

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Medizinischen Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich

**Anamnestiche Risikofaktoren für Verlauf und Ausgang der
Schwangerschaft sowie für die Entwicklung einer kindlichen
Fehlbildung nach intracytoplasmatischer
Spermieninjektion (ICSI)**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Constanze Dossow
aus Vechta
Lübeck 2004

1. Berichtstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Michael Ludwig

**2. Berichtstatter: Priv.- Doz. Dr. rer. physiol. Dipl.- Psych.
Hans - Jürgen Friedrich**

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 06. 2005

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22. 06. 2005

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG.....	7
1.1.	DIE FORTPFLANZUNG: EINE DARSTELLUNG AUS SOZIALGESCHICHTLICHER UND REPRODUKTIONSMEDIZINISCHER SICHT.....	7
1.2.	DIE INTRACYTOPLASMATISCHE SPERMIENINJEKTION	8
1.2.1.	KURZER HISTORISCHER ABRISS.....	8
1.2.2.	INDIKATIONEN FÜR ICSI.....	9
1.2.3.	DURCHFÜHRUNG VON ICSI.....	9
1.2.4.	DIE NON - KAUSALE BEHANDLUNG DER MÄNNLICHEN INFERTILITÄT	10
1.3.	PROBLEMORIENTIERTE DARSTELLUNG.....	11
1.4.	ZIEL DIESER ARBEIT.....	12
2.	MATERIAL UND METHODEN.....	14
2.1.	DESIGN DER STUDIE.....	14
2.1.1.	DAS ICSI - KOLLEKTIV.....	14
2.1.2.	DAS KONTROLL - KOLLEKTIV	15
2.2.	FALLZAHLPLANUNG.....	15

2.3.	DEFINITION DER ZIEL- UND EINFLUSSVARIABLEN.....	16
2.3.1	ZIELVARIABLEN	16
2.3.2.	EINFLUSSVARIABLEN.....	16
2.4.	ABLAUF DER DATENERHEBUNG.....	16
2.4.1.	ALLGEMEINES	16
2.4.2.	ERFASSUNGSWEG AM BEISPIEL EINES FALLES.....	17
2.5.	DAS MAINZER MODELL.....	19
2.6.	DATENSPEICHERUNG.....	19
2.7.	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	20
3.	ERGEBNISSE.....	21
3.1.	BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	21
3.2.	HERKUNFT DER SPERMIEN.....	21
3.2.1.	DER SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF UND KOMPLIKATIONEN NACH DEM GEBRAUCH EJAKULIERTER, TESTIKULÄRER UND EPIDIDYMALER SPERMIEN	22
3.2.2.	SCHWANGERSCHAFTSAUSGANG IN ABHÄNGIGKEIT DES GEBRAUCHS VON SPERMIEN AUS DEM EJAKULAT, DEM NEBENHODEN ODER DEM HODEN.....	24

3.2.3.	GEBURTSPARAMETER ALLER GEBORENEN FETEN UND KINDER NACH ICSI UND GEBRAUCH VON EJAKULIERTEN, TESTIKULÄREN ODER EPIDIDYMALEN SPERMIEN	25
3.2.4.	EINZELNE FEHLBILDUNGEN BEZOGEN AUF DIE HERKUNFT DER SPERMIEN.....	27
3.2.5.	FEHLBILDUNGSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DER HERKUNFT DER SPERMIEN.....	28
3.3.	RISIKO GROßER FEHLBILDUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT DER INDIKATION ZUR DURCHFÜHRUNG VON ICSI	29
3.4.	ANZAHL DER SPERMIEN	30
3.4.1.	ANZAHL DER SPERMIEN IM EJAKULAT	30
4.	DISKUSSION	31
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	38
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	39
7.	ANHANG.....	43
7.1.	ERSTER KONTAKT	43
7.2.	ZWEITER KONTAKT.....	44

7.3.	DRITTER KONTAKT	45
7.4.	SCHEMA DES STUDIENABLAUFS.....	46
7.5.	AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG DER PATIENTEN	47
7.6.	LISTE DER TEILNEHMENDEN IVF - ZENTREN.....	49
7.7.	LISTE DER TEILNEHMENDEN PÄDIATER / HUMANGENETIKER.....	52
8.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	54
9.	DANKSAGUNG.....	56
10.	LEBENS LAUF	57

1. Einleitung

1.1. Die Fortpflanzung: Eine Darstellung aus sozialgeschichtlicher und reproduktionsmedizinischer Sicht

Die Fruchtbarkeit steht seit Menschengedenken in gesellschaftlichem und kulturellem Mittelpunkt. Schon der Aufforderung des Alten Testaments „Seid fruchtbar und mehret euch und füllet die Erde“ (1. Moses 1, 28) nicht nachkommen zu können, spiegelt die zentrale Bedeutung des Phänomens der Fortpflanzung wieder und kennzeichnet die Not der ungewollt kinderlosen Paare nicht nur in der heutigen Zeit. Die Reproduktionsmedizin hat demnach nicht nur durch unsere leistungsorientierte Gesellschaft in der Frauenheilkunde eine übergeordnete Stellung eingenommen. Methodische Erforschung und technische Anwendung der Reproduktionsmedizin stehen nicht erst seit der Geburt von Louise Brown 1978 als erstem Kind nach einer in vitro Fertilisation (IVF) im Mittelpunkt (Steptoe und Edwards, 1978). Hier konnte erstmalig durch Überwindung der tubaren Sterilität mittels der Fertilisation in vitro, also außerhalb des Körpers, erfolgreich therapiert werden. Die männliche Subfertilität allerdings wies für die Medizin bis zum Zeitpunkt der ersten erfolgreichen intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) noch Schwierigkeiten auf. Diese Methode, d.h. die Injektion eines einzelnen Spermiums in die Eizelle, ermöglicht den Reproduktionsmedizinern die non-kausale Behandlung der männlichen Subfertilität. 1992 konnte hier über erste Geburten berichtet werden (Palermo et al., 1992).

Die Sterilität ist auch in Deutschland keine Seltenheit. Sie betrifft nach Schätzungen etwa 10 bis 15% aller Paare. Nach verschiedenen Statistiken muss man ferner davon ausgehen, dass in jeweils 40% die Ursache der Sterilität beim Mann bzw. bei der Frau zu suchen ist. In ca. 20% liegt die Ursache bei beiden Partnern, bzw. ist nicht eruierbar (Ludwig und Diedrich, 2000). Bei 60% der Paare, die eine IVF – Behandlung durchführen, wird eine ICSI-Behandlung notwendig (Zuber-Jerger, 2002).

Zuvor unterziehen sich diese Frauen einer ovariellen Stimulation zum Erzielen einer Reifung mehrerer Eizellen, bis letztendlich der Embryonentransfer nach erfolgreicher Punktion der ausgereiften Follikel stattfinden kann. Selbst in Fällen der Azoospermie, d.h. dem kompletten Fehlen von Spermien im Ejakulat (Samenerguss), kann hier erfolgreich durch Verwendung von epididymalen (aus dem Nebenhoden) oder testikulären (aus dem Hoden) Spermien oder deren Vorstufen therapiert werden (Silber et al., 1994; Devroey et al., 1995).

1.2. Die intracytoplasmatische Spermieninjektion

1.2.1. Kurzer historischer Abriss

Die Entstehung der ICSI ist in engem Zusammenhang mit der Geschichte der IVF zu sehen, was anhand eines Rückblicks auf diese deutlich wird (Ludwig und Diedrich, 1998):

1978 ging die Geburt von Louise Brown nach erfolgreicher IVF-Behandlung in die Geschichte der Reproduktionsmedizin ein (Steptoe und Edwards, 1978). Gefolgt wurde dieses einschneidende Ereignis durch die erste Geburt nach ovarieller Gonadotropinstimulation und IVF (Trounson et al., 1981).

Erstmals wurde 1984 von Asch et al. die Geburt nach einem laparoskopischen Embryonentransfer in den Eileiter mittels GIFT (gamete intrafallopian transfer) beschrieben.

Auch der Transfer von kryokonservierten, wieder aufgetauten Embryonen, stellte kein Hindernis dar (Zeilmaker et al., 1984).

1988 gelang Cohen et al. die mechanische Öffnung der Zona pellucida (Eizellhülle) mit Hilfe einer Glaspipette (PZD, partial zona dissection) mit erfolgreicher Fertilisierung und einer Schwangerschaft.

Es folgten erste Schwangerschaften nach Mikroinjektion (Ng et al., 1988) und ovarieller Stimulation mit rekombinantem FSH (Devroey et al., 1992), bis dann Palermo et al. 1992 von den ersten Geburten nach erfolgreicher ICSI berichtete.

1.2.2. Indikationen für ICSI

Ist es nicht möglich, ungewollt kinderlosen Paaren mit den herkömmlichen Verfahren der assistierten Reproduktion (ART), wie z.B. der konventionellen in vitro Fertilisierung oder der homologen intrauterinen Insemination zu einem ersehnten Kind zu verhelfen, steht in den Fällen der schweren männlichen Subfertilität die ICSI zur Verfügung.

Von Bedeutung sind die schwere Teratozoospermie und die Oligoastheno-teratozoospermie (Küpker et al., 1996). Hierbei ist die Spermienkonzentration vermindert auf < 5 Mio./ml, die Motilität der Spermien herabgesetzt auf $< 20-0\%$ und Werte der Spermatozoenmorphologie belaufen sich auf unter 10% . Zu rechnen ist bei diesem Krankheitsbild lediglich mit einer Schwangerschaftsrate von $5,14\%$ mittels herkömmlicher IVF (Alpüstün et al., 1993).

Geringe Befruchtungsraten bei der konventionellen IVF unter 10% , die immunologische Sterilität sowie schwere Akrosomendefekte, die ein Eindringen des Spermiums in die Eizelle durch die Zona pellucida aufgrund einer Störung auf Rezeptorebene unmöglich machen, stellen das erweiterte Indikationsspektrum für die assistierte Fertilisierung durch ICSI dar (Küpker et al., 1996).

1.2.3. Durchführung von ICSI

ICSI zählt wie auch die Subzonale Spermieninjektion (SUZI) und die PZD zu den Techniken der ART, wobei sie als mechanische Penetrationshilfen zu sehen sind.

Es handelt sich um die Injektion eines einzelnen Spermiums unter mikroskopischer Vergrößerung (200-400fach) in eine Eizelle. Bevor die Mikroinjektion durchgeführt werden kann, bedarf es einiger technischer Vorgehensweisen, wie z.B. der Aufbereitung des Ejakulates. Dieses kann sowohl mit dem so genannten Percollverfahren als auch mit der Mini-swim-up-Methode durchgeführt werden (Al-Hasani et al., 1994). Die ovarielle Stimulation und Ovulationsinduktion erfolgt mit Hilfe des langen Protokolls für eine konventionelle IVF-Behandlung. Eingesetzt werden HMG/HCG unter Suppression mit einem GnRH-Agonisten. Die transvaginale und ultraschallgesteuerte Follikelpunktion zur Gewinnung der Oozyten schließt sich an. Nach mehrfachen Waschungen in einem Medium werden die Oozyten bis zur Injektion in einem Brutschrank aufbewahrt. Die Mikroinjektion erfolgt bei 37° (Küpker et al., 1996). Die Zona pellucida und die Eizellmembran (Oolemma) werden dabei mit einer feinen Glaskapillare durchstoßen (Durchmesser: 3-4 µm), die Eizelle wird währenddessen auf der Gegenseite mit einer anderen Glaskapillare gehalten (Durchmesser: 60-80 µm). 12 bis 16 Stunden später sind die beiden Vorkerne (männlicher und weiblicher) in einer befruchteten Eizelle zu erkennen, die die genetische Information von Vater und Mutter speichern und organisieren. Nach wenigen Stunden lösen sich diese Vorkerne auf und das genetische Material organisiert sich, um die erste Teilung der Eizelle einzuleiten. Erst nach dem Verschwinden der Vorkerne ist die Befruchtung einer Eizelle abgeschlossen. Für den Fall, dass überzählig Oozyten im Pronukleusstadium anfallen, kann kryokonserviert werden. Ca. 24 h nach diesem Vorgang findet der intrauterine Embryonentransfer (ET) gemäß den Vorschriften des Deutschen Embryonenschutzgesetzes mit maximal 3 Embryonen statt (Küpker et al., 1996).

1.2.4. Die non - kausale Behandlung der männlichen Infertilität

Auf dem Weg zu dem lang ersehnten Kind, ist es kaum möglich kinderlose Paare mit den verschiedenen Krankheitsbildern der männlichen Infertilität kausal zu behandeln.

Ferner ist man für das Vorliegen der Diagnosen Azoospermie, d.h. dem vollkommenen Fehlen von Spermien im Ejakulat, dem OAT-Syndrom (Oligoasthenoteratozoospermie), bei durchgeführter Vasektomie und Nebenhoden-bzw. Duktusaplasie gezwungen, andere Maßnahmen zu ergreifen. Hierzu ist es nötig, operative Methoden zur Spermengewinnung zu nutzen, da eine kausale Therapie dieser Formen der Infertilität nicht bekannt ist.

Zu nennen ist hier die mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA) sowie die testikuläre Spermienextraktion (TESE).

Silber et al. beschrieb schon 1990 das Verfahren der MESA bei Patienten mit kongenitaler bilateraler Aplasie der Vasa deferentia (CBAVD). Diese Methode der Spermengewinnung in Kombination mit der ICSI brachte guten Erfolg in Bezug auf die Schwangerschaftsrate, die zuvor in Kombination mit der konventionellen IVF-Behandlung deutlich niedriger war (Küpker et al., 1996).

Auch die testikuläre Spermienextraktion, erstmals von Devroey et al., 1994 bei Patienten mit Azoospermie beschrieben, ist eine ideale Möglichkeit für die non-kausale Behandlung der männlichen Infertilität.

1.3. Problemorientierte Darstellung

Obgleich ICSI für viele kinderlose Paare als letzte Möglichkeit oft erfolgreich genutzt werden kann, stellt sich u.a. aufgrund der Invasivität des Verfahrens die Frage nach einer möglicherweise erhöhten Fehlbildungsrate der Kinder durch eine ICSI-Behandlung im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Diese Vermutung begründet sich auf der Vorstellung, dass Spermatozoen einen natürlichen Selektionsprozess auch hinsichtlich des genetischen Inhalts durchlaufen müssen, auch wenn dafür bislang kein wissenschaftlich haltbarer Beweis erbracht worden ist (Engel und Schmid, 1996). Ein solcher Beweis ist nicht nur wichtig für die Beratung der hilfeschuchenden Paare, sondern auch von großem wissenschaftlichem Interesse.

Fehlbildungen nach ICSI-Behandlungen werden beschrieben, jedoch wiesen retrospektiver Charakter, falsche Verschlüsselung der Daten bezogen auf die Unterschiede von großen und kleinen Fehlbildungen, fehlende Vergleichskollektive und kleine Fallzahlen aber auf die fragliche Aussagekraft solcher Erhebungen und Auswertungen hin (Ludwig und Diedrich, 1999). Umfangreiche Sammelstatistiken wie die Task Force on ICSI der European Society of human Reproduction and Embryology (ESHRE) zur Erhebung von Daten bezogen auf Fehlbildungen von z.T. weltweit durchgeführten ICSI-Zyklen haben das Problem der Freiwilligkeit der Teilnahme, der unkontrollierten Datenmeldung und der lokal unterschiedlichen Datenerhebung. Von daher sind auch diese Daten nicht aussagefähig.

1.4. Ziel dieser Arbeit

Gegenstand dieser Arbeit ist die Auswertung von Fehlbildungen durch eine in Deutschland bundesweit und multizentrisch durchgeführte prospektiv kontrollierte Studie. Hierzu wurde neben einem Kollektiv von nach ICSI eingetretenen Schwangerschaften auch ein Vergleichskollektiv nach spontaner Konzeption erfasst. Dieses Vergleichskollektiv wurde jedoch in dieser Arbeit nicht mit ausgewertet. Vielmehr ging es um die Frage, inwieweit der Verlauf sowie der Ausgang von Schwangerschaften nach ICSI abhängig ist vom Schweregrad der männlichen Subfertilität.

Somit könnte es sein, dass z.B. die Herkunft der Spermien – aus dem Ejakulat, dem Nebenhoden (epididymal) oder dem Hoden (testikulär) – einen Einfluss auf solche Verlaufparameter hat. Einzelne Fallberichte sind bekannt (Zech et al., 2000). Hinzu kommen Vermutungen über eine unzureichende Ausreifung von Spermatozoen aus dem Nebenhoden oder Hoden und, daraus ggf. resultierend eine Veränderung des Imprinting bestimmter Gene (Tesarik, 1998).

Ferner wird spekuliert, dass durch das Ausbleiben eines vorangegangenen immunologischen Kontakts der männlichen Spermien mit dem Körper der Partnerin – im Falle der Azoospermie in einer dann etablierten

Schwangerschaft Komplikationen provoziert werden könnten (Wang et al., 2002).

Um valide Aussagen treffen zu können, wurden die Daten der o.g. prospektiven Studie vergleichend zwischen den Gruppen solcher Schwangerschaften ausgewertet, die nach ICSI unter Verwendung von ejakulierten, epididymalen oder testikulären Spermien eingetreten waren.

Weitere anamnestische Risikofaktoren für die Entwicklung einer kindlichen Fehlbildung nach ICSI werden dargestellt, u.a. mit der Fragestellung, ob es im ICSI-Kollektiv eine Gruppe von Patientinnen/Patienten gibt, die ein erheblich höheres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen oder perinatale Probleme aufweisen als andere und möglicherweise Einfluß nehmen auf die Ausbildung großer Fehlbildungen.

2. Material und Methoden

2.1. Design der Studie

Auf einer Initiative der Einrichtung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wurde von August 1998 bis August 2001 eine bundesweite multizentrische prospektive kontrollierte Studie durchgeführt.

Die Studie wurde geleitet von Herrn Priv. Doz. Dr. med. Michael Ludwig. Die epidemiologische Betreuung erfolgte durch Herrn Dr. med. Alexander Katalinic. Das Studiendesign von pädiatrischer Seite wurde von Frau Priv. Doz. Dr. med. Annette Queißer-Luft geprüft.

Als exponierte Gruppe wurden nach ICSI konzipierte und geborene Kinder definiert, spontan konzipierte Kinder stellten das nicht exponierte Kollektiv dar (Kontroll - Kollektiv). Besondere pädiatrische Untersuchungen durch speziell nach dem Mainzer-Modell geschulte Pädiater mit Erfahrungen in klinischer Genetik sind für alle Kinder in den ersten sechs bis acht Lebenswochen durchgeführt worden. Grundlage für die Datenerhebung stellte der Fragebogen des Mainzer Fehlbildungsregisters dar. Um die Praktikabilität und Qualität zu sichern, wurden nur einzelne IVF-Zentren (sh. Anhang 7.6), sowie festgelegte pädiatrische/humangenetische Zentren in die Studie eingebunden (sh. Anhang 7.7).

Die Studie wurde vor Studienbeginn von der Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck positiv begutachtet.

2.1.1. Das ICSI - Kollektiv

Schwangerschaften nach ICSI wurden von den teilnehmenden Zentren rekrutiert und vor der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) an die Studienzentrale gemeldet. Alle in der 16. SSW noch fortbestehenden Schwangerschaften wurden dann prospektiv eingeschlossen, unabhängig

davon, ob sie als Lebendgeburten, Totgeburten, Aborte und Schwangerschaftsabbrüche endeten. Notwendige Voraussetzung war die vorliegende Einwilligung der Eltern.

2.1.2. Das Kontroll - Kollektiv

Eingeschlossen wurden alle Kinder, die spontan und ohne Sterilitätsbehandlung konzipiert wurden und im Rahmen des Mainzer Modells routinemäßig erfasst worden sind. Alle Aborte und die im Abortmaterial erhobenen Fehlbildungen und genetischen Auffälligkeiten ab der 16. SSW wurden als Datenmaterial gesichert. Hier galt als Ausschlusskriterium die fehlende Einwilligung der Eltern sowie die Konzeption nach assistierter Reproduktion. Aufgrund der Fragestellung dieser Arbeit waren die Daten des Kontrollkollektivs jedoch nicht relevant, da lediglich innerhalb des ICSI Kollektivs Daten analysiert wurden.

2.2. Fallzahlplanung

Die Fragestellung dieser Studie war die Klärung einer möglicherweise erhöhten Fehlbildungsrate nach einer ICSI-Behandlung. Ausgehend von einer zu erwartenden Fehlbildungsrate für das Kontroll - Kollektiv von 7% (II Kontrolle = Mainzer-Fehlbildungsregister; Queißer-Luft und Spranger, 1997). Eine analoge Fehlbildungsrate (II ICSI) ist für das ICSI-Kollektiv erwartet worden. Als klinisch relevante Differenz wurde eine 2%ige Abweichung des ICSI - Kollektivs nach oben hin festgelegt. Für die Fallzahlberechnung wurde eine einseitige Fragestellung (Äquivalenz) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (α) von 5% und eine Power ($1-\beta$) von 90% festgelegt. Daraus ergab sich eine Fallzahl von ca. 2800 Kindern pro Gruppe (exakt: 2789, wurde errechnet mit SSIZE Software nach Blackwelder (1982)). Damit definierte sich die Zahl der zu rekrutierenden Fälle für das ICSI-Kollektiv. Man erwartete aufgrund von 10.000 ICSI-Zyklen der 25 teilnehmenden Zentren bei einer Geburtenrate von

15% pro Behandlungszyklus 1500 Kindern pro Jahr. Die daraus resultierende Rekrutierungsphase unter Berücksichtigung einer Sicherheitsspanne lag somit bei 2,5 Jahren. Für das Kontrollkollektiv ergaben sich ca. 12.000 Kinder, da man die Fälle aus dem laufenden Register entnommen hat.

2.3. Definition der Ziel- und Einflussvariablen

2.3.1 Zielvariablen

Als ursprüngliche Zielvariable der durchgeführten Studie galten die Fehlbildungen nach Definition des Mainzer Modells (Queißer-Luft und Spranger, 1997).

2.3.2. Einflussvariablen

Die für die Studie relevanten Einflussvariablen finden sich auf den Meldebögen der IVF-Zentren und den Erhebungsbögen des Mainzer Modells für den ersten und zweiten Kontakt. Diese sind im Anhang aufgeführt (s. Anhang 7.1 und 7.2).

2.4. Ablauf der Datenerhebung

2.4.1. Allgemeines

Die primäre Datenerhebung erfolgte auf entsprechenden Erhebungsbögen in Anlehnung an das Mainzer Modell durch die Studienzentrale nach telefonischer Auskunft durch die Patientinnen oder durch den das Kind untersuchenden Arzt nach der Geburt. Durch das Institut für Pathologie der Johannes Gutenberg Universität Mainz (Prof. Dr. H. Müntefering) wurde bei

jedem Abortfall, der im Rahmen des Mainzer Modells erfasst wurde und auch bei den Abortfällen nach ICSI, in denen dies die Eltern wünschten, eine Chromosomenanalyse und eine spezielle pathologische Untersuchung durchgeführt. Die Dateneingabe und die Auswertung erfolgten anonym, indem in der Studienzentrale eine Identifikationsnummer angelegt wurde und die Fragebögen mit dieser Nummer versehen wurden. Die Studienzentrale koordinierte die Erfassung der Daten unter Speicherung personenbezogener Daten und Kontrolle der Einhaltung der Nachuntersuchungen. Neben dem ersten telefonischen Kontakt in der 16. Schwangerschaftswoche und den darauf folgenden Telefoninterviews im Rahmen des zweiten und dritten Kontakts sowie nach Geburt wurde hier eine erste Vollständigkeits- und Plausibilitätskontrolle durchgeführt.

2.4.2. Erfassungsweg am Beispiel eines Falles

Bei Eintritt einer Schwangerschaft erfolgte vom teilnehmenden Zentrum die Meldung an die Studienzentrale vorzugsweise per Fax durch den Meldebogen des jeweiligen IVF-Zentrums (sh. Anhang 7.4). Die weitere Verlaufsüberwachung der Schwangerschaft erfolgte durch die Studienzentrale zu verschiedenen Zeitpunkten. Es waren mindestens drei Kontakte zwischen Studienzentrale und schwangerer Patientin geplant:

Erster Kontakt: Wie o.a. in der 16. SSW zur nochmaligen Information über den Sinn und den weiteren Ablauf der Studie und den bisherigen Verlauf der Schwangerschaft (sh. Anhang 7.1).

Zweiter Kontakt: präpartal zur Erhebung der Schwangerschaftsanamnese (Einnahme von Medikamenten, Vorerkrankungen der Mutter / des Vaters, Krankenhausaufenthalte während der Schwangerschaft, Erkrankungen während der Schwangerschaft, etc.) durch telefonisches Interview, geführt von den vier Doktorandinnen und der Studiensekretärin. Bei Einlingen in der 32. SSW, bei Zwillingen in der 28. SSW und bei Drillingen in der 26. SSW. Per Postkarte wurde dieser zweite Kontakt noch einmal angekündigt. Der gesamte Informationsfluss erfolgte durch telefonischen Austausch, wobei die

Patientinnen aufgefordert wurden, die Geburt schnellst möglichst an die Studienzentrale mittels einer den Patientinnen zugesandten Postkarte, die als Rückmeldung diente, zu melden (sh. Anhang 7.2).

Dritter Kontakt: postpartal zur Herstellung eines Kontaktes zwischen pädiatrischem Untersuchungszentrum und Patientin direkt nach eingetroffener Information über die Geburt oder 7 Tage nach erwarteter Geburt (s. Anhang 7.3). In der Regel sind aber nach dem zweiten Kontakt mehrmals Gespräche mit den Patientinnen geführt worden, ca. alle zwei bis drei Wochen, je nach Antreffen der Patientinnen. In den Gesprächen fand immer eine Erinnerung an die Einhaltung der pädiatrischen Nachuntersuchung statt, die nach Meldung an das pädiatrische Zentrum durch die Studienzentrale direkt nach Meldung der Geburt ca. vier bis sechs Wochen post partum erfolgen sollte. Die zuständigen pädiatrischen Zentren waren des Weiteren verantwortlich für das Versenden der Datenbögen an die Studienzentrale. Die Patientin hatte zu jedem Zeitpunkt der Studie die Möglichkeit von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Für die pädiatrische Untersuchung ergaben sich folgende Möglichkeiten:

- die Situation der Patientin und des Neugeborenen lassen es zu, innerhalb der ersten acht, vorzugsweise innerhalb der ersten sechs Lebenswochen zu dem nächstgelegenen Untersuchungszentrum zu reisen, um die pädiatrische Untersuchung dort durchführen zu lassen;
- die Situation der Patientin und / oder des Neugeborenen ließen diese Reise nicht zu. Dementsprechend wurde primär von der Kinderklinik der Johannes Gutenberg Universität ein ausführlicher Bericht von dem die U2 durchführenden Arzt angefordert und dann ggf. noch ein individueller Untersuchungstermin, bzw. individuelle Untersuchungsbedingungen vereinbart. Die Abfrage der einzelnen Untersuchungsergebnisse erfolgte standardisiert durch einen Pädiater in Mainz. Für den Fall, dass Eltern die Teilnahme an der pädiatrischen Untersuchung nach der Geburt des Kindes ablehnten, wurde durch einen einmaligen Telefonkontakt mit dem Paar die Gesundheit des Kindes gemäß Fragebogen erhoben. Es sollte jedoch durch eine nochmalige intensive Aufklärung die Bedeutung dieser Untersuchung

dargelegt und somit eine zusätzliche Motivation geschaffen werden. Die pädiatrische Untersuchung wurde gemäß dem Mainzer-Modell durchgeführt.

2.5. Das Mainzer Modell

Das Mainzer Modell ist ein Fehlbildungsregister, das seit 1990 arbeitet und alle in den Mainzer Geburtskliniken entbundenen Neugeborenen im Rahmen der U2 (pädiatrische Vorsorgeuntersuchung) erfasst. Es wird mit besonderer Sorgfalt eine Registrierung großer Fehlbildungen und kleinerer Auffälligkeiten mittels einer körperlichen Untersuchung durchgeführt, einschließlich einer Hüft-, Nieren- und Schädelsonographie.

Das Mainzer Modell wird zum einen in der Stadt-Land-Region Mainz, zum anderen in Magdeburg angewendet. In die Endanalyse der Studie gingen die Daten eines entsprechenden Kollektivs um den Raum Magdeburg ein. Diese Daten wurden jedoch in der hier vorliegenden Arbeit nicht verwendet, da es um eine Fragestellung ging, die einzig das ICSI Kollektiv betraf (Queißer-Luft et al., 1993).

2.6. Datenspeicherung

Gespeichert wurden die personenidentifizierenden Daten in der Studienzentrale. An dieser Stelle wurde eine erste Vollständigkeits- und Plausibilitätskontrolle der Daten durchgeführt. Für jede Patientin ist in der Studienzentrale eine Identifikationsnummer angelegt worden. Die Fragebögen wurden anonymisiert und mit eben dieser Nummer versehen.

2.7. Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test, dem Mann-Whitney-U-Test und dem Chi-Quadrat-Test je nach vorliegenden Daten. Das relative Risiko (RR) sowie Prozentangaben wurde mit einem 95% Konfidenzintervall (CI) kalkuliert. Als statistisch bedeutend wurde ein $p < 0.05$ definiert. Die Daten wurden aufgenommen in einer MS Access Datenbasis und evaluiert mit dem Personal Computer Basis Programm SPSS 10.0.7 (Chicago, IL, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

In die prospektiv durchgeführte Studie wurden insgesamt 2809 Schwangerschaften eingeschlossen. Bei 2687 Schwangeren konnte ein zweiter Kontakt und eine pädiatrische Untersuchung der Kinder nach der Geburt durchgeführt werden. Aus diesen Schwangerschaften gingen 3372 Feten/Kinder hervor. Daten über die Herkunft und Anzahl der Spermien lagen für insgesamt 2545 Schwangerschaften und 3199 daraus resultierenden Feten/Kinder vor. Ebenso wurden Analysen für die 142 Schwangerschaften durchgeführt bei denen keine Daten der Spermien vorlagen. Aus den Schwangerschaften gingen 173 Kinder hervor.

3.2. Herkunft der Spermien

Tabelle I. zeigt die Häufigkeitsverteilung in Bezug auf die Herkunft der Spermien, wobei die Spermien aus dem Ejakulat mit 87,0 % deutlich im Vordergrund stehen. Epididymale (MESA) und testikuläre (TESE) Spermien wurden insgesamt bei 7,7% der Paare verwendet.

Tabelle I: Häufigkeitsverteilung bezogen auf die Herkunft der Spermien

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Ejakulat	2339	87.0
	TESE = testikulär	187	7.0
	MESA = epididymal	19	0.7
	Gesamt	2545	94.7
Keine Angaben		142	5.3
Gesamt		2687	100.0

3.2.1. Der Schwangerschaftsverlauf und Komplikationen nach dem Gebrauch ejakulierter, testikulärer und epididymaler Spermien

Den Schwangerschaftsverlauf und mögliche Komplikationen zeigt die **Tabelle II**. Es findet sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die aufgeführten Komplikationen in den drei Kohorten. Die Rate der Einlinge, Zwillinge und Drillinge ist ähnlich und es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (Chi-Quadrat-Test, bzw. basierend auf den Konfidenzintervallen).

Tabelle II: Schwangerschaftsverlauf und Komplikationen bei ejakulierten, testikulären und epididymalen Spermien. Die ejakulierten Spermien stellen die Referenzgruppe dar, die Berechnung der relativen Risiken sowie der Konfidenzintervalle der anderen Gruppen bezieht sich auf diese Referenz.

		Ejakulierte Spermien	Testikuläre Spermien	Epididymale Spermien	Total
Schwangerschaften (SS)	n	2339	187	19	2545
Mehrlings-SS	n (%)	554 (23.7)	40 (21.3)	7 (38.6)	601 (23.6)
- Einlinge	n (%)	1785 (76.3)	147 (78.6)	12 (63.2)	1944 (76.4)
- Zwillinge	n (%)	503 (21.5)	38 (20.3)	7 (36.8)	548 (21.5)
- Drillinge	n (%)	51 (2.2)	2 (1.1)	-	53 (2.1)
Geborene Kinder	n	2944	229	26	3199
Alter (Mutter)	MW ± SD	33 ± 3.9	32.7 ± 3.9	34.0 ± 3.8	33.0 ± 3.9
Vaginale Blutungen < 28. SSW	n % [95% CI] RR [95% CI]	611 26.1% [24.6-27.7] 1	50 26.7% [21.5-32.6] 1.02 [0.80-1.30]	4 21.1% [7.5-41.9] 0.81 [0.34-1.93]	665 26.1% [24.7-27.6]
Vaginale Blutungen >28. SSW	n % [95% CI] RR [95% CI]	90 3.8% [3.2-4.6] 1	7 3.7% [1.8-6.9] 0.97 [0.47-2.01]	0 0.0% [0.0-14.6] -	97 3.8% [3.2-4.5]
Vorzeitige Wehen	n % [95% CI] RR [95% CI]	615 26.3% [24.8-27.8] 1	58 31.0% [25.4-37.0] 1.18 [0.95-1.47]	5 26.3% [11.0-47.6] 1.00 [0.47-2.13]	678 26.6% [25.2-28.1]
Gestationsdiabetes*	n % [95% CI] RR [95% CI]	75 3.2% [2.6-3.9] 1	4 2.1% [0.7-4.8] 0.67 [0.25-1.76]	1 5.3% [0.3-22.6] 1.64 [0.24-11.06]	80 3.1% [2.6-3.8]
Placenta Praevia	n % [95% CI] RR [95% CI]	110 4.7% [4.0-5.5] 1	9 4.8% [2.5-8.2] 1.02 [0.54-1.94]	0 0.0% [0.0-14.6] -	119 4.7% [4.0-5.4]
Plazenta-Lösung	n % [95% CI] RR [95% CI]	40 1.7% [1.3-2.2] 1	1 0.5% [0.0-2.5] 0.31 [0.04-2.21]	1 5.3% [0.3-22.6] 3.08 [0.46-20.75]	42 1.7% [1.3-2.1]
Oligohydramnion	n % [95% CI] RR [95% CI]	54 2.3% [1.8-2.9] 1	6 3.2% [1.4-6.2] 1.39 [0.63-3.06]	0 0.0% [0.0-14.6] -	60 2.4% [1.9-2.9]
Polyhydramnion	n % [95% CI] RR [95% CI]	24 1.0% [0.7-1.4] 1	1 0.5% [0.0-2.5] 0.52 [0.07-3.68]	0 0.0% [0.0-14.6] -	25 1.0% [0.7-1.4]
Vorzeitiger Blasensprung	n % [95% CI] RR [95% CI]	338 14.5% [13.3-15.7] 1	23 12.3% [8.6-17.0] 0.85 [0.58-1.25]	1 5.3% [0.3-22.6] 0.36 [0.05-2.46]	362 14.2% [13.1-15.4]
SIH oder Präeklampsie*	n % [95% CI] RR [95% CI]	113 4.8% [4.1-5.6] 1	9 4.8% [2.5-8.2] 1.00 [0.53-1.89]	1 5.3% [0.3-22.6] 1.09 [0.16-7.34]	123 4.8% [4.2-5.6]
Vorzeitige Geburt < 37 + 0 SSW	n % [95% CI] RR [95% CI]	560 23.9% [22.5-25.4] 1	37 19.8% [15.1-25.2] 0.83 [0.62-1.11]	5 26.3% [11.0-47.6] 1.10 [0.52-2.34]	602 23.7% [22.3-25.1]
Geburt > 40 + 0 SSW	n % [95% CI] RR [95% CI]	711 30.4% [28.8-32.0] 1	54 28.9% [23.4-34.8] 0.95 [0.76-1.19]	8 42.1% [23.0-63.2] 1.39 [0.82-2.35]	773 30.4% [28.9-31.9]
Geburt > 42 + 0 SSW	n % [95% CI] RR [95% CI]	11 0.5% [0.3-0.8] 1	1 0.5% [0.0-2.5] 1.14 [0.160-8.03]	0 0.0% [0.0-14.6] -	12 0.5% [0.3-0.8]

Legende Tabelle II: n: Anzahl; SS: Schwangerschaften; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; [95% CI]: 95% Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko. Vergleich jeweils der Gruppe mit ejakulierten Spermien zu der mit epididymalen bzw. testikulären. Gestationsdiabetes: definiert als eine in der Schwangerschaft erstmalig aufgetretene Glukosestoffwechselstörung. SIH: schwangerschaftsinduzierter Hypertonus: Blutdruck mit Werten von >140/ 90 mmHg. Prä-Eklampsie: definiert als schwangerschaftsinduzierter Hypertonus kombiniert mit einer Proteinurie >300 mg/ 24 h Urin oder ein vergleichbares Teststreifenergebnis.

3.2.2. Schwangerschaftsausgang in Abhängigkeit des Gebrauchs von Spermien aus dem Ejakulat, dem Nebenhoden oder dem Hoden

Der Schwangerschaftsausgang unter Berücksichtigung der Lebendgeburten, Totgeburten, Schwangerschaftsabbrüche und Spontanaborte nach der 16. SSW wird in **Tabelle III** dargestellt. Die Daten wurden hinsichtlich der Herkunft der Spermien analysiert. In den drei Gruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Chi-Quadrat-Test).

Tabelle III: Schwangerschaftsausgang in Abhängigkeit des Gebrauchs von Spermien aus dem Ejakulat, dem Nebenhoden oder dem Hoden. Angegeben sind jeweils die 95% Konfidenzintervalle der Prozente und die relativen Risiken gegenüber der Referenzkategorie „Ejakulat“.

	Ejakulat	TESE	MESA	Total
Lebendgeburten % Gesamt (95% CI) RR (95% CI)	2887 98.1% (97.6-98.5) 1	227 99.1% (97.3-99.8) 1.01 (0.99-1.02)	25 96.2% (83.0-99.8) 0.98 (0.91-1.06)	3139 97.7% (98.1-98.5) -
Aborte % Gesamt (95% CI) RR (95% CI)	33 1.1%(0.8-1.5) 1	1 0.4% (0.0-2.1) 0.39 (0.05-2.54)	0 0% (0-10.9) -	34 1.1% (0.8-1.4) -
Induzierte Aborte % Gesamt (95% CI) RR (95% CI)	13 0.4% (0.3-0.7) 1	1 0.4% (0.0-2.1) 0.99 (98-1.00)	1 3.8% (0.2-17.0) 8.71 (1.18-64.17)	15 0.5% (0.3-0.7) -
Totgeburten % Gesamt (95% CI) RR (95% CI)	11 0.4% (0.2-0.6) 1	0 0% (0-1.3) -	0 0% (0-10.9) -	11 0.3% (0.2-0.6) -
Perinatale Sterblichkeit ¹ % Gesamt (95% CI) RR (95% CI)	42 1.4% (1.1-1.8) 1	3 1.3% (0.4-3.4) 0.92 (0.29-2.94)	0 0% (0-10.9) -	45 1.4% (1.1-1.8) -
Gesamte Anzahl der Kinder(%)	2944 (100)	229 (100)	26 (100)	3199 (100)

¹ Eingeschlossen sind alle Totgeburten, perinatale Todesfälle und Kinder die in den ersten 7 Lebenstagen verstorben sind.

3.2.3. Geburtsparameter aller geborenen Feten und Kinder nach ICSI und Gebrauch von ejakulierten, testikulären oder epididymalen Spermien

Die Geburtsdaten aller Kinder und Feten die nach ICSI konzipiert wurden sowie die Rate der großen Fehlbildungen wurden untersucht. Unser Interesse lag auf dem Ausgang der Schwangerschaften bezogen auf Einlinge, Zwillinge und Drillinge hinsichtlich des Ursprungs der Spermien. Es zeigt sich ein vergleichbarer Schwangerschaftsausgang ohne signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen (**Tabelle IV**).

Tabelle IV: Geburtsdaten der Kinder, aufgeteilt nach Einlingen (a), Zwillingen (b), Drillingen (c). Angegeben sind jeweils Mittelwerte \pm Standardabweichung, %, bzw. die 95% Konfidenzintervalle für die Prozente.

(a)

	Ejakulierte Spermien	Testikuläre Spermien	Epidydimale Spermien	Total
n	1785	147	12	1944
Schwangerschaftsalter (Wochen) ¹	38.9 \pm 3.3	39.1 \pm 3.1	38.3 \pm 6.6	38.9 \pm 3.3
Geburtsgewicht (g) ¹	3214 \pm 717	3291 \pm 571	3554 \pm 448	3222 \pm 706
Körperlänge (cm) ¹	50.6 \pm 4.7	50.9 \pm 3.0	51.9 \pm 1.7	50.6 \pm 4.6
Kopfumfang(cm) ¹	34.6 \pm 2.1	34.7 \pm 1.6	35.3 \pm 1.5	34.6 \pm 2.0
Niedriges Geburtsgewicht (< 2.500 g) (%) ²	201 11.3% [10.0-12.6]	9 6.1% [3.2-10.4]	0 0% [0-21.2]	210 10.8% [9.7-12.0]
Sehr niedriges Geburtsgewicht (< 1.500 g) (%) ²	58 3.2% [2.6-4.0]	1 0.7% [0-3.2]	0 0% [0-21.2]	59 3.0% [2.4-3.8]
APGAR (10 min) ¹	9.77 \pm 0.90	9.83 \pm 0.90	10.00 \pm 0	9.78 \pm 0.90
Große Fehlbildungen (%) ²	150 8.4% [7.3-9.6]	15 10.2% [6.4-15.3]	1 8.3% [0.4-33.9]	166 8.5% [7.5-9.7]

¹ Kruskal-Wallis-Test, ² Chi-Quadrat-Test

(b)

	Ejakulierte Spermien	Testikuläre Spermien	Epidydimale Spermien	Total
n	1006	76	14	1096
Schwangerschaftsalter (Wochen) ¹	35.7 \pm 3.6	35.6 \pm 3.2	35.4 \pm 2.6	35.7 \pm 3.6
Geburtsgewicht (g) ¹	2327 \pm 636	2303 \pm 666	2332 \pm 589	2325 \pm 637
Körperlänge (cm) ¹	46.0 \pm 4.5	45.9 \pm 5.4	46.1 \pm 4.1	46.0 \pm 4.6
Kopfumfang (cm) ¹	32.3 \pm 2.8	32.3 \pm 2.8	32.5 \pm 2.0	32.3 \pm 2.8
Niedriges Geburtsgewicht (< 2.500 g) (%) ²	556 55.3% [52.6-57.9]	43 56.6% [46.5-66.3]	8 57.1% [32.5-79.4]	607 55.4% [52.9-57.9]
Sehr niedriges Geburtsgewicht (< 1.500 g) (%) ²	98 9.7% [8.2-11.4]	11 14.5% [8.3-22.8]	0 0% [0-19.3]	109 9.9% [8.5-11.6]
APGAR (10 min) ¹	9.41 \pm 1.46	9.36 \pm 1.53	9.86 \pm 0.36	9.41 \pm 1.46
Große Fehlbildungen (%) ²	85 8.4% [7.0-10.0]	6 7.3% [3.5-15.0]	0 0% [0-19.3]	91 8.3% [7.0-9.8]

¹ Kruskal-Wallis-Test, ² Chi-Quadrat-Test

3.2.4. Einzelne Fehlbildungen bezogen auf die Herkunft der Spermien

Des Weiteren wurde analysiert, ob es einen Zusammenhang zwischen einzelnen Fehlbildungen und der Herkunft der Spermien gibt. Es wurden dreizehn einzelne Fehlbildungen herangezogen und in Korrelation zur Herkunft der Spermien gesetzt. Diese Fehlbildungen bezogen sich u.a. auf den offenen Gaumen, auf Chromosomenstörungen, Zwerchfellfehlbildungen, Fehlbildungen des Magen-Darm-Traktes, Ohrfehlbildungen, Augenfehlbildungen, Herzfehlbildungen, Fehlbildungen am Muskel-/Skelettsystem, Fehlbildungen des Nervensystems, des Respirationstraktes, der Haut sowie dem externen und internen Urogenitaltrakt.

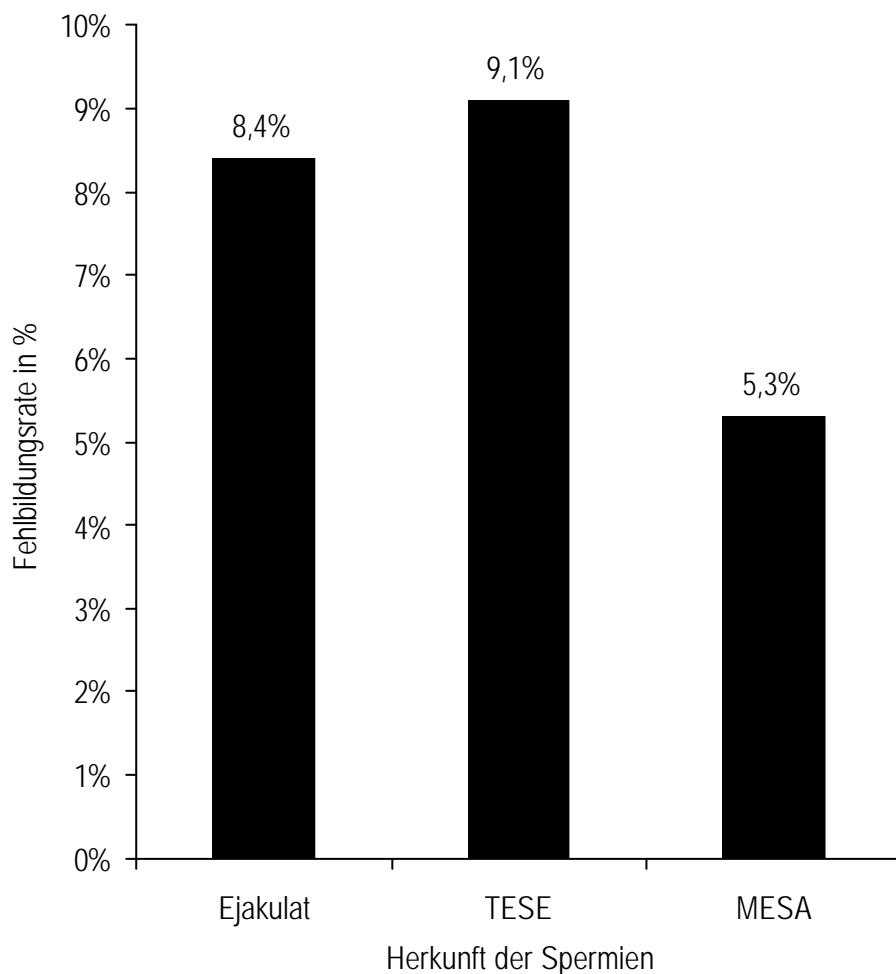
Einzig Zwerchfellfehlbildungen zeigten einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0.002$, Chi-Quadrat-Test), wobei dies jedoch nicht näher erklärt werden konnte und aufgrund der kleinen Fallzahlen und der Seltenheit dieser Fehlbildungen auch auf Zufall beruhen könnte.

3.2.5. Fehlbildungsrate in Abhängigkeit der Herkunft der Spermien

Da aufgrund der in der Einleitung genannten Zusammenhänge durchaus die Verwendung weniger ausgereifter Spermien epididymalen oder testikulären Ursprungs einen negativen Einfluss auf die Fehlbildungsrate haben könnte, analysierten wir die Fehlbildungsrate in Abhängigkeit von der Herkunft der Spermien (Abbildung I). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test).

Die 95% Konfidenzintervalle in Abhängigkeit vom Mehrlingsstatus finden sich in Tabelle IV und dokumentieren ebenfalls, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag.

Abbildung I: Fehlbildungsrate in Abhängigkeit der Herkunft der Spermien



3.3. Risiko großer Fehlbildungen in Abhängigkeit der Indikation zur Durchführung von ICSI

Da es zahlreiche Indikationen zur Durchführung von ICSI gibt, lag es nahe, diese bezogen auf große Fehlbildungen näher zu untersuchen. Eine Analyse der Rate großer Fehlbildungen in Abhängigkeit der Indikation, welche von den einzelnen IVF-Zentren für jeden Patienten aufgenommen wurde verdeutlicht diesen Sachverhalt in der unten aufgeführten **Tabelle V**.

Tabelle V: Risiko großer Fehlbildungen in Abhängigkeit der Indikation der Durchführung von ICSI. Angegeben sind Prozente sowie das relative Risiko der Untergruppen im Verhältnis zur Gruppe „schwere Oligoastheno-teratozoospermie“ (Referenzkategorie).

Indikation	Schwangerschaften	Kinder/ Feten (n)	Große Fehlbildungen (%) [95% CI]	RR (95% CI)
Schwere Oligoastheno-teratozoospermie	1980	2484	216 8.7% [7.8-9.7]	1
Obstruktive Azoospermie	68	83	7 8.4% [4.0-15.3]	0.97 [0.44-2.12]
Nicht-obstruktive Azoospermie	86	112	8 7.1% [3.6-12.5]	0.81 [0.39-1.68]
Keine Befruchtung nach IVF	204	263	27 10.3% [7.3-13.9]	1.2 [0.79-1.83]
Andere Indikationen	207	257	12 4.7% [2.7-7.5]	0.52 [0.28-0.93]
Total	2545	3199	270 8.4% [7.6-9.3]	-

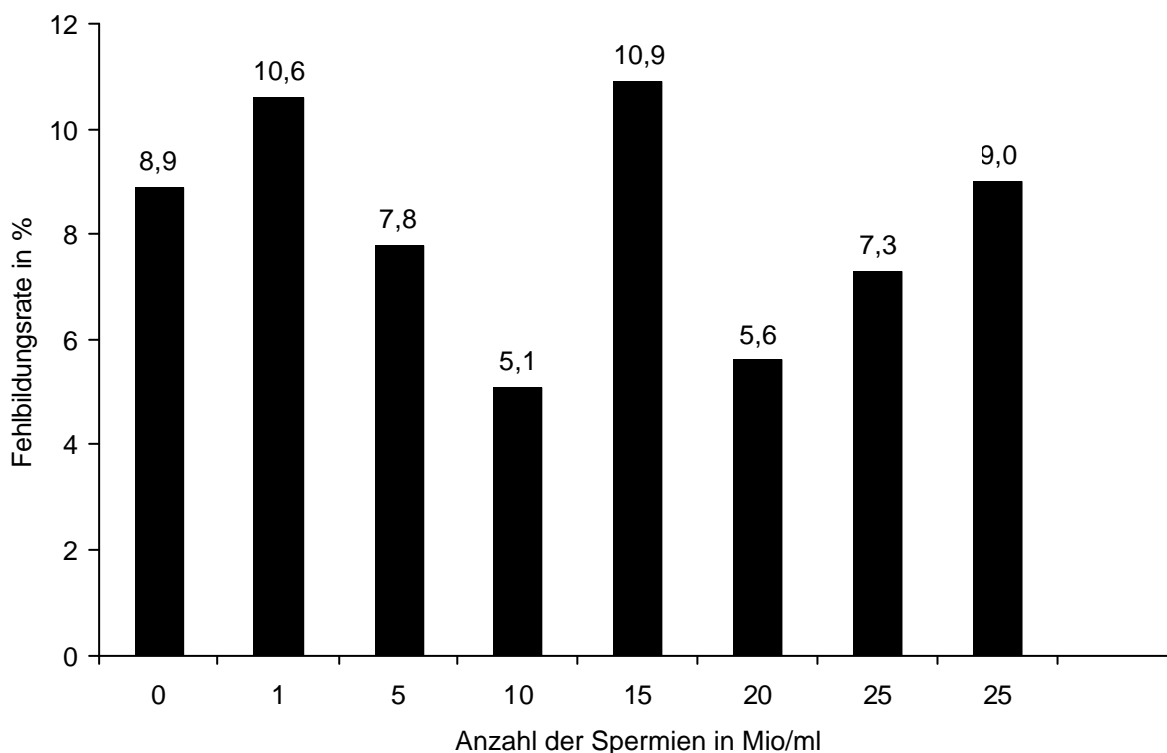
3.4. Anzahl der Spermien

3.4.1. Anzahl der Spermien im Ejakulat

Bei 2407 Schwangerschaften lagen uns Daten über die Anzahl der Spermien im Ejakulat vor. Durch die erhobenen Daten war es möglich relevante Fehlbildungen hinsichtlich der Anzahl der Spermien im Ejakulat zu untersuchen.

Die Abbildung II zeigt die Rate großer Fehlbildungen bei nach ICSI konzipierten Feten/Kindern (n = 3199) in Abhängigkeit von der Anzahl der Spermien im Ejakulat. Dargestellt ist das 95% Konfidenzintervall in Prozenten. Fälle von Azoospermie sind bei 0 Mio/ml in der Darstellung als Summation zusammengefasst. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen und kein statistischer Trend zwischen hoher oder niedriger Fehlbildungsrate mit höherer oder niedriger Anzahl von Spermien im Ejakulat gefunden (Kruskal-Wallis-Test).

Abbildung II: Rate großer Fehlbildungen in Abhängigkeit von der Zahl der Spermien im Ejakulat.



4. Diskussion

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurde kein Nachweis für das Vorliegen eines erhöhten Risikos für Schwangerschaften nach ICSI in Abhängigkeit von der Herkunft der Spermien erbracht. Der Schwangerschaftsverlauf sowie evtl. Schwangerschaftskomplikationen zeigen keine signifikanten Unterschiede bei der Verwendung von Spermien aus dem Nebenhoden oder Hoden im Vergleich mit ejakulierten Spermien.

Trotz der zahlreichen Schwangerschaften und Feten/Kinder, die in der Studie eingeschlossen worden sind, ist die Anzahl der Patientinnen in diesen Untergruppen, die auf diesem Wege schwanger geworden sind, also nach dem Einsatz von Spermien aus dem Hoden/ Nebenhoden, noch immer relativ gering. Daher sollten die vorliegenden Zahlen und Ergebnisse vorsichtig bewertet werden.

Positiv zu bemerken ist, dass in der vorliegenden Studie alle Daten prospektiv gesammelt wurden und somit diese Datenbank als zuverlässig anzusehen ist. Ebenso positiv ist zu berücksichtigen, dass Schwangerschaften zu einem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen wurden, als der weitere Verlauf der Schwangerschaft nicht vorhersehbar war – also bereits vor der 16. SSW. Diese Tatsache macht es jedoch für uns unmöglich die Rate der frühen Aborte oder die Rate der ektopen Schwangerschaften in diesen drei Kohorten einzuschätzen.

Andere Autoren konnten keine Korrelationen zwischen der Methode der Spermengewinnung und dieser Art von Komplikationen finden (Aytoz et al. 1998, Wennerholm et al. 2000b). Die Daten zum Schwangerschaftsverlauf, die diese beiden Arbeitsgruppen erhoben haben, konnten allerdings durch unsere eigenen Daten in vollem Umfang bestätigt werden.

Hinsichtlich der definierten Schwangerschaftserkrankungen, konnten wir wie auch andere Autoren ebenfalls keinen signifikanten Unterschied nach Zuordnung zu einer der drei Herkunftsgruppen der Spermien finden (Aytoz et al., 1998; Bonduelle et al., 1998; Wennerholm et al., 2000b).

Unser Augenmerk lag auf dem Risiko der Prä-Eklampsie bei Frauen die nach dem Gebrauch von testikulären Spermien schwanger geworden sind. Bei der Verwendung testikulärer Spermien, bzw. dem Vorliegen einer Azoospermie des Partners, soll in diesen Schwangerschaften ein erhöhtes Risiko der Prä-Eklampsie und des schwangerschaftsinduzierten Hypertonus bestehen. Dies ergab sich in einer anderen Arbeit bei Vergleich mit Frauen, die auf natürlichem Weg schwanger geworden sind oder sich einer konventionellen IVF oder ICSI mit ejakulierten Spermien unterzogen haben (Wang et al., 2002).

Diese Autoren stellten die Hypothese auf, dass eine partnerspezifische Immunität die Pathogenese dieser Komplikationen mit sich bringt. Diese Fehlanpassung könnte vorrangig bei solchen Frauen vorkommen, die beim Geschlechtsverkehr nicht den immunogenen Antigenen der Spermien des Partners ausgesetzt waren - im Vergleich mit denen, die regelmäßig mit einem fertilen Partner oder zumindest einem Partner mit Spermien Verkehr hatten.

In der Tat fand Wang et al. ein relatives Risiko von 2.10 (95% CI 1.30 –6.32) für das Risiko des Schwangerschaftshypertonus und von 3.10 (95% CI 1.59-6.73) für das Risiko der Prä-Eklampsie in solchen Schwangerschaften die sich nach dem Gebrauch von chirurgisch gewonnenen Spermien etabliert haben, verglichen mit IVF- Schwangerschaften. Für Schwangerschaften nach dem Gebrauch von ejakulierten Spermien und ICSI lag das Risiko bei 1.03 (0.75-1.40) für das Risiko des Schwangerschaftshypertonus und 1.02 (0.62-1.81) für Prä-Eklampsie. Ein erhöhtes Risiko fand sich demnach für ICSI bei Verwendung ejakulierter Spermien nicht.

Dem gegenüber stehen die hier präsentierten prospektiven Daten, die eine größere Anzahl von Schwangerschaften nach dem Gebrauch von ejakulierten Spermien (n= 2944), testikulären (n= 229) und epididymale Spermien (n= 26) einschließen. Wang et al. (2002) hatten lediglich retrospektiv 464 Schwangerschaften nach ICSI mit ejakulierten Spermien und 82 Schwangerschaften mit chirurgisch gewonnenen Spermien erfassen können.

Somit dürfte unsere Aussage eine validere Basis haben, da wir auf eine größere Datenmenge zurückgreifen können und unsere Daten prospektiv in einer standardisierten Studie gesammelt wurden.

Wir fanden ein Risiko von 4,8% (95% CI 4,1-5,6) für das Risiko des Schwangerschaftshypertonus oder der Prä-Eklampsie in Schwangerschaften nach dem Gebrauch von ejakulierten Spermien und ICSI. Für die chirurgisch gewonnenen Spermien (testikulär und epididymal) betrug das relative Risiko 1,00 (95% CI 0,53–1,89) und 1,09 (95% CI 0,16–7,34). Demnach ließ sich bei uns kein erhöhtes Risiko finden.

Theoretisch ist es möglich, dass bei dem Gebrauch von Spermien aus dem Ejakulat mit einer geringen Spermienanzahl eine größere Anzahl von Chromosomenabnormalitäten auf die Nachkommen übertragen wird, welches eine größere Rate von späten Aborten, Totgeburten und großen Fehlbildungen zur Folge haben könnte (Egozcue et al., 1997; Sbracia et al., 2002).

Wir fanden keine höhere Zahl großer Fehlbildungen in Abhängigkeit der Indikation für ICSI, der Methode der Spermengewinnung oder der Anzahl der Spermien im Ejakulat am Tag der ICSI. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Bonduelle et al. (2002) überein. Sie beschrieb ein vergleichbares Risiko von großen Fehlbildungen nach dem Gebrauch von ejakulierten Spermien (84/2477; 3.39%), epididymalen Spermien (4/105; 3.80%) und testikulären Spermien (6/206; 2.91%). Hinsichtlich der Rate an Chromosomenanomalien in den entstanden Schwangerschaften können wir keine Aussage machen, da uns nur eine limitierte Anzahl von Chromosomenanalysen in unseren Kohorten vorliegt (25,1%) (Ludwig und Katalinic, 2002).

Um Aussagen über ein erhöhtes Risiko von Chromosomenabberationen machen zu können, wäre es notwendig, eine prospektive Studie, die eine Karyotypisierung von allen eingeschlossenen Schwangerschaften beinhaltet, durchzuführen (Ludwig und Katalinic, 2002). Dies ist allerdings ethisch nur fraglich durchführbar.

In letzter Zeit wird vermehrt über das Risiko von Imprintingfehlern im Zusammenhang mit IVF und ICSI spekuliert. Betrachtet man das Risiko der

Feten bei Schwangerschaften nach ICSI, mag es – rein theoretisch – plausibel klingen, dass solche Schwangerschaften, welche nach dem Gebrauch von nicht ejakulierten Spermien resultieren, ein eventuell höheres Risiko aufgrund der Spermienunreife aufweisen und damit zu einer höheren Raten von imprinting Fehlern führen könnten (Arney et al., 2002; Cox et al., 2002).

Cox diskutiert die Möglichkeit, dass ICSI den Vorgang des mütterlichen Imprinting in der Eizelle oder im frühen Embryonalstadium stören könnte, da in tierischen Experimenten nachgewiesen wurde, dass externe Faktoren wie die in vitro Kultur und der Zusatz von Medien modifizierend in den Prozess der epigenetischen Neuprogrammierung des Säugetiergenoms eingreifen können. Molekulare Untersuchungen hatten einen Fehler beim Imprinting bei zwei Kindern die nach ICSI geboren wurden und an einem Angelman-Syndrom erkrankten, nachgewiesen.

ART-Techniken stehen seit frühen Follow-up-Studien von IVF-Kindern im Zusammenhang mit einer erhöhten Rate von Geburtsanomalien im Vergleich zu solchen nach natürlicher Konzeption (Stephoe et al., 1986). Als weltweit standardisierte Technik geltend, stehen scheinbare Risikofaktoren, wie z.B. die fehlende Bindung des befruchtenden Spermatozoons an das Oolemm, ein Calciumanstieg in der Eizelle, Spermiendekondensation und fehlende Eizellaktivierung dieser Tatsache gegenüber (Edwards und Ludwig, 2003). Das Angelman-Syndrom und das Beckwith-Wiedemann-Syndrom sind bekannte Imprintingerkrankungen. Cox et al., 2002 führt an, dass ICSI Transaktionsfaktoren des Imprinting oder andere wichtige essentielle Systeme des Imprinting unterbrechen könnte. Ein Präimplantationsmethylationstest ist z.Zt. noch nicht verfügbar, könnte ihren Angaben nach in Zukunft aber vielleicht Klarheit verschaffen.

Es ist dennoch nicht erwiesen, ob das Auftreten dieser Syndrome mit den nachgewiesenen Imprintingfehlern durch ART oder durch endogene Faktoren der infertilen Paare, wie erbliche Faktoren begründet ist (Edwards und Ludwig, 2003).

Diese beiden Autoren stellen die Frage in den Raum, ob infertile Patienten eher zu Imprintingstörungen neigen, da sie per se mehr genetische Risiken tragen und ob Umweltfaktoren als exogene Faktoren relevant sein könnten. Solche Faktoren sind bewiesenermaßen in der Lage das Methylyationsmuster zu beeinflussen und somit auch das Imprinting. Demnach könnte es ein Irrtum sein, Imprintingfehler den ART-Techniken zuzuschreiben, wenn es tatsächlich ein der Sterilität selbst immanentes Problem wäre.

Grundsätzlich sind Fehler beim Imprinting sehr seltene Ereignisse mit einer Inzidenz von <1:30 000. Für eine zuverlässigere Beurteilung werden eine viel größere Kohorte von Kindern und ferner auch ein längeres Follow-up nötig sein, da sich manche Imprintingfehler, wie z.B. das Nephroblastom, erst im späteren Leben manifestieren. Somit sind Fallbeispiele für eine Risikoeinschätzung der ICSI - Nachkommenschaft nicht hilfreich.

Anhand der vorliegenden Daten zumindest scheint es bei all diesen Einschränkungen der Interpretationsmöglichkeiten kein substanzielles Risiko zu geben.

Insgesamt ist das Risiko großer Fehlbildungen in allen drei Gruppen gleich groß. Es ist weder abhängig von der Indikation für ICSI noch von der Anzahl der Spermien im Ejakulat. Hier zeigt sich eine Übereinstimmung mit anderen Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen (Aytoz et al., 1998; Bonduelle et al., 1998; Wennerholm et al., 2000b).

Ein kürzlich erschienener Bericht vom Französischen Register, welches ein deutlich signifikant erhöhtes Risiko bezüglich großer Fehlbildungen nach dem Gebrauch von testikulären Spermien zeigte (6.48%), verglichen mit dem Gebrauch von epididymalen Spermien (2.38 %) oder ICSI insgesamt (3.17%) ($p = 0.0001$) in einer retrospektiven Analyse (Bajirova et al., 2001), konnte nicht bestätigt werden.

Aytoz et al. (1998) konnten eine Analyse vorstellen, die sich nicht nur auf die Anzahl der Spermien im Ejakulat, sondern auch auf andere Faktoren bezog. Sie differenzierten zwischen Spermien mit < 20% progressiver Motilität, < 4% normaler Morphologie nach den strikten Kruger Kriterien und einer Spermienanzahl von < 5×10^6 Spermien/ml. In den nach dem Gebrauch von

ejakulierten Spermien hervorgegangenen Schwangerschaften, zeigte sich in der Gruppe, die zwei dieser Auffälligkeiten aufwies die Rate von Schwangerschaften mit intrauterinem Fruchttod erhöht im Vergleich mit anderen Gruppen (Aytoz et al., 1998). Möglicherweise steigt also dieses Risiko mit zunehmenden Auffälligkeiten im Spermioogramm an. Diese Daten stehen bisher unbestätigt im Raum.

Solch eine Analyse konnte in dieser Studie nicht durchgeführt werden, da wir lediglich Daten bezüglich der Anzahl der Spermien zur Verfügung hatten. Bezogen auf die Rate der Totgeburten oder der Rate der perinatalen Sterblichkeit haben wir keinen Unterschied in Abhängigkeit von der Spermienzahl oder der Herkunft der Spermien feststellen können.

Die Daten der geborenen Kinder aus den drei Gruppen sind ähnlich und zeigen untereinander keine signifikanten Unterschiede. Vorherige Ergebnisse von anderen, welche eine signifikant erhöhte Rate von untergewichtigen Kindern in der Gruppe der Schwangerschaften, erzielt durch den Gebrauch von epididymalen Spermien, konnten wir nicht bestätigen (Aytoz et al., 1998),

Allerdings ist diese Gruppe in unserer Kohorte unterrepräsentiert, da in Deutschland der Gebrauch von testikulären Spermien die am weitesten verbreitete Methode in Fällen der obstruktiven oder nicht-obstruktiven Azoospermie darstellt.

Unsere Ergebnisse über den Schwangerschaftsverlauf und die Schwangerschaftskomplikationen weisen darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Herkunft der Spermien einen negativen Einfluss hat. Die Rate der Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht in 3% bei Einlingen, 10% bei Zwillingen und 45% bei Drillingen verdeutlicht allerdings einmal mehr das erhöhte Risiko, welches durch die Mehrlingsschwangerschaften entsteht. Es unterstreicht das erhöhte Risiko für nachfolgende neurologische Leiden nach der Geburt, welches Mehrlinge mit sich tragen und weist darauf hin, dass die Ursache hierfür nicht bei der Konzeptionsmethode zu finden ist (Strömberg et al., 2002).

Auch ist das von Pandian et al. (2001) beschriebene höhere Risiko von Prä-Eklampsie, Plazentalösung und vorzeitige Geburt, welches charakteristisch ist

für Frauen mit idiopathischer Infertilität die normal oder nach ART konzipiert haben, zu beachten. Ein endometrialer Schaden durch genitale Infektionen, der sich in Mikronarben manifestiert und gehäuft in der Anamnese der unfruchtbaren Paare zu finden ist, könnte ebenfalls eine Rolle spielen (Edwards und Ludwig, 2003). Demnach ist nicht ausschließlich die Methode, die zu einer Schwangerschaft mittels ART führt für eventuelle Komplikationen verantwortlich.

Abschließend ist zu sagen, dass unsere prospektiv gesammelten Daten vorherige Studien bestätigen, welche keine Verbindung zwischen dem Risiko des Gebrauchs von epididymalen oder testikulären Spermien im Vergleich zu ejakulierten Spermien sehen. Es zeigten sich keine Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf, das Schwangerschaftsergebnis und die Geburtsdaten der geborenen Kinder.

Problematisch bleibt die Berücksichtigung von Erkrankungen die erst im höheren Lebensalter auftreten.

Zukünftige Studien im höheren Lebensalter der Kinder sollten auf Erkrankungen fokussieren, die mit einem imprinting Fehler zusammenhängen könnten. Umfangreichere Kollektive wären hilfreich, um ggf. gering erhöhte Risiken seltener Komplikationen erkennen zu können.

5. Zusammenfassung

Der Euphorie über die Erfolge der Kinderwunschbehandlung verbunden mit der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) steht die Besorgnis einer erhöhten Fehlbildungsrate gegenüber.

Eine von 1998 bis 2001 prospektiv durchgeführte kontrollierte Kohortenstudie ist Gegenstand dieser Arbeit. Bundesweit wurden durch ICSI erzielte Schwangerschaften vor der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) durch 59 Zentren rekrutiert und bei einem Fortgang der Schwangerschaft über die 16. SSW hinaus in die Studie eingeschlossen. Die Kinder wurden nach einem standardisierten Verfahren von speziell in Neonatologie und Genetik geschulten Pädiatern innerhalb der ersten 8 Lebenswochen untersucht. Inwieweit anamnestische Risikofaktoren, wie die Herkunft und die Anzahl der Spermien sowie die männliche Subfertilität Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und die Gesundheit der nach ICSI geborenen Kinder nehmen, untersucht die vorliegende Arbeit. Gegenstand der Untersuchung waren 2545 Schwangerschaften mit insgesamt 3199 Feten/Kindern. Die Auswertungen ergaben, dass die Spermienherkunft keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und evtl. Schwangerschaftskomplikationen hat. Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang der Prä-Eklampsie bei chirurgisch gewonnenen Spermien in Fällen der Azoospermie und ICSI konnte unsererseits nicht bestätigt werden. Hinsichtlich der Geburtsdaten der Kinder in den drei Spermengruppen ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede. Hinsichtlich großer Fehlbildungen fanden sich ebenfalls keine Unterschiede. Dies weder in Abhängigkeit von der Spermienherkunft, noch von der Indikation zur ICSI, noch von der Zahl der Spermien im Ejakulat.

Zusammenfassend hatten weder die Herkunft der Spermien noch die Anzahl der Spermien im Ejakulat eine Auswirkung auf den Schwangerschaftsverlauf und die Gesundheit der nach ICSI geborenen Kinder.

6. Literaturverzeichnis

1. Al-Hasani S, Küpker W, Baschat AA, Sturm R, Bauer O, Diedrich C, Diedrich K: Mini-swim-up: a new technique of sperm preparation for intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 12: 428-433 (1994)
2. Alp st n S, Al-Hasani S, Diedrich K, Bauer O, Werner A, Krebs D: In vitro Fertilisation, Prognostische Faktoren. In: *Geburtshilfe Frauenheilkd* 53: 351-355 (1993)
3. Arney RL, Bao S, Bannister AJ, Kourzarides T & Surani MA: histone methylation defines epigenetic asymmetry in the mouse zygote. *Int J Dev Biol* 46, 317-320 (2002)
4. Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC: Pregnancies after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. *Lancet* 2: 1034-1035 (1984)
5. Aytoz A, Camus M, Tournaye H, Bonduelle M, Van Steirteghem A & Devroey P : Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. *Fertil Steril* 70, 500-505 (1998)
6. Bajirova M, Francannet C, Pouly JL, de Mouzon J & Janny L: FIVNAT Final report on the malformation risk after ICSI using epididymal or testicular spermatozoa. *Hum Reprod (Abstract book)* 16, 40 (2001)
7. Blackwelder WC: "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 3, 345-353 (1982)
8. Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van Assche E, Devroey P, Van Steirteghem AC & Liebaers I: A follow-up study of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Hum Reprod* 13 Suppl 1, 196-207 (1998)
9. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P & Van Steirteghem A: Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* 17, 671-694 (2002)

10. Cohen J, Malter H, Fehilly C, Wright G, Elsner C, Kort H, Massey J: Implantation of embryos after partial opening of oocyte zona pellucida to facilitate sperm penetration. *Lancet* 2: 162 (1988)
11. Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA, Sperling K & Wu BL: Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 71, 162-164 (2002)
12. Devroey P, Van Steirteghem A, Mannaerts B, Bennink HC: Successful in-vitro fertilization and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH. *Lancet* 339: 1170 (1992)
13. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC: Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 62: 639-641 (1994)
14. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S: Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 10: 1457-1460 (1995)
15. Edwards RG, Ludwig M: Are major defects in children conceived in vitro due to innate problems in patients or to induced genetic damage? *Reprod Biomed Online* 7, 131-138 (2003)
16. Egozcue J, Blanco J & Vidal F: Chromosome studies in human sperm nuclei using fluorescence in-situ hybridization (FISH). *Hum Reprod Update* 3, 441-452 (1997)
17. Engel W, Murphy D, Schmid M: Are there genetic risks associated with microassisted reproduction? *Hum Reprod* 11, 2359-70 (1996)
18. Küpker W, Fornara P, Al-Hasani S, Diedrich K: Die intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) – Assistierte Fertilisierung bei schwerer männlicher Subfertilität. *Gynäkologe* 29: 453-463, Springer Verlag (1996)
19. Ludwig M, Diedrich K: Der unerfüllte Kinderwunsch – Behandlungsindikation? Behandlungspflicht? In: Dudenhausen J W, Schwinger E: Reproduktionsmedizin: Möglichkeiten und Grenzen: ein Leitfaden der Stiftung für das behinderte Kind zur Förderung von Vorsorge und Früherkennung. Die Medizinische Verlagsgesellschaft Umwelt und Medizin mbH, Frankfurt/Main, (2000)

20. Ludwig M, Diedrich K: In vitro Fertilisation und intracytoplasmatische Spermieninjektion: Gibt es ein Gesundheitsrisiko für die geborenen Kinder? Dt Ärztebl 96; A-2892-2901 (1999)
21. Ludwig M, Diedrich K: 20 Jahre IVF – Rückblick und Zukunftsperspektiven: Ergebnisse einer Pressekonferenz. Frauenarzt 39: 689-693 (1998)
22. Ludwig M, Katalinic A: Malformation rate in fetuses and children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): results of a prospective cohort study. Reprod Biomed Online 5, 171- 178 (2002)
23. Moses: Altes Testament. 1.1, 28 in: Die Bibel
24. Ng SC, Bongso A, Ratnam SS, Sathananthan H, Chan CL, Wong PC, Hagglund L, Anandakumar C, Wong YC, Goh VH: Pregnancies after transfer of sperm under zona. Lancet 2: 790 (1988)
25. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 340: 17-18 (1992)
26. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A: Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10-year review. Hum Reprod 16, 2593-2597 (2001)
27. Queißer-Luft A, Schläfer K, Hauck G, Schicketanz K, Spranger J: Einrichtung eines Erfassungsprogramms für angeborene Fehlbildungen bei Neugeborenen. Mainzer Modell. Bericht an das Bundesministerium für Gesundheit (1993)
28. Queißer-Luft A, Spranger J: Fehlbildungen bei Neugeborenen: Mainzer Modell. Der Kinderarzt 28; 1-6 (1997)
29. Silber SJ, Ord T, Balmaceda J et al.: Congenital absence of the vas deferens: the fertilizing capacity of human epididymal sperm. N Engl J Med 323: 1788-1792 (1990)
30. Silber SJ, Nagy ZP, Liu J, Godoy H, Deyroey P, Van Steirteghem AC: Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for patients requiring microsurgical sperm aspiration. Hum Reprod 9, 1705-1709 (1994)
31. Sbracia M, Baldi M, Cao D, Sanderlli A, Chiandetti A, Poverini R & Aragona C: Preferential location of sex chromosomes, their aneuploidy in

- human sperm, and their role in determining sex chromosome aneuploidy in embryos after ICSI. *Hum Reprod* 17, 320-324 (2002)
32. Steptoe PC, Edwards RG, Walters DE: Observations on 767 clinical pregnancies and 500 births after human in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1, 89-94 (1986)
33. Steptoe PC, Edwards RG: Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2: 366 (1978)
34. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M & Stjernquist K: Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population based study. *Lancet* 359: 461-465 (2002)
35. Tesarik J: Oocyte activation after intracytoplasmic injection of mature and immature sperm cells. *Hum Reprod* 13: 117-127 (1998)
36. Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J: Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science*: 212: 681-682 (1981)
37. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA: Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet* 359: 673-674 (2002)
38. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Westlander G, Wikland M & Wood M: Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. *Hum Reprod* 15, 1189-1194 (2000b)
39. Zech H, Vanderzwalmen P, Prapas Y, Lejeune B, Duba, E & Schoysman R: Congenital malformations after intracytoplasmic injection of spermatids. *Hum Reprod* 15: 969-971 (2000)
40. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkmans CM, Drogendijk AC: Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril* 42: 293-296 (1984)
41. Zuber-Jerger I: Zu hohe Risikobereitschaft. *Dt Ärztebl* 99; A-617-619 (2002)

7. Anhang

7.1. Erster Kontakt

Nummer der Patientin: _____

**Erster
Kontakt**

Status erster Kontakt: _____

1: Kontakt positiv abgeschlossen, 2: Abort, 3: Verweigerung der weiteren Teilnahme, 4: Patientin ist nicht erreichbar, 5: Kontakt offen

Anzahl der zu erwartenden Kinder: _____

Mutter

Geburtsdatum (Jahr): _____

Herkunftsland : Deutschland anderes (Schl. G): _____

Alleinstehend: ja nein

Ethnische Zugehörigkeit : weiß andere (Schl. I): _____

Tätigkeit (Schl. H): _____

Berufsspezifische Risiken: ja nein nicht bekannt Schl. J: _____

Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften: _____

davon: Lebendgeburten: _____ Totgeburten: _____

Aborte: _____ Abbrüche: _____

Chronische Erkrankungen (Schl. A): _____

Größe [m] _____ . _____ Gewicht [kg] _____ . _____ body mass index (Gewicht [kg]/ Größe [m]²)

Dauermedikation (Schl. E): _____

Rauchen: ja nein Anzahl pro Tag 1-5 6-10 >10

Alkohol: ja nein mens I-III mens IV-X nicht bekannt:

Drogen: ja nein nicht bekannt

Konsanguinität: ja nein Schl. F: _____ nicht bekannt:

Vater

Geburtsdatum (Jahr): _____

Herkunftsland : Deutschland anderes (Schl. G): _____

Ethnische Zugehörigkeit : weiß andere (Schl. I): _____

Tätigkeit (Schl. H): _____

Berufsspezifische Risiken: ja nein nicht bekannt Schl. J: _____

Chronische Erkrankungen (Schl. A): _____

Dauermedikation (Schl. E): _____

Rauchen: ja nein nicht bekannt

Alkohol: ja nein nicht bekannt

Drogen: ja nein nicht bekannt

7.2. Zweiter Kontakt

Zweiter Kontakt

von der Studienzentrale
auszufüllen:

Id. Nummer
Zentrum Nr.

Schwangerschaft

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen: ja nein nicht erhoben
Präpartale Klinikaufenthalte: ja nein Dauer in Tagen: ____
Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen: ja nein Anzahl: ____
Chorionzottenbiopsie:
Amniozentese bis 22. SSW:
Amniozentese nach der 22. SSW:
Amniozentese/Chorionzottenbiopsie pathologisch: ja nein Karyotyp: _____
Sonographie (intrauterin) pathologisch: ja nein SSW: ____
Errechneter Geburtstermin: ____
Gestationsalter: ____ SSW
Krankheiten in der SS (Schl. A/B): _____
Schwangerschaftsrisiken (Schl. A/B): _____
Medikamente in der SS (Schl. E): _____
Dauer der Einnahme in Tagen: _____
Trimenon: _____
(Tr 1, Tr 2, Tr 3, Tr 1+2=4, Tr 1+3=5, Tr 2+3=6, Tr 1-3=7, nicht bekannt=9)
i.v.-Tokolyse: ja nein Dauer in Tagen: ____ Trimenon: ____
Orale Tokolyse: ja nein Dauer in Tagen: ____ Trimenon: ____

perikonzeptionelle Folsäure ja nein

7.3. Dritter Kontakt

Name, Vorname der Patientin _____

Geburtsdatum _____

Untersuchungsdatum _____

Entbindung

Lage: regelrechte Schädellage regelwidrige Schädellage
 Beckenendlage Querlage

Entbindungsmodus: spontan prim. Sectio sek. Sectio
 Forceps Vakuuum sonstige

Geburtsrisiken (Schl. C): _____

Kind

Geburtsdatum: _____ Postleitzahl: _____

Geschlecht: männlich weiblich nicht festzustellen

Geb.-Gewicht: _____ g Länge: _____ cm Kopfumfang: _____ cm

Mehrling: ja nein Anzahl der Mehrlinge: _____ Nr. des Mehrlings: _____

Zwilling: monozygotisch dizygotisch nicht bekannt

Apgar: 1' _____ 5' _____ 10' _____ Nabelschnur-pH: _____

Morbidität des Kindes (Schl. D): _____

Verlegung in die Kinderklinik Datum: _____

Tod: ante partum sub partu erste 7 Lebenstage

Todesdatum: _____ Ursache (Schl. D): _____

Geschwister verstorben: 0-12 Mon. >12 Mon. SID

Geschwister mit angeborenen morphologischen Defekten Anzahl: _____

Geschwister mit gleicher Anomalie: Anzahl: _____ Anomalie (Schl. G): _____ / _____

Geschwister mit anderer Anomalie: Anzahl: _____ Anomalie (Schl. G): _____ / _____

Mutter: gleiche Anomalie andere Anomalie Schl. G: _____ / _____

Vater: gleiche Anomalie andere Anomalie Schl. G: _____ / _____

Angeborene Morphologische Defekte (Schl. G)

- | | | |
|----------|-----------|-----------|
| 1. _____ | 7. _____ | 13. _____ |
| 2. _____ | 8. _____ | 14. _____ |
| 3. _____ | 9. _____ | 15. _____ |
| 4. _____ | 10. _____ | 16. _____ |
| 5. _____ | 11. _____ | 17. _____ |
| 6. _____ | 12. _____ | 18. _____ |

Hinweis auf ein Syndrom Verdachtsdiagnose: _____ McKusick Code: _____

Chromosomenanalyse: postnatal Karyotyp: unauffällig: pathologisch

Sonographiebefunde normal patholog. kontrollbedürftig Erkrankung (Schl. G)

Niere (rechts/links) / / / _____ / _____

Hüfte (rechts/links) / / / _____ / _____

Schädel _____ / _____

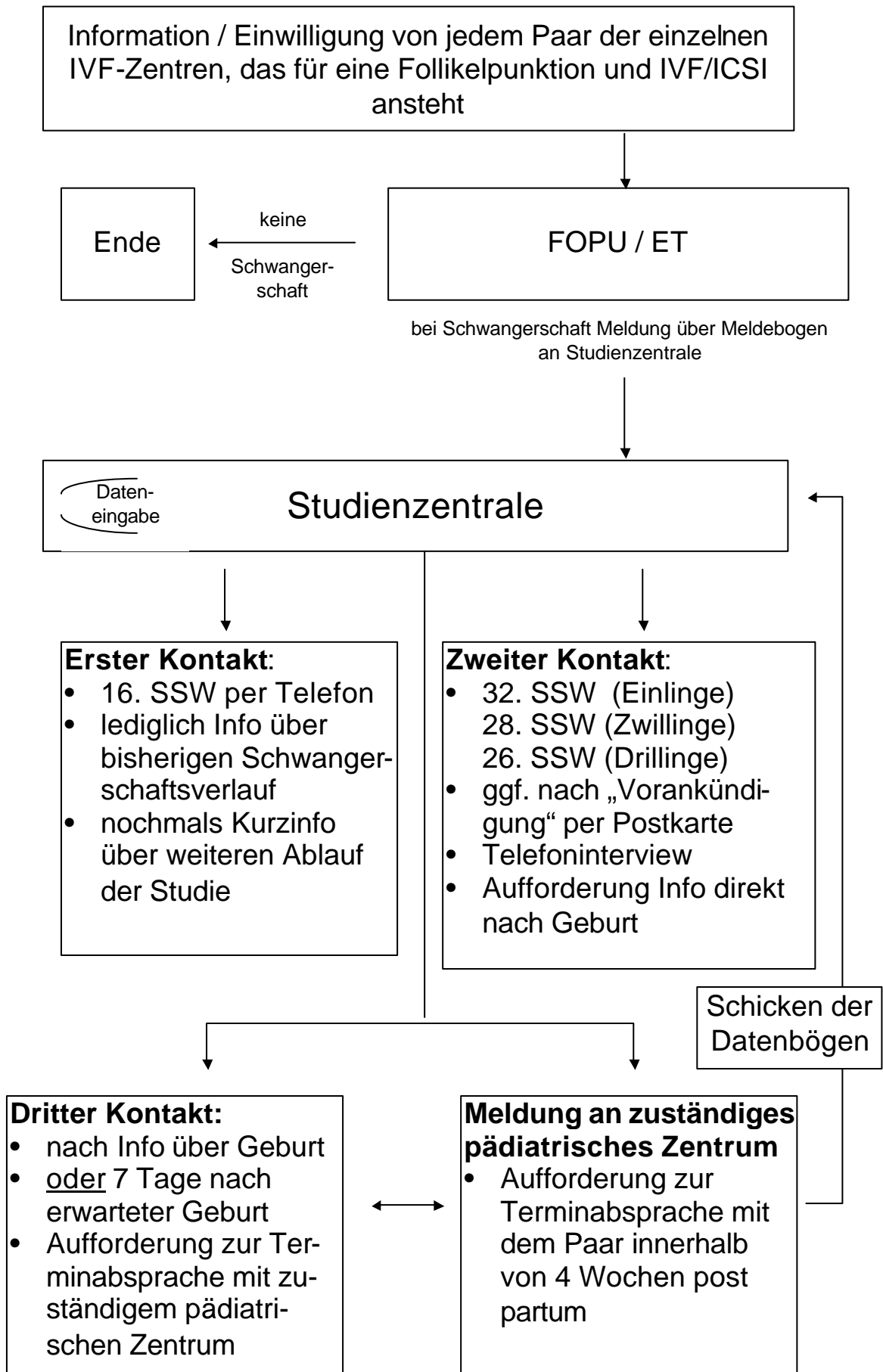
von der Studienzentrale auszufüllen:

Ifd. Nummer _____

Zentrum Nr. _____

Name + Ort bzw. Stempel/ Unterschrift

7.4. Schema des Studienablaufs



7.5. Aufklärung und Einwilligung der Patienten

Informationsblatt

Sehr geehrtes Paar,

bei Ihnen ist die Durchführung einer künstlichen Befruchtung (in vitro Fertilisation - IVF) in Verbindung mit einer Mikroinjektion von Spermien (intracytoplasmatische Spermatozoeninjektion - ICSI) geplant. Nur so kann in Ihrem Falle eine Schwangerschaft erzielt und der langjährige Kinderwunsch verwirklicht werden.

Viele Tausend Kinder sind bisher nach einer ICSI-Behandlung weltweit geboren worden, es gibt jedoch leider keine verlässlichen Daten darüber, wie es diesen Kindern gesundheitlich geht. Unser persönlicher Eindruck, der von allen behandelnden Zentren in Deutschland geteilt wird ist der, dass das Fehlbildungsrisiko nach dieser Behandlung nicht erhöht ist.

Der Beweis dafür steht jedoch noch aus.

Die Beweisführung ist nur durch eine groß angelegte Studie möglich, die wir im gesamten Bundesgebiet durchführen. Auf diese Weise kann die Frage schnell und zuverlässig beantwortet werden.

Dafür brauchen wir Ihre Hilfe: wir möchten Sie bitten, einer Studienzentrale während der Schwangerschaft telefonisch Auskünfte über Ihre Vorgeschichte und den Schwangerschaftsverlauf zu geben. Wir bieten Ihnen dafür nach der Geburt Ihres Kindes die Gelegenheit, in einem renommierten kinderärztlichen Zentrum in Ihrer Nähe eine sehr sorgfältige körperliche Untersuchung Ihres Kindes durchführen zu lassen. Diese Untersuchung ist in keiner Weise schädlich, sie gleicht derjenigen, die auch normalerweise beim Kinderarzt durchgeführt wird. Sie hilft, frühzeitig wesentliche Fehlbildungen zu entdecken. Fahrtkosten werden Ihnen selbstverständlich erstattet werden.

Während der Schwangerschaft wird Ihnen jederzeit der Kontakt mit der Studienzentrale unter der Telefonnummer **0451 – 50 59 430** möglich sein. Bitte zögern Sie nicht, dort anzurufen.

Um diese Studie regelrecht durchführen zu können, möchten wir Sie bitten, insbesondere dann sofort mit uns Kontakt aufzunehmen, wenn

- sich etwas außergewöhnliches während der Schwangerschaft ereignet oder
- eine Fehlgeburt oder Totgeburt eingetreten ist, und natürlich, wenn
- Ihr Kind geboren worden ist.

Bitte geben Sie den behandelnden Ärzten auf dem beiliegenden Formular die Möglichkeit, Ihre Adresse und Telefonnummer an die Studienzentrale zu melden, wir werden uns dann bei Ihnen melden.

Prof. Dr. med. Klaus Diedrich

Dr. med. Michael Ludwig

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Medizinische Universität zu Lübeck
23538 Lübeck

Einverständniserklärung

Hiermit erklären wir,

Vorname und Name der Patientin

Vorname und Name des Patienten

daß wir damit einverstanden sind, daß unsere

- Namen,
- Adresse und
- Telefonnummer
- sowie Daten der Sterilitätsbehandlung

an die Studienzentrale für die Durchführung der Studie:

Untersuchung zur Fehlbildungsrate nach einer ICSI-Behandlung

gemeldet werden, und daß Mitarbeiter der Studienzentrale mit uns während und nach der Schwangerschaft Kontakt aufnehmen werden. Diese Kontaktaufnahme dient dazu, Daten über die Entwicklung und Gesundheit von Kindern nach einer ICSI-Behandlung zu erfassen. Die Studienzentrale setzt sich zusammen aus Mitarbeitern

- der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität zu Lübeck,
- des Instituts für Sozialmedizin des Medizinischen Universität zu Lübeck und
- der Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Johannes-Gutenberg Universität Mainz.

Von der Studienzentrale wird uns nach der Geburt auch das nächstgelegene Zentrum für die Untersuchung unseres Kindes/unsere Kinder in den ersten 6-8 Lebenswochen mitgeteilt werden. Möglicherweise wird auch nach dieser Untersuchung nochmals mit uns Kontakt aufgenommen.

Wir haben die Bedeutung dieser Studie verstanden und möchten helfen, die Frage nach der Fehlbildungsrate zu beantworten. Wir haben zur Kenntnis genommen, daß auch im Falle einer Fehlgeburt jenseits der 16. Schwangerschaftswoche oder einer Totgeburt eine Untersuchung des Kindes wichtig ist, um klären zu können, wieso es in diesem Einzelfall zu einem solchen Ereignis gekommen ist.

Mit unseren Unterschriften gehen wir keinerlei Verpflichtungen ein, sondern erlauben lediglich die Weitergabe, computergestützte Erfassung und anonyme Weiterverarbeitung unserer oben genannten Daten, sowie der Daten der nach der Behandlung geborenen Kinder. Durch die Anonymität der Daten kann zwischen den Daten und unserer Person von Dritten kein Bezug hergestellt werden. Wir wissen, daß wir jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile von dieser Studie zurücktreten können.

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin

Unterschrift des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arzt

7.6. Liste der teilnehmenden IVF - Zentren

1. Dr. Dr. L. Bispink, Fachübergreifende Gemeinschaftspraxis, Bad Münde
2. Dr. Bloechle, Gemeinschaftspraxis Dres. Bloechle/Marr/Wilke, Berlin
3. Dr. Temme, Gemeinschaftspraxis Temme und Kollegen, Berlin
4. Dr. A. Tandler-Schneider, Fertility Center Berlin, Berlin
5. Professor H. H. Van der Ven, Abteilung für Klinische Endokrinologie, Universitätsfrauenklinik, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
6. Dr. A. Von Stutterheim, Zentrum für Kinderwunschbehandlung, Bremen
7. Professor Dr. G. Leyendecker, Klinikum Darmstadt, Frauenklinik, Darmstadt
8. Dr. H.-J. Held, Frauenarztpraxis und Tagesklinik, Dresden
9. PD Dr. P. Bielfeld, Universitätsfrauenklinik, Düsseldorf
10. Dr. Verhoeven, Gemeinschaftspraxis, Düsseldorf
11. Dr. J. van Uem, Erlangen
12. Dr. M. Hamori, Gemeinschaftspraxis Bregulla/Hamori/Behrens, Erlangen
13. Dr. Katzorke, Gemeinschaftspraxis Katzorke/Propping/Wohlens, Essen
14. Dr. E. Costea, Esslingen
15. Dr. U. Czeromin, Schwerpunkt Kinderwunschtherapie, Wissenschaftspark Gelsenkirchen, Gelsenkirchen
16. Dr. T. Staf, Gesellschaft zur Förderung der IVF, Gießen
17. Dr. P. Böhm, Gemeinschaftspraxis Böhm/Hübner/Moltrecht/Giebel, Göttingen
18. Dr. J. Tigges, Reproduktionsmedizinisches Zentrum, Tigges/Dörner/Tuchel, Grevenbroich
19. Professor Dr. Braendle, Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg
20. Dr. Hinrichsen, Endokrinologische Gemeinschaftspraxis, Hamburg
21. Professor Dr. H.-G. Bohnet/Dr. Knuth Gemeinschaftspraxis, Hamburg
22. Dr. W. Michel, Gemeinschaftspraxis Bispink/Michel/Horn/Seeler Hamburg
23. Dr. R. Fischer, Fertility Center Hamburg, Hamburg
24. Professor Dr. H. W. Schlösser, Frauenklinik Krankenhaus Oststadt, Hannover

25. Dr. Müsseler-Albers, Gemeinschaftspraxis Dres. Wilken/Müsseler-Albers/Arendt, Hannover-Langenhagen
26. Professor Dr. T. Stowitzki, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg
27. Dr. W. Maletz-Kehry, Arbeitsgruppe Fortpflanzungsmedizin, Heidelberg
28. Dres. G. Wilke, Algermissen, Justus, Gemeinschaftspraxis, Hildesheim
29. PD Dr. H. Fritzsche, Gemeinschaftspraxis, Jena
30. Dr. V. Wetzel, Karlsruhe
31. Dr. F. Nawroth, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Frauenklinik Universität zu Köln, Köln
32. Dr. Pütz, Gemeinschaftspraxis Dres. Palm/Sasse/Pütz, Köln
33. Professor Dr. H. Alexander, Abteilung Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik, Leipzig
34. Dr. F.A. Hmeidan, Leipzig
35. Professor Dr. K. Diedrich, Medizinische Universität zu Lübeck, Lübeck
36. Professor Dr. J. Kleinstein, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie, Magdeburg
37. PD Dr. M. Weigel, Universitätsfrauenklinik GmbH, Klinikum Mannheim, Mannheim
38. Dr. O. Buurman, Gemeinschaftspraxis IVF - Institut, Minden
39. Dr. R. Böhm, Gemeinschaftspraxis Döhmen/Schwahn, Mönchengladbach
40. Dr. M. Behler, Evangelisches Krankenhaus, Gynäkologie, Mühlheim/Ruhr
41. Dr. S. Anthuber, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Großhadern, München
42. Professor Dr. H.-K. Rjosk, Gemeinschaftspraxis Dres. Römmler/Lacher/Puchta, München
43. Dr. U. Noss, Gemeinschaftspraxis Dres. Bollmann/Brückner/Noss, München
44. Dr. Klaus Fiedler, Frauenklinik Dr. Krüsmann, München
45. PD Dr. H.M. Behre, Institut für Reproduktionsmedizin und Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster
46. Dr. Konstanze Kissing, Frauenklinik Neubrandenburg, Neubrandenburg

47. Dr. J. Hennefründ, Tagesklinik für operative Gynäkologie, Oldenburg
48. Dr. B. Koppers, Zentrum für Fortpflanzungsmedizin, Osnabrück
49. Dr. R.-P. Stein, Zentrum für Reproduktionsmedizin, Centraklinik, Pforzheim
50. Professor Dr. B. Seifert, Gemeinschaftspraxis, Regensburg
51. Dr. Happel, Gemeinschaftspraxis Dres. Happel/Thaele/Happel, Saarbrücken
52. Professor Dr. U. Fuchs, Stuttgart
53. Dr. D. Mayer-Eichberger, Stuttgart
54. Professor Dr. C. Brucker, Zentrum für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie, Universitätsfrauenklinik Ulm, Ulm
55. Professor Dr. K. Sterzik, Gemeinschaftspraxis Dres. Sterzik/Gagsteiger, Prof. Wolf, Ulm
56. Dr. W. Schmitt, Gemeinschaftspraxis Schmitt/Mai, Würzburg
57. PD Dr. Th. Steck, Universitätsfrauenklinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
58. Stauferklinik Schwäbisch-Gmünd, Margaritenhospital, Schwäbisch-Gmünd
59. Frauenklinik, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i. Br.
60. Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Prof. Seifert, Dr. Bals-Pratsch, Regensburg

7.7. Liste der teilnehmenden Pädiater / Humangenetiker

1. Prof. Dr. J. Kunze, Abteilung für Medizinische Genetik, Kinderklinik, Charité, Berlin
2. Dr. N. Kau, Abteilung für Neonatologie, Kinderheilkunde, Universitätskrankenhaus Bonn
3. Dr. S. Spranger, Praxis für Medizinische Genetik, Bremen
4. Prof. Dr. F. Majewski, Institut für Humane Genetik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
5. PD Dr. Gillessen-Kaesbach, Institut für Humane Genetik, Klinikum Essen
6. Dr. Hentschel, Abteilung für Kinderheilkunde, Universitätskrankenhaus Freiburg
7. PD Dr. K. Harms/PD Dr. E. Herting, Abteilung für Kinderheilkunde, Universitätskrankenhaus, Göttingen
8. PD Dr. P. Meinecke , Abteilung für medizinische Genetik, Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg
9. Dr. Bohnhorst, Abteilung für kindliche Lungenheilkunde und Neonatologie, Medizinische Universität Hannover
10. PD Dr. Tariverdian, Abteilung für Medizinische Genetik, Ruprechts-Karls-Universität, Heidelberg
11. Dr. J. Sander, Abteilung für Neonatologie, Kinderklinik, Universität Jena
12. Prof. Dr. U. G. Froster, Institut für humane Genetik, Universität Leipzig
13. Dr. M. Kohl, Abteilung für Kinderheilkunde, Medizinische Universität zu Lübeck
14. Dr. C. Rösch, Fehlbildungsregister Sachsen-Anhalt, Medizinische Fakultät der O. v. Guericke Universität, Magdeburg
15. Dr. Rost, Abteilung für Medizinische Genetik, Dr. von Hauner'sches Kinderspital, München
16. Prof. Dr. J. Mücke, St. Ingbert
17. Dr. E. Rossier, Abteilung für Medizinische Genetik, Universitätskrankenhaus Ulm
18. Dr. A. Rauch, Institut für Humane Genetik, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen

19. Dr. D. Föll, Abteilung für Kinderheilkunde, Universitätskrankenhaus,
Münster
20. PD Dr. A. Queißer-Luft und Dr. G. Stolz, Abteilung für Kinderheilkunde,
Johannes-Gutenberg Universität, Mainz
21. Dr. R. König, Institut für Humane Genetik, Frankfurt
22. Dr. U. Mau, Abteilung für Medizinische Genetik, Universität Tübingen
23. Dr. Seidel, Abteilung für kindliche Genetik, Ludwig-Maximilians-Universität,
München

8. Abkürzungsverzeichnis

ANZSP:	Anzahl der Spermien
ART:	assisted reproductive technologies
CBAVD:	congenital bilateral aplasia of the vas deferens
CI:	Konfidenzintervall
ESHRE:	European Society of Human Reproduction and Embryology
ET:	Embryonentransfer
FSH:	Follikel stimulierendes Hormon
GIFT:	gamete intrafallopian transfer
GnRH:	Gonadotropin – releasing Hormon
HCG:	humanes Chorion gonadotropin
HFTSP :	Herkunft der Spermien
HMG:	humanes Menopausen gonadotropin
ICSI:	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IVF:	In vitro Fertilisation
MESA:	mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
n:	Anzahl
OAT:	Oligoasthenoteratozoospermie
odds ratio:	relatives Risiko
p:	Signifikanz
PZD:	partial zona dissection
RR:	relatives Risiko
S.:	Seite
sh.	siehe

- SPSS:** Superior Performing Statistical Software
- SSW:** Schwangerschaftswoche
- SUZI:** Subzonale Spermieninjektion
- TESE:** testikuläre Spermienextraktion
- U 2:** pädiatrische Früherkennungsuntersuchung zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr

9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Klaus Diedrich für die Möglichkeit, in seiner Klinik diese Promotionsschrift anfertigen zu dürfen.

Ganz besonders danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. Michael Ludwig für die gelungene Einarbeitung und die Überlassung des interessanten Promotionsthemas und die besonders herzliche, zeitaufwendige Betreuung in all der Zeit.

Ebenso danke ich all denen die zur Datensammlung im Rahmen dieser Studie beigetragen haben, insbesondere Heike Prehn, Regina Sierck und Ina Meißner.

Ferner möchte ich mich bedanken bei Frau Bianka Ludwig und Kerstin Greulich für die Sammlung und Sicherung der Daten und Herrn Dr. med. Alexander Katalinic für die äußerst kompetente Anleitung in die Datenverarbeitung und die Datenauswertung.

Ein besonderer Dank gilt allen Patienten die uns ihre Zeit für die Datensammlung zur Verfügung stellten und die Nachuntersuchungen der Kinder möglich machten und eine teilweise sehr große Entfernung in Kauf nahmen.

Mein Dank geht letztendlich auch an die 59 deutschen IVF-Zentren, die für die Rekrutierung der Patienten zuständig waren und die kinderärztlichen Untersuchungen durchgeführt haben.

10. Lebenslauf

Persönliches

Name	Constanze Dossow
Geburtsdatum	10.02.1973
Geburtsort	Vechta
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schule

1979 – 1983	Jahnschule Diepholz, Grundschule
1983 – 1985	Jahnschule Diepholz, Orientierungsstufe
1985 – 1992	Graf-Friedrich-Schule Diepholz, Gymnasium
06/1992	Abitur

Berufsausbildung

1992 – 1995	kaufm.-praktische Arzthelferin, Kreiskrankenhaus Diepholz; Dr. Heribert Bongartz, chirurgische Ambulanz
-------------	---

Studium

1995 – 2001	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
2001 – 2002	Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen

Examina

03/1998	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
04/1999	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2001	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2002	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

1998	Chirurgie – Städt. Kliniken Delmenhorst
1999	Innere Medizin – St. Josef-Stift Delmenhorst
1999	Gynäkologie – Brescia, Italien
2000	Dr. Gröne, Facharzt für Allgemeinmedizin, Ganderkesee

Praktisches Jahr

10/2001 – 09/2002	Klinikum Oldenburg
	1. Tertial – Chirurgische Klinik
	2. Tertial – Frauenklinik
	3. Tertial – Klinik für Innere Medizin

Berufstätigkeit

03/2003 – 02/2004	Im Rahmen der Facharztausbildung zur Allgemeinmedizinerin: Ärztin im Praktikum, Rehaklinik Bad Zwischenahn, Orthopädie
03/2004 fortlaufend	Fortsetzung des AIPs, Klinikum Oldenburg, Innere Abteilung, Prof. Dr. med. Reil

Dissertation

	Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Michael Ludwig
08/1998 – 07/2001	Datenerhebung
bis Mitte 2002	Validation und Auswertung der Daten
01/2002 – 12/2003	Schreiben der Dissertation