Katheters optimal lokalisiert werden kann und somit schnell die exakte Position, d.h. die optimale Transfergegend für den Embryo, verbunden mit hoher Erfolgsrate und geringeren Komplikationen, gefunden werden kann. Der Vorteil gegenüber dem Einsatz des 2D-Ultraschalls ist hierbei, dass die Katheterspitze beim 3D-Ultraschall in allen Ebenen (frontal, sagittal und transversal) lokalisiert werden kann. Die Frontalebene wird mit dem 2D-Ultraschall nur schwer erfaßt.

Yaman et al [49] beschrieben unter Einbeziehung von 46 Patientinnen die Bedeutung des 3D-Ultraschalls als Hilfsmittel für die Diagnostik von relativem Hypo-Östrogenismus bzw. als Hilfsmittel zur Beurteilung der Down-Regulation in IVF-Zyklen. Es zeigte sich, dass eine routinemäßige Messung der Serum-Östradiol Konzentration zur Bestimmung der Down-Regulation durch eine Ultraschallmessung ersetzt werden kann, da sowohl mithilfe des 3D-gemessenen Endometriumvolumens, als auch mithilfe der 2D-gemessenen Endometriumdicke die hypophysäre Down-Regulation diagnostiziert werden kann. Die beste Sensitivität und Spezifität des 3D-Ultraschalls wurde bei einem Endometriumvolumen von 1,9 ml erreicht, wobei Downregulation einmal als Östradiol < 80 pg/ml, das andere Mal als Östradiol < 60 pg/ml definiert war. Das bedeutet, dass man bei Östradiolwerten < 80 pg/ml und auch < 60 pg/ml am ehesten ein Endometriumvolumen um 1,9 ml zu erwarten hat. Die

höchste Sensitivität und Spezifität beim 2D-Ultraschall fand sich bei einer Endometriumdicke von 5,8 mm. Downregulation war ebenfalls definiert als < 80 pg/ml oder < 60 pg/ml. Im Vergleich der 3D-Volumenmessung des Endometriums zur 2D-Endometriumdickenmessung zeigte sich im Hinblick auf die Diagnostik der Down-Regulation kein signifikanter Unterschied, was dadurch begründet wird, dass ein down-reguliertes Endometrium eine dünne, symmetrische Struktur ist und die Schwäche des 2D-Ultraschalls im Vergleich zum 3D-Ultraschall hauptsächlich in der Volumenmessung asymmetrischer Strukturen liegt.

Die Veränderungen des Endometriums während des Menstruationszyklus sind sowohl durch die konventionelle zweidimensionale Sonographie, als auch durch den 3D-Ultraschall beobachtbar. So konnte beispielsweise von Lee et al [21] eine gute Korrelation der Endometrium- und Uterusvolumenveränderungen mit dem Zyklustag gezeigt werden. Anhand von 20 Nulliparae mit regelmäßigem Zyklus, von denen noch 2 Patientinnen wegen Uterus bicornis unicollis bzw. Stein-Leventhal-Syndrom ausgeschlossen wurden, untersuchten Lee et al die Endometrium- und Uterusvolumenveränderungen während des regelmäßigen Zyklus, indem im Intervall von 3-6 Tagen die Volumina gemessen wurden. Für das Endometriumvolumen ergab sich ein mittleres Volumen von 1,2 ml, das mittlere Uterusvolumen lag bei 48,9 ml. Zwischen den Individuen fanden sich Abweichungen, so dass zur Minimierung der Abweichungen der Uterus-Endometrium-Quotient ($R^2 = 0,233$, Endometriumvolumen vs. Zykluslänge, $R^2 = 0,4318$, Uterus-Endometrium-Quotient vs. Zykluslänge) berechnet wurde, was die Korrelation verbesserte. Die Veränderung des Quotienten während des Zyklus korrelierte signifikant mit dem Zyklustag.

Die Kenntnis über Zunahme von Volumen und Dicke während der Follikelphase, das Plateau um die Ovulation und die relative Stabilität während der Lutealphase führten Raine-Fenning et al [30] zur Idee, die 3D-Endometriummessungen in Zukunft als Untersuchungen bei Menstruationsstörungen, pathophysiologischen Veränderungen und Subfertilität einzusetzen.

4.2 Reproduzierbarkeit der Ultraschallmessungen

Voraussetzung für alle Analysen ist eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen, was auch für die 3D-Sonographie gilt.

Anhand von Untersuchungen der Uterusanatomie, Untersuchungen von Oberflächen, Beurteilung der Ovarien während Stimulationszyklen und anhand morphologischer und funktioneller Beurteilung anatomischer Strukturen der inneren Reproduktionsorgane zeigten Radoncic et al [27] die gute Reproduzierbarkeit sowohl des 2D-, als auch des 3D-Ultraschalls, die somit die invasiven Methoden wie die Laparoskopie ersetzen können. Im Vergleich des 2D-Ultraschalls zum 3D-Ultraschall zeigt sich jedoch, dass die 3D-Ultraschallmessungen noch besser reproduzierbar sind als die 2D-Ultraschallmessungen.

Yaman et al [47] untersuchten die Reproduzierbarkeit des 3D-Ultraschalls anhand zweier verschiedener Methoden – Full planar method und Three distance method. Bei der Full planar method errechnet sich das Volumen aus mehreren parallelen Schnittebenen vom Fundus bis zum Inneren Muttermund. Das Volumen bei der Three distance method ergibt sich durch Multiplizieren der maximalen Durchmesser der frontalen, der vertikalen und der transversalen Achse mit dem Faktor 0,5236 (Länge x Breite x Höhe x 0,5236). Die Messung erfolgt hierbei auf Fundushöhe. In 57 IVF- und ICSI-Zyklen erfolgte die Messung des Endometriums zwischen Tag 5 und 12 der ovariellen Stimulation. Es zeigte sich, dass sowohl die Full planar method, als auch die Three distance method zuverlässig waren. Für die Three distance method ergab sich eine interpersonelle Zuverlässigkeit von 0,6667 und eine intrapersonelle Zuverlässigkeit von 0,8426. Für die Full planar method lag die interpersonelle Zuverlässigkeit bei 0,9565 und die intrapersonelle Zuverlässigkeit bei 0,9394. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Methoden ergab sich bei der Messung von asymmetrisch geformtem Endometrium (z.B. bei einem Uterus arcuatus, bei Hyperflexion des Uterus, einem nach links verzogenen Uterus oder einem Uterus mit unklarem Endometriumechokонтраст). Die Full planar method zeigte in solchen Fällen eine signifikant bessere inter- und intrapersonelle Zuverlässigkeit (Full planar method: interpersonelle Zuverlässigkeit 0,9418, intrapersonelle Zuverlässigkeit 0,9602 vs. Three distance method: interpersonelle Zuverlässigkeit 0,2098, intrapersonelle Zuverlässigkeit 0,7869) und ist

somit der Three distance method geringfügig überlegen. Aufgrund ihrer hohen Reproduzierbarkeit wurde die Full planar method auch in der vorliegenden Studie angewandt.

Eine neuere Methode ist die 3D-VOCAL-(virtual organ computer-aided analysis) Methode. Der Hauptvorteil dieser Methode ist die Möglichkeit der genauen Charakterisierung von Oberflächen. So wird im ersten Schritt zur Erfassung der Oberfläche eine Bildebene um eine fixe Achse rotiert, wobei die Rotationsschritte zwischen 6° bis 30° variieren können. Auf jeder Ebene werden 2D-Konturen definiert (automatisch, manuell (für die Messung des Endometriumvolumens muss die manuelle Definition gewählt werden, da es bei automatischer Einstellung zu ungenauen Volumenwerten kommen würde) oder sphärisch). Die 2D-Konturen werden 3D-triangularisiert und definieren so die Oberflächengeometrie. Im zweiten Schritt wird, um den Umriss zu definieren, die Dicke der Bezugsfläche ermittelt. Anhand dieser Daten wird das Volumen berechnet. Dies führt zu einer exakten Volumenmessung selbst bei asymmetrischen Formen und Strukturen. Mit VOCAL steht somit eine weitere Methode hoher Reproduzierbarkeit zur Verfügung [5, 29].

Bordes et al [5] untersuchten anhand eines Patientenkollektivs von 79 IVF- bzw. ICSI-Patientinnen die Reproduzierbarkeit dieser Methode, wobei 2 Untersucher bei 15 Grad Rotation bzw. 30 Grad Rotation das Endometriumvolumen bestimmten. Das Ergebnis zeigte eine gute intra- und interpersonelle Reproduzierbarkeit. Die Messungen, die im Abstand von jeweils 15 Grad erfolgten, waren noch genauer als die Messungen, die im Abstand von jeweils 30 Grad durchgeführt wurden.

Raine-Fenning et al [29] verglichen bei der Benutzung des VOCAL-Programmes 3 Rotationsmethoden (9, 15 und 30 Grad) und eine konventionelle Methode (Full planar method) miteinander. Insgesamt wurden 10 Datensätze eines einzelnen Endometriumvolumens geschallt und jeder Datensatz mit Hilfe der 4 vorher erwähnten Methoden ausgewertet. Reproduzierbarkeit zeigte sich für alle Methoden, jedoch schnitten die Rotationsmethoden besser ab als die konventionelle Methode. Innerhalb der 3 Rotationsmethoden hatten die Rotationsschritte < 30 Grad geringere Abweichungen in den Messungen. Für die Abweichungen ergaben sich bei der konventionellen Methode ein Koeffizient von 3,66 %, bei der 30 Grad Rotation ein

Koeffizient von 2,27 %, für die 15 Grad Rotation ein Koeffizient von 0,97 und für die 9 Grad Rotation ein Koeffizient von 0,59 %. Interessant war außerdem, dass bei der 15 Grad und 9 Grad Rotationsmethode das gemessene Endometriumvolumen signifikant größer war, als bei der 30 Grad Rotation und der konventionellen Methode. So fand sich bei der 9 Grad Rotation ein mittleres Endometriumvolumen von 1,853, bei der 15 Grad Rotationsmethode eines von 1,852, bei der 30 Grad Rotationsmethode lag das errechnete Volumen bei 1,764 und bei der konventionellen Methode bei 1,778.

Zu Beginn der Studie war die VOCAL-Methode noch nicht verfügbar. Da während der Studie die Messmethode nicht geändert werden sollte, wurde die VOCAL-Methode nicht angewendet. Es wurde statt dessen die Full planar method als Methode guter inter- und intrapersoneller Zuverlässigkeit gewählt. Somit konnte die Vaginalsonographie von 2 Untersuchern durchgeführt werden und von einem weiteren Untersucher das Endometrium im Anschluss gemessen werden.

4.3 Rolle des Endometriums

Während des Menstruationszyklus durchläuft das Endometrium verschiedene Phasen, abhängig von Hormonspiegeln des Östrogens bzw. des Progesterons und zeigt sich dementsprechend als Proliferationstyp, Mitzyklischer-Typ oder Sekretionstyp. Es kommt zu Veränderungen der Dicke des Endometriums, sowie zu Echodensitätsveränderungen, die jeweils gut vaginalsonographisch beurteilbar sind. Viele Studien haben sich mit dem Einfluß des Endometriums auf die Erfolgsrate bei der künstlichen Befruchtung beschäftigt und Parameter wie Endometriumdicke, -muster und -vaskularisation in Bezug auf die Schwangerschaftsrate bei IUI (Intrauterine Insemination), IVF/ICSI und auch bei KET untersucht.

4.3.1 Zusammenhang zwischen Endometriumdicke und Schwangerschaft

Einige Autoren fanden, wie auch in dieser Studie ermittelt, einen signifikanten Unterschied in der Endometriumdicke zwischen Patientinnen, die nach Sterilitätstherapie schwanger wurden und solchen die nicht konzipierten [1, 4, 16, 24]. In der vorliegenden Studie war die Endometriumdicke bei schwangeren Patientinnen signifikant höher als bei nicht schwangeren Patientinnen. Die kleinste mit einer Schwangerschaft assoziierte Endometriumdicke war 7,5 mm.

Bergh et al [4] führten bei 100 IVF-Patientinnen zwischen Tag 3-4 vor Oozytengewinnung und dem Embryotransfertag die 2D-Endometriummessungen durch. Für die Endometriummessungen am Tag vor der Oozytengewinnung zeigte sich eine signifikant höhere Endometriumdicke bei den schwangeren Patientinnen im Gegensatz zu den nicht schwangeren Patientinnen (11,4 mm \pm 1,7 mm vs. 10,4 mm \pm 2 mm). Bei den Aborten ergab sich, gemessen wieder am Tag vor der Oozytengewinnung eine ähnliche Endometriumdicke wie bei den Nicht-Schwangeren (10,3 mm \pm 2,3 mm). Die am Tag vor Oozytengewinnung geringste, mit einer Schwangerschaft assoziierte Endometriumdicke war 9 mm, was schließen läßt, dass für eine weiterbestehende Schwangerschaft die Chancen besser sind bei Endometriumdicken $>$ 9 mm, als bei Werten $<$ 9 mm. In Bezug auf Serumöstradiolwerte, präovulatorische Follikelzahl, Zahl der gewonnenen Oozyten und Zahl übertragener fertilisierter Oozyten fand sich kein Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren. Was die Stimulationsart betrifft wurden 89 Patientinnen mit hMG stimuliert bei vorangehender Down-Regulation mit einem GnRH-Agonisten. Die restlichen 11 Patientinnen wurden mit Clomifen stimuliert. Wie schon Rogers et al [35], konnten auch Bergh et al zeigen, dass die Endometriumdicke unter Clomifen-hMG-Stimulation generell dünner als unter GnRH-Agonist-hMG-Stimulation ist.

Wie Bergh et al konnten auch Noyes et al [24] signifikant höhere Schwangerschaftsraten bei Endometriumdicken von $>$ 9 mm im Gegensatz zu $<$ 9 mm zeigen. Das Alter der Patientin hatte einen negativen Einfluss auf die Endometriumdicke, im Gegensatz zur Östrogenkonzentration mit positivem Einfluss. Das Endometrium wurde dabei in 516 IVF-Zyklen gemessen.

Abdalla et al [1] konnten ebenfalls eine Abhängigkeit zwischen dem Eintritt einer Schwangerschaft und der Endometriumdicke feststellen. Bei 59 Patientinnen erfolgten die Endmetriummessungen am Tag des Embryo-transfers. Bei Schwangeren lag die mittlere Endometriumdicke bei $10,24 \pm 2,63$ mm, wohingegen die Nicht-Schwangeren mit nur $8,26 \pm 3,49$ mm eine signifikant dünnere mittlere Endometriumdicke aufwiesen. Weiter berichteten Abdalla et al über nur 2 Schwangerschaften bei einer Endometriumdicke von $< 7,5$ mm. Es gab keine Schwangerschaften bei Endometriumdickewerten von < 5 mm.

Isaacs et al [19] führten ihre Endometriummessungen an 112 Patientinnen in 292 hMG stimulierten Zyklen durch. Der Zeitpunkt der Messung war kurz vor der durch hCG ausgelösten Ovulation. Es ergaben sich keine Schwangerschaften bei Endometriumdicken von < 7 mm. Bei 91 % der Schwangeren fand sich eine Endometriumdicke von ≥ 10 mm. Für die mittlere Endometriumdicke ergab sich kein Unterschied zwischen schwangeren und nicht schwangeren Patientinnen. Weiter fand sich kein Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren hinsichtlich der Demographie, der Diagnosen, des E₂-Peaks und der maximalen Anzahl der Follikel.

Schild et al [39] führten am Tag der Oozytengewinnung an 135 IVF-Patientinnen die Messungen am Endometrium durch. Es zeigte sich hierbei keine Abhängigkeit zwischen Endometriumdicke und Schwangerschaftsrate. Die mittleren Endometriumdicken waren interessanterweise zwar geringer, jedoch lag keine Signifikanz vor. Die minimale Endometriumdicke, die mit einer Schwangerschaft assoziiert war, lag bei 6,9 mm. Ohne Einfluß auf die Schwangerschaftsrate blieben auch das Alter der Patientin, der BMI, die Ursache der Fertilität, die Anzahl vorangegangener IVF-Behandlungen, die Dauer oder Totaldosierung der rFSH-Gabe, die Serumöstradiolkonzentration, die Zahl der gewonnenen Oozyten, Spermamotilität, die Zahl der transferierten Embryonen oder der Embryo-Score.

Man sieht, dass es kontroverse Meinungen in Bezug auf den Einfluß der Endometriumdicke auf die Schwangerschaftsrate gibt. Einige Studien zeigen eine Abhängigkeit zwischen der Endometriumdicke und der Schwangerschaftsrate, während andere Autoren keine solche Beziehung beschreiben können.

De Geyter et al [9] verglichen die Endometriumdicke bei 1600 assistierten Zyklen (IUI, IVF, ICSI), gemessen an 981 Patientinnen mit der Endometriumdicke von 205 nicht behandelten Patientinnen. Die Messungen des Endometriums erfolgten abhängig von der Stimulation an unterschiedlichen Tagen. Bei den assistierten Zyklen fand die Messung beim ultrakurzen Protokoll (IUI) am Tag 2 statt, Patientinnen mit normalem Zyklus wurden an Tag 3 sonographiert und Patientinnen, die das lange Protokoll (IVF, ICSI) bekamen, erhielten die Messung etwa 2 Wochen nach der hypophysären Desensibilisierung. Nach 5 Tagen wurden die Messungen wiederholt und im Anschluss daran wiederum jeden 2. Tag. Nachdem der führende Follikel einen Durchmesser von 15 mm erreicht hatte, wurde täglich gemessen. Bei den 205 Patientinnen, die keine Behandlung bekamen, wurde die Messung der Endometriumdicke nach im Morgenurin festgestelltem LH Anstieg durchgeführt. Die Endometriumdicke war signifikant geringer bei den nicht behandelten Patientinnen, sowie den IUI-Behandlungen im Gegensatz zu den Patientinnen, die eine IVF- oder ICSI-Behandlung erhielten. Jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Endometriumdicke zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren. Es zeigte sich, dass die Schwangerschaftsraten bei der assistierten Befruchtung nur geringfügig von der Proliferation des Endometriums beeinflusst werden und somit die Endometriumdicke keinen Einfluß auf die geplante Therapie haben sollte.

Die Gründe für die unterschiedlichen und zum Teil auch kontroversen Ergebnisse der verschiedenen Studien sind sicher verschiedenster Art. Neben unterschiedlichen Stimulationsprotokollen und verschieden gewählten Zeitpunkten der Endometriummessung, könnten auch ein unterschiedlicher sonographischer Zugang oder Schwierigkeiten in der exakten Messung des Endometriums in der Longitudinalebene mögliche Ursachen sein. Von Bedeutung ist sicher auch, dass es sich fast immer um stimulierte Zyklen handelt, in denen das Endometrium generell besser aufgebaut ist als in spontanen Zyklen.

4.3.2 Zusammenhang zwischen Endometriummuster und Schwangerschaft

Ein weiterer, durch den Ultraschall leicht beurteilbarer Endometriumparamester ist das Endometriummuster. Im Verlauf des Zyklus kommt es zu Veränderungen des Endometriumaufbaus, und somit auch zu Veränderungen des sonographisch darstellbaren Endometriummusters [18]: Die Menstruationsphase, sowie die frühe Proliferationsphase führen als Sekretionsphasen durch die große Menge an Schleim und Glykogen zu einem hyperechogenen homogenen Muster des Endometriums. In der späten Follikelphase erscheint das Endometrium dreischichtig, mit hypochogener Zone im Inneren. Die Dreischichtigkeit ergibt sich aus der sehr ordentlichen Anordnung der Drüsen und deren spärlichem Sekret. Nach der Ovulation ist das Endometrium, bedingt durch die großen Drüsen, als hyperechogen homogen zu beschreiben.

Viele Studien haben sich mit dem Einfluß des Endometriummusters auf die Schwangerschaftsrate beschäftigt.

Hock et al [18] verglichen neben anderen Parametern homogenes Endometrium mit dreischichtigem Endometrium in 223 IUI-Zyklen. Am Tag der hCG-Gabe hatten 50 Patientinnen ein homogenes Endometrium, bei 173 Patientinnen fand sich ein dreischichtiges Endometrium. In Bezug auf die Schwangerschaftsrate konnten Hock et al eine signifikant geringere Schwangerschaftsrate von 8 % bei den Patientinnen mit homogenem Endometrium im Vergleich zu einer Schwangerschaftsrate von 21 % bei den Patientinnen mit dreischichtigem Endometrium feststellen.

Auch Serafini et al [40] beschrieben eine signifikante Abhängigkeit zwischen Schwangerschaftsrate und dreischichtigem Endometrium. In die Studie eingeschlossen waren 102 stimulierte Zyklen (46 x IVF, 20 x GIFT (intratubarer Gametentransfer: Transfer von bis zu 3 Oozyten und mindestens 100000 motilen Spermien in die Ampulle der Tube), 36 x ZIFT (intratubarer Zygotentransfer)), durchgeführt an 96 Patientinnen. Das Endometriummuster wurde in 3 Gruppen eingeteilt: Typ I: homogen, Typ II: dreischichtig, Typ III: intermediär. War bei Frauen zum Zeitpunkt der präovulatorischen Messung das Endometrium dreischichtig, so war die Wahrscheinlichkeit ein lebendgeborenes Kind zu bekommen signifikant höher, als bei

Patientinnen, deren Endometrium präovulatorisch als homogen oder intermediär beschrieben wurde.

Tsai et al [43] unterteilten das am Tag der hCG-Gabe sonografierte Endometrium in homogen hyperechogen (Typ A), intermediär isoechogen (Typ B) und dreischichtig (Typ C). Bei den 110 durchgeführten IUI-Zyklen ergab sich im Falle eines homogenen, hyperechogenen Endometriums keine Schwangerschaft. Für den Typ B ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 10 % und beim dreischichtige Endometrium am Tag der hCG-Gabe wurde sogar eine Schwangerschaftsrate von 19,3 % erreicht.

Auch Fanchin et al [13], deren Endometriummessungen am Tag der hCG-Gabe erfolgten, untersuchten den Zusammenhang zwischen der Echogenität des Endometriums und der Schwangerschaftsrate. Sie kamen zu dem Schluß, dass je fortgeschrittener die Hyperechogenität des Endometriums war, desto geringer die Schwangerschafts- und Implantationsraten ausfielen. Als mögliche Ursache wurde die beschleunigte sekretorische Transformation angenommen. In 228 IVF-Zyklen hatten sie dazu die Echogenitätsmuster des Endometriums in 6 Echogenitätsgrade unterteilt: < 30 %, 31-40 %, 41-50 %, 51-60 %, 61-70 % und > 70 %.

Check et al [7] untersuchten die Abhängigkeit zwischen Schwangerschaftsrate und dem in der Mittlutealphase gemessenen Endometriummuster (Messung an Tag 3 nach Embryotransfer) anhand von 86 IVF- und 86 KET-Zyklen. Das Endometriummuster wurde in 2 Gruppen aufgeteilt: 1. homogen hyperechogen (HH) und 2. nicht homogen hyperechogen (dreischichtig (TL) oder isoechogen (IE)). Hierbei zeigte sich, dass bei den IVF-Zyklen mit nicht homogen hyperechogenem Endometriummuster an Tag 3 nach Transfer die Schwangerschafts- und Implantationsraten signifikant niedriger waren (10,7 %), als wenn ein homogen hyperechogenes Endometriummuster vorlag (32,8 %). Wichtig ist, dass es sich um Messungen während der Lutealphase handelt, wo ein homogenes Endometrium physiologisch ist. Ein dreischichtiges Endometrium wäre periovulatorisch physiologisch. In den KET-Zyklen wiederum konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In der vorliegenden Studie war das Endometriummuster kein zuverlässiger Vorhersagewert für die Schwangerschaftsrate. Diese war ähnlich bei dreischichtigem

und homogenem Endometriummuster. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass zum Zeitpunkt der Messung, welche am Tag des Embryotransfers (Tag 3-5) durchgeführt wurde, ein physiologischer Übergang vom dreischichtigen Endometrium (Ovulation) zum homogenen Endometrium (Lutealphase) stattfindet. Dies könnte erklären, weshalb es keinen Zusammenhang mit der Schwangerschaftsrate gibt. Daraus lässt sich schließen, dass die Beurteilung der Echogenität entweder periovulatorisch oder mittluteal erfolgen soll. Zum Zeitpunkt des Embryotransfers eignet sich das Endometriummuster nicht als prädiktiver Parameter.

4.3.3 Zusammenhang zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaftsrate

4.3.3.1 Abhängigkeit der Schwangerschaftsrate vom Endometriumvolumen beim Transfer von frischen Embryonen

Die vorliegende Studie zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaftsrate beim Transfer von frischen Embryonen gibt. Es konnte gezeigt werden, dass schwangere Frauen am Tag des Embryotransfers neben signifikant höheren Endometriumdicken auch signifikant höhere Endometriumvolumina ($4,8 \pm 2,63$ ml vs. $3,4 \pm 1,86$ ml) als nicht schwangere Frauen haben. Das geringste, mit einer Schwangerschaft assoziierte Endometriumvolumen lag in der vorliegenden Studie bei 1,4 ml.

Für den klinischen Alltag ist es wichtig, einen Grenzwert für das Endometriumvolumen zu finden, unter welchem der Eintritt einer Schwangerschaft unwahrscheinlich wird. In dieser Studie ergab sich hierfür ein Grenzwert von 2,3 ml. Bei 89,3 % der Patientinnen mit einem Endometriumvolumen von $< 2,3$ ml kam es zu keiner Schwangerschaft. Der positive Vorhersagewert für Endometriumvolumen von $\geq 2,3$ ml lag bei 33,7 %, entsprechend den insgesamt geringen Schwangerschaftsraten bei der assistierten Befruchtung.

Auch andere Gruppen untersuchten in IVF-/ICSI-Zyklen die Abhängigkeit zwischen Endometriumvolumen und der Schwangerschaftsrate.

Schild et al [39] konnten bei der Ultraschallmessung vor Oozytengewinnung in 135 IVF-Zyklen keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Schwangerschaftsrate und dem Volumen beschreiben. Zwar zeigte sich, dass das mittlere Endometriumvolumen der Schwangeren mit $5,57 \pm 2,31$ ml größer war, als das mittlere Endometriumvolumen der Nicht-Schwangeren mit nur $5,2 \pm 2,18$ ml, jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant. Das minimale Endometriumvolumen, bei dem eine Schwangerschaft erzielt werden konnte, lag bei 1,59 ml.

In einer weiteren Studie von Schild et al [38] mit 47 IVF-Zyklen und 3D-Ultraschall am Tag der Oozytengewinnung konnte ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaft beschrieben werden. Anders als in der vorher beschriebenen Studie fand sich bei den Schwangeren mit $4,9 \pm 2,2$ ml ein geringeres Endometriumvolumen als bei den Nicht-Schwangeren mit $5,8 \pm 3,4$ ml, was jedoch wiederum nicht signifikant war. Auch das Alter der Patientin, die Ursache der Infertilität, die Anzahl der vorherigen IVF-Behandlungen, die Dauer und Gesamtdosis des FSH, die Serumoestradiolkonzentration, die Anzahl der gewonnenen oder fertilisierten Oozyten, die Spermakonzentration oder Spermienmotilität und die mittlere Anzahl der transferierten Embryonen hatten keinen Einfluß auf die Schwangerschaftsrate. Eine signifikant negative Korrelation ergab sich in der Gruppe der Schwangeren für das Endometriumvolumen mit der Progesteronkonzentration.

In 89 IVF-Zyklen bei denen die 3D-Ultraschallmessung kurz vor Embryotransfer erfolgte, konnten auch Kupesic et al [20] keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Endometriumvolumens zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren feststellen. Auffallend war, dass sich bei Endometriumvolumenwerten von < 2 ml, sowie bei Endometriumvolumenwerten von > 8 ml keine Schwangerschaft ergab. Auch in der Studie von Kupesic et al fand sich zwischen der Gruppe der Schwangeren und der Gruppe der Nicht-Schwangeren kein Unterschied in Bezug auf das Alter, den BMI, das Uterusvolumen, die Ursache der Infertilität, der Spermienkonzentration oder -motilität, die Anzahl vorausgegangener Versuche, der

Dauer und Gesamtdosis des FSH, der Serumoestradiolkonzentration, der Zahl der gewonnenen und fertilisierten Oozyten und der Zahl der transferierten Blastozysten.

Raga et al [26], führten die 3D-Ultraschallmessung ebenfalls am Tag des Embryotransfers durch. Anschließend wurde das in den 72 IVF-Zyklen ermittelte Endometriumvolumen in 3 Gruppen eingeteilt. Die Gruppeneinteilung erfolgte in Gruppe A < 2 ml, B 2-4 ml und C > 4 ml. Bei Gruppe A zeigte sich eine signifikant geringere Schwangerschafts- und Implantationsrate als bei Gruppe B und C. Zwischen den Gruppen B und C ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftsrate. Innerhalb der Gruppe A fand sich bei Endometriumvolumenwerten von < 1 ml keine Schwangerschaft. Das kleinste, mit einer Schwangerschaft assoziierte Endometriumvolumen war 1,2 ml. Unabhängig war die Schwangerschaftsrate, wie auch bei den vorher beschriebenen Studien vom Alter, vom BMI, vom Uterusvolumen, von der Ursache der IVF-Behandlung, von der Dauer der Stimulation, von der Gesamtdosis des gegebenen rFSH, von der Anzahl gewonnener Oozyten und der Qualität der Embryonen.

Yaman et al [48] fanden bei Endometriumvolumenmessungen durchgeführt an 65 IVF-Patientinnen am Tag der hCG-Gabe bei Schwangeren zwar ein größeres durchschnittliches Endometriumvolumen als bei Nicht-Schwangeren, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant ($4,53 \pm 1,79$ ml vs. $4,16 \pm 1,97$ ml). Interessant war jedoch, dass wie auch schon bei Raga et al [26] ein Cut-off Wert beschrieben wurde. Bei Endometriumvolumenwerten von $\geq 2,5$ ml war die Schwangerschaftsrate signifikant höher als bei Endometriumvolumenwerten von < 2,5 ml. Aufgrund geringer Spezifität wurde das Endometriumvolumen jedoch nicht als guter Vorhersagewert in Bezug auf die Schwangerschaftsrate beschrieben.

Interessant war auch das Ergebnis der Gruppe Zollner et al [53]. Die 3D-Ultraschallmessung erfolgte kurz nach der Insemination bei 104 IUI-Zyklen. Ein signifikanter Unterschied im Endometriumvolumen zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren konnte nicht gefunden werden. Jedoch wurden bei Endometriumvolumenwerten von < 2 ml signifikant weniger Patientinnen schwanger. Im Vergleich der Stimulationsprotokolle zeigte sich, dass nach Gonadotropinstimulation

das Endometriumvolumen und die Schwangerschaftsrate höher waren, als nach Clomiphenbehandlung, was allerdings nicht signifikant war.

Die im Vorherigen beschriebenen, zum Teil unterschiedlichen und oft sogar kontroversen Ergebnisse, die sich in Bezug auf die Abhängigkeit zwischen dem Endometriumvolumen und der Schwangerschaftsrate ergaben, sind auf verschiedenste Ursachen zurückzuführen. Wie bei der Abhängigkeit zwischen der Endometriumdicke bzw. dem Endometriummuster und der Schwangerschaftsrate spielen voraussichtlich auch bei der Abhängigkeit zwischen dem Endometriumvolumen und der Schwangerschaftsrate unterschiedliche Stimulationsprotokolle, unterschiedliches Studienmaterial, Unterschiede in der Wahl der Parameter, sowie unterschiedliche Zeitpunkte der Endometriummessung und die Schwierigkeit der exakten Messung eine große Rolle im Hinblick auf das Ergebnis. Auch wenn in einigen Studien kein Unterschied in der Höhe des Endometriumvolumens bei Schwangeren und Nicht-Schwangeren nachgewiesen werden konnte, so kann jedoch meist ein Grenzwert berechnet werden, unterhalb dessen der Eintritt einer Schwangerschaft unwahrscheinlich wird. Das Endometriumvolumen, wie auch die Endometriumdicke, eignen sich somit als negative Prädiktoren (hohe Sensitivität). Die Spezifität, also der positive Vorhersagewert, ist allerdings gering, was an den insgesamt geringen Erfolgsraten um die 25 % bei der assistierten Reproduktion liegt.

4.3.3.2 Abhängigkeit der Schwangerschaftsrate vom Endometriumvolumen beim Kryoembryotransfer

Bei der in der vorliegenden Studie zusätzlich untersuchten Beziehung zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaftsrate bei Kryoembryotransferbehandlungen konnte, anders als beim frischen Transfer, keine Abhängigkeit zwischen Schwangerschaftsrate und Endometriumvolumen gezeigt werden. Das Endometriumvolumen der Schwangeren war zwar mit $3,5 \pm 1,4$ ml größer als das Endometriumvolumen der Nicht-Schwangeren mit $3,3 \pm 1,9$ ml, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant ($p = 0,237$).

Zu dem gleichen Ergebnis kam auch die Gruppe von Ng et al [23], die ebenfalls neben vielem anderen die Abhängigkeit zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaftsrate untersuchten. Bei den 193 KET-Zyklen, davon 164 spontane Zyklen und 29 clomiphenstimulierte Zyklen, handelte es sich jeweils um Behandlungen nach dem ersten stimulierten IVF-Zyklus. Für die IVF-Behandlung wurden die Patientinnen mit Buserelin Nasenspray vorbehandelt, im Behandlungszyklus erfolgte die Stimulation mit HMG und die Auslösung der Ovulation mit HCG. 36 h später erfolgte die Oozytengewinnung. Frühestens 2 Monate nach der IVF-Behandlung wurde mit dem KET begonnen. Voraussetzung war, dass es im IVF-Zyklus zu keiner Schwangerschaft gekommen war und dass ≥ 2 Embryonen kryokonserviert wurden. Patientinnen mit regulären Ovulationszyklen erhielten den KET im natürlichen Zyklus, ansonsten erfolgte die Stimulation mit Clomiphenzitrat 50-150 mg für 5 Tage von Tag 3 bis 7. Der KET wurde am dritten Tag nach LH-Anstieg durchgeführt. Zur Aufrechterhaltung der Lutealphase wurden zwei Dosen HCG-Injektion eingesetzt. Die Messungen am Endometrium erfolgten einen Tag nach LH-Anstieg. Es fand sich, dass weder beim Endometriumvolumen, noch bei der Endometriumdicke, dem Endometriummuster, dem uterinen PI, dem uterinen RI oder dem endometrialen oder subendometrialen Doppler ein signifikanter Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren bestand. Es fand sich kein Unterschied im Verhältnis der primären Sterilität, der Dauer der Sterilität, der Ursache der Sterilität, der Inseminationsmethode, des BMI, der basalen Serum FSH-Konzentration, der HMG-Dauer und der Zahl gewonnenen Oozyten. Auch hinsichtlich der Art des KET-Zyklus, sowie der Zahl der transferierten kryokonservierten Embryonen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren. Signifikant unterschiedlich war das Alter der Patientinnen, wobei sich zeigte, dass die Schwangeren signifikant jünger waren, als die Nicht-Schwangeren. Signifikant unterschiedlich war auch die Menge der Gonadotropine. Bei den Schwangeren wurde weniger HMG eingesetzt.

In der hier vorliegenden Studie wurde in einem weiteren Schritt die Stimulationsart beim KET mit einbezogen. Erst nach Berücksichtigung der Stimulationsart (artifizieller oder spontaner KET) fand sich beim artifiziellen Zyklus ein signifikanter Zusammenhang zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaftsrate. Nach hormoneller Vorbehandlung das Endometriumvolumen der

Schwangeren mit 4,4 ml signifikant größer, als das Endometriumvolumen der Nicht-Schwangeren mit nur 2,8 ml ($p = 0,033$). Interessant ist auch, dass beim artifiziellen Zyklus das Endometriumvolumen der Schwangeren mit 4,4 ml größer war als das Endometriumvolumen der Schwangeren im spontanen Zyklus mit nur 3,2 ml. Das mittlere Endometriumvolumen des KET im spontanen Zyklus lag allerdings oberhalb des Endometriumvolumens beim KET im artifiziellen Zyklus. Beide Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

Dieses Ergebnis bestätigt wiederum das vorher beschriebene Abhängigkeitsverhältnis zwischen Endometriumvolumen und Schwangerschaftsrate bei IVF-/ICSI-Behandlungen, wo eine höhere Schwangerschaftsrate ebenfalls abhängig von einem größeren Endometriumvolumen war. In allen drei Fällen handelt es sich um assistierte Stimulationen.

Die Gruppe Ng et al untersuchten zwar auch unter dem Aspekt: stimulierter KET oder spontaner KET, allerdings liegen nur Ergebnisse hinsichtlich endometrialer und subendometrialer 3D Dopplerfluss-Indices vor. Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren.

4.4 Abschließende Betrachtung

Für den Erfolg eines Embryotransfers ist es sehr wichtig, optimale Einnistungsbedingungen zu haben. In dieser Studie konnte für den Transfer von frischen Embryonen gezeigt werden, dass ein Endometriumvolumen $\geq 2,3$ ml zu signifikant höheren Schwangerschaftsraten führt als ein Volumen unterhalb dieses Grenzwertes. Bei Werten $< 2,3$ ml war die Schwangerschaftsrate nach IVF/ICSI sehr gering. Somit kann eine Orientierung am Grenzwert bei der Optimierung der Bedingungen berücksichtigt werden. Bei entsprechenden Volumenwerten sind günstige Resultate nach IVF/ICSI zu erwarten. Trotz allem sollte dieser Grenzwert in einem weiteren Patientenkollektiv überprüft werden.

Mit dieser Studie konnte zwar für den Kryoembryotransfer im spontanen Zyklus keine klinische Bedeutung des Endometriumvolumens in Bezug auf die Schwangerschaftsrate nachgewiesen werden, jedoch konnte gezeigt werden, dass für den frischen Embryotransfer, sowie für den Kryoembryotransfer im artifiziellen Zyklus das 3D-gemessene Endometriumvolumen ein neuer objektiver Parameter ist, die Endometriumrezeptivität vorauszusagen.

Das 3D-gemessene Endometriumvolumen ist somit aufgrund einer hohen Sensitivität, geringer Spezifität, aber bei hohem negativen Vorhersagewert, ein nützliches Kriterium für die Entscheidung einen Embryotransfer durchzuführen oder besser die Embryonen zu kryokonservieren und den Transfer zu einem späteren Zeitpunkt mit besseren Nidationsbedingungen durchzuführen.

5 Zusammenfassung

Die Schwangerschaftsraten nach Techniken der assistierten Befruchtung wie IVF/ICSI und Kryoembryotransfer (KET) sind neben der Qualität der Spermien und Eizellen auch abhängig von Eigenschaften des Endometriums.

In mehreren Studien ist die Rezeptivität des Endometriums anhand verschiedener Parameter untersucht worden. So beschäftigte man sich u.a. mit dem Einfluß der Endometriumdicke sowie des Endometriummusters auf die Schwangerschaftsrate. Später dann, mit dem Einsatz der 3D-Sonographietechnik, hat das Endometriumvolumen das Interesse geweckt. Raga et al [26] beispielsweise beschrieben eine signifikant geringere Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit einem Endometriumvolumen < 2 ml am Tag des Embryotransfers. Yaman et al [48] konnten ebenfalls einen Cut-off Wert bestimmen, dieser lag bei 2,5 ml.

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluß der Eigenschaften des Endometriums auf die Schwangerschaftsraten nach künstlicher Befruchtung, wobei der Schwerpunkt des Interesses auf dem Volumen des Endometriums liegt. So ist es das Ziel festzustellen, ob das Endometriumvolumen einen Einfluß auf die Schwangerschaftsrate nach IVF/ICSI und KET hat. Weiterhin ist es für die Anwendung im klinischen Alltag der Reproduktionsmedizin wichtig, einen Grenzwert als Richtgröße für die Ultraschalluntersuchungen zu haben.

Diese Studie umfaßt für den Transfer mit frischen Embryonen 124 Patientinnen, die sich alle in der Zeit zwischen 2000 und 2002 einer IVF oder ICSI-Behandlung in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg unterzogen haben. 109 Patientinnen erhielten einen Kryoembryotransfer. Die Indikationen waren verschiedene, wie beispielsweise Tubenfaktor, andrologische Subfertilität, pathologischer Zyklus. Ausgeschlossen von der Studie waren Frauen mit Uterus myomatosus und Uterusfehlbildungen.

Bei den IVF- und ICSI-Behandlungen erfolgte die ovarielle Stimulation in allen Fällen mit Gonadotropinen (FSH oder hMG). Nach Eizellentnahme, Insemination oder Injektion und Kultur erfolgte der Embryotransfer am Tag 3-5.

Nach Kryokonservierung der Embryonen und Auftauen erhielten 62,4 % der Patientinnen den KET im spontanen Zyklus, bei den restlichen 37,6 % der Patientinnen erfolgte der KET im artifiziellen Zyklus.

Unmittelbar vor dem Transfer erfolgte die 3D-sonographische Volumenmessung des Endometriums mit einem Voluson 530 D der Firma Kretz. Die Volumenmessungen des Endometriums wurden in allen Fällen im Querschnittsbild durchgeführt.

Die an der Studie teilnehmenden Patientinnen waren im Schnitt 33 Jahre alt, mit seit ca. 4 Jahren bestehendem Kinderwunsch. Nach ovarieller Stimulationsdauer mit Gonadotropinen von durchschnittlich 12 Tagen erfolgte 34-36 Stunden nach hCG-Gabe (5000-10000 IU) die Eizellentnahme. Im Schnitt konnten 11 Oozyten gewonnen werden. Es erfolgte die Insemination oder Injektion und 1 Tag danach die Auswahl, welche der Vorkernstadien zu kultivieren und transferieren seien. Es wurde eine Fertilisationsrate von 73,3 % erreicht. Im Schnitt wurden 3 Embryonen ($2,6 \pm 0,6$) kultiviert. Die restlichen Oozyten wurden kryokonserviert oder verworfen. Nach 3-5 Tagen Kultur erfolgte der Embryotransfer. In 124 Zyklen konnten 34 Schwangerschaften erzielt werden, was einer Schwangerschaftsrate von 27,4 % entspricht.

Beim Kryoembryotransfer waren die Patientinnen ebenfalls im Schnitt 33 Jahre alt, die Kinderlosigkeit lag bei ca. 5 Jahren. Die Schwangerschaftsraten lagen mit 18,3 % niedriger als beim frischen Embryotransfer.

Unmittelbar vor dem Transfer wurde die Messung mit dem 3D-Ultraschallgerät am Endometrium durchgeführt. Hierbei konnte beim frischen Embryotransfer sowohl hinsichtlich der Endometriumdicke, als auch hinsichtlich des Endometriumvolumens ein signifikanter Unterschied zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren festgestellt werden. Bei den Schwangeren ergab sich eine Endometriumdicke von durchschnittlich 14,0 mm gegenüber den Nicht-Schwangeren mit einer Dicke von durchschnittlich nur 11,0 mm. Das Endometriumvolumen der Schwangeren lag mit im Schnitt 4,75 ml signifikant höher, als das der Nicht-Schwangeren mit 3,42 ml. Des Weiteren konnte ein Grenzwert bestimmt werden. Bei Endometriumvolumenwerten von $\geq 2,3$ ml war die Schwangerschaftsrate mit 33,7 % signifikant ($p = 0,027$) höher als bei

Endometriumvolumenwerten von $< 2,3$ ml mit einer Schwangerschaftsrate von nur 10,7 %.

Ein signifikanter Unterschied für Endometriumdicke und –volumen ergab sich beim KET zunächst nicht. Nach Unterscheidung spontaner versus artifizierter Zyklus fand sich beim KET im artifizierten Zyklus bei den Schwangeren mit einem durchschnittlichen Volumen von 4,42 ml ein signifikant größeres Endometriumvolumen als bei den Nicht-Schwangeren mit einem durchschnittlichen Volumen von nur 2,75 ml.

Es konnte hiermit gezeigt werden, dass eine Abhängigkeit zwischen Schwangerschaftsrate und Endometriumvolumen beim frischen Embryotransfer, sowie beim KET im artifizierten Zyklus besteht. Außerdem ergab sich, dass beim frischen Embryotransfer die Implantationswahrscheinlichkeit bei einem Endometriumvolumen $< 2,3$ ml sehr gering ist.

Das Endometriumvolumen, wie in dieser Studie gezeigt, ist ein neuer objektiver Parameter, die Rezeptivität des Endometriums bei Techniken der assistierten Reproduktionsmedizin zu bestimmen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdalla H, Brooks AA, Johnson MR, Kirkland A, Thomas A, Studd JW. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod* 1994;9:363-5
2. Baba K, Ishihara O, Hayashi N, Saitoh M, Taya J, Kinoshita K. Three-dimensional ultrasound in embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:372-373
3. Berardi JC, Moulis M, de Lanete A, Godard J, Eole-Picq MJ. 3-dimensional (3D) echography in obstetrics. Advantages and limits. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26(5):520-4
4. Bergh C, Hillensjo T, Nilson L. Sonographic evaluation of the endometrium in in-vitro fertilisation IVF cycles. A way to predict pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:624-8
5. Bordes A, Bory AM, Benchaib M, Rudigoz RC, Salle B. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) during ovarian stimulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:76-80
6. Campani R, Bottinelli O, Calliada F, Coscia D. The latest in ultrasound: three-dimensional imaging. Part II. *Eur J Radiol* 1998 May; 27 Suppl 2: S183-7

7. Check JH, Diettrich C, Lurie D. Non-homogenous hyperechogenic pattern 3days after embryo transfer is associated with lower pregnancy rates. Hum Reprod 2000; 15:1069-1074
8. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. Fertil Steril 1994;62:1004-1010
9. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider H. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. Fertil Steril 2000 Feb;73(1)106-13
10. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. Hum Reprod 1992;7:418-21
11. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in-vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2002 Apr;77(4):781-6
12. Dössel O: Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung. 1. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg 2000. ISBN 3-540-66014-3
13. Fanchin R, Righini C, Ayoubi J-M, Olivennes F, De Ziegler D, Frydman R. New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in-vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2000 Aug;74(2):274-81

14. Fleischer AC, Herbert CM, Hill GA, Kepple DM, Worrell JA. Transvaginal sonography of the endometrium during induced cycles. *J.Ultrasound Med* 1991;10:93-5
15. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996;2:323-335
16. Gentry WL, Thomas S, Critser ES. Use of endometrial measurement as an exclusion criterion for in-vitro fertilization using clomiphene citrate. *J Reprod Med* 1996 Aug;41(8):545-547
17. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in-vitro fertilization (IVF). *J. In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1997;7:146-52
18. Hock DL, Bohrer MK, Ananth CV, Kemmann E. Sonographic assessment of endometrial pattern and thickness in patients treated with clomiphene citrate, human menopausal gonadotropins, and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997 Aug;68(2):242-5
19. Isaacs JD Jr, Wells CS, Williams DB, Odem RR, Gast MJ, Strickler RC. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. *Fertil Steril* 1996;65:262-266
20. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001 Feb;20(2):125-34

21. Lee A, Sator M, Kratochwil A, Deutinger J, Vytiska-Binsdorfer E, Bernaschek G. Endometrial volume change during spontaneous menstrual cycles: volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound. *Fert Steril* 1997;68:831-835
22. Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Manton DJ, Robinson J, Maguiness SD. Ultrasound evaluation of the uterine zonal anatomy during in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1999;14(6):1593-1598
23. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeng WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial vascularity measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Rep.* 2006;21(6):1612-7
24. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilisation. *Hum Reprod* 1995;10:919-22
25. Oliveira JBA, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Borges MC, Franco JG. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Hum Reprod* 1997;12(11):2515-2518
26. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999 Nov;14(11): 2851-4
27. Radoncic E, Funduk-Kurjak B. Three-dimensional ultrasound for routine check-up in in vitro fertilization patients. *Croat Med J* 2000;41(3):262-5

28. Remohi J, Ardiles G, Garcia-Velasco JA, Gaitan P, Simon C, Pellicer A. Endometrial thickness and serum oestradiol as predictors of outcome in oocyte donation. *Hum Reprod* 1997;271-76
29. Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(1):69-75
30. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. Defining endometrial growth during the menstrual cycle with three-dimensional ultrasound. *BJOG* 2004;111(9):944-9
31. Reuter KL, Cohen S, Furey L, Baker S. Sonographic appearance of the endometrium and ovaries during cycles stimulated with human menopausal gonadotropin. *J Reprod Med* 1996;41:509-514
32. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995 Dec;14(12):881-6
33. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound: accuracy of distance and volume measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:588-591
34. Riccabona M, Pretorius DH, Nelson TR, Johnson D, Budorick NE. Three-dimensional ultrasound: display modalities in obstetrics. *J Clin Ultrasound* 1997 May;25(4):157-67

35. Rogers AW, Polson D, Murphy CR, Hosie M, Susil B, Leoni M. Correlation of endometrial histology, morphometry, and ultrasound appearance after different stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991; 55:583-7
36. Salle B, Bied-Damon B, Benchaib M, Desperes S, Gaucherand P, Rudigoz RC. Preliminary report of an ultrasonography and colour Doppler uterine score to predict uterine receptivity in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1998;13(6):1669-1673
37. Schaaps JP. Ultrasound in obstetrics and gynecology: 3D ultrasonography. *Rev Med Liege* 1999 May;54(5):401-8
38. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, Van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1999 May;14(5):1255-8
39. Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, van der Ven H, Hansmann M. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. *Fertil Steril* 2001 Feb;75(2):361-6
40. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994;62:815-22
41. Steck T, *Praxis der Fortpflanzungsmedizin; Manual für Praxis, Klinik und Labor.* Schattauer, Stuttgart New York 2001, ISBN 3-7945-2091-2

42. Steer CV, Mills CL, Tan SL, Campbell S, Edwards RG. The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1992;7:117-119
43. Tsai YC, Tai MC, Change JC. Predictive value of endometrial sonography in ovulation induction for intrauterine insemination. *J Formos Med Assoc* 1995;94:626-629
44. Tsai H-D, Chang C-C, Hsieh Y-Y, Lee C-C, Lo H-Y. Artificial insemination. Role of endometrial thickness and pattern, of vascular impedance of the spiral and uterine arteries, and of the dominant follicle. *J Reprod Med* 2000;45:195-200
45. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999 Jan;71(1):147-9
46. Yaman C, Die Rolle der Ultraschallsonographie bei der Prädiktion der Implantation in einem IVF-Programm
47. Yaman C, Sommergruber M, Ebner T, Pölz W, Moser M, Tews G. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1999;14(10):2604-2608
48. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Polz W, Tews G. Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertil Steril* 2000 Oct;74(4):797-801

49. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Hartl J, Polz W, Tews G. Three-dimensional endometrial volume estimation as a predictor of pituitary down-regulation in an IVF-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 2000;15(8):1698-702
50. Yaman C, Ebner T, Jesacher K, Sommergruber M, Radner G, Tews G. Sonographic measurement of endometrium thickness as a predictive value for pregnancy through IVF. *Ultraschall Med* 2002 Aug;23(4):256-9
51. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Tan SL. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:191-198
52. Zollner U, Schleyer M, Steck T. Evaluation of a cut-off value for normal sperm morphology using strict criteria to predict fertilization after conventional in-vitro fertilization and embryo transfer in asthenozoospermie. *Hum Reprod* 1996;11:2155-2161
53. Zollner U, Blissig S, Zollner KP, Müller T, Steck T, Dietl J. Einfluss des Endometriumvolumens auf die Schwangerschaftsrate bei der Intrauterinen Insemination.
54. Zollner U, Zollner KP, Dietl J, Steck T. Semen sample collection in medium enhances the implantation rate following Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in patients with severe oligoasthenoteratozoospermia. *Hum Reprod* 2001;16:1110-1114
55. Zollner U, Zollner KP, Hartl G, Dietl J, Steck T. The use of a detailed zygote score after IVF/ICSI to obtain good quality blastocysts – the German experience. *Hum Reprod* 2002;17:1327-1333

Anhang

Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – EschG)

In der Fassung der Bekanntmachung vom 13. Dezember 1990 – BGBl. I S. 2747

Inhaltsübersicht

- § 1 Mißbräuchliche Anwendung von Fortpflanzungstechniken
- § 2 Mißbräuchliche Verwendung menschlicher Embryonen
- § 3 Verbotene Geschlechtswahl
- § 4 Eigenmächtige Befruchtung, eigenmächtige Embryoübertragung und künstliche Befruchtung nach dem Tode
- § 5 Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen
- § 6 Klonen
- § 7 Chimären- und Hybridbildung
- § 8 Begriffsbestimmung
- § 9 Arztvorbehalt
- § 10 Freiwillige Mitwirkung
- § 11 Verstoß gegen den Arztvorbehalt
- § 12 Bußgeldvorschriften
- § 13 Inkrafttreten

Der Bundestag hat das folgende Gesetz beschlossen:

§ 1

Mißbräuchliche Anwendung von Fortpflanzungstechniken

- (1) Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer
 1. auf eine Frau eine fremde unbefruchtete Eizelle über- trägt,
 2. es unternimmt, eine Eizelle zu einem anderen Zweck künstlich zu befruchten, als eine Schwangerschaft der Frau herbeizuführen, von der die Eizelle stammt,
 3. es unternimmt, innerhalb eines Zyklus mehr als drei Embryonen auf eine Frau zu übertragen,
 4. es unternimmt, durch intratubaren Gametentransfer innerhalb eines Zyklus mehr als drei Eizellen zu befruchten,
 5. es unternimmt, mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen,
 6. einer Frau einen Embryo vor Abschluß seiner Einnistung in der Gebärmutter entnimmt, um diesen auf eine andere Frau zu übertragen oder ihn für einen nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck zu verwenden, oder
 7. es unternimmt, bei einer Frau, welche bereit ist, ihr Kind nach der Geburt Dritten auf Dauer zu überlassen (Ersatzmutter), eine künstliche Befruchtung durchzuführen oder auf sie einen menschlichen Embryo zu übertragen.
- (2) Ebenso wird bestraft, wer
 1. künstlich bewirkt, daß eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle eindringt, oder
 2. eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle künstlich verbringt,ohne eine Schwangerschaft der Frau herbeiführen zu wollen, von der die Eizelle stammt.
- (3) Nicht bestraft werden
 1. in den Fällen des Absatzes 1 Nr. 1, 2 und 6 die Frau, von der die Eizelle oder der Embryo stammt, sowie die Frau, auf die die Eizelle übertragen wird oder der Embryo übertragen werden soll, und
 2. in den Fällen des Absatzes 1 Nr. 7 die Ersatzmutter sowie die Person, die das Kind auf Dauer bei sich aufnehmen will.
- (4) In den Fällen des Absatzes 1 Nr. 6 und des Absatzes 2 ist der Versuch strafbar.

§ 2

Mißbräuchliche Verwendung menschlicher Embryonen

- (1) Wer einen extrakorporal erzeugten oder einer Frau vor Abschluß seiner Einnistung in der Gebärmutter entnommenen menschlichen Embryo veräußert oder zu einem nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck abgibt, erwirbt oder verwendet, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

- (2) Ebenso wird bestraft, wer zu einem anderen Zweck als der Herbeiführung einer Schwangerschaft bewirkt, daß sich ein menschlicher Embryo extrakorporal weiterentwickelt.
(3) Der Versuch ist strafbar.

§ 3

Verbotene Geschlechtswahl

Wer es unternimmt, eine menschliche Eizelle mit einer Samenzelle künstlich zu befruchten, die nach dem in ihr enthaltenen Geschlechtschromosom ausgewählt worden ist, wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft. Dies gilt nicht, wenn die Auswahl der Samenzelle durch einen Arzt dazu dient, das Kind vor der Erkrankung an einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne oder einer ähnlich schwerwiegenden geschlechtsgebundenen Erbkrankheit zu bewahren, und die dem Kind drohende Erkrankung von der nach Landesrecht zuständigen Stelle als entsprechend schwerwiegend anerkannt worden ist.

§ 4

Eigenmächtige Befruchtung, eigenmächtige Embryoübertragung und künstliche Befruchtung nach dem Tode

- (1) Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer
1. es unternimmt, eine Eizelle künstlich zu befruchten, ohne daß die Frau, deren Eizelle befruchtet wird, und der Mann, dessen Samenzelle für die Befruchtung verwendet wird, eingewilligt haben,
 2. es unternimmt, auf eine Frau ohne deren Einwilligung einen Embryo zu übertragen, oder
 3. wissentlich eine Eizelle mit dem Samen eines Mannes nach dessen Tode künstlich befruchtet.
- (2) Nicht bestraft wird im Fall des Absatzes 1 Nr. 3 die Frau, bei der die künstliche Befruchtung vorgenommen wird.

§ 5

Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen

- (1) Wer die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich verändert, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.
(2) Ebenso wird bestraft, wer eine menschliche Keimzelle mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung verwendet.
(3) Der Versuch ist strafbar.
(4) Absatz 1 findet keine Anwendung auf
1. eine künstliche Veränderung der Erbinformation einer außerhalb des Körpers befindlichen Keimzelle, wenn ausgeschlossen ist, daß diese zur Befruchtung verwendet wird,
 2. eine künstliche Veränderung der Erbinformation einer sonstigen körpereigenen Keimbahnzelle, die einer toten Leibesfrucht, einem Menschen oder einem Verstorbenen entnommen worden ist, wenn ausgeschlossen ist, daß
 - a) diese auf einen Embryo, Foetus oder Menschen übertragen wird oder
 - b) aus ihr eine Keimzelle entsteht,sowie
 3. Impfungen, strahlen-, chemotherapeutische oder andere Behandlungen, mit denen eine Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen nicht beabsichtigt ist.

§ 6

Klonen

- (1) Wer künstlich bewirkt, daß ein menschlicher Embryo mit der gleichen Erbinformation wie ein anderer Embryo, ein Foetus, ein Mensch oder ein Verstorbener entsteht, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.
(2) Ebenso wird bestraft, wer einen in Absatz 1 bezeichneten Embryo auf eine Frau überträgt.
(3) Der Versuch ist strafbar.

§ 7

Chimären- und Hybridbildung

- (1) Wer es unternimmt,
1. Embryonen mit unterschiedlichen Erbinformationen unter Verwendung mindestens eines menschlichen Embryos zu einem Zellverband zu vereinigen,
 2. mit einem menschlichen Embryo eine Zelle zu verbinden, die eine andere Erbinformation als die Zellen des Embryos enthält und sich mit diesem weiter zu differenzieren vermag, oder

3. durch Befruchtung einer menschlichen Eizelle mit dem Samen eines Tieres oder durch Befruchtung einer tierischen Eizelle mit dem Samen eines Menschen einen differenzierungsfähigen Embryo zu erzeugen,
wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.
- (2) Ebenso wird bestraft, wer es unternimmt,
1. einen durch eine Handlung nach Absatz 1 entstandenen Embryo auf
 - a) eine Frau oder
 - b) ein Tierzu übertragen oder
 2. einen menschlichen Embryo auf ein Tier zu übertragen.

§ 8

Begriffsbestimmung

- (1) Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.
- (2) In den ersten vierundzwanzig Stunden nach der Kernverschmelzung gilt die befruchtete menschliche Eizelle als entwicklungsfähig, es sei denn, daß schon vor Ablauf dieses Zeitraums festgestellt wird, daß sich diese nicht über das Einzellstadium hinaus zu entwickeln vermag.
- (3) Keimbahnzellen im Sinne dieses Gesetzes sind die Zellen, die in einer Zell-Linie von der befruchteten Eizelle bis zu den Ei- und Samenzellen des aus ihr hervorgegangenen Menschen führen, ferner die Eizelle vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung.

§ 9

Arztvorbehalt

Nur ein Arzt darf vornehmen:

1. die künstliche Befruchtung,
2. die Übertragung eines menschlichen Embryos auf eine Frau,
3. die Konservierung eines menschlichen Embryos sowie einer menschlichen Eizelle, in die bereits eine menschliche Samenzelle eingedrungen oder künstlich eingebracht worden ist.

§ 10

Freiwillige Mitwirkung

Niemand ist verpflichtet, Maßnahmen der in § 9 bezeichneten Art vorzunehmen oder an ihnen mitzuwirken.

§ 11

Verstoß gegen den Arztvorbehalt

- (1) Wer, ohne Arzt zu sein,
1. entgegen § 9 Nr. 1 eine künstliche Befruchtung vornimmt oder
 2. entgegen § 9 Nr. 2 einen menschlichen Embryo auf eine Frau überträgt,
- wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft.
- (2) Nicht bestraft werden im Fall des § 9 Nr. 1 die Frau, die eine künstliche Insemination bei sich vornimmt, und der Mann, dessen Samen zu einer künstlichen Insemination verwendet wird.

§ 12

Bußgeldvorschriften

- (1) Ordnungswidrig handelt, wer, ohne Arzt zu sein, entgegen § 9 Nr. 3 einen menschlichen Embryo oder eine dort bezeichnete menschliche Eizelle konserviert.
- (2) Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße bis zu fünftausend Deutsche Mark geahndet werden.

§ 13

Inkrafttreten

Dieses Gesetz tritt am 1. Januar 1991 in Kraft.

Patientendaten/Aufkleber

Extrakorporale Befruchtung (IVF; ICSI)

Vorschlag des Arztes

1. Stimulationsbehandlung

- Spritzen
 sonstige: _____

2. Eizellentnahme durch

- ultraschallgesteuerte Punktion durch die Scheide

3. IVF mit

- Mikro-Insemination (ICSI)
 Kryokonservierung
 Eizellbehandlung durch _____
 chirurgischer Samenzellentnahme beim Mann
 Polkörperchendiagnostik (PID)

4. Übertragung der Embryonen

- falls möglich 3
 weniger als 3

Sehr geehrtes, liebes (Ehe-)Paar,

Bei Ihnen besteht unerfüllter Kinderwunsch. Die nähere Abklärung hat ergeben, dass zur Behandlung eine extrakorporale Befruchtung sinnvoll sein kann. Vor Beginn der Therapie wird Ihnen die Ärztin/der Arzt die bestehenden Möglichkeiten sowie die geplanten Maßnahmen erläutern. Sie müssen typische Risiken, Belastungen und Folgen der Behandlung kennen, um sich entscheiden zu können. Dieses Aufklärungsblatt soll helfen, das Gespräch vorzubereiten und die wichtigsten Punkte zu dokumentieren.

Was ist die extrakorporale Befruchtung (IVF, ICSI)?

Für die extrakorporale Befruchtung werden den Eierstöcken - in der Regel nach **hormoneller Stimulationsbehandlung** - Eizellen entnommen (**Follikelpunktion**) und außerhalb des Körpers (**extrakorporal**) in einem Gefäß (**in vitro**) mit dem vorbereiteten Samen (Sperma) vermischt (**In-Vitro-Fertilisation, IVF**). Im Idealfall kommt es zur Befruchtung einer oder mehrerer Eizellen (**Fertilisation**) sowie zu deren Weiterentwicklung zu einem oder mehreren Embryonen (s. Abb. 1). Bei der Mikroinsemination (**ICSI**) werden unter dem Mikroskop jeweils einzelne Samenläden in je eine Eizelle eingebracht.

Maximal drei Embryonen werden anschließend in die Gebärmutter zurückübertragen und können sich dort einnisten.

Wann ist die IVF sinnvoll?

Mögliche medizinische Gründe für eine IVF-Behandlung sind:

- Verschluss, Schädigung oder Fehlen beider Eileiter, beispielsweise nach Entzündungen, Eileiterschwangerschaften und Operationen (**tubare Sterilität**);

- Schäden an anderen Organen im kleinen Becken der Frau durch Entzündungen, Verwachsungen oder Endometriose;
- erhebliche Einschränkung der Zeugungsfähigkeit des Mannes durch zu geringe Zahl oder Qualität der Spermien (**männliche Subfertilität**);
- Nachweis von Antikörpern gegen Ei- oder Spermien (**immunologische Sterilität**);
- nicht aufklärbare Ursache eines unerfüllten Kinderwunsches (**ungeklärte Sterilität**).

Die extrakorporale Befruchtung bringt körperliche und seelische Belastungen mit sich, die unterschiedlich stark empfunden werden. Die Chance auf eine Schwangerschaft besteht nur in den Monatszyklen die behandelt werden. Andere Behandlungsmaßnahmen (z.B. Operationen) könnten die Sterilität womöglich dauerhaft beseitigen. Die IVF sollte deshalb erst dann angewandt werden, wenn diese anderen Behandlungsmethoden bereits ausgeschöpft oder von vornherein ausgeschlossen sind.

Gibt es alternative Befruchtungsmethoden?

In manchen Fällen kann die Befruchtung nach unterstützenden medizinischen Maßnahmen auch im

Mutterleib (**intrakorporal**) stattfinden. Beim sogenannten **Intratubaren Gametentransfer** beispielsweise werden die zuvor gewonnenen Eizellen und die aufbereiteten Spermazellen außerhalb des Körpers in einer Kulturflüssigkeit vermischt und dann noch vor der Verschmelzung mit Hilfe eines dünnen Katheters direkt in einen Eileiter eingespült. Bei der **Insemination** überträgt die Ärztin/der Arzt zum Zeitpunkt des Eisprungs speziell aufbereitete Spermazellen mit Hilfe einer Spritze und eines dünnen Katheters direkt in die Gebärmutterhöhle oder in die Eileiter. Falls eine dieser Methoden in Ihrem Falle in Betracht kommt, wird Ihre Ärztin/Ihr Arzt dies gesondert mit Ihnen besprechen.

Wie erfolgt die IVF?

Vor der eigentlichen IVF-Behandlung ist es meist sinnvoll, die Eizell-Reifung hormonell anzuregen (**hormonelle Stimulation**). Dadurch lassen sich die Zahl der reifen Eizellen pro Behandlungszyklus erhöhen und so die Behandlungsaussichten verbessern. Für die Stimulation gibt es folgende Möglichkeiten:

- Behandlung mit **Hormonspritzen** (Gonadotropinen); je nach Dosierung können eine, mehrere oder sehr viele Eizellen heranreifen. Die Spritzen werden vom Stimulationsbeginn an (oft dem 2. Zyklustag) täglich verabreicht. Um Störungen der Stimulation durch unerwünschte körpereigene Hormone zu verhindern, werden meist zusätzliche Injektionen gegeben oder Nasensprays verabreicht. Da sich die Behandlungsprotokolle der einzelnen IVF-Zentren im Detail unterscheiden können, wird die Ärztin/der Arzt Ihnen den Ablauf der in Ihrem Fall geplanten Behandlung im Aufklärungsgespräch genau darlegen;
- in besonderen Fällen lässt sich die Behandlung mit **Hormontabletten** (Antiöstrogenen) oder einer Kombination aus Tabletten und Spritzen durchführen; auch bei der alleinigen Tablettenbehandlung ist die gleichzeitige Reifung mehrerer Eizellen möglich. Diese Methode wird meist angewandt, wenn eine übermäßig starke Reaktion der Eierstöcke vermieden werden soll;
- da Frauen sehr unterschiedlich auf die Stimulationsbehandlung reagieren, kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt in Ihrem Fall auch ein Behandlungsverfahren für erforderlich halten, das im Aufklärungsblatt nicht besprochen ist. Darüber werden Sie jedoch gesondert informiert.

Während der Stimulation wird das Wachsen der Eibläschen, in denen sich die Eizellen befinden, meist durch mehrere Ultraschalluntersuchungen kontrolliert. Oft werden zusätzlich die Hormone im Blut bestimmt, damit Rückschlüsse auf den Fortschritt im Reifeprozess der Eizellen gezogen werden können.

Zeigen diese Untersuchungen nach etwa 11 Tagen, dass die Entwicklung der Eizellen ausreichend ist, so beendet man ihre Reifung durch die Injektion eines weiteren Hormons (HCG). Die entsprechende Spritze wird der Patientin in der Regel abends oder nachts verabreicht, damit die Eizellentnahme am Vormittag des übernächsten Tages durchgeführt werden kann. Die Eizellgewinnung erfolgt heute in der Regel am-

bulant durch **ultraschallgesteuerte Punktion** in Kurznarkose oder Regionalanästhesie. Dazu führt die Ärztin/der Arzt eine Ultraschallsonde in die Scheide ein, mit deren Hilfe sich die Eibläschen genau lokalisieren lassen. Dann werden die Eibläschen mit einer Nadel durch Scheidenwand und Bauchfell punktiert und die Eizellen abgesaugt. Die Ultraschallpunktion ist auf Wunsch auch ohne Narkose nur mit einer Beruhigungs- und/oder Schmerz-spritze möglich.

In seltenen Fällen kann es sinnvoll erscheinen, die Eizellen im Rahmen einer **Bauchspiegelung** zu entnehmen (laparoskopische Punktion). Sollte dieses Verfahren bei Ihnen angezeigt sein, klärt Sie die behandelnde Ärztin/der Arzt gesondert darüber auf.

Vereinfachte schematische Darstellung

Prinzip der in-vitro-Fertilisation

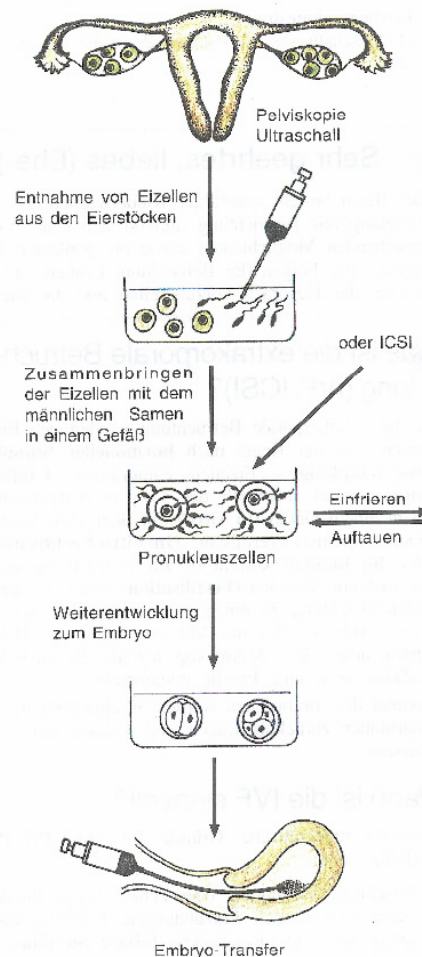


Abb. 1

Am Tag der Eizellentnahme wird eine Samenprobe des (Ehe-)Mannes benötigt. Die Gewinnung kann im IVF-Zentrum oder zu Hause erfolgen. Über den genauen Ablauf und die notwendigen Formalitäten (z.B. ob Sie einen Personalausweis mitbringen müssen) informieren Sie Ihre Ärztin/Ihr Arzt oder das zuständige Laborpersonal. Die Samenprobe wird dann im Labor für die IVF vorbereitet (z.B. durch Abtrennung der befruchtungsfähigen Spermien von den übrigen Bestandteilen des Ejakulates).

Die reifen Eizellen werden in einem speziellen Gefäß mit den Spermien gemischt und in einer Nährlösung in einen Brutschrank gestellt. Am nächsten Tag überprüft das Laborpersonal, ob sich in den Eizellen je ein weiblicher und männlicher Vorkern (Pronukleus) gebildet haben und damit die eigentliche Befruchtung (Vereinigung des Erbgutes) unmittelbar bevorsteht. In diesem Stadium können ggf. überzählige Pronukleuszellen eingefroren (kryokonserviert) und für einen neuen Behandlungsversuch aufbewahrt werden. Ausgewählte Pronukleuszellen verbleiben in der Nährlösung, entwickeln sich im Idealfall zu Embryonen und werden in die Gebärmutter übertragen.

Dieser Embryonentransfer erfolgt meist zwei Tage nach der Eizellentnahme mit Hilfe eines dünnen, biegsamen Plastikschlauches, der durch den Muttermund eingeführt wird (Abb. 1). Dieser Vorgang ist normalerweise ungefährlich und schmerzlos. Mit geringen Beschwerden (z.B. leichten Schmerzen) muss nur in den seltenen Fällen gerechnet werden, in denen eine Aufdehnung des Gebärmutterhalskanals nötig wird.

Welche zusätzlichen Maßnahmen sind möglich?

Wenn die Sperma-Qualität sehr gering ist, oder es den Samenfäden aus anderen Gründen nicht gelingt, eine Befruchtung herbeizuführen, können zusätzliche Maßnahmen nötig werden. Auch wiederholte Fehlversuche oder bestimmte genetische Konstellationen können eine Erweiterung der Therapie erfordern. Folgende Maßnahmen sind möglich:

- eine **Mikro-Insemination**, wobei die Spermien unter mikroskopischer Sicht direkt in die Eizelle eingebracht werden (s. Abb. 2). Das Erbgut von Ei- und Samenzellen bleibt dabei unberührt. Diese Methode wird als **intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)** bezeichnet.
- eine **Eizellbehandlung** (Assisted hatching), wobei die Eihaut verdünnt wird.
- eine **erweiterte Embryokultur**, wobei die Embryonen länger als zwei Tage im Brutschrank wachsen, bevor sie in einem möglichst reifen Stadium übertragen werden.
- eine **Präimplantationsdiagnostik (PID)** durch Analyse der Polkörperchen der Eizellen, die eine Reihe genetischer Defekte der Eizellen nachweisen kann. Wenn in Ihrem Fall eine PID sinnvoll erscheint, wird Sie Ihre Ärztin/Ihr Arzt näher darüber informieren.

Liegen extrem wenige, gar keine oder zu wenige lebende Spermien in der Samenspende vor, so kann eine operative Samenzellentnahme sinnvoll werden. Sollte diese Maßnahme in Ihrem Fall in Betracht gezogen werden, so werden Sie darüber gesondert aufgeklärt.

Mit welchen Risiken/Problemen ist bei der IVF zu rechnen?

Hormonelle Stimulation

- Bei der Behandlung mit **Hormonspritzen** tritt - je nach Dosierung und Veranlagung - eine erhebliche Vergrößerung der Eierstöcke auf, die zu starken Bauchschmerzen führen kann. Zusätzlich sind Wasseransammlungen im Bauch (Aszites) und in der Lunge (Pleuraergüsse) möglich. Die Wasseransammlungen haben häufig Atemnot und Übelkeit zur Folge. Eine ebenfalls mögliche „Blutverdickung“ erhöht das Thrombose- bzw. Embolierisiko (u.U. lebensgefährlicher Verschluss von Blutgefäßen). Diese Nebenwirkungen werden als Überstimulationssyndrom bezeichnet. Sie lassen sich in der Regel medizinisch gut beherrschen. Meist ist jedoch eine stationäre Behandlung erforderlich. Lebensbedrohliche Zustände und Todesfälle treten extrem selten auf;
- bei unzureichender Reaktion der Eierstöcke kann der Arzt es für ratsam halten, die hormonelle Stimulation zu beenden. In manchen Fällen muss die Stimulation auch zur Vermeidung eines drohenden Überstimulationssyndroms abgebrochen werden;
- die Behandlung mit **Hormontabletten** (Anti-östrogenen) und **GnRH-Analoga bzw. -Antagonisten** führt gelegentlich zu weitgehend harmlosen Nebenwirkungen wie z.B. Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Völlegefühl, schmerzhaftem Ziehen im Unterbauch oder Eierstockzysten. Diese Symptome bedürfen keiner besonderen Behandlung. Überstimulation ist sehr selten;
- möglicherweise kann es zu Langzeitfolgen der hormonellen Stimulationsbehandlung (z.B. Tumorleiden) kommen. Es existieren zur Zeit jedoch keine gesicherten Erkenntnisse darüber, ob Erkrankungen in späteren Jahren auf die Stimulationsbehandlung zurück zu führen sind;

Mikroinsemination (ICSI-Methode)

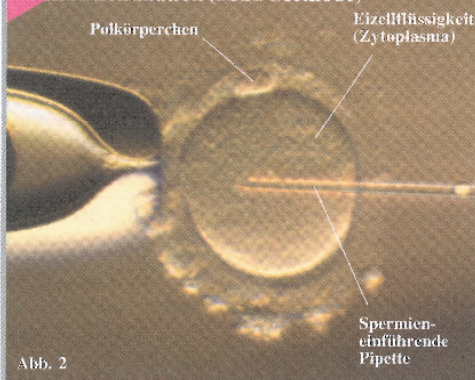


Abb. 2

Eizellgewinnung

- Verletzungen innerer Organe (z.B. Darm, Blutgefäße, Harnwege) durch die Punktionsnadel bei der Eizellentnahme; das Verletzungsrisiko ist erhöht bei ungünstigen anatomischen Bedingungen, vor allem nach Voroperationen mit Verwachsungen;
- stärkere Blutungen durch Verletzungen während der Punktion; sie werden meist sofort erkannt und behandelt. Unter Umständen kann eine Übertragung von Blutbestandteilen erforderlich werden. Eine Übertragung von Fremdblut kann sehr selten zu Infektionen, z.B. mit Hepatitis-Viren (Folge: Leberentzündung) oder extrem selten mit HIV (Spätfolge AIDS) führen. Eine Eigenblutspende ist in aller Regel jedoch nicht notwendig;
- leichte Nachblutungen und Blutergüsse auf Grund von Verletzungen müssen meist nicht zusätzlich behandelt werden;
- Durchblutungsstörungen durch Verschluss oder Schädigung von Blutgefäßen sind sehr selten. Sie können extrem selten - auch noch längere Zeit nach dem Eingriff - zum Absterben von Gewebe (z.B. Haut) oder Organen (z.B. Darm) führen;
- sehr selten Infektionen durch die Eizellentnahme oder die Embryonen-Übertragung; z.B. eine Keimverschleppung in die Blutbahn (Bakteriämie) bis hin zur Blutvergiftung (Sepsis), die eine intensivmedizinischen Behandlung erfordert und u.U. lebensbedrohlich verlaufen kann. Lokale Infektionen haben unter Umständen z.B. eine Abszessbildung im Eierstock zur Folge. Im Extremfall können dadurch große Bauchoperationen u.a. mit Entfernung der Gebärmutter und der Eierstöcke nötig werden. Dies führt zur endgültigen Sterilität und kann auch psychosexuelle Störungen zur Folge haben;

Embryonentransfer und Schwangerschaft

- auch beim Embryonentransfer in die Gebärmutter kann es in sehr seltenen Fällen zu einer Infektion mit den oben genannten Folgen kommen;
- nach einem Embryonentransfer kommt es gelegentlich zu einer Eileiterschwangerschaft, die operativ entfernt werden muss; insgesamt ist dieses Risiko etwas größer als bei einer normalen Schwangerschaft;
- sehr selten treten nach der Übertragung der Embryonen krampfartige Bauchschmerzen auf; die jedoch medikamentös behandelt werden und/oder nach einiger Zeit von selbst verschwinden können;
- je nach dem, wie viele Embryonen übertragen werden, sich einnisten und weiter entwickeln, kann es nach IVF-Behandlung vermehrt zu einer Mehrlingsschwangerschaft kommen! Damit verbunden können Schwangerschaftskomplikationen auftreten, die ggf. eine stationäre Überwachung und/oder Behandlung über lange Zeit erforderlich machen. Bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften (Drillings- und mehr) kann auch eine Frühgeburt stattfinden. Möglicherweise ist auch die Krankheitsanfälligkeit und Sterblichkeit der Kinder erhöht.

Schwangerschaften nach IVF mit nur einem Kind unterscheiden sich in ihren Risiken unwesentlich von „normalen“ Schwangerschaften. So liegt die Rate an Fehlgeburten etwas höher. Bei den Kindern wurde bisher kein vermehrtes Auftreten von Fehlbildungen beobachtet.

Bei Schwangerschaften nach ICSI sind die Untersuchungen darüber, ob es vermehrt zu Störungen im Erbgut der Kinder kommt, noch nicht endgültig abgeschlossen. Nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen ist es jedoch nicht auszuschließen, dass Eltern, deren Sterilität genetisch bedingt ist, diese auf ihre Kinder vererben.

Allgemeine Behandlungsrisiken

Neben den speziellen Risiken und Problemen der in-vitro-Fertilisation existieren noch allgemeine Risiken, die jeder medizinischen Behandlung anhaften. Zu nennen sind:

- selten beeinträchtigte Atemfunktion bis hin zum Atemstillstand, sehr selten Herz- Kreislaufstörungen, insbesondere bei der Gabe von Beruhigungs-/Schmerzmitteln oder als schwere allergische Reaktion auf eingespritzte Medikamente. Störungen dieser Art erfordern eine intensivmedizinische Behandlung und können u.U. lebensbedrohlich sein. Die dabei mögliche mangelnde Organdurchblutung hat u.U. bleibende Schäden zur Folge (z.B. Nierenversagen, Hirnschädigung, Krampfanfälle). Die Überwachung während und auch nach der Untersuchung durch den Arzt und seine Assistenten reduziert diese Gefahr jedoch erheblich; ggf. notwendig werdende Behandlungsmaßnahmen können sofort eingeleitet werden;
- sehr selten Komplikationen wie z.B. Haut- und Weichteilschäden (Spritzenabszess, Absterben von Gewebe, Nerven- und Venenreizungen) infolge von Einspritzungen und/oder Verletzungen durch Lagerung vor, während oder nach der Eizellentnahme/dem Embryonentransfer. Solche Komplikationen verschwinden meist nach einiger Zeit von selbst bzw. sind gut behandelbar. In ungünstigen Fällen können sie jedoch auch langandauernde oder dauerhafte Beschwerden (Narben, schmerzhaftes Missempfinden, Taubheitsgefühl) zur Folge haben;
- Bildung von Blutgerinnseln in Venen (Thrombosen), die u.U. in lebenswichtige Organe verschleppt werden und einen Verschluss von Blutgefäßen (Embolie) verursachen (z.B. Lungenembolie, Schlaganfall). Dies kann zu lebensbedrohlichen Zuständen und Organschäden durch mangelnde Durchblutung führen. Das Thromboembolie-Risiko erhöht sich bei langer Bettlägerigkeit. Sofern Medikamente zur Beeinflussung der Blutgerinnung verabreicht werden (Thromboseprophylaxe), können diese zu vermehrten Nachblutungen führen.

Wie sind die Erfolgsaussichten?

Ein Erfolg der IVF kann trotz sachgemäßer Durchführung der Behandlung nicht garantiert werden. Er ist auch sehr stark vom Alter der Frau, den Ursachen der Kinderlosigkeit und der gewählten Behandlungsförm abhängig.

Unter natürlichen Bedingungen liegt die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft für jeden Menstruationszyklus bei etwa 25%. Auch mit dem Embryonentransfer kann diese Rate erreicht werden, wenn mehrere Embryonen übertragen werden. Diese Schwangerschaften tragen - vor allem in den ersten drei Monaten - ein etwas erhöhtes Risiko für einen Abgang.

Nach den Daten des Deutschen IVF Registers enden etwa 10 % aller Embryotransfers mit der Geburt eines Kindes. Allerdings sinkt die Erfolgsrate sehr stark mit dem Alter der Frau.

Gesetzliche Bestimmungen

Nach dem Embryonenschutzgesetz darf nur eine begrenzte Anzahl von Embryonen erzeugt werden, um zu vermeiden, dass überzählige entwicklungsfähige Embryonen entstehen. Im Rahmen der Behandlung dürfen höchstens drei, zur Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften sollten aber in der Regel maximal zwei entwicklungsfähige Embryonen transferiert werden.

Pronukleuszellen fallen allerdings nicht unter diese Bestimmungen. Sie dürfen eingefroren (Kryokonservierung) und zu einem späteren Zeitpunkt aufgetaut und übertragen werden. Dieses Vorgehen kann Vorteile für die Patientin haben, da ein erneuter Behandlungsversuch ohne aufwendige Stimulation sowie Ei- und Samenzellgewinnung möglich ist. Allerdings überstehen nicht alle Pronukleuszellen das Einfrieren und Wiederauftauen.

In Deutschland soll die IVF/ICSI-Behandlung nur bei verheirateten Paaren oder bei Paaren, die in einer dauerhaften Lebensgemeinschaft leben, durchgeführt werden. Ausnahmen sind nach Genehmigung durch die zuständige Landesärztekammer aber möglich.

Die Kosten für eine normale IVF-Behandlung und auch eine ICSI-Therapie werden unter bestimmten Voraussetzungen von den Krankenkassen erstattet. In manchen Fällen (z.B. wenn der Katalog Ihrer Krankenkasse die ICSI-Behandlung nicht vorsieht oder wenn beide Partner in verschiedenen Kassen versichert sind) ist es jedoch ratsam, vorab mit der Krankenkasse zu sprechen und sich eine Kostenübernahme schriftlich zusichern zu lassen. Zusätzliche Behandlungsmaßnahmen (z.B. Kryokonservierung, Eizellbehandlung) tragen die Krankenkassen nicht. Falls Sie diese Maßnahmen dennoch wünschen, kommen Kosten auf Sie zu, über deren Höhe Sie Ihre Ärztin/Ihr Arzt informiert.

Da sich die Bestimmungen häufig ändern, sollten Sie sich in jedem Fall vor Behandlungsbeginn bei Ihrer Krankenkasse/Beihilfestelle genau informieren.

Was ist besonders zu beachten?

Sprechen Sie vor der Behandlung mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt darüber, ob es sinnvoll ist, bei beiden (Ehe-) Partnern eine Untersuchung zum Ausschluss einer evtl. vorhandenen Chromosomenstörung durchzuführen. Eine Verpflichtung zu dieser Untersuchung besteht jedoch nicht.

Die IVF-Behandlung erfordert häufige und zeitlich aufeinander abgestimmte Arztbesuche. Beachten Sie die Anweisungen Ihrer Ärztin/Ihres Arztes diesbezüglich genau, um die Erfolgchancen Ihrer Behandlung nicht zu reduzieren. So sollten Sie z.B. für die Hormonspritzen pünktlich zur vereinbarten Zeit erscheinen.

Auch die von Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt empfohlenen Verhaltensregeln für die Zeit nach bestimmten Eingriffen (z.B. körperliche Schonung während der hormonellen Stimulation oder nach der Eizellentnahme bzw. Embryoübertragung) müssen exakt eingehalten werden.

Nach einer Narkose, einer Beruhigungs- oder Schmerzspritze oder nach Regionalanästhesie dürfen Sie 24 Stunden lang nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, keine wichtigen Entscheidungen treffen und nicht an gefährlichen Maschinen arbeiten.

Fragen zum Aufklärungsgespräch

Im Aufklärungsgespräch sollten Sie nach allem fragen, was Ihnen wichtig oder noch unklar erscheint. Hier haben Sie die Möglichkeit, Ihre Fragen zu notieren, damit Sie diese beim Gespräch nicht vergessen.

Wichtige Fragen,

die Sie sorgfältig beantworten sollten, um Gefahrenquellen rechtzeitig erkennen und spezielle Risiken in Ihrem Fall besser abschätzen zu können:

1. Sind Störungen des Stoffwechsels (z.B. Diabetes) oder wichtiger Organe (Gefäße, Herz, Nieren, Leber, Lungen, Schilddrüse, Nervensystem) bekannt? nein ja
2. Besteht eine akute/chronische Infektionskrankheit (z.B. Hepatitis, HIV/AIDS) oder ein anderes schwerwiegendes chronisches Leiden (z.B. grüner Star, Epilepsie, Lähmungen)? nein ja
3. Besteht eine Allergie/Überempfindlichkeit (z.B. Asthma, Heuschnupfen oder gegen Medikamente, Pflaster, Latex, Nahrungsmittel, örtliche Betäubungsmittel)? nein ja
4. Besteht eine Bluterkrankung/erhöhte Blutungsneigung (z.B. häufiges Nasenbluten, Neigung zu Blutergüssen oder blauen Flecken)? nein ja
5. Kam es zur Bildung/Verschleppung von Blutgerinnseln (Thrombose, Embolien)? nein ja
6. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein (z.B. Herz-, Schmerz-, blutdrucksenkende oder blutgerin-

Patienteninformation zur Kryokonservierung von befruchteten Eizellen

Unter Kryokonservierung versteht man das langsame Einfrieren und Lagern in extremer Kälte (-196° C in flüssigem Stickstoff). In der Fortpflanzungsmedizin kann diese Methode eingesetzt werden zum Aufbewahren befruchteter Eizellen, Spermien oder (in Notfällen) Embryonen. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit dem Embryonenschutzgesetz.

Gründe für die Kryokonservierung von befruchteten Eizellen: Wenn bei einer IVF/ICSI-Behandlung mehr als 3 befruchtete Eizellen zu Verfügung stehen, können diese entweder verworfen oder in einem späteren Zyklus in die Gebärmutter eingesetzt werden. Es erhöht sich dadurch die so genannte kumulative Schwangerschaftsrate pro Zyklus.

Embryonen: Eizellen, die sich bereits zum Mehrzellstadium weiterentwickelt haben, genießen den besonderen gesetzlichen Schutz und dürfen nur in Notfällen (Unfall oder schwere Erkrankung der Frau) eingefroren werden.

Kosten der Kryokonservierung

Generell übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für die Kryokonservierung nicht. Wir erheben einen Pauschalbetrag für das Einfrieren von derzeit 158,80 Euro sowie für das Auftauen und Beurteilen der Eizellen derzeit 15 Euro pro Eizelle und Tag. Die Gebühr für die Lagerung der Eizellen beträgt derzeit 18,60 Euro pro Monat. Genaueres entnehmen Sie bitte beiliegendem Vertrag. Auch die dazugehörigen Untersuchungen und Medikamente eines Kryoembryotransfers (Zykluskontrolle, Transfer etc.) werden nicht von den Kassen bezahlt.

Risiken der Kryokonservierung

Durch die Prozedur des Einfrierens und Auftauens kommt es zur Dehnung und Schrumpfung des Gewebes. Etwa 1/3 der befruchteten Eizellen sind daher nach dem Auftauen defekt und können nicht wieder eingesetzt werden. Die Schwangerschaftsrate nach einem Kryoembryotransfer beträgt durchschnittlich 17%. Nach dem heutigen Kenntnisstand ist die Rate an Chromosomenanomalien und Fehlbildungen bei Schwangerschaften nach Kryoembryotransfer nicht erhöht. Allerdings besteht ein Restrisiko bezüglich Langzeiteffekten, welches derzeit noch nicht näher abgeschätzt werden kann.

Einverständnis für die Kryokonservierung

Die Kryokonservierung wird durch beiliegenden Vertrag geregelt. Die Übertragung kryokonservierter Eizellen ist nach geltendem Recht nur bei der Frau gestattet, von der die Eizellen stammen. Es ist das schriftliche Einverständnis beider Partner erforderlich. Wir benötigen stets auch eine schriftliche Einwilligung beider Eheleute für die Kündigung des Vertrages. Bei dauerhafter Trennung oder Tod eines Partners werden wir die Eizellen verwerfen. Sie sind verpflichtet, uns in diesem Falle unverzüglich zu benachrichtigen. Im Todesfall hat der Partner keinen Anspruch an die Herausgabe der Eizellen.

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Steck möchte ich mich herzlich für die Bereitstellung des Themas bedanken.

Mein ganz besonderer Dank geht an Frau PD Dr. Zollner, sowie Herrn Zollner, die mir beide jederzeit unterstützend während der ganzen Zeit zur Seite standen, mich angeleitet haben und die Korrektur der Arbeit übernommen haben.

Auch dem Koreferenten Herrn Prof. Dr. Scheurlen möchte ich sehr herzlich danken.

Ganz herzlich danken möchte ich natürlich auch meinen Eltern und meinem Bruder, die mich die Jahre hindurch begleitet haben.

Für statistische Fragen hatte ich tolle Beratung seitens Herrn Spahn aus dem Rechenzentrum der Universität Würzburg.

MARIE-THERES SPECKETER

PERSÖNLICHE INFORMATION

- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Geburtsdatum: 29.12.78
- Geburtsort: Frankfurt/Main
- Eltern: Per Specketer und Petra Specketer (geb. Hofferberth)

AUSBILDUNG

- Schulbildung: 1985-89 Heiligenstockschule Hofheim/Ts., Grundschule
1989-98 Main-Taunus-Schule Hofheim/Ts., Gymnasium
- Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife (06.1998)
- Studium: SS 1999 - WS 2003/04 Studium der Humanmedizin an der
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
SS 2004 - WS 2004/05 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität
München
- Prüfungen: Ärztliche Vorprüfung (03.2001)
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (03.2002)
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (03.2004)
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (04.2005)
- Auslandssemester: WS 2002/03 Auslandssemester in Graz/Österreich

FAMULATUREN

- Famulatur in der Inneren Medizin (Frankfurt-Höchst)
- Famulatur in der Endokrinologie (Paris/Frankreich)

- Famulatur in einer radiologischen Gemeinschaftspraxis (Hofheim/Ts)
- Famulatur in der Pädiatrie (Kapstadt/Südafrika)
- Famulatur in einer gynäkologischen Praxis (Würzburg)

PRAKTISCHES JAHR

- 04. - 08.2004: Allgemein Chirurgie im Spitalzentrum Biel/Schweiz
- 08. - 11.2004: Innere Medizin in Großhadern/LMU München
- 11.2004 - 03.2005: Gynäkologie an der 1.UFK/LMU München

DISSERTATION

- Vortrag auf dem DGGG-Kongress in Düsseldorf (2002) im Rahmen der Doktorarbeit. (Thema: Einfluss des 3D-gemessenen Endometriumvolumens auf die Schwangerschaftsrate bei IVF und ICSI)
- Veröffentlichung in der Zeitschrift Fertility and Sterility, 2003 Dec; 80(6):1515-7

SPRACHKENNTNISSE

- Englisch
- Französisch

AKTUELLE TÄTIGKEIT

- Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg seit 07/05

Marie-Theres Gederts