

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
des Krankenhauses Martha-Maria München
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Vorstand: Prof. Dr. Roland Ladurner

in Zusammenarbeit mit der Cryobank-München



Prognostische Aspekte von allogenen Samenproben zur Herbeiführung einer Schwangerschaft durch Assistierte Reproduktion

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Rita Schwaiger

aus
Salzburg

Jahr
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. Heinrich Fürst
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Armin J. Becker
PD Dr. Roxana Popovici

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Wolf Bleichrodt
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2022

Für meine Lea und Leon

*Nichts passiert, bis sich
etwas bewegt.*

Albert Einstein

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	3
ABSTRACT	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	9
TABELLENVERZEICHNIS	11
ABKÜRZUNGSVERZEICHNISVERZEICHNIS	11
1 EINLEITUNG	14
1.1 UNERFÜLLTER KINDERWUNSCH	14
1.1.1 GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI UNERFÜLTEM KINDERWUNSCH	15
1.1.2 SPERMIOGRAMME	16
1.2 ASSISTIERTE REPRODUKTION (IUI, IVF UND ICSI)	18
1.3 REGULATION WEIBLICHER UND MÄNNLICHER GONADENFUNKTION	19
1.3.1 REGULATION DES WEIBLICHEN ZYKLUS	19
1.3.2 SPERMATOGENESE	20
1.4 FERTILISATION	22
1.5 SAMENSPENDE	24
1.5.1 GESETZLICHE VORGABEN IM RAHMEN DER SAMENSPENDE	25
1.5.2 KRITERIEN EINER SAMENPROBE BEI PROBENFREIGABE ZUR BEHANDLUNG FÜR EMPFÄNGERINNEN	26
1.5.3 RECHTLICHE SITUATION FÜR SAMENSPENDER IN DEUTSCHLAND	28
1.5.4 BEKANNTE EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN ERFOLG EINER KINDERWUNSCHBEHANDLUNG DURCH ART	29
1.6 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	30
2 MATERIAL UND METHODEN	31
2.1 STUDIENDESIGN	31
2.2 MATERIAL	33
2.3 METHODEN	34
2.3.1 SPENDERAUFNAHME, SPENDERZYKLUS UND PROBENFREIGABE	34
2.3.2 ERSTELLUNG EINES SPERMIOGRAMMS	38
2.3.3 AUFBEREITUNG DER SPENDERSAMEN	42
2.3.4 CRYOKONSERVIERUNG DER SPENDERSAMEN	44
2.3.5 BESTIMMUNG DER AUFTAUWERTE CRYOKONSERVIERTER SAMENPROBEN	44
2.3.6 AUSWAHL GEEIGNETER SAMENSPENDER FÜR PATIENTINNEN	45
3 ERGEBNISSE	47
3.1 ERGEBNIS DER KINDERWUNSCHBEHANDLUNGEN DURCH HETEROLOGE SPENDERSAMEN	47
3.1.1 SCHWANGERSCHAFTEN UND GEBURTEN DURCH INSEMINATION	47
3.1.2 SCHWANGERSCHAFTEN UND GEBURTEN DURCH IVF-BEHANDLUNGEN	50
3.1.3 SCHWANGERSCHAFTEN UND GEBURTEN DURCH ICSI-BEHANDLUNGEN	52
3.2 BETRACHTUNG DES SPENDERKOLLEKTIVS	55

3.2.1	ERGEBNIS DER SPERMIOGRAMM-ANALYSE	55
3.2.2	BEHANDLUNGSERGEBNISSE DER EINZELNEN SAMENSPENDER	58
3.2.3	SCHWANGERSCHAFTSRATEN IN DEN EINZELNEN ALTERSGRUPPEN VON SAMENSPENDERN	59
3.2.4	STICHPROBENAUFTAUWERTE CRYOKONSERVIERTER EJAKULATPROBEN	64
3.3	BEHANDLUNG VON KINDERWUNSCHPATIENTINNEN MIT HETEROLOGEN SAMENPROBEN	65
3.3.1	EINFLUSS DER AUFTAUMOTILITÄT AUF DIE SCHWANGERSCHAFTSRATE	65
3.3.2	BESTIMMUNG DER EINZELRATEN DER AUFTAUMOTILITÄTEN	69
3.3.3	EINFLUSS DES ALTERS AUF DAS BEHANDLUNGSERGEBNIS	74
3.3.4	EINFLUSS DES <i>BODY MASS INDEX</i> (BMI) IM ZUSAMMENHANG MIT DEM BEHANDLUNGSERGEBNIS	82
3.3.5	ABORTE BEI ART-BEHANDLUNGEN	84
3.3.6	ANALYSE DER BLUTGRUPPEN IN BEZUG AUF DAS BEHANDLUNGSERGEBNIS	88
4	DISKUSSION	92
4.1	SCHWANGERSCHAFTS- UND GEBURTENRATEN BEI INSEMINATIONEN, ICSI- ODER IVF- BEHANDLUNGEN	92
4.1.1	SCHWANGERSCHAFTS- UND GEBURTENRATEN BEI INSEMINATIONEN	92
4.1.2	SCHWANGERSCHAFTS- UND GEBURTENRATEN BEI IVF-BEHANDLUNGEN	93
4.1.3	SCHWANGERSCHAFTS- UND GEBURTENRATEN BEI ICSI-BEHANDLUNGEN	94
4.1.4	SCHWANGERSCHAFTSRATEN BEI ART BEHANDLUNGEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER SPERMIENMOTILITÄT NATIV UND CRYOKONSERVIERT	98
4.1.5	AUFTAUMOTILITÄT UND VERLUSTRATE IM RAHMEN DER CRYOKONSERVIERUNG	101
4.1.6	SPERMIOGRAMM-ANALYSE	102
4.1.1	ALTERSABHÄNGIGKEIT DER SCHWANGERSCHAFTS- BZW. GEBURTENRATEN BEI INSEMINATIONEN, IVF- ODER ICSI-BEHANDLUNGEN	106
4.1.2	BEWERTUNG DES BMI IN ZUSAMMENHANG MIT DEN SCHWANGERSCHAFTSRATEN	108
4.1.3	ABORTHÄUFIGKEIT BEI ART BEHANDLUNGEN	109
4.1.4	EINFLUSS DER BLUTGRUPPEN AUF DEN BEHANDLUNGSERFOLG	111
4.1.5	ENTSCHEIDUNG INSEMINATION, IVF ODER ICSI - VORSCHLAG EINES BEHANDLUNGALGORITHMUS	112
5	LITERATURVERZEICHNIS	116
6	ANHANG	125
7	DANKSAGUNG	130
8	AFFIDAVIT	131
9	PUBLIKATIONSLISTE	132
10	ETHIKVOTUM	133

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie von 893 Kinderwunschpatientinnen im Alter zwischen 21 und 49 Jahren, die mit heterologen Spendersamen von 88 Samenspendern behandelt wurden. Es wurden im Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 27.10.2016 4039 Behandlungen durchgeführt, die sich aus 3779 Intrauterinen-Inseminationen (IUI), 70 Behandlungen durch *In-vitro*-Fertilisationen (IVF) und 190 Intrazytoplasmatische-Spermieninjektionen (ICSI) zusammensetzten.

Ziel war, verschiedene Parameter von Samenspendern und Kinderwunschpatientinnen im Hinblick auf den Behandlungsausgang (Schwangerschaften, Geburten, Aborte, erfolglose Behandlungen) bei Inseminationen, IVF- und ICSI-Behandlungen zu bewerten. Von den Samenspendern wurde die Auftaumotilität (=Millionen progressive bewegliche Spermien, die nach dem Auftauen für eine Behandlung eingesetzt werden) betrachtet. Sowohl bei Samenspendern als auch Patientinnen wurde das AB0-Merkmal, der Rhesusfaktor sowie das Alter untersucht. Bei Patientinnen wurde zusätzlich der „Body Mass Index“ (BMI) in die Auswertung miteinbezogen. Das Samenspenderkollektiv befand sich im Alter zwischen 21 und 48 Jahren, wobei 50% der Samenspender zwischen 26 und 30 waren. Das Alter der Samenspender hatte keinen Einfluss auf die Höhe der Schwangerschaftsraten.

Für IUI-Behandlungen betrug die kumulative Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate pro Patientin 32,7% bzw. 17,7%. Bei IVF-Behandlungen war diese 39,2% bzw. 21,6%. Die höchste Schwangerschaftsrate von 53,8% und Geburtenrate von 44,3% pro Patientin fanden sich bei ICSI-Behandlungen. Die Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate bezogen auf die gesamte Behandlungsanzahl war für IUI-Behandlungen 6,4% bzw. 3,4%, für IVF-Behandlungen 28,6% bzw. 15,7% und für ICSI-Behandlungen 30,0% bzw. 24,7%. Durchschnittlich waren bei IUI-Behandlungen vier Versuche, bei IVF- und ICSI-Behandlungen lediglich ein Versuch erforderlich.

Ein wesentlicher prognostischer Faktor der männlichen Fertilität ist die Anzahl an progressiv motilen Spermien. Für IUI-Behandlungen wurde bei zuvor cryokonservierten Proben ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an progressiv beweglichen Spermien und der Höhe der Schwangerschaftsrate beobachtet. Bei der Einteilung der progressiv beweglichen Spermien in so genannte

Motilitätsgruppen fand sich in der Gruppe zwischen 5,1 und 6,0 Millionen progressiv beweglicher Spermien pro Inseminationsdosis (ca. 300 µl) die höchste Schwangerschaftsrate mit 10,3% und die höchste Geburtenrate mit 6,7%. Außerdem zeigte sich bei diesen Auftauwerten die niedrigste Abortrate von 10,0%. Die höchste Abortrate von 37,5% fand sich bei Proben, die weniger als eine Million progressiv motile Spermien pro Inseminationsdosis enthielten.

Für IVF-Behandlungen zeigte sich ein Trend zwischen der Anzahl an beweglichen Spermien und der Schwangerschaftsrate. Ab 3,1 Millionen Spermien fanden sich sprunghaft höhere Schwangerschaftsraten von 71,4% und Geburtenraten von 28,6%. Die höchste Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate von 75,0% und 50,0% wurde wie bei Inseminationen in der Motilitätsgruppe zwischen 5,1 und 6,0 Millionen progressiv beweglicher Spermien beobachtet. Unter 2 Millionen beweglicher Spermien war bei IVF-Behandlungen keine Schwangerschaft mehr zu finden. Unter Berücksichtigung dieser Daten sollte bei IVF-Behandlungen eine Mindestanzahl von 3 Millionen progressiv beweglicher Spermien pro Behandlung empfohlen werden, da ab diesem Wert ein sprunghafter Anstieg der Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate beobachtet wurde.

Bei ICSI-Behandlungen scheint die Motilität wie zu erwarten eine untergeordnete Rolle zu spielen. Für eine entsprechende Behandlung reicht lediglich ein lebensfähiges motiles Spermium aus. Da bei ICSI-Behandlungen bereits ab 1,1 Millionen progressiv beweglicher Spermien ein deutlicher Anstieg der Schwangerschafts- und Geburtenrate von 42,9% bzw. 28,6% beobachtet wurde, sollte hier eine entsprechende Mindestanzahl von einer Million beweglicher Spermien für Behandlungen eingesetzt werden.

Als weiterer Einflussfaktor auf das Behandlungsergebnis wurde das Alter der Patientinnen untersucht. Mit steigendem Alter konnte ein signifikanter Rückgang der Schwangerschafts- und Geburtenraten bei IUI-Behandlungen und ICSI-Behandlungen beobachtet werden. Bei IUI-Behandlungen lag die höchste Schwangerschaftsrate von 26,9% im Alter von 26 Jahren und die höchste Geburtenrate von 18,8% im Alter von 24 Jahren. Insgesamt zeigten die vorliegenden Daten bei Inseminationen im Alter von 30 bis 38 Jahren eine Schwangerschaftsrate bis max. 22,6% und eine Geburtenrate bis max. 13,0%. Da ein Rückgang der Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate erst ab einem Alter von 39 Jahren zu erkennen war, kann ab diesem Alter in Abwägung u.a. des hormonellen Status sowie des

Grundes und der Dauer der Infertilität eine IVF bereits ab der ersten Behandlung gewählt werden. Parallel dazu stieg mit zunehmendem Alter der Patientinnen die Anzahl der Behandlungen an.

Bei IVF-Behandlungen war der Trend zu erkennen, dass mit steigendem Alter Schwangerschafts- und Geburtenraten rückläufig waren. Frauen unter 38 Jahren hatten maximale Schwangerschaftsraten von 66,7% und Geburtenraten von 50,0% und diese betrugen ab einem Alter von 40 Jahren nur mehr 16,7%. Bei ICSI-Behandlungen fanden sich maximale Schwangerschafts- und Geburtenraten im Alter von 31 Jahren von 100% bzw. 80%, die sich ab einem Alter von 41 Jahren sprunghaft auf 10,0% reduzierten. Für alle Behandlungsarten zeigte sich ein deutlicher Rückgang der weiblichen Fertilität ab einem Alter von ca. 40 Jahren.

Der BMI als weiterer möglicher Einflussfaktor spielte eine untergeordnete Rolle. Gründe hierfür waren möglicherweise, dass der Hormonspiegel von Patientinnen vor Beginn der Kinderwunschbehandlung bereits medikamentös optimal eingestellt war. Das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaftsrate oder die Abortwahrscheinlichkeit. Auch zeigten sich keine höheren Schwangerschaftsraten, wenn das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor zwischen Spender und Empfängerin übereinstimmten.

Zusammenfassend fanden sich bei *in vitro* Behandlungen höhere Schwangerschafts- und Geburtenraten als bei IUI-Behandlungen. Die Anzahl progressiv beweglicher Spermien in einer Samenprobe hatte bei IUI-Behandlungen den deutlichsten Einfluss. Bei IVF-Behandlungen ging eine Mindestanzahl beweglicher Spermien mit tendenziell höheren Erfolgsraten einher. Für ICSI-Behandlungen schien die Anzahl an beweglichen Spermien erwartungsgemäß einen untergeordneten Einfluss zu haben. Unabhängig von der Behandlungsart ging ab einem Alter von ca. 40 Jahren die Zahl der Schwangerschaften deutlich zurück. Ein im Rahmen dieser Arbeit erstellter Algorithmus berücksichtigt das Alter der Patientinnen sowie die Anzahl an progressiv beweglichen Spermien und soll als Orientierungshilfe in der Wahl der Behandlungsart und der dabei eingesetzten Mindestanzahl an beweglichen Spermien bei Kinderwunschbehandlungen dienen.

Abstract

The present study is a retrospective study of 893 infertility patients aged between 21 and 49 years who were treated with heterologous donor sperm from 88 sperm donors. In the period from 01.01.2013 to 27.10.2016, 4039 treatments consisting of 3779 intrauterine inseminations (IUI), 70 treatments by in vitro fertilization (IVF) and 190 intracytoplasmic sperm injections (ICSI) were carried out.

The aim was to evaluate various parameters of sperm donors and infertility patients with regard to treatment outcome (pregnancies, births, miscarriages, unsuccessful treatments) in inseminations, IVF and ICSI treatments. Of the sperm donors, thaw motility (=millions of progressively motile sperm used for treatment after thawing) was considered. For both sperm donors and patients, the ABO characteristic, the rhesus factor and age were examined. For female patients, BMI was also included in the evaluation. The sperm donors age ranged in age from 21 to 48 years, with 50% of the sperm donors between 26 and 30. The age of the sperm donors had no influence on the pregnancy rates.

For IUI, the cumulative pregnancy and birth rates per patient were 32.7% and 17.7%, respectively. For IVF treatments this was 39.2% and 21.6% respectively. The highest pregnancy rate of 53.8% and birth rate of 44.3% per patient were found in ICSI treatments. The pregnancy and birth rates in relation to the total number of treatments were 6.4% and 3.4% for IUI treatments, 28.6% and 15.7% for IVF treatments and 30.0% and 24.7% for ICSI treatments. On average, four attempts were required for IUI, and only one attempt for IVF and ICSI treatments.

A significant prognostic factor of male fertility is the number of progressively motile sperm. For IUI treatments, a significant correlation between the number of progressively motile sperm and the pregnancy rate was observed in previously cryopreserved samples. When dividing the progressively motile sperm into so-called motility groups, the group between 5.1 and 6.0 million progressively motile sperm per insemination dose (approx. 300 µl) showed the highest pregnancy rate with 10.3% and the highest birth rate with 6.7%. Furthermore, these thawing values showed the lowest abortion rate of 10.0%. The highest abortion rate of 37.5% was found in samples containing less than one million progressively motile sperm per insemination dose.

For IVF treatments, there was a trend between motile sperm count and pregnancy rate. Above 3.1 million sperm, there were jumps in pregnancy rates of 71.4% and birth rates of 28.6%. As with inseminations, the highest pregnancy and birth rates of 75.0% and 50.0%, respectively, were observed in the motility group between 5.1 and 6.0 million progressively motile sperm. No pregnancy was found below 2 million motile sperm in IVF treatments. Taking these data into account, a minimum number of 3 million progressively motile sperm per treatment should be recommended for IVF treatments, as a sudden increase in the pregnancy or birth rate was observed above this value.

As expected, motility seems to play a subordinate role in ICSI treatments. Only one viable motile sperm is sufficient for a corresponding treatment. Since a significant increase in the pregnancy and birth rate of 42.9% and 28.6%, respectively, was observed in ICSI treatments from as little as 1.1 million progressively motile sperm, a corresponding minimum number of one million motile sperm should be used for treatments here.

The age of the patients was examined as a further factor influencing the treatment outcome. With increasing age, a significant decrease in pregnancy and birth rates was observed for IUI and ICSI treatments. For IUI treatments, the highest pregnancy rate of 26.9% was at the age of 26 and the highest birth rate of 18.8% was at the age of 24. Overall, the available data showed a pregnancy rate of up to max. 22.6% and a birth rate of up to max. 13.0% for IUI between the ages of 30 and 38. Since a decline in the pregnancy or birth rate was only evident from the age of 39, IVF can be chosen from this age onwards, taking into consideration, among other things, the hormonal status as well as the reason for and duration of infertility, even from the first treatment. Parallel to this, the number of treatments increased with the increasing age of the patients.

For IVF treatments, the trend was that women under 38 years of age had maximum pregnancy rates of 66.7% and birth rates of 50.0%, and these were only 16.7% from the age of 40. ICSI treatments had maximum pregnancy and birth rates at age 31 of 100% and 80% respectively, which dropped sharply to 10.0% from age 41. For all treatment types, there was a marked decline in female fertility from around age 40. BMI as another possible influencing factor played a subordinate role. Reasons for this were possibly that the hormone levels of patients were already optimally adjusted with medication before the start of fertility treatment.

The ABO trait and the rhesus factor had no significant influence on the pregnancy rate or the probability of miscarriage. There were also no higher pregnancy rates when the ABO trait and rhesus factor were matched between donor and recipient.

In summary, higher pregnancy and birth rates were found with *in vitro* treatments than with IUI treatments. The number of progressively motile sperm in a semen sample had the most marked effect in IUI treatments. For IVF treatments, a minimum number of motile sperm tended to be associated with higher success rates. For ICSI treatments, the number of motile sperm appeared to have a subordinate influence, as expected. Regardless of the type of treatment, the number of pregnancies decreased significantly from an age of about 40 years. An algorithm created in the context of this work takes into account the age of the patients as well as the number of progressively motile sperm and is intended to serve as a guide in the choice of treatment type and the minimum number of motile sperm used in fertility treatments.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Aufbau eines Spermiums	21
Abb. 2	Studiendesign der Analyse von Kinderwunschbehandlungen durch heterologe Spendersamen	31
Abb. 3	Bearbeitung einer Samenprobe	43
Abb. 4	Kumulative Schwangerschafts- und Geburtenrate pro Patientin bei Behandlungen durch IUI-Behandlungen	50
Abb. 5	Kumulative Schwangerschaftsrate pro Patientin bei IVF-Behandlungen	51
Abb. 6	Kumulative Schwangerschafts- und Geburtenrate pro Patientin bei Behandlungen durch ICSI	53
Abb. 7	Behandlungsergebnisse mit heterologen Samenproben im Zeitraum von 01.01.2013 bis 27.10.2016	54
Abb. 8	Mittelwerte der nativen Spermienkonzentration von 19 Samenspendern (224 Einzelsp.)	57
Abb. 9	Mittelwerte der Motilität PR (%) und der Auftaumotilität PR (%) von 19 Samenspendern (224 Einzelspenden)	57
Abb. 10	Blutgruppen und Rhesusfaktor	59
Abb. 11	Alter der Samenspender im Vergleich zur Schwangerschaftsrate und Auftaumotilität unabhängig von der Behandlungsart (Inseminationen, IVF- oder ICSI-Behandlungen)	60
Abb. 12	Alter der Samenspender im Vergleich zur Schwangerschaftsrate und Auftaumotilität bei Inseminationen	61
Abb. 13	Alter der Samenspender im Vergleich zur Schwangerschaftsrate und Auftaumotilität bei IVF-Behandlungen	62
Abb. 14	Alter der Samenspender im Vergleich zur Schwangerschaftsrate und Auftaumotilität bei ICSI-Behandlungen	63
Abb. 15	Vergleich der durchschnittlichen Auftaumotilität von Samenproben beim Behandlungsausgang schwanger und erfolglos bei Behandlungen durch Insemination.	66
Abb. 16	Vergleich der durchschnittlichen Auftaumotilität von Samenproben beim Behandlungsausgang schwanger und erfolglos bei IVF-Behandlungen	67
Abb. 17	Vergleich der durchschnittlichen Auftaumotilität von Samenproben beim Behandlungsausgang schwanger und erfolglos bei ICSI-Behandlungen	68
Abb. 18	Schwangerschaftsrate nach Insemination im Zusammenhang mit der Auftaumotilität	70
Abb. 19	Geburtenrate nach Insemination im Zusammenhang mit der Auftaumotilität	70
Abb. 20	Schwangerschaftsrate nach IVF im Zusammenhang mit der Auftaumotilität	71
Abb. 21	Geburtenrate nach IVF im Zusammenhang mit der Auftaumotilität	72
Abb. 22	Schwangerschaftsrate nach ICSI im Zusammenhang mit der Auftaumotilität	73
Abb. 23	Geburtenrate nach ICSI im Zusammenhang mit der Auftaumotilität	73
Abb. 24	Geburtenrate und Anzahl an Behandlungen in Anhängigkeit des Alters bei Inseminationen	76
Abb. 25	Schwangerschaftsrate und Anzahl an Behandlungen in Anhängigkeit des Alters bei Inseminationen	77
Abb. 26	Geburtenrate in Anhängigkeit des Alters bei IVF-Behandlungen	79
Abb. 27	Schwangerschaftsrate in Anhängigkeit des Alters bei IVF-Behandlungen	79
Abb. 28	Geburtenrate und Anzahl an Behandlungen in Anhängigkeit des Alters bei ICSI- Behandlungen	81
Abb. 29	Schwangerschaftsrate und Anzahl an Behandlungen in Anhängigkeit des Alters bei ICSI-Behandlungen	82
Abb. 30	Vergleich des durchschnittlichen BMI [kg/m ²] beim Behandlungsausgang schwanger und erfolglos unabhängig von der Behandlungsart	83
Abb. 31	Vergleich der durchschnittlichen Auftaumotilität der Gruppen Abort und „Schwanger und Geburt“ bei Inseminationen und IVF- und ICSI-Behandlungen	86
Abb. 32	Abortraten bei Insemination IVF- oder ICSI-Behandlungen	87
Abb. 33	Abortrate nach Insemination im Zusammenhang mit der Auftaumotilität	87
Abb. 34	Algorithmus in Bezug auf die Wahl der Behandlungsart und der Anzahl an progressiv motilen Spermien bei ART-Behandlungen (Insemination, IVF-, oder ICSI)	115

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Referenzwerte von Spermogrammen nach WHO	17
Tab. 2	Qualitätskriterien für Spendersamen gemäß dem Arbeitskreis für donogene Insemination	27
Tab. 3	Untersuchungsparameter bei Spenderaufnahme	36
Tab. 4	Parameter bei letzter Probenabgabe und nach Quarantänelagerung	37
Tab. 5	Blutwerte von Kinderwunschpatientinnen	45
Tab. 6	Alle Behandlungen mit heterologen Samenproben im Zeitraum von 01.01.2013 bis 27.10.2016	47
Tab. 7	Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten bei Inseminationen aufgeführt nach Anzahl an Behandlungszyklen (N1- N≥19)	49
Tab. 8	Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten bei IVF- Behandlungen aufgeführt nach Anzahl an Behandlungs-zyklen (N1-N5)	51
Tab. 9	Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten bei ICSI-Behandlungen aufgeführt nach Anzahl an Behandlungszyklen (N1- N8)	52
Tab. 10	Ergebnisse der Spermogramm-Analyse (Spenderkollektiv aus 19 Samenspendern bzw. 224 Spermogramme)	56
Tab. 11	Schwangerschaftsraten und Auftauwerte der Samenspender: Einteilung nach Alter und Behandlungsart	60
Tab. 12	Bestimmung der Auftauwerte von Samenspender	64
Tab. 13	Anzahl an Geburten, Schwangerschaften, Aborte, erfolglose Behandlungen sowie Schwangerschafts- und Geburtenraten durch Insemination	70
Tab. 14	Anzahl an Geburten, Schwangerschaften, Aborte, erfolglosen Behandlungen sowie Schwangerschafts- und Geburtenraten durch IVF	71
Tab. 15	Anzahl an Geburten, Schwangerschaften, Aborte, erfolglosen Behandlungen sowie Schwangerschafts- und Geburtenraten durch ICSI	72
Tab. 16	Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse Geburt und Schwangerschaft durch Insemination	75
Tab. 17	Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse Geburt und Schwangerschaft durch IVF	78
Tab. 18	Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse Geburt und Schwangerschaft durch ICSI	80
Tab. 19	Vergleich der Aborte bei Patientinnen der Blutgruppe 0 und der Blutgruppe nicht-0	88
Tab. 20	Vergleich der Aborte bei Patientinnen mit rhesus-positivem und rhesus-negativem Merkmal	89
Tab. 21	Vergleich der Aborte bei Patientinnen im Zusammenhang mit dem AB0-Merkmal und dem Rhesusfaktor bei Inseminationen und IVF- und ICSI-Behandlungen	89
Tab. 22	Vergleich des Behandlungsausgangs Schwangerschaft oder erfolglos abhängig von der Blutgruppe 0 und nicht-0 (A, B, AB) sowie vom Rhesusmerkmal	90
Tab. 23	Vergleich der Übereinstimmung des Blutgruppenmerkmals AB0 oder dem Rhesusfaktor zwischen Empfängerin und Spender in Bezug auf den Behandlungsausgang Schwangerschaft oder erfolglos	91
Tab. 24	Übersicht über die analysierten Spermogramme von 19 Samenspendern	125
Tab. 25	Übersicht aller Samenspender (Zeitraum 01.01.2013 bis 27.10.2016)	126

Abkürzungsverzeichnisverzeichnis

AK	Antikörper
AMG	Arzneimittelgesetz
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
Anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis B-Core-Antigen
ART	Assistierte Reproduktions Technik
ASA	antispermale Antikörper
ATP	Adenosintriphosphat
AZF	Azoospermiefaktor
Bg	Blutgruppe
BMI	<i>Body Mass Index</i>
°C	Grad Celsius
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBAVD	kongenitale bilaterale Aplasie der Samenleiter (Vasa deferentia)
CF	cystische Fibrose
<i>CFTR</i>	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CMV	Cytomegalievirus
COC	Cumulus-Oozyt-Complex
CREM	cAMP responsive element modulator
CUAVD	unilateralen Aplasie der Samenleiter
<i>CYP_{21A2}-Gen</i>	<i>Cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 2</i>
DDX3X	<i>DEAD-Box Helicase 3 X-Linked</i>
DI	donogene Insemination = Inseminationsdosis = Behandlungsdosis (Insemination, IVF und ICSI)
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
ESchG	Embryonenschutzgesetz
<i>FMR₁-Gen</i>	<i>Fragile X Mental Retardation Protein</i>
FSH	Follikel-stimulierendes-Hormon
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing-Hormon</i>
HBsAg	<i>Hepatitis B surface Antigen</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus

hCG	humanes Choriongonadotropin
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
HTLV-1	Humanes T-lymphotropes Virus 1
ICI	Intrazervikale-Insemination
ICSI	Intrazytoplasmatische-Spermieninjektion
Ig	Immunglobulin
IM	immotile Spermien
IUI	Intrauterine-Insemination
IVF	<i>In-vitro</i> -Fertilisation
LH	Luteinisierungshormon
MEA-1	<i>male enhanced antigen</i>
Mio	Million
ml	Milliliter
mtDNA	mitochondriale DNA
<i>MTHFR</i>	Methylentetrahydrofolatreduktase
NAT	Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren
NIPBL	Nipped-B-ähnliches Protein
NP	nicht progressiv motile Spermien
PARK-7	Parkinson-Protein 7
PCO	Polycystische Ovarsyndrom
PID	Prä-Implantations-Diagnostik
PLCZ	Phospholipase c-Zeta
PR	progressiv motile Spermien
PRM2	Protamin 2
PSA	Prostata-spezifische Antigen
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
RhD	Rhesusfaktor D
rpm	Rotationen pro Minute
RT	Raumtemperatur
SaRegG	Samenspenderregistergesetz
snc-RNA	<i>small non coding RNA</i>
SPATA-4	<i>spermatogenesis associated 4</i>

SPZ-1	<i>spermatogenic leucine zipper 1</i>
TPG-GewV	Transplantationsgesetz-Gewebeverordnung
WHO	<i>world health organisation</i>

1 Einleitung

1.1 Unerfüllter Kinderwunsch

Unter Unfruchtbarkeit oder Sterilität versteht man laut *world health organisation* (WHO) das Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmäßig ungeschützten Geschlechtsverkehrs über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten. Weiter wird noch zwischen primärer und sekundärer Sterilität unterschieden, wobei es bei einer primären Sterilität noch nie zu einer Schwangerschaft gekommen ist. Von einer sekundären Sterilität spricht man, wenn es in der Vergangenheit mindestens eine Schwangerschaft (mit oder ohne Geburt) gegeben hat (Zegers-Hochschild et al., 2015). Laut Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend bleibt fast jedes zehnte Paar zwischen 25 und 59 Jahren in Deutschland ungewollt kinderlos.

Gründe eines unerfüllten Kinderwunsches sind sowohl auf weiblicher als auch männlicher Seite zu finden. Dabei liegen die Ursachen nach Daten des statistischen Bundesamts bei Paaren in Kinderwunschbehandlung zu 11% beim Mann, zu 24% bei der Frau, zu 40% bei beiden Partnern und zu 25% sind sie idiopathisch (Wegner & Bloechle, 2009).

Weibliche Infertilität kann durch eine gestörte Eizellreifung (Ovarialinsuffizienz) bedingt sein. Die primäre Ovarialinsuffizienz umfasst u.a. genetische Syndrome mit hypoplastischen Ovarien (Turner Syndrom 45,X), das Polycystische Ovarsyndrom (PCO), hyposensitive Ovarien, eine Ovarial-Endometriose sowie Ovarialtumoren. Einer sekundären Ovarialinsuffizienz liegen hypothalamische (z.B.: Leistungssport) oder hypophysäre Ursachen (z.B.: Hyperprolaktinämie) sowie eine Lutealinsuffizienz zugrunde. Weitere Ursachen für eine weibliche Infertilität können Tubenfunktionsstörungen, eine Fehlbildung des Uterus sowie immunologische Ursachen sein.

Männlicher Infertilität können u.a. Kryptorchismus, Varikozele, Hodentumoren, oder Fehlbildungen der Samenwege, wie sie z.B. durch eine bilaterale Aplasie des Vas deferens bei Mukoviszidose, auftreten, zugrunde liegen. Weitere Gründe können eine Spermiodysfunktion (z.B.: Reifungsdefekt) sowie ein primärer (z.B.: Testosteronmangel), sekundärer (z.B.: gestörte LH- und FSH-Freisetzung) oder tertiärer-

(gestörte GnRH-Freisetzung) Hypogonadismus sein. Genetische Ursachen und sexuelle Störungen stellen weitere Gründe der männlichen Infertilität dar.

Bei Paaren, welche aufgrund ihrer Fertilitätsstörungen in Behandlung sind, sieht die Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion (2006) generell eine genetische Beratung vor (Bundesärztekammer, 2006).

1.1.1 Genetische Untersuchungen bei unerfülltem Kinderwunsch

Als sinnvolle Diagnostik bei der Frau wird in erster Linie eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Dabei können numerische chromosomale Aberrationen, wie z.B. das Turner-Syndrom (Karyotyp 45,X) festgestellt werden. Es können auch strukturelle chromosomale Aberrationen identifiziert werden, welche z.B. bei Translokationen vorkommen und mit einer erhöhten Abortneigung einhergehen können (Wegner & Bloechle, 2009). Finden sich hier keine Auffälligkeiten, wird eine molekulargenetische Diagnostik in Betracht gezogen (Wegner & Bloechle, 2009). Diese umfasst eine Analyse des *FMR1*-Gens (*Fragile X Mental Retardation Protein*) bei einer hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz, des *CYP21A2*-Gens (*Cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 2*) bei polyzystischen Ovarien (Wegner & Bloechle, 2009). Bei einem gehäuften Vorkommen von Aborten, wird eine Thrombophilie-Diagnostik als sinnvoll erachtet. Diese umfasst eine Analyse des Faktor-V, des Faktor-II (Prothrombin) und des *MTHFR* (Methylentetrahydrofolatreduktase)-Gens (Wegner & Bloechle, 2009).

Bei infertilen Männern werden in 30% genetische Ursachen angenommen (Ludwig et al., 2004). Häufig betroffen sind Männer mit Azoospermie sowie mit höhergradiger Oligozoospermie (Ludwig et al., 2004). Um mögliche chromosomale Anomalien auszuschließen, wird in einem ersten Schritt eine Chromosomenanalyse durchgeführt (Wegner & Bloechle, 2009). Hier können sich numerische chromosomale Aberrationen, wie z.B. das Klinefelter-Syndrom (Karyotyp 47,XXY) darstellen, oder strukturelle chromosomale Aberrationen, wie Translokationen identifiziert werden, die in einer Häufung der Aborte bei der Partnerin resultieren (Wegner & Bloechle, 2009). Das Klinefelter-Syndrom zeigt als Leitsymptome verkleinerte Hoden, einen hypergonadotropen Hypogonadismus und Azoospermie (Wegner & Bloechle, 2009).

Bei nicht obstruktiver Azoospermie oder schwerer bis moderater Oligozoospermie erfolgt die Untersuchung auf Mikrodeletionen in der AZF (Azoospermiefaktor)-Region des Y-Chromosoms (Wegner & Bloechle, 2009), welche in die Regionen AZFa, AZFb und AZFc

eingeteilt wird. Mikrodeletionen betreffen mit 60% vor allem AZFc, mit 16% AZFb und mit 5% AZFa (Ludwig M., 2004). Im Rahmen der diagnostischen Abklärung werden außerdem Mutationen im Gen für die zystische Fibrose (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator=CFTR*) untersucht (Ludwig et al., 2004). Die zystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit einer Heterozygotenhäufigkeit von 4% in der deutschen Bevölkerung (Ludwig M., 2004). Bei etwa 1-2% der Patienten tritt häufig eine kongenitale bilaterale Aplasie der Samenleiter (Vasa deferentia) auf (CBAVD) (Ludwig et al., 2004), wobei in 73,5% eine homozygote (beide Allele betroffen) und in 10,4% eine heterozygote (ein Allel betroffen) Mutation des *CFTR*-Gens vorliegt. Bei CBAVD sind die häufigsten Mutationen eine Deletion an der Position 508 ($\Delta 508F$), das 5T-Allel und die Mutation R117H. Mutationen im *CFTR*-Gen konnten auch bei der selteneren einseitigen Form, der kongenitalen unilateralen Aplasie der Samenleiter (CUAVD), gefunden werden (Ludwig et al., 2004).

1.1.2 Spermioogramme

Häufig haben infertile Männer auffällige Spermioogramme. Zur Beurteilung der Spermienqualität nach WHO-Richtlinie wird das Ejakulat nach einer Karenzzeit von drei bis fünf Tagen durch Masturbation gewonnen (Nieschlag et al., 2010). Folgende Parameter sollte eine Standard-Spermioogramm-Analyse beinhalten (Tab. 1, 2.3.2): das Ejakulatvolumen, den pH-Wert und das Aussehen der Probe. Außerdem sollte die Viskosität, die Koagulationszeit (= Zeit bis zur Verflüssigung des Ejakulats), die Spermienkonzentration, die Spermiengesamtzahl, die Spermienmotilität, die Spermienvitalität und die Spermienmorphologie enthalten sein. Die Spermienmotilität beinhaltet drei Kategorien: jene der progressiv motilen Spermien (Kategorie PR), die eine aktive lineare Bewegung durchführen oder sich im großen Bogen bewegen. Eine weitere Kategorie stellen die nicht progressiven Spermien (NP) dar, die alle anderen Muster der Bewegung durchführen sowie Spermien, die immotil sind (Kategorie IM) (Nieschlag et al., 2010). Es gibt zahlreiche Studien darüber, dass der Anteil an progressiv motilen Spermien der Kategorie PR entscheidend ist für den Eintritt einer Schwangerschaft (de Araújo et al., 2013, Byrd et al., 1990). Die Spermiengesamtzahl ist nach der WHO Richtlinie zur Beurteilung der testikulären Funktion besser geeignet als die Spermienkonzentration und stellt somit das Hauptkriterium zur Beurteilung der Spermienqualität dar (Nieschlag et al., 2010). Berücksichtigt werden außerdem das Vorhandensein von Rundzellen, welche Leukozyten und Keimzellen im Ejakulat

beinhalten. Eine Testung auf Spermienantikörper sollte dann erfolgen, wenn im Nativejakulat Agglutinationen nachweisbar sind, einer Anhaftung von Spermien untereinander (Nieschlag et al., 2010).

Abweichungen eines normalen Spermiogramms stellen z.B. die Azoospermie oder eine hochgradige Oligozoospermie dar (Tab. 1). Dem kann eine genetische Auffälligkeit zugrunde liegen. Bei infertilen Männern mit normalen Spermiogrammen, ist die genetische Ursache oft unklar. Eine Studie konnte jedoch Zusammenhänge mit noch unbekanntem Mutationen oder Mikrodeletionen auf dem Y-Chromosom zeigen (Kumari et al., 2012).

Tab. 1 Referenzwerte von Spermiogrammen nach WHO

Eine Standard-Spermiogramm-Analyse beinhaltet das Ejakulatvolumen, das Aussehen der Spermien, den pH-Wert, die Koagulationszeit, die Spermienkonzentration, die Spermiengesamtzahl, die Spermienmotilität (speziell den Anteil an progressiv motilen Spermien der Kategorie PR). Zusätzlich ist die Spermienvitalität, die Spermienmorphologie sowie der Anteil an Leukozyten darin enthalten (Nieschlag et al., 2010).

Normwerte =Normozoospermie		Abweichungen	
Ejakulatvolumen (ml)	≥1.5	Multispermie (Polysemie)	> 6
		Hyospermie (Parvisemie)	< 1,5
Aussehen	Grau - opaleszent	Bräunlich	Blutbeimengung
pH-Wert	7.2-8.0	Obstruktion oder Fehlbildung der Samenwege	< 7,2
		Hinweis auf eine Infektion der Samenwege	> 8,0
Koagulationszeit (min)	≤ 60	Erschwerte Motilitätsbestimmung	> 60
Spermienkonzentration (Mio/ml)	≥15	Oligozoospermie	< 15
		Kryptozoospermie	< 1
		Hyperzoospermie	> 150
		Polyzoospermie	> 200
		Nekrozoospermie	nur abgestorbene Spermien im Ejakulat
		Azoospermie	Keine Spermien im Ejakulat
Aspermie	Kein Ejakulat		
Spermiengesamtzahl (Mio/Ejakulat)	≥39		
Spermienmotilität: der Kategorie (PR) (%)	≥32	Asthenozoospermie	< 32
Spermienvitalität Anteil lebender Spermien (Eosin-Test) (%)	≥ 50		
Spermien-Morphologie (%)	≥4	Teratozoospermie	< 4
		Oligo-Asthenoteratozoospermie (OAT)	Zu wenige Spermien, zu geringe Motilität, zu wenig normale Formen
Leukozyten (Mio/ ml)	< 1	Infektionen der Samenwege	≥1

1.2 Assistierte Reproduktion (IUI, IVF und ICSI)

Ungewollt kinderlosen Paaren kann bei entsprechender Indikation mit Hilfe der assistierten Reproduktion geholfen werden, eine Schwangerschaft herbeizuführen (Bundesärztekammer, 2006). Hierbei handelt es sich um einen medizinischen Eingriff bei der Frau, wobei die Insemination Methode der ersten Wahl ist. Es wird zwischen der Intrazervikalen- (ICI) und der Intrauterinen-Insemination (IUI) unterschieden (Bundesärztekammer 2006). Bei der Intrazervikalen-Insemination werden die Spermien in den Gebärmutterhals (Cervix uteri), bei der Intrauterinen-Insemination hingegen, direkt in die Gebärmutter (Uterus) eingebracht. Erfolgt die Behandlung mit zuvor gefrorenen Spermien, wie bei der donogenen Insemination, ist die Intrauterine-Insemination der Intrazervikalen-Insemination überlegen (ESHRE Capri Workshop Group, 2009).

In Studien konnte eine Korrelation zwischen der Anzahl an progressiv beweglichen Spermien im Ejakulat des Mannes und dem Eintritt einer Schwangerschaft gezeigt werden (Larsen et al., 2000, Zinaman et al., 2000, Jouannet et al., 1988). Da vom Anteil an motilen Spermien auch die Methode der Befruchtung abhängig ist, muss eine vorausgehende Beurteilung der Spermien durchgeführt werden. Befinden sich viele progressiv motile Spermien im Ejakulat, wird in erster Linie eine Behandlung der Frau durch Insemination erfolgen (Bundesärztekammer, 2006). Bei einer sehr geringen Anzahl wird unter Umständen unmittelbar eine *In-vitro*-Fertilisation in Betracht gezogen.

Handelt es sich bei der Behandlung der Frau, um Spermien des Partners, spricht man von einer homologen Insemination. Dabei werden die Spermien durch Masturbation gewonnen und können durch Zentrifugation angereichert werden. Häufig wird die *Swim-up*-Methode verwendet (Jakab et al., 2003). Dies bedeutet, dass die progressiv motilen Spermien nach der Zentrifugation nach oben schwimmen und somit von den unbeweglichen Spermien getrennt werden.

Erfolgt die Behandlung jedoch durch Spermien eines Spendersamens, spricht man von einer heterologen Insemination. Dabei können die cryokonservierten Proben direkt nach dem Auftauen zur Insemination verwendet werden.

Bleibt trotz Inseminationen eine Schwangerschaft aus oder ist die Anzahl an progressiv motilen Spermien zu gering, besteht die Indikation einer Behandlung durch *In-vitro*-Fertilisation (IVF). Es handelt sich um eine „künstliche Befruchtung“ im Reagenzglas. Dabei werden der Frau nach einer vorausgehenden hormonellen Stimulation durch

Follikelpunktion Eizellen entnommen. Die Spermien des Mannes werden anhand eines Spermioграмms beurteilt. Abhängig vom Anteil an motilen Spermien kann eine klassische *In-vitro*-Fertilisation (IVF) oder eine Intrazytoplasmatische-Spermieninjektion (ICSI) erfolgen. Die klassische *In-vitro*-Fertilisation kommt bei einem unauffälligen Spermioграмm zum Einsatz (Bundesärztekammer 2006). Dabei soll innerhalb einer Inkubationszeit von zwei Tagen eine spontane Befruchtung der Oozyten durch die zugesetzten Spermien im Reagenzglas stattfinden.

Bei Abweichungen der Normwerte im Spermioграмm, z.B. bei einer Oligospermie, ist die ICSI Methode der Wahl (Bundesärztekammer 2006, Palermo et al., 1992). Dabei erfolgt eine Injektion einzelner, ausgewählter Spermien in eine vorbereitete Oozyte.

Sowohl bei der klassischen IVF als auch bei der ICSI erfolgt die Befruchtung der Eizellen in einem IVF-Labor. Ist die Befruchtung erfolgreich, liegen zwei Kerne in der Eizelle. Nach zwei bis drei Tagen erfolgt der Embryonentransfer. Darunter wird das Einführen der Embryonen über einen sterilen Katheter in den Uterus bezeichnet. Es dürfen nicht mehr als drei Embryonen pro Zyklus auf eine Frau übertragen werden (§1 Absatz 1 Satz 3 ESchG „Gesetz zum Schutz von Embryonen“).

1.3 Regulation weiblicher und männlicher Gonadenfunktion

Über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden Achse wird die Freisetzung der peripheren Sexualhormone gesteuert. Im Hypothalamus bewirkt die pulsatile GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) Ausschüttung die Freisetzung der hypophysären Gonadotropine LH (Luteinisierungshormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon). Diese wiederum beeinflussen die Synthese der peripheren Hormone sowohl in den weiblichen als auch in den männlichen Gonaden (Ulfig, 2010).

1.3.1 Regulation des weiblichen Zyklus

Der weibliche Zyklus ist gekennzeichnet durch in den Ovarien stattfindende hormonelle Regulation der Follikelreifung, der Ovulation und der Lutealfunktion sowie der zyklischen Veränderungen unterliegenden Endometriumschleimhaut.

Pulsatil synthetisiertes GnRH stimuliert LH und FSH in der Hypophyse, diese wiederum regulieren die Bildung der peripheren weiblichen Hormone in den Ovarien.

Der Zyklus beginnt mit dem Tag eins der menstrualen Blutung, einer Hormonentzugsblutung aufgrund des abfallenden Progesteron- und Östrogen-Spiegels. Die physiologische Dauer eines Menstruationszyklus ist im Mittel 28 Tage, wobei die erste Phase des Zyklus, die Follikelreifungsphase, den variablen Teil darstellt. Unter dem Einfluss von FSH kommt es zur Selektion und Heranreifung des dominanten Follikels. Ausgelöst durch ansteigende LH- und FSH-Spiegel wird in der Mitte des Zyklus die Ovulation ausgelöst. Die zweite Phase, die Lutealphase, steht unter dem Einfluss von LH, wodurch die Progesteron-Synthese stimuliert wird. Das Corpus luteum hält die Progesteron-Produktion für 14 Tage aufrecht. Durch den Abfall des Progesteron- und Östrogen-Spiegels kommt es schließlich zur Menstruationsblutung und ein erneuter Zyklus beginnt. Im Falle einer Schwangerschaft bildet der Trophoblast HCG und stimuliert so das Corpus luteum und ein Progesteron- und Östrogen-Abfall bleibt aus (Ulfig, 2010).

1.3.2 Spermatogenese

Unter Spermatogenese versteht man die Entstehung von Spermatozoen. Sie beginnt ab der Pubertät und läuft in den Samenkanälchen (=Tubuli seminiferi) des Hodens ab. Die Spermatogenese beinhaltet Mitose, Meiose sowie die Zytodifferenzierung zu reifen Spermien. Die Spermatogonien der Samenkanälchen sind die Stammzellen der Spermatogenese, wobei zwei verschiedene Typen unterschieden werden. Typ A Stammzellen teilen sich mitotisch. Dabei bleibt eine Tochterzelle Stammzelle die andere wird Typ B Zelle. Typ B Zellen sind Ausgangszellen für die darauffolgende Meiose. Aus ihnen entstehen die Spermatozyten I. Aus diesen wiederum bilden sich durch die erste meiotische Teilung die Spermatozyten II, welche einen auf die Hälfte reduzierten Chromosomensatz besitzen. Durch eine zweite meiotische Teilung entstehen die Spermatozoen mit einem haploiden Chromosomensatz. Diese werden durch Zytodifferenzierung in Spermatozoen (Spermien) umgewandelt. Dabei kommt es zur Kondensation des Zellkerns, zur Bildung des Akrosoms und zur Ausbildung eines Schwanzteils. Letztendlich entstehen im Laufe der Spermatogenese aus einem diploiden Spermatozoon vier haploide Spermien (Ulfig, 2010).

Die Dauer der Spermatogenese beträgt etwa 64 Tage und weitere 25-40 Tage für den Transport der Spermien durch die Nebenhoden und ableitenden Samenwege (Siegenthaler & Blum, 2006).

Die Steuerung der Hodenfunktion erfolgt durch Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse. Das übergeordnete hypothalamische Hormon GnRH ist für die Ausschüttung der Hypophysenhormone LH und FSH zuständig. Gehemmt werden die Gonadotropine LH und FSH durch das testikuläre Inhibin B. FSH reguliert als Stimulator der Sertoli-Zellen die Spermatogenese, welche als Stütz- und Ammenzellen fungieren (Ulfig, 2010). Außerdem sind die Sertoli-Zellen für die Sezernierung von Inhibin zuständig (Siegenthaler & Blum, 2006). LH aktiviert die Leydig-Zellen zur Testosteronproduktion, welches die Spermienreifung unterstützt.

1.3.2.1 Spermatozoen

Die Spermatozoen oder Spermien bestehen aus einem Kopf-, Mittel- und Schwanzstück (Abb. 1). Im Kopf des Spermiums liegt der Zellkern, welcher einen haploiden Chromosomensatz beinhaltet. Diesem aufgelagert, befindet sich das Akrosom, das Enzyme enthält, die der Kontaktaufnahme mit der Eizelle dienen (Akrosomen-Reaktion). Mit dem Schwanzstück oder Flagellum, erfolgt die Fortbewegung (Ulfig, 2010). Das Mittelstück enthält die Mitochondrien sowie die mitochondriale DNA (mtDNA). Mitochondrien stellen die für die Fortbewegung der Spermien notwendige Energie in Form von ATP (Adenosintriphosphat) bereit. Da das Spermium mit seinem Kopf in die Eizelle eindringt und sein Halsstück nur teilweise mit der Eizelle verschmilzt wird die mtDNA des Spermiums nicht an die Nachkommen weitergegeben. Daher wird mtDNA maternal, also nur durch die Mutter, vererbt. Mit der mtDNA können mitochondriale Erkrankungen assoziiert sein, so genannte Mitochondriopathien. Eine verminderte mitochondriale Funktion resultiert häufig in einer neuromuskulären Funktionsstörung.

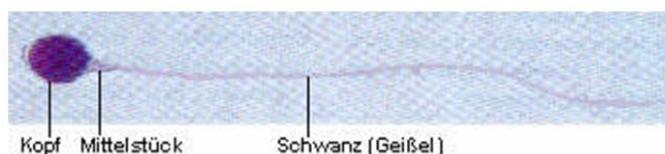


Abb. 1 Aufbau eines Spermiums

Das Spermium besteht aus einem Kopf-, Mittel- und Schwanzstück.

1.3.2.2 Männliche akzessorische Geschlechtsdrüsen

Zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes zählen die unpaare Vorsteherdrüse (Prostata), die paarigen Bulbourethraldrüsen (Cowper-Drüsen oder Glandulae bulbourethrales), und die paarigen Bläschendrüsen (Vesiculae seminales) (Ulfig, 2010). Diese bilden den Hauptbestandteil des Ejakulats und sind für die Funktion der Spermien unerlässlich.

Die paarigen Bläschendrüsen befinden sich auf der Hinterfläche der Harnblase und produzieren ein schwach alkalisches, fructosereiches Sekret, welches 70% des Ejakulats ausmacht. Die unpaare Prostata liegt unterhalb der Harnblase, vor dem Rektum und hat die Größe einer Kastanie. Ihre Ausführungsgänge münden in den Pars prostatica der Urethra. Das schwach saure Prostatasekret macht 20-30% des Ejakulats aus und enthält das Prostataspezifische Antigen (PSA). Die paarigen Cowper-Drüsen haben die Größe von Erbsen und münden mit ihren Ausführungsgängen den Ductus bulbourethrales in die Urethra. Bei sexueller Erregung produziert sie ein klares, visköses Sekret, das als Präejakulat oder Lusttropfen bezeichnet wird und zur Befeuchtung und Spülung der Urethra vor Eintreffen des Ejakulats dient (Ulfig, 2010).

1.4 Fertilisation

Für eine erfolgreiche Befruchtung wird die Eizelle nach der Ovulation über den Eileitertrichter aufgefangen. Nach Überwinden der anatomischen Barrieren des weiblichen Genitaltrakts, wie die Cervix und dem Übergang Uterus-Eileiter, erreichen nur ca. 100 Spermien, von ursprünglich 40-300 Millionen den Eileiter (Ezzati et al., 2014, Kölle et al., 2010, Kunz et al., 1996, Jansen 1978). Der Transport der Spermien erfolgt durch Kontraktion der glatten Muskulatur des weiblichen Genitaltrakts. Sobald die Spermien den Eileiter erreicht haben, binden sie mit ihrem Kopf an die Zilien des Eileiterepithels im Bereich des Isthmus (Ezzati et al., 2014, Kölle et al., 2010, Talbot et al., 1995). Dabei binden spezifische Lektine am Kopf des Spermiums an spezifische Kohlenhydrate der Zilien (Green et al., 2001, Lefebvre et al., 1997). Dadurch bleiben sie über drei bis vier Tage vital und befruchtungsfähig (Kölle et al., 2009), woraus sich ein optimales Konzeptionsintervall von drei Tagen vor bis einem Tag nach Beginn der Ovulation ergibt. Unterschiede in der Bindungsfähigkeit der Spermien zeigen Unterschiede in der Fertilität (Kölle et al., 2009).

Nach dem Eisprung wird der intakte *Cumulus-Oozyt-Complex* (COC) vom Infundibulum, dem Eileitertrichter aufgefangen, wobei sich die Cumuluszellen dort an die Zilien heften. Anschließend wird der COC zur Ampulla, dem Ort der Befruchtung, transportiert, wo er sich fest an das Eileiterepithel heftet (Kölle et al., 2009). Durch die Interaktion zwischen COC und dem Eileiterepithel werden Moleküle ausgeschüttet, welche die Spermien zur Eizelle leiten (Kölle et al., 2009). Intakte Cumuluszellen sind ein essentieller Faktor bei der Anheftung der Eizelle an das Eileiterepithel und spielen eine entscheidende Rolle bei der Befruchtung (Kölle et al., 2009).

Befindet sich eine vitale Eizelle in dem Eileiter, erfolgt eine zielgerichtete Bewegung der Spermien in Richtung der Eizelle. Unterstützt wird dies durch das asymmetrische Schlagmuster des Spermenschwanzes sowie durch eine Minderung der Bindung des Spermienkopfes an die Zilien infolge der Kapazitation (Talbot et al., 2003). Durch das visköse Eileitersekret und die Kontraktion der glatten Muskulatur erfolgt die Vorwärtsbewegung der Spermien im weiblichen Genitaltrakt (Kölle et al., 2009). Spermien selbst produzieren Prostaglandine, die die Kontraktion im Eileiter steigern (Ho und Suarez 2001). Durch Chemotaxis finden Spermien ihren Weg zur Eizelle.

Nur nach erfolgreicher Bindung des COC am Eileiterepithel werden Moleküle sezerniert, die eine gerichtete Bewegung der Spermien zur Eizelle ermöglichen (Kölle et al., 2009). Bei Behandlungen durch *In-vitro*-Fertilisation konnte keine Chemotaxis beobachtet werden (Kölle et al., 2009). In Studien wurde gezeigt, dass es sich bei dem Lockstoff um Progesteron handelt, der in Cumuluszellen sezerniert wird (Sagare et al., 2013). Progesteron fördert außerdem die Spermienwanderung durch Aktivierung spermienpezifischer Calcium-Kanäle und das Eindringen der Spermien in den COC (Sagare et al., 2013, Williams et al., 1993). Gestützt werden diese Beobachtungen dadurch, dass im Eileiter, auf der Seite, wo die Ovulation stattgefunden hat, sich mehr Spermien befinden, als auf dem gegenüberliegenden Eileiter (Kodithuwakku et al., 2007).

Nachdem Spermien die Matrix der Cumuluszellen durchwandert haben, erfolgt in der Zona pellucida der Eizelle die Akrosomenreaktion, wobei es zur Verschmelzung der Akrosomen- und Spermienmembran kommt. Dadurch werden Enzyme freigesetzt, die es den Spermien ermöglichen die Zona pellucida zu durchdringen (Ezzati et al., 2014, Kölle et al., 2010). Nach Anlagerung des Spermiums an die Eizelle, verliert es den Schwanz, es erfolgt das Verschmelzen der Spermien- und Eizellenmembran (Ezzati et al., 2014, Kölle et al., 2010). Danach erfolgt die zweite meiotische Teilung der Eizelle und

Bildung der Zygote. Die Zygote, eine diploide Zelle, welche den männlichen und weiblichen Vorkern enthält, löst sich vom Eileiterepithel und wandert in Richtung Uterus (Ezzati et al., 2014, Kölle et al., 2010).

Der Transport des Embryos wird durch den Zilienschlag und der Kontraktion der glatten Muskulatur im Eileiter gesteuert. Zusätzlich wird der Embryotransport von der Eileiterflüssigkeit, die Zyklus gesteuert von den Eileiterepithelzelle gebildet wird, verstärkt (Kölle et al., 2009). Solange sich ein Embryo im ipsilateralen Eileiter befindet, kann dieser die Transportgeschwindigkeit verringern. Wandert der Embryo in den Uterus ein, wird der Zilienschlag wieder stärker (Kölle et al., 2010, Kölle et al., 2009, McComb et al., 1986). Eine funktionierende embryo-maternale Kommunikation ist unabdingbar für die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft. Diese findet bereits am zweiten Tag nach der Befruchtung im Eileiter statt und nicht erst im Uterus. Bis jetzt sind keine Moleküle bekannt, die für eine Übermittlung der Signale zwischen Embryo und Mutter sorgen (Kölle et al., 2010). Embryonen, die durch künstliche Befruchtung entstehen, zeigen deutliche Unterschiede in ihrem Genexpressionsprofil, im Vergleich zu *In-vivo* Embryonen. Erste Studien am Rind zeigten, dass eine Kommunikation zwischen Embryo und Mutter bereits am zweiten Tag der Befruchtung stattfindet und einen Einfluss auf die Vaskularisation und Dicke der ipsilateralen Eileiter sowie der Zusammensetzung der Eileiterepithelzellen hat (Kölle et al., 2010, Kölle et al., 2009).

Die befruchtete Eizelle durchwandert unter mehrfacher Teilung die Tube bis sie als Blastozyste im Uterus ankommt (Implantation). Die Blastozyste enthält eine äußere und innere Zellschicht, wobei die äußere Zellschicht in den Trophoblasten differenziert, der durch die Produktion von Hormonen die Schwangerschaft aufrechterhält. Die innere Zellschicht stellt den Embryoblasten dar, aus dem sich der eigentliche Embryo entwickelt (Ulfig, 2010).

1.5 Samenspende

Prinzipiell kommt jeder zeugungsfähige Mann als Samenspender in Betracht. Da es sich jedoch bei Ejakulat um potentiell infektiöses Material handelt, bedarf es einer sorgfältigen Prüfung sowohl des Spenders als auch des Materials.

1.5.1 Gesetzliche Vorgaben im Rahmen der Samenspende

Die Samenspende fällt in den Zuständigkeitsbereich der Transplantationsgesetz-Gewebeverordnung (TPG-GewV). Laut §1 TPG-GewV handelt es sich um eine „Verordnung über die Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Entnahme von Geweben und deren Übertragung nach dem Transplantationsgesetz“. Entsprechende Regelungen im Umgang mit menschlichen Geweben und Zellen erfolgen durch die jeweiligen Regierungen der Bundesländer. Im Raum München erfolgt dies seit 2007 durch die Regierung von Oberbayern. Nach §3 Absatz 2 Satz 1 TPG-GewV „Anforderungen an die ärztliche Beurteilung der medizinischen Eignung des Spenders“ gilt, dass eine lückenlose Dokumentation zur Entnahme von Gewebe vorhanden sein muss (Entnahmeberichte) sowie eine exakte Dokumentation über sämtliche den Samenspender betreffende Unterlagen, die in einer so genannten Spenderakte geführt werden müssen. Außerdem sollte eine körperliche Untersuchung durch den Arzt durchgeführt werden, um Anzeichen zu erkennen, die den Samenspender aufgrund seiner medizinischen oder persönlichen Vorgeschichte von einer Spende ausschließen (§3 Absatz 2 Satz 1 TPG-GewV „Anforderungen an die ärztliche Beurteilung der medizinischen Eignung des Spenders“).

In der Verordnung sind die erforderlichen Laboruntersuchungen festgehalten, die Lagerung der Proben in Quarantäne und die Freigabe der Proben nach einer minimalen Quarantänezeit von 180 Tagen und einer abschließenden Blutuntersuchung (§4 TPG-GewV „Anforderungen an Laboruntersuchungen und Untersuchungsverfahren“). Wobei bei allen Samenspendern folgende Infektionen vor Beginn der Samenspende ausgeschlossen werden müssen: HIV 1 und 2 (Anti-HIV-1,2), Hepatitis B (HBsAg, Anti-HBc), Hepatitis C (Anti-HCV-Antikörper), Syphilis (spezifischer oder nichtspezifischer nichtreaktiver Test auf *Treponema pallidum* entsprechend eines Testalgorithmus) (Tab. 2). Nach individueller Risikobewertung muss eine HTLV-1 Infektion ausgeschlossen werden sowie, falls erforderlich, zusätzliche Laboruntersuchungen durchgeführt werden (z. B. RhD, HLA, Malaria, CMV, Toxoplasma, EBV, *Trypanosoma cruzi*) (§4 TPG-GewV „Anforderungen an Laboruntersuchungen und Untersuchungsverfahren“). Bei einer CMV Infektion sollte der aktuelle Immunstatus bestimmt sein. Dieser konnte entweder negativ sein (IgM (akute Infektion) und IgG (durchgemachte oder reaktivierte Infektion) negativ) oder auf eine abgelaufene Infektion hinweisen (IgG positiv).

Am Tag jeder abgegebenen Samenprobe oder innerhalb von sieben Tagen muss seit 2017 auch eine Blutprobe zum Ausschluss der angeführten Infektionsparameter vorhanden sein (§4 TPG-GewV „Anforderungen an Laboruntersuchungen und Untersuchungsverfahren“).

Nach 180 Tagen muss bei den Samenspendern erneut ein Infektionsscreening durchgeführt werden (§4 TPG-GewV „Anforderungen an Laboruntersuchungen und Untersuchungsverfahren“). Ein erneutes Infektionsscreening kann entfallen, wenn zusätzlich ein Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (NAT) auf HIV, HBV und HCV erfolgt (§4 TPG-GewV „Anforderungen an Laboruntersuchungen und Untersuchungsverfahren“). Eine genetische Untersuchung wird vom Gesetzgeber nicht vorgeschrieben. Eine Erlaubnis gemäß Gewebegesetz bedeutet eine regelmäßige Überwachung der medizinisch-technischen Prozesse und des Qualitätsmanagements durch die Regierungen der Bundesländer.

Cryokonservierte Spermien sind ein Medizinprodukt und unterliegen dem Arzneimittelgesetz (AMG, 2019). So gelten hier besondere Vorschriften für die Gewinnung, Aufbereitung und Cryokonservierung von Spermien. Kontinuierliche Hygienekontrollen der Räumlichkeiten in der Samenbank gewährleisten, dass die Probenaufbereitung mit höchster Sorgfalt erfolgt.

1.5.2 Kriterien einer Samenprobe bei Probenfreigabe zur Behandlung für Empfängerinnen

Für Samenproben, die zur Behandlung von Kinderwunschpatientinnen eingesetzt werden, sind in Tab. 2 die Kriterien des Arbeitskreises für donogene Insemination zusammengefasst (Hammel et al., 2006). Dabei sind die Mindestanforderungen der einzelnen Spermioogramm-Parameter über den der Normwerte der WHO (Nieschlag et al., 2010). Die Empfehlungen des Arbeitskreises für donogene Insemination beinhalten, dass der Samenspender volljährig ist (Hammel et al., 2006). Der verantwortliche Arzt muss den Samenspender für körperlich und geistig gesund erklären (Hammel et al., 2006). Der Ausschluss sexuell übertragbarer Krankheiten wird gesetzlich durch die Transplantationsgesetz-Gewebeverordnung (TPG-GewV) geregelt. In Tab. 2 sind die erforderlichen Untersuchungen angeführt.

Tab. 2 Qualitätskriterien für Spendersamen gemäß dem Arbeitskreis für donogene Insemination

Das Spendersperma sollte nach einer Karenzzeit von drei bis fünf Tagen im Nativpräparat den angegebenen Mindestanforderungen entsprechen. Enthalten sind das Ejakulatvolumen, die Viskosität, Agglutination (Anhaften von Spermien untereinander), die Spermienkonzentration, die Spermiengesamtzahl, die progressiv motilen Spermien der Kategorie PR, die Spermienmorphologie, die Anzahl an Rundzellen, die Auftaumotilität sowie die Inseminationsdosis. Im Rahmen des Infektionsscreenings wird eine HIV-Infektion, eine Hepatitis B- und C-Infektion sowie eine Lues-Infektion serologisch ausgeschlossen. Der Cytomegalievirus (CMV)-Status wird serologisch bestimmt. Mikrobiologisch werden eine Chlamydien- und Gonokokken-Infektion ausgeschlossen. Außerdem werden die Blutgruppe und der Rhesusfaktor bestimmt.

Spermiogramm-Parameter	
Ejakulatvolumen (ml)	> 2 ml
Viskosität	normal
Agglutination	keine
Spermienkonzentration (Mio/ml)	> 60
Spermiengesamtzahl (Mio/Ejakulat)	> 120
progressive Motilität der Kategorie (PR) (%)	> 50
Morphologie normal (%)	≥ 16
Rundzellen (Mio/ml)	< 1
Auftaumotilität (% der Kategorie A+B)	> 25
Inseminationsdosis (Mio der Kategorie A+B)	> 5
Blutuntersuchung	
Anti-HIV-1/-2-Antikörper	negativ
Hepatitis B: HBs-Antigen, Anti-HBc	negativ
Hepatitis C: Anti-HCV-Antikörper	negativ
Lues: AK gegen Treponema pallidum (TPPA)	negativ
CMV-Status (IgM, IgG)	Status IgG-positiv, Status negativ
Blutgruppe, Rhesusfaktor	bestimmt
Mikrobiologische Untersuchung	
Neisseria gonorrhoeae	negativ
Chlamydien-PCR	negativ

Der Samenspende soll keiner Risikogruppe für sexuell oder über das Blut übertragener Krankheiten angehören (Hammel et al., 2006). Anamnestisch müssen Erbkrankheiten und chronische Erkrankungen, die einer Therapie bedürfen, ausgeschlossen werden (Hammel et al., 2006). Außerdem wird empfohlen den Gesundheitszustand, der durch

Samenspende gezeugten Kinder, zu erfassen (Hammel et al., 2006). Samenspender sollten in der Regel nicht älter als 40 Jahre sein, da mit zunehmendem Alter das Risiko an genetischen Fehlbildungen des Nachwuchses zunimmt (Hammel et al., 2006). Der Samenspender muss sich über sein Handeln und den daraus resultierenden Konsequenzen bewusst sein und darf nicht aus finanzieller Not handeln. Zusätzlich wird dem Samenspender die Möglichkeit einer psychosozialen Beratung angeboten (Hammel et al., 2006).

Der Arbeitskreis für donogene Insemination empfiehlt eine Mindestbeweglichkeit an progressiv motilen Spermien nach dem Auftauen einer Probe, der so genannten Auftaumotilität (Tab. 2) sowie einer empfohlenen Anzahl an progressiv beweglichen Spermien bei der Behandlung der Empfängerin z.B. durch Insemination (Tab. 2). Hammel und Kollegen verwenden dabei noch die ältere Motilitäts-Kategorie der WHO (Nieschlag et al., 2010). Dabei werden die progressiv beweglichen Spermien der Kategorie PR weiter in rasch progressive (A) und langsam progressive (B) unterteilt (Hammel et al., 2006).

1.5.3 Rechtliche Situation für Samenspender in Deutschland

Das rechtliche Verhältnis zwischen dem Samenspender, den Kinderwunschertern sowie dem durch Samenspende gezeugten Kind ist im Samenspenderregistergesetz von 2017 (SaRegG) geregelt. Insbesondere wird hier die Position des Kindes geregelt, um so das Recht auf Abstammung zu gewährleisten (§2 Absatz 1 SaRegG „Pflichten der Entnahmeeinrichtung bei der Gewinnung von Samen zur heterologen Verwendung für eine künstliche Befruchtung“).

Die Entnahmeeinrichtung hat den Samenspender aufzuklären, dass sämtliche personenbezogene Daten des Spenders gespeichert werden, um zu einem späteren Zeitpunkt Auskunft über die Identität des Spenders an das durch Samenspende gezeugten Kindes zu erteilen. Eine Vaterschaft des Samenspenders ist rechtlich ausgeschlossen. Somit kann dieser nicht zu Unterhaltszahlungen herangezogen werden oder umgekehrt Rechte beim Spenderkind geltend machen (§2 Absatz 1 SaRegG „Pflichten der Entnahmeeinrichtung bei der Gewinnung von Samen zur heterologen Verwendung für eine künstliche Befruchtung“).

Außerdem müssen im Falle einer Geburt alle notwendigen Daten des durch Samenspende gezeugten Kindes von der entsprechenden Kinderwunscheinrichtung übermittelt werden (§6 Absatz 1 SaRegG „Übermittlung an das Bundesinstitut für

Arzneimittel und Medizinprodukte“). Die Daten werden in dem Samenspenderregister für die Dauer von 110 Jahren gespeichert (§8 SaRegG „Speicherung und Löschung der Samenspenderregisterdaten“). Eine Auskunftserteilung kann an das durch Samenspende gezeugten Kindes nach Vollendung des 16. Lebensjahrs erfolgen (§10 Absatz 1 Satz 1 SaRegG „Voraussetzungen und Verfahren der Auskunftserteilung“). Den Anspruch kann nur das Kind selbst geltend machen (§10 Absatz 1 Satz 2 SaRegG „Voraussetzungen und Verfahren der Auskunftserteilung“). Im Falle einer Auskunftserteilung wird der Samenspender vier Wochen zuvor darüber informiert, dass seine Daten an das Spenderkind herausgegeben werden (§10 Absatz 5 Satz 1 SaRegG „Voraussetzungen und Verfahren der Auskunftserteilung“). Wichtige Errungenschaften des SaRegG sind, dass ein Samenspender von der rechtlichen Vaterschaft gegenüber dem Spenderkind ausgeschlossen ist. Außerdem wird durch die zentrale Hinterlegung der Daten sichergestellt, dass das Kind ab der Vollendung des 16 Lebensjahrs sein Abstammungsrecht geltend machen kann.

1.5.4 Bekannte Einflussfaktoren auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung durch ART

Bei Kinderwunschbehandlungen durch Insemination sind das Alter der Frau und die Anzahl an beweglichen Spermien für eine erfolgreiche Behandlung von Bedeutung (Gleicher et al., 2014, de Araújo et al., 2013, Larsen et al., 2000). In der Literatur finden sich jedoch keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich der Mindestanzahl an beweglichen Spermien sowie eine von der WHO geforderten Kategorisierung in Bezug auf die Motilität (Nieschlag et al., 2010). Über die Verwendung von cryokonservierten Spermien im Rahmen der donogenen Insemination sind nur wenige Studien bekannt. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an motilen Spermien in zuvor cryokonservierten Spermienproben und dem Eintritt einer Schwangerschaft wurde von Byrd beschrieben, jedoch ohne Kategorisierung der Motilität (Byrd et al., 1990). Für IVF- und ICSI-Behandlungen wurde anhand der aktuell unternommenen Literaturrecherche keine Empfehlung zur Spermienmotilität in zuvor cryokonservierten Proben gefunden.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war, Eigenschaften von Samenspendern und deren Samenproben sowie Eigenschaften von Kinderwunschpatientinnen im Hinblick auf den Erfolg von heterologer Insemination oder bei IVF- oder ICSI-Behandlungen zu überprüfen.

Bei der Betrachtung des Samenspenderkollektivs wurden Spermioogramme hinsichtlich der Spermienkonzentration sowie dem Anteil an progressiv motilen Spermien analysiert. Um zu überprüfen, wie viel Restmotilität nach dem Einfrieren der Samenprobe vorhanden war, wurde von sämtlichen Spenderproben eine einzelne Probe aufgetaut und deren progressiv motile Spermien mikroskopisch bestimmt (Auftaumotilität).

Außerdem wurden die Behandlungsergebnisse der einzelnen Samenspender sowie die Schwangerschaftsraten der Patientinnen durch Behandlungen mit Spendersamen analysiert.

Von den Samenspendern wurden die Beweglichkeit der Spermien nach dem Auftauen (= Auftaumotilität Mio/ml) sowie das Alter, das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor untersucht. Von den Kinderwunschpatientinnen lagen die Behandlungsergebnisse (Schwangerschaften, Geburten, Aborte oder erfolglose Behandlungen), die Art der Behandlung (Insemination, IVF oder ICSI), das Alter, der BMI (*Body Mass Index*), das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor vor.

Die entsprechenden Einflussfaktoren von Seiten der Spender und der Empfängerinnen wurden im Hinblick auf den Behandlungserfolg durch eine Samenspende untersucht. Ein im Rahmen dieser Arbeit erstellter Algorithmus für Kinderwunschpatientinnen die durch Spendersamen behandelt wurden, sollte dabei zukünftig als mögliche Orientierungshilfe sowohl bei der Auswahl der Art der Behandlung als auch bei der notwendigen Anzahl an progressiv motilen Spermien dienen, um so eine optimale Behandlungsstrategie zu gewährleisten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Kinderwunschbehandlungen durch heterologe Spendersamen. Ein Überblick des Studiendesigns wird in Abb. 2 gezeigt. Samenproben von 88 Samenspendern wurden im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 27.10.2016 untersucht. Die Proben der Spender wurden nach einer 180-tägigen Quarantänelagerung in flüssigem Stickstoff für die Kinderwunschbehandlung von Patientinnen eingesetzt.

Mit den Spendersamen wurden 4039 Behandlungen an 893 Kinderwunschpatientinnen durchgeführt. Insemination erfolgten ausschließlich als Intrauterine-Insemination (IUI) in der gynäkologischen Praxis von Dr. Wolf Bleichrodt. *In-vitro*-Fertilisation und Intrazytoplasmatische-Spermieninjektion wurden in externen Zentren durchgeführt.

Die Patientinnen befanden sich im Alter von 21 bis 49 Jahre. Das Alter der Samenspender war zwischen 21 und 48 Jahren.

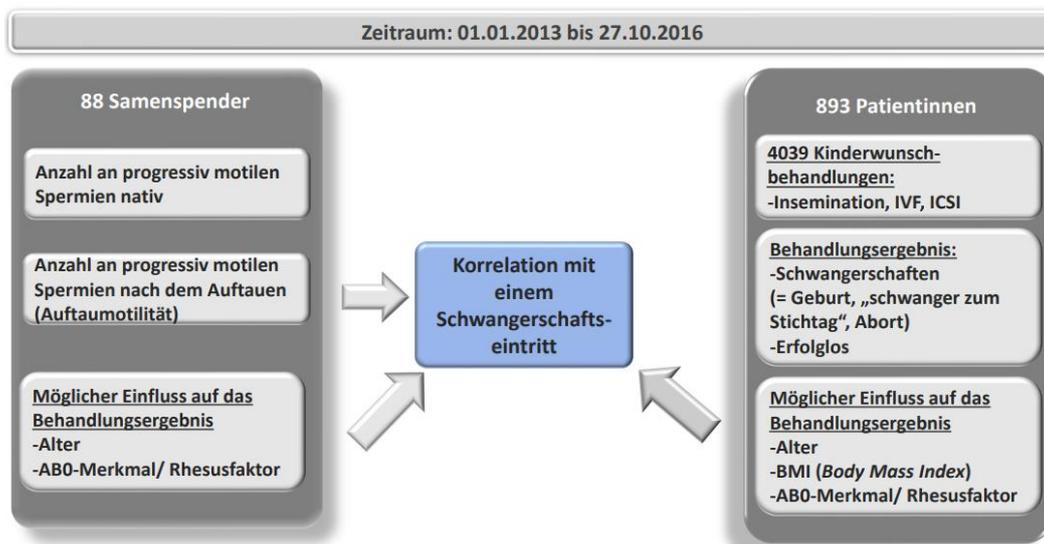


Abb. 2 Studiendesign der Analyse von Kinderwunschbehandlungen durch heterologe Spendersamen

Von 88 Samenspendern wurde die Anzahl an progressiv motilen Spermien sowohl im nativen Zustand als auch nach dem Auftauen überprüft (Auftaumotilität). Insgesamt 4039 Behandlungen (Insemination, IVF, ICSI) erfolgten an 893 Patientinnen. Das Behandlungsergebnis wurde in Schwangerschaft (Geburt, „schwanger zum Stichtag“ und Abort) und erfolglos unterteilt. Bei der Auswertung der Behandlungsdaten wurden sowohl bei den Samenspender als auch bei den Patientinnen das Alter, das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor berücksichtigt. Bei den Patientinnen wurde zusätzlich der BMI in die Auswertung miteinbezogen.

Bei den Patientinnen wurde weder bei IUI- noch bei ICSI- oder IVF-Behandlungen unterschieden, ob ein stimulierter oder unstimulierter Zyklus erfolgte.

Bei der Auswertung der Daten wurde bei den Samenspendern die Anzahl der progressiv beweglichen Spermien im nativen Zustand sowie die Anzahl der progressiv beweglichen Spermien nach dem Auftauen (Auftaumotilität) berücksichtigt. Außerdem wurden das Alter, das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor bei der Analyse miteinbezogen.

Bei den Kinderwunschpatientinnen wurde die Art der Behandlung (IUI, IVF oder ICSI), das Alter, der BMI, das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor untersucht. Die genannten Einflussfaktoren wurden auf den Erfolg der Behandlungen mit Spendersamen bei Patientinnen mit Kinderwunsch überprüft.

Der Behandlungsausgang wurde in Schwangerschaft (entspricht Geburt, „schwanger zum Stichtag“ und Abort) und erfolglos unterteilt. Als „schwanger zum Stichtag“ wurden jene schwangeren Patientinnen erfasst, deren Behandlungstermin maximal 15 Monate vor dem Stichtag 27.10.2016 lag. Der Beobachtungszeitraum für den Status „schwanger zum Stichtag“ wurde um 5 Monate länger angesetzt als eine übliche Schwangerschaft, da Patientinnen oftmals verspätet berichten, ob es zu einer Geburt oder einem Abort kam. Schwangerschaften deren Behandlungstermin länger als 15 Monate vor dem 27.10.2016 lagen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Alle Daten wurden in der Cryobank mit Hilfe des elektronischen Datenverarbeitungssystems Medeora gespeichert. In der Cryobank erfolgen regelmäßige Begehungen durch die Regierung von Oberbayern. Ausgewählte Daten wurden für diese Arbeit voll anonymisiert durch den ärztlichen Mitarbeiter der Cryobank Dr. med. Rainer Lorch übergeben. Einblick in die Originaldaten hatten ausschließlich autorisierte Mitarbeiter der Cryobank. Der Zugang zum Datenverarbeitungssystem Medeora ist passwortgeschützt. Zugriff auf die anonymisierten Daten hatten Dr. med. Wolf Bleichrodt und Dr. rer. nat. Rita Schwaiger. Die Akten von Kinderwunschpatientinnen und Samenspendern enthielten weder Namen, noch pseudoanonymisierte Namen, Adresse oder Geburtsdatum. Es wurde kein Studiencode vergeben. Es existierte kein Schlüssel, der es zulässt, die Daten im Nachhinein einer Spender-Akte bzw. Patientinnen-Akte zuzuordnen. Die Daten dienten nicht dem Forschungszweck, sondern wurden im Rahmen der Behandlung an Kinderwunschpatientinnen erhoben, um somit einen optimalen Behandlungserfolg zu erzielen. Die Speicherung der Daten erfolgte auf einem firmeninternen Server. Die anonymisierten Daten wurden auf einem Laptop, welcher von

der Cryobank zur Verfügung gestellt wurde, ausgewertet. Es erfolgte keine Datenweitergabe an Dritte. Die Daten werden für 10 Jahre aufbewahrt.

Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte mittels SPSS Version 28.0.01.0 (142) und Excel 2019. Eine mögliche Korrelation zwischen den einzelnen Parametern (Abb. 2) und dem Eintritt einer Schwangerschaft wurde anhand nicht parametrischer Tests überprüft (Spearman-Korrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient Rho), (Mann-Whitney-U-Test). Zusammenhänge zweier Merkmale einer Kreuztabelle wurden mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Als signifikantes Ergebnis wurden p -Werte kleiner 0,05 angesehen.

2.2 Material

Materialien zur Erstellung eines Spermioграмms:

Makler Zählkammer	Firma Gynemed
Testsimplets	Firma Waldeck

Materialien zur Cryokonservierung:

SpermFreeze Medium (Cryoprotektivum)	Firma Origio GmbH
SpermWash Medium	Firma Origio GmbH

Verbrauchsmaterialien:

Plastik Röhrchen (10 ml)	Firma Greiner GmbH
Knopfkanüle	Firma Meiser Medical
Sterican Kanüle	Firma B.Braun-Melsungen AG
Einmalspritzen	Firma B.Braun-Melsungen AG
Fülladapter	Firma CryoBioSystem
Kryohalme	CryoBioSystem
Flüssiger Stickstoff	Firma Linde AG
Blutröhrchen	Firma Sarstedt

Materialien zur Probenkennzeichnung

ID-Stäbchen	Firma CryoBioSystem
ID-Etiketten	Firma CryoBioSystem
Adapter Straw für Einmalspritze	Firma CryoBioSystem
Fülladapter	Firma CryoBioSystem

Geräte:

Thermomixer comfort (mit 5 ml Aufsätzen)	Firma Eppendorf
Phasenkontrastmikroskop	Firma Optica
BV-65 Einfrierautomat (Computer)	Firma Consarctic
HSG-Schweißgerät	Firma Consarctic
FC5AT Gefrierkammer	Firma Consarctic
Tischzentrifuge Centrifuge 5415D	Firma Eppendorf

2.3 Methoden

2.3.1 Spenderaufnahme, Spenderzyklus und Probenfreigabe

2.3.1.1 Spenderaufnahme

Die Spenderauswahl entsprach dem humanistischen Grundanliegen der Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit, welche nach der WHO-Definition und den Richtlinien des Arbeitskreises für Donogene Insemination eine Krankheit darstellt (Nieschlag et al., 2010, Hammel et al., 2006). Die Spenderauswahl erfolgte unter Vermeidung aller Maßnahmen der genetischen Manipulation, der Geschlechtsselektion und der Selektion elitärer Merkmale des Spenders und seiner Samenzellen (Hammel et al., 2006).

§ 33 Absatz 1 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) besagt, dass „die Feststellung der Spendereignung in der Entnahmeeinrichtung und die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen in dem Gewebespenderlabor nach vorher erstellten Standardarbeitsanweisungen in Übereinstimmung mit der guten fachlichen Praxis durchzuführen sind. Dabei sind insbesondere die Anforderungen nach den §§ 3 bis 6 der TPG-Gewebeverordnung zu beachten“, welche in einer sogenannten Spenderakte vermerkt wurden.

Die Bewerbung als Samenspender erfolgte online auf der Homepage der Cryobank-München. Im Rahmen der Bewerbung füllte der potentielle Samenspender phänotypische Angaben aus und fügte ein aktuelles Foto bei. Bei einer positiven Rückmeldung von Seiten der Cryobank wurde ein Termin zum Erstgespräch vereinbart. Grundsätzlich sollten die Spender volljährig und nicht älter als 40 Jahre sein und über eine gute Gesundheit verfügen.

Der Bewerber wurde gebeten, eine sexuelle Karenzzeit von drei bis fünf Tagen einzuhalten (Nieschlag et al., 2010), um so eine maximale Konzentration an progressiv motilen Spermien zu erhalten. Außerdem sollten keine überdurchschnittlichen sportlichen Anstrengungen absolviert werden und eventuell vorhandene Ergebnisse eines SpermioGRAMMs, Blutserologie, Blutspenderausweis sowie den Personalausweis mitgebracht werden.

Beim ersten Termin wurde der potentielle Fremdspender über die diagnostischen Maßnahmen seitens der Cryobank informiert und willigte mit seiner Unterschrift zu einer ersten Spende ein. Nach Abgabe der Probe wurde ein SpermioGRAMM erstellt (2.3.2). Bei

einem den Richtlinien des Arbeitskreises für Donogene Insemination entsprechenden Spermogramm (Hammel et al., 2006) wurde die Probe cryokonserviert (2.3.4) und frühestens am darauffolgenden Tag der Auftauwert bestimmt (2.3.5). Entscheidend waren hier die Anzahl der progressiv motilen Spermien der Kategorie PR. Diese musste mindestens 0,5 Mio/Behandlungsdosis (DI) betragen, ansonsten erfolgte keine Aufnahme als Samenspender. Bei einem entsprechenden Wert wurde der Spender erneut eingeladen, um das Ergebnis zu reproduzieren. Entsprachen erneut alle Werte jenen des Arbeitskreises für Donogene Insemination, erfolgte die Spenderaufnahme (Hammel et al., 2006).

Bei der Aufnahme als Samenspender erfolgte die Unterzeichnung des Spendervertrags sowie die Erstellung der Spenderakte (inkl. Aufnahme sämtlicher Personalien) sowie eine Anamnese durch den Arzt (Hammel et al., 2006) – zusätzlich wurden die Informationen über die rechtlichen Aspekte an den Spender weitergegeben. Der Fremdspender wurde über sämtliche diagnostische Maßnahmen seitens der Cryobank informiert und unterschrieb anschließend die Einwilligung zur Diagnostik einer Gewebeprobe in der Spenderakte. Vor der Ejakulatabgabe wurde der Fremdspender über die Hygiene der Samengewinnung aufgeklärt und bekam einen markierten Urinbecher zur Abgabe der Probe. Die Samengewinnung erfolgte durch Masturbation im Spermagewinnungsraum der Cryobank. Vom Spermamaterial des Fremdspenders wurde ein Spermogramm (2.3.2) zur Beurteilung der Qualität erstellt und in der Spenderakte dokumentiert.

Bei einem den Kriterien des Arbeitskreises für Donogene Insemination entsprechenden Ergebnis des Spermogramms wurde der Spender anerkannt (Hammel et al., 2006). Anschließend erfolgte die Blutabnahme zum Ausschluss bestimmter Infektionskrankheiten sowie zur Durchführung genetischer Untersuchungen (Tab. 3) nach den Richtlinien des Arbeitskreises für Donogene Insemination und der Transplantationsgesetz-Gewebeverordnung (TPG-GewV) (Hammel et al. 2006). Beim Samenspender durfte weder eine HIV-, Hepatitis B- (HBs-Ag, Anti-HBc), Hepatitis C- (Anti-HCV), Lues-, Chlamydien- oder Gonokokken- Infektion nachweisbar sein. Der Status einer Cytomegalievirus (CMV)-Infektion (IgM, IgG) musste vorliegen. Außerdem mussten die Blutgruppe und der Rhesusfaktor bestimmt werden, soweit nicht ein Blutspenderausweis vorlag.

Tab. 3 Untersuchungsparameter bei Spenderaufnahme

Untersuchung bei Spenderaufnahme	Ergebnis	Material	Probengefäß
Anti-HIV-1/-2-Antikörper	negativ	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)
Hepatitis B: HBs-Antigen, Anti-HBc	negativ	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)
Hepatitis C: Anti-HCV-Antikörper	negativ	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)
Lues: AK gegen Treponema pallidum (TPPA)	negativ	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)
Neisseria gonorrhoeae	negativ	Ejakulat	Kulturstäbchen (Sarstedt)
Chlamydien-PCR	negativ	Urin	Urin- Becher (Sanismart)
CMV-Status (IgM, IgG)	bestimmt (positiv oder negativ)	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)
Karyogramm	Normalbefund	Blut	Li-Heparin Plasmaröhrchen (Sarstedt)
<i>CFTR</i> -Gen	homozygot Wildtyp	Blut	EDTA-Vollblutröhrchen (Sarstedt)
AB0-Merkmal, Rhesusfaktor	bestimmt	Blut	EDTA-Vollblutröhrchen (Sarstedt)
Spermiogramm	siehe Arbeitskreis donogene Insemination	Ejakulat	Urin- Becher (Sanismart)
Auftauwert	> 0,5 Mio/ml (Doppelbestimmung)	Ejakulat	Kryohalme

Ziele der Spenderuntersuchungen sind die Verhütung einer Infektion der behandelten Frau durch Spendersamenübertragung sowie die Verminderung des Risikos genetischer Erkrankungen durch den Spender. Die Blutuntersuchung umfasste zusätzlich die Erstellung eines Karyogramms zur Chromosomenanalyse (Ludwig et al., 2004) sowie den Ausschluss einer heterologen Anlage einer Mutation im *CFTR*-Gen. Dabei wurde die häufigste Mutation, welche eine Deletion von drei Nukleotiden an der Position 508 ist und für die Aminosäure Phenylalanin kodieren (*CFTR* F508del), getestet. Um als Samenspender aufgenommen zu werden, muss ein normales Karyogramm vorliegen und keine heterologe Anlage einer Mutation im *CFTR*-Gen. Heterozygote Mutationen im Gen für Cystische Fibrose sind mit einer Häufigkeit von 1:25 in der mitteleuropäischen Bevölkerung relativ häufig (Murken et al., 2006). Erkrankte Menschen, sind aufgrund der damit assoziierten Aplasie der ableitenden Harnwege häufig infertil. Zeigt eine Karyogramm eine reziproke Translokation, können Gameten mit unbalanciertem Chromosomensatz gebildet werden. Diese unbalancierten Mono- oder Trisomie resultieren in gehäuften Aborten oder Kinder mit Fehlbildungen (Murken et al., 2006).

2.3.1.2 Spenderzyklus und Probenfreigabe

Mit der Aufnahme als Samenspender begann der Spenderzyklus, wobei ein Samenspender im Schnitt 10 Mal zur Samenspende kam. Alle Proben wurden nach Aufbereitung und Cryokonservierung in einem flüssigen Stickstoffbehälter, mit der Aufschrift „Quarantäne“ gelagert. Hier dürfen nur Proben gelagert werden, welche noch nicht für Patienten freigegeben sind.

Bei jedem Besuch wurde dokumentiert, ob seit dem letzten Termin Erkrankungen vorlagen oder neue Medikamente eingenommen wurden. In Zweifelsfällen entschied der Arzt, ob der Samenspender eine Probe zur weiteren Verarbeitung abgeben durfte.

Die Probenabgabe-Termine innerhalb eines Spenderzyklus durften maximal in einem Abstand von 4 Wochen liegen. Ansonsten erfolgte eine erneute Untersuchung auf die vorgegebenen Infektionsparameter. Dabei wurde erneut auf HIV, Hepatitis B (HBs-Ag, Anti-HBc), Hepatitis C (Anti-HCV), Lues, Gonokokken und Chlamydien getestet.

Bei der letzten Samenspende erfolgte die Testung auf Gonokokken und Chlamydien (Tab. 4). Alle Proben wurden anschließend für mindestens 180 Tage in Quarantäne gelagert. Die Probenfreigabe erfolgte nach einer negativen Testung auf HIV, Hepatitis B, Hepatitis C und Lues (Tab. 4). Eine CMV-Testung erfolgte nur im Falle eines negativen CMV-Status bei Samenspenderaufnahme (Tab. 4).

Tab. 4 Parameter bei letzter Probenabgabe und nach Quarantänelagerung

Testung bei letzter Probenabgabe	Ergebnis	Material	Probengefäß
Neisseria gonorrhoeae	negativ	Ejakulat	Kulturstäbchen (Sarstedt)
Chlamydien-PCR	negativ	Urin	Urin- Becher (Sanismart)
Testung nach 180 Tagen			
Anti-HIV-1/-2-Antikörper	negativ	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)
Hepatitis B: HBs-Antigen, Anti-HBc	negativ	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)
Hepatitis C: Anti-HCV-Antikörper	negativ	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)
Lues: AK gegen Treponema pallidum (TPPA)	negativ	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)
CMV-Status (IgM, IgG)	nur bei negativem Status bei Spenderaufnahme	Blut	Serumröhrchen (Sarstedt)

2.3.2 Erstellung eines Spermogramms

Zur Erstellung eines Spermogramms wurde das Probengefäß mit frischem Ejakulat zur Verflüssigung für mindestens 30 Minuten bei 37°C und 300 rpm in einer Tischzentrifuge auf einem Thermomixer der Firma Eppendorf inkubiert.

Eine Ejakulatprobe besteht sowohl aus Spermien als auch aus Seminalplasma, welches sich aus den Flüssigkeiten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen zusammensetzt (Ulfig, 2010). Da bei einer IUI das Seminalplasma zu Uteruskrämpfen führen kann, wurden alle Ejakulatproben durch Zentrifugation vom Seminalplasma abgetrennt. Somit konnten diese Proben nach dem Auftauen direkt zur Behandlung der Patientin eingesetzt werden.

Der Samenspender musste per Unterschrift auf dem Spermogramm bestätigen, dass seines Wissens seit dem letzten Termin keine Infektionskrankheiten aufgetreten waren. Außerdem musste vermerkt werden, ob Medikamente eingenommen wurden. Nach Rücksprache mit dem Arzt wurde entschieden, ob eine Samenspende möglich war.

Das Spermogramm umfasste folgende Parameter: die Angabe des Volumens, des pH-Werts, die Beschreibung der Farbe und des Geruchs, die Analyse der Viskosität anhand der Koagulationszeit (=Zeit bis zur Verflüssigung des Ejakulats), Angaben über mögliche Agglutination im Ejakulat sowie das Vorkommen von Rundzellen inkl. Leukozyten. Weitere Analyseparameter waren die Spermienmorphologie, die Bestimmung der Spermienkonzentration, die Spermiengesamtzahl und die Beweglichkeit der Spermien im nativen Zustand sowie die Auftaumotilität. Diese entspricht der progressiv beweglichen Spermien pro Inseminationsdosis (300 µl) nach dem Auftauen. Außerdem wurden die Zeit der Probenabgabe und der Probenannahme sowie die Temperatur des Raumes der Probenbearbeitung dokumentiert.

Viskosität: Die Viskosität einer Probe wurde anhand ihrer Koagulationszeit abgeschätzt. Unmittelbar nach der Ejakulation bildet das Ejakulat eine halbfest koagulierte Masse. Innerhalb weniger Minuten beginnt sich das Ejakulat zu verflüssigen und enthält dann unterschiedlich großen Klumpen (Nieschlag et al., 2010). Nach ca. 15 min sind nur noch kleine Koagel vorhanden. Die Verflüssigungszeit (Koagulationszeit) wurde für jede Ejakulatprobe nach 30 min bestimmt. Bei Proben mit erhöhter Viskosität konnte die Koagulationszeit um weitere 30 Minuten verlängert werden, wobei eine maximale Dauer der Koagulationszeit von 60 min nicht überschritten wurde, da ansonsten weitere Analyseparameter verfälscht sein konnten. Zum Erreichen einer homogenen

Durchmischung wurde das Ejakulat mit einer sterilen Einmalspritze (3-5 ml) und einer langen Einmalkanüle (0,9 x 70) langsam mehrmals aufgezogen und tropfenweise ins Gefäß zurückgelassen. Die Viskosität wurde anhand des Abtropfens geschätzt. Verminderte Viskosität lag vor, wenn aus der Kanüle ohne Druckanwendung ein ununterbrochener Spermafaden herauslief. War jedoch eine Druckanwendung auf die Spritze notwendig um den Spermaaustritt zu erreichen, lag eine erhöhte Viskosität vor. Bei solchen Proben wurde die Koagulationszeit um weitere 30 Minuten verlängert. Alle Ejakulatproben, die zur Samenspende eingesetzt wurden, hatten eine maximale Koagulationszeit von 60 min. Eine normal verflüssigte Probe kann geleeartige Kügelchen enthalten, die ohne klinische Bedeutung sind. Das Auftreten von Schleimfäden kann jedoch mit der Analyse des Ejakulats interferieren, insbesondere erschwert es die Bestimmung der Motilität (Nieschlag et al., 2010). Proben, die derartige Fäden enthielten, wurden von der Samenspende ausgeschlossen.

Volumen: Zum Bestimmen des Volumens wurde das Ejakulat aus dem Probengefäß in ein steriles, skaliertes Zentrifugenröhrchen überführt und das Volumen abgelesen. Die analysierten Samenproben hatten ein Mindestvolumen von ca. 1,5 ml. Ein pathologisch vermindertes Volumen < 1,5 ml (=Hyposemie) kann aufgrund einer Obstruktion des Ductus ejaculatorius, das kongenitale beidseitige Fehlen des Vas deferens, einer retrograden Ejakulatprobe oder aufgrund eines Androgenmangels entstehen. Es kann sich aber auch um eine fehlerhafte Probengewinnung handeln. Eine Hypersemie (=pathologisch erhöhtes Ejakulatvolumen; > 6 ml) kann auf eine vermehrte Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen bei Entzündungen hinweisen (Nieschlag et al., 2010).

Farbe und Geruch: Die Farbe eines homogenen Ejakulats war normalerweise grau-opaleszent bis leicht gelblich (Nieschlag et al., 2010). Bräunliche Ejakulate deuten auf eine Blutbeimengung, wässrig durchscheinende auf eine geringe Spermatozoenkonzentration hin (Nieschlag et al., 2010). Derartige Proben kamen nicht als Spenderproben in Frage. Das frische Ejakulat hatte Ähnlichkeit mit dem Duft von Kastanien-Blüten. Abweichungen können auf eine Infektion hinweisend sein.

pH-Wert: Zur Bestimmung des pH-Wertes wurde ein Ejakulattropfen auf einen Spezialindikator zur pH-Messung aufgetragen. Der pH-Wert wurde innerhalb von 1 Stunde nach der Gewinnung des Ejakulats durch den Farbumschlag eines pH-Papiers mit dem Messbereich pH 6,4-8,0 bestimmt. Der normale pH-Wert der Samenproben lag

im basischen Bereich und betrug ca. 7,8-8,9. Werte $< 7,2$ weisen auf ausschließliches Vorhandensein von Prostatasekret hin und zeigen eine Obstruktion oder Fehlbildung der Samenwege an (Nieschlag et al., 2010). Werte $> 8,0$ können aufgrund einer Infektion der Samenwege vorkommen (Nieschlag, et al. 2010).

Spermienkonzentration: Die Spermienkonzentration wurde mittels Makler Zählkammer (Firma Gynemed) von frischem, verflüssigtem Ejakulat bestimmt. Dabei wurde ein Tropfen (ca. 10 μl) des Ejakulats für die Bestimmung der nativen Spermienkonzentration benötigt, welcher möglichst blasenfrei aus dem Probengefäß auf die Mitte der Makler Zählkammer übertragen wurde. Anschließend wurde die Probe blasenfrei mit dem Makler-Deckglas zugedeckt. Mit 40facher Vergrößerung wurden unter dem Phasenkontrastmikroskop (Firma Optica) in eine Schicht gedrückte (Monolayer), freie Spermien gezählt. Die Mitte der Zählkammer ist in 10 x 10 Quadrate (0,1 x 0,1 mm) aufgeteilt. Die Summe der Spermien in 10 verschiedenen Quadraten ergibt die Spermiedichte (Mio/ml). Gezählt wurden alle freien Spermien in einem Quadrat. Die randständigen Zellen wurden nur an der oberen und linken Kante des Streifens mitgezählt. Bei Fremdspenderproben wurde erneut nach der Zentrifugation, nach der Zugabe des Cryoprotektivums sowie zur Bestimmung des Auftauwertes (2.3.5) ausgezählt. Bei jeder Konzentrationsbestimmung wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt. Beide Werte sollten dabei nicht mehr als die von der WHO vorgegeben Grenzen, voneinander abweichen (Nieschlag et al., 2010). Proben, welche einen Spermienkonzentration < 60 Mio/ml hatten, waren nicht zur Samenspende geeignet. Bei einem gänzlichen Fehlen der Spermien in einer Probe spricht man von Azoospermie (Nieschlag et al., 2010). Diese darf jedoch erst nach Zentrifugation des Ejakulats festgestellt werden. Alle potentiellen Samenspender, deren Werte pathologisch waren, wurde eine Vorstellung bei einem Urologen oder Andrologen empfohlen.

Motilitätsbestimmung: Die Motilitätsbestimmung wurde unmittelbar nach Bestimmung der Spermienkonzentration durchgeführt. Da die Makler-Zählkammer die Spermienbeweglichkeit nicht behindert, wurden in der gleichen Präparation bei 40facher Vergrößerung die beweglichen und unbeweglichen Zellen in 10 verschiedenen Quadraten gezählt. Laut WHO werden die Spermien hinsichtlich der Beweglichkeit in folgende drei Kategorien eingeteilt (Nieschlag et al., 2010): Spermien der Kategorie progressiv motil (PR) welche eine aktive lineare oder leicht gekrümmte Vorwärtsbewegung durchführen, Spermien der Kategorie nicht progressiv motil (NP), die keine Vorwärtsbewegung oder Vorwärtsbewegung in engen Kreisen durchführen oder

jene der Kategorie immotil (IM), die keine sichtbare Bewegung durchführen. Das Verhältnis wurde in % angegeben (PR+NP+IM=100%).

Die Motilitätsbestimmung erfolgte durch eine Doppelbestimmung (Nieschlag et al., 2010). Auf dem Spermogramm wurde der gemittelte Wert in Prozent angegeben. Annehmbare Unterschiede zwischen zwei Prozentsätzen für einen Durchschnittswert aus zwei Zählungen sind der WHO-Richtlinien zu entnehmen (Nieschlag et al., 2010). Proben, mit einer Anzahl an motilen Spermien der Kategorie PR < 32% waren grundsätzlich von der Samenspende ausgeschlossen (=Asthenozoospermie) (Nieschlag et al., 2010).

Morphologie: Die Beurteilung der Morphologie erfolgte an 50 Spermatozoen. Ein Tropfen des nativen Ejakulats wurde auf einen beschichteten Objektträger (Testsimplets) aufgetragen und bei einer 100fachen Vergrößerung mikroskopisch ausgewertet. Dabei wurden Kopf-, Mittel- und Schwanzstückdefekte sowie normal geformte Spermien gezählt. Da eine Korrelation zwischen normal geformten Spermien (=potentiell fertilisierungsfähiges Spermium) und dem Eintritt einer Schwangerschaft besteht, erfolgte für jede Spenderprobe eine morphologische Beurteilung der Spermien in Kopf, Mittelstück und Schwanz (Garrett et al., 2003, Liu et al., 2003, Menkveld et al., 2001, Van Waart et al., 2001, Coetzee et al., 1998, Eggert-Kruse et al., 1996, Toner et al., 1995, Jouannet et al., 1988). Alle Ejakulatproben die weiterbearbeitet wurden, hatten eine Mindestanzahl von > 4% normal geformte Spermien. Proben mit einem geringeren Gehalt an normal geformten Spermien wurden verworfen. In Studien zur *In-vitro*-Fertilisation (Coetzee et al., 1998), IUI (Van Waart et al., 2001) und *In-vivo*-Fertilität (Van der Merwe et al., 2005) waren Referenzbereiche von 3-5% normal geformter Spermien nicht mit einer reduzierten Schwangerschaftsrate assoziiert. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit der Referenzbereich von > 4% nach Vorgaben der WHO-Richtlinie als ausreichend angesehen (Nieschlag et al. 2010).

Agglutination von Spermien: Samenproben von Fremdspendern enthielten keine Agglutinine, da dies ein Hinweis auf mögliche Autoantikörper sein kann. Agglutination bezieht sich auf motile Spermien, die entweder Kopf an Kopf oder Schwanz an Schwanz oder gemischt aneinanderhaften. In Folge der Agglutination kann die Beweglichkeit der Spermien eingeschränkt sein. Außerdem ist in Folge einer ausgeprägten Agglutination die Beurteilung der Spermienkonzentration sowie die der Spermienmotilität eingeschränkt (Nieschlag et al., 2010).

Zelluläre Elemente außer Spermien: Um eine Ejakulatprobe als Spendersamen einzusetzen, enthielt sie weder Kristalle noch Gallertkörper. Spendersamen hatten eine maximale Anzahl von 5% Rundzellen, welche als Leukozyten und unreife Keimzellen zusammengefasst wurden (Johanisson et al., 2000). Eine erhöhte Anzahl von Leukozyten kann auf eine Infektion hinweisen.

Nomenklatur zur Kategorisierung des SpermioGRAMMS laut WHO (Nieschlag et al., 2010): Ein Überblick über die normale Ejakulatparameter sowie Abweichungen sind in Tab. 1 dargestellt.

2.3.3 Aufbereitung der Spendersamen

Ein Überblick über die Aufbereitung einer Samenprobe ist in (Abb. 3) dargestellt. Die native Ejakulatprobe mit einem Mindestvolumen von ca. 1,5 ml wurde für ca. 30 min auf dem Thermomixer bei 37°C und bei 300 rpm inkubiert.

Anschließend erfolgte die Erstellung des SpermioGRAMMS (2.3.2). Im nächsten Schritt wurde die Ejakulatprobe in ein zehn ml Greiner-Röhrchen überführt und im Verhältnis 1:1 ein Waschmedium (SpermWash Medium) zugegeben. Durch Zentrifugation bei 2500 rpm für 15 min bei RT in einer Tischzentrifuge entstand ein Sediment von Spermien. Im Überstand befand sich Seminalplasma, welches vorsichtig entfernt und verworfen wurde. Anschließend wurde dem Sediment erneut das Waschmedium (SpermWash Medium) zugegeben. Das zugegebene Volumen richtete sich nach der Anzahl an progressiv motilen Spermien der Kategorie PR, welche zuvor im SpermioGRAMM dokumentiert wurde. War die Spermienkonzentration zu gering, wurde entsprechend weniger Waschmedium (SpermWash Medium) zugegeben, um so eine Anreicherung zu erzielen. Sollte keine Anreicherung erfolgen, wurde eine dem Ejakulatvolumen entsprechende Menge an Waschmedium zugegeben. Zum Lösen des Sediments wurde die Probe auf dem Thermomixer bei 37°C bei 1000 rpm inkubiert. Danach erfolgte eine erneute Beurteilung der Motilität der Spermien (2.3.2). Anschließend wurde zu je einem ml Ejakulat 0,7 ml Cryoprotektivum tropfenweise zugegeben und vorsichtig gemischt.

Um die Probe zu Äquilibrieren erfolgte eine Inkubation von zehn Minuten auf dem Thermomixer bei 37°C unter leichtem Schütteln (300 rpm). Es erfolgte eine erneute mikroskopische Bestimmung der Spermienmotilität (2.3.2).

In einem weiteren Schritt wurde die Samenprobe aliquotiert. Dabei wurde die Probe in so genannte *Straws* (Strohhalme; Probenaliquots) abgefüllt (Abb. 3). Ein *Straw* besteht

jeweils aus einer großen und einer kleinen Kammer, wobei nur die große Kammer befüllt wurde. In die kleine Kammer wurde ein Probenidentifikationsstäbchen eingebracht. Dazu wurde eine zwei ml Spritze benötigt sowie einen Adapter und einen Fülladapter. In folgender Reihenfolge wurden die Materialien zusammengesteckt: der Adapter wurde an die Spritze angebracht. An diese wiederum wurde der *Straw* mit der kleinen Kammer nach oben angesteckt, dann folgte das Anbringen des Fülladapters. Zum Befüllen der großen Kammer wurde der Fülladapter in das Greinerröhrchen gesteckt und durch Aufziehen der Probe die große Kammer bis zum Sicherheitsstopfen befüllt. Die große Kammer umfasst ein Probenvolumen von 300 µl. Nach jedem abgefüllten *Straw* wurden sowohl Fülladapter als auch der Adapter *Straw* auf den nächsten *Straw* gesteckt. Der *Straw* wurde auf der Seite der großen Kammer zugeschweißt (HSG-Schweißgerät). Danach wurden die Identifikationsstäbchen in die kleine Kammer der *Straws* eingebracht und das Ende des *Straws* wurde ebenfalls versiegelt.

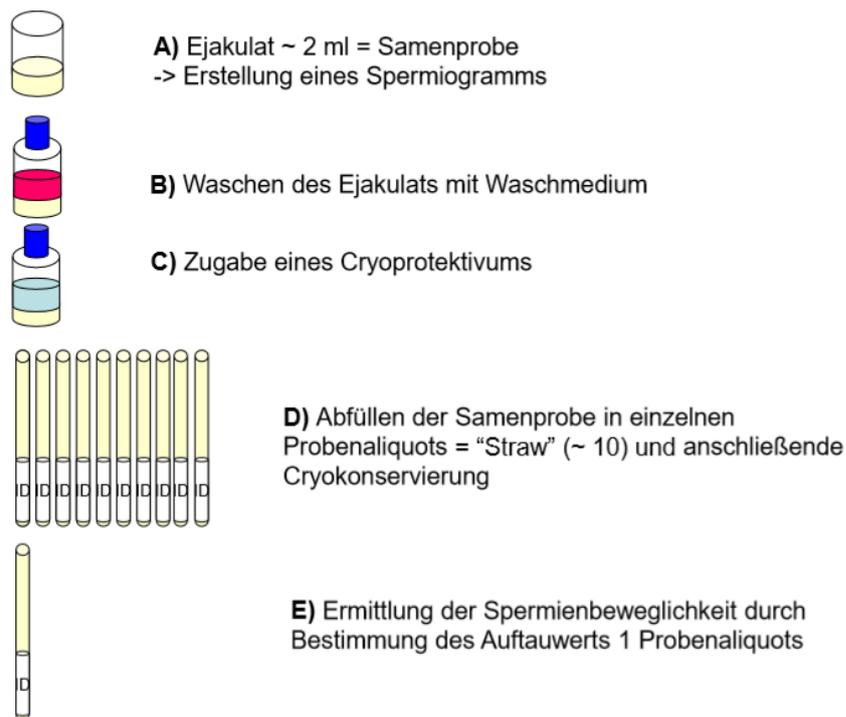


Abb. 3 Bearbeitung einer Samenprobe

Von jedem gewonnen Ejakulat wird ein Spermioграмm erstellt **(A)**. Danach erfolgt die Entfernung des Seminalplasmas durch Waschen der Probe, wobei die Waschlösung in einem 1:1 Verhältnis dem Ejakulat beigefügt wird **(B)**. Anschließend wird zu je 1 ml Ejakulat 0.7 ml Cryoprotektivum zugegeben **(C)**. In einem weiteren Schritt wird die Probe in so genannte Straws (Probenaliquots) aufgeteilt. Pro abgegebenes Ejakulat erhält man durchschnittlich 10 Probenaliquots. Davor werden die einzelnen Probenaliquots mit einem Identifizierungscode versehen, sodass jedes Aliquot eindeutig zugeordnet werden kann. Nach dem Abfüllen der Proben werden die einzelnen Probenaliquots Computer gesteuert eingefroren. Die Lagerung erfolgt in flüssigem Stickstoff **(D)**. Zur Ermittlung der beweglichen Spermien nach dem Auftauen einer Samenprobe wird von einem Probenaliquot repräsentativ der Auftauwert bestimmt **(E)**.

2.3.4 Cryokonservierung der Spendersamen

Die Materialien zur Cryokonservierung bestanden aus einem Cryobad, einer blauen Gefrierkammer, dem CL-8800-Temperaturregler (Consarctic) sowie einem dazugehörigen Computer. Am Temperaturregler wurde die Einstellung *Mute PC Hold* gewählt.

Als Programm wurde die Version Cryogenesis Software V5 gestartet wobei unter *Job* folgende Details gewählt wurden: unter *Client* wurde der Spendername eingegeben, unter *Protocol* wurde das *Programm 6 Human Semen* geladen. Anschließend wurde die Funktion *Start Job* gewählt, wobei die *overview*-Seite erschien und unter Temperatur *expected 24°C* angezeigt wurde. Nun wurde das Cryobad (Consarctic) bis auf eine Höhe von ca. 5 cm Höhe mit flüssigem Stickstoff (LN₂) befüllt. Anschließend wurde die blaue Gefrierkammer (Consarctic) mit Deckel in das Cryobad gestellt. Die Gefrierkammer wurde ebenfalls auf eine Ausgangstemperatur von 24°C gebracht. Erst wenn die Temperatur *expected* und *chamber* übereinstimmend auf 24°C waren (sichtbar auf dem Job Control Fenster des PC), konnte mit dem Einfrieren der *Straws* begonnen werden. Dabei wurde die blaue Gefrierkammer mit den *Straws* befüllt, wobei das ID-Ende nach oben zeigte. Nach dem Schließen des Deckels der Gefrierkammer erfolgte eine Wartezeit von fünf Minuten, damit alle *Straws* eine Starttemperatur von 24°C erreichten. Abschließend wurde der Deckel des Cryobads geschlossen. Der Einfrierprozess wurde mit Hilfe der Cryogenesis Software V5 unter Auswahl des Feldes *Run* im Fenster *Overview* gestartet. Die Dauer des Einfrierprozesses betrug 41 Minuten. Am PC konnte am *Job-Control* Fenster die aktuelle Kurve des Einfrierprozesses verfolgt werden.

Nach Beendigung des Einfrierprozesses wurden die *Straws* in entsprechenden Cryotanks bei -192 °C gelagert. Vorab wurden spezielle Halter für die *Straws* mit der ID des jeweiligen Spenders und dem aktuellen Datum beschriftet und in einem nur für diesen Spender vorgesehen Kanister gelagert.

2.3.5 Bestimmung der Auftauwerte cryokonservierter Samenproben

Von je einem *Straw* der Samenprobe wurde ein Auftauwert bestimmt. Dies erfolgte frühestens am darauffolgenden Tag der Probenabgabe. Der *Straw*, dessen Auftauwert bestimmt wurde, sollte solange unter lauwarmes Wasser gehalten werden, bis die Probe verflüssigt war. Dies geschah in der Regel nach zwei min.

Anschließend wurde der Probeninhalt in ein Eppendorfgefäß überführt und mit einer Pipette sorgfältig gemischt. Dabei wurde auf die Vermeidung von Luftblasen geachtet. Um die Motilität der Spermien nach dem Auftauen zu bestimmen, wurde ein Tropfen der Probe auf die Makler-Zählkammer getropft und unter dem Mikroskop bei 40facher Vergrößerung analysiert, wobei nur die Motilität PR sowie die Spermiengesamtzahl erfasst wurden. Spermien mit einer abnormen Motilität NP wurden mit den immotilen Spermien zusammengefasst. Insgesamt wurden von 10 Quadranten der Maklerkammer Spermien der Kategorie PR und immotile gezählt und in das Spermogramm eingetragen. Danach wurde das Probenaliquot erneut gemischt und die Auszählung wiederholt (Nieschlag et al., 2010).

Der Auftauwert wurde anschließend wie folgt berechnet: wurde für die motilen Spermien der Klasse PR beispielsweise ein Wert von 6,5 Mio PR/ml bestimmt, musste dieser Wert auf die Inseminationsdosis umgerechnet werden. Die Inseminationsdosis entspricht der Füllmenge eines *Straws* von 300 µl, der bei der Behandlung einer Patientin eingesetzt wurde. Im angeführten Beispiel ergab sich z.B. ein Wert von zwei Mio PR/DI (= donogene Insemination). In das Spermogramm wurden der Wert PR/ml und der Wert PR/DI übertragen. Das Gleiche erfolgte für die unbeweglichen Spermien der Kategorie IM. Auch hier wurden die Werte pro ml und pro DI berechnet und in das Spermogramm eingetragen. Samenproben, deren Auftauwerte < 0,5 Mio PR/DI betragen, wurden verworfen.

2.3.6 Auswahl geeigneter Samenspender für Patientinnen

2.3.6.1 Notwendige Blutwerte der Kinderwunschpatientin

Bei der Kinderwunschpatientin mussten vor der Spenderauswahl die in Tab. 5 angeführten Blutwerte vorliegen.

Tab. 5 Blutwerte von Kinderwunschpatientinnen

AB0-Merkmal, Rhesusfaktor	bestimmt
Anti-HIV-1/-2-Antikörper	negativ
Hepatitis B: HBs-Antigen, Anti-HBc	negativ
Hepatitis C: Anti-HCV-Antikörper	negativ
Lues: AK gegen <i>Treponema pallidum</i> (TPPA)	negativ
CMV-Status (IgM, IgG)	bestimmt
Röteln	Immunisiert (1:32)
TSH	< 2,5 mIE/L

2.3.6.2 Zur Kinderwunschpatientin passende Blutwerte des Samenspenders

Alle Samenspender der Cryobank sind auf die vom Arbeitskreis Donogene Insemination sowie von der Regierung von Oberbayern geforderten Infektionsparameter negativ getestet bzw. deren Status bestimmt (Tab. 4) (Hammel et al., 2006). Bei der Auswahl des geeigneten Spenders sind folgende Werte zu berücksichtigen:

Blutgruppe und Rhesusfaktor:

Nach Möglichkeit wurde der Rhesusfaktor berücksichtigt, während das AB0-Merkmal eine untergeordnete Rolle spielte. Bei einer rhesus-negativen Frau wurde nach Möglichkeit ein rhesus-negativer Spender ausgewählt, um so eine Rhesus-Prophylaxe zu vermeiden. Bei einer rhesus-positiven Frau war der rhesus-Status unerheblich.

Cytomegalievirus:

Ist die Patientin CMV-negativ wurde ein CMV-negativer Spender ausgewählt. Bei einer CMV-positiven Patientin war der CMV-Status des Spenders unerheblich. Die konnatale CMV-Infektion kann bei schwangeren CMV-negativen Patientinnen zu schwerwiegenden Erkrankungen des Neugeborenen führen, wie periventrikuläre Verkalkungen, Hydrozephalus, Ventrikelblutungen, Chorioretinitis Hepatosplenomegalie und Ikterus (Herold, 2014).

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnis der Kinderwunschbehandlungen durch heterologe Spendersamen

In der vorliegenden Arbeit wurden an 893 Patientinnen 4039 Kinderwunschbehandlungen mit heterologen Spendersamen von 88 Samenspendern im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 27.10.2016 durchgeführt (Tab. 6). Die Samenproben wurden für Intrauterine-Inseminationen (IUI), *In-vitro*-Fertilisation (IVF) oder Intrazytoplasmatische-Spermieninjektionen (ICSI) verwendet. Ausgewertet wurden alle erfolgreichen Behandlungen, wie Geburten, „schwanger zum Stichtag“ und Aborte sowie erfolglose Behandlungen (Tab. 6).

Tab. 6 Alle Behandlungen mit heterologen Samenproben im Zeitraum von 01.01.2013 bis 27.10.2016

Die Proben wurden für IUI-Behandlungen, *In-vitro*-Fertilisationen (IVF) und Intrazytoplasmatische-Spermieninjektionen (ICSI) an insgesamt 893 Patientinnen verwendet. Die Behandlungsergebnisse wurden unterteilt in Geburten, „schwanger zum Stichtag“, Abort und erfolglos. Unter Schwangerschaften wurden „schwanger zum Stichtag“, Geburten und Aborte zusammengefasst. Insgesamt wurden 4039 Behandlungen ausgewertet, davon 3779 IUI-Behandlungen, 70 IVF-Behandlungen und 190 ICSI-Behandlungen.

Behandlungen	Gesamt	IUI	IVF	ICSI
Schwangerschaften	318	241	20	57
Geburten	188	130	11	47
Schwanger zum Stichtag	71	59	6	6
Abort	59	52	3	4
Erfolglos	3721	3538	50	133
Gesamt	4039	3779	70	190

3.1.1 Schwangerschaften und Geburten durch Insemination

Insgesamt wurden 736 Patientinnen durch Intrauterine-Insemination (IUI) behandelt (Abb. 7). Es erfolgten 3779 Behandlungen, woraus 241 Schwangerschaften resultierten. Davon 130 Geburten, 59 Schwangerschaften zum Stichtag sowie 52 Aborte (Tab. 6). Von den 241 Schwangerschaften waren 16 Patientinnen zweimal schwanger und zwei Patientinnen dreimal (Abb. 7). Bei 495 Patientinnen blieb die Behandlung erfolglos (Abb. 7). Durchschnittlich wurden die Patientinnen nach $4,3 \pm 3,7$ Behandlungszyklen schwanger (Abb. 7). Nach 18 Zyklen konnten keine

Schwangerschaften mehr festgestellt werden. Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus betrug beim ersten Zyklus 8,3%, beim zweiten Zyklus 8,6%, beim dritten Zyklus 7,5% und beim vierten Zyklus 5,4% (Tab. 7). Die hohen Schwangerschaftsraten im 17. und 18. Behandlungszyklus waren unter Vorbehalt zu betrachten, da hier das Patientinnenkollektiv sehr klein war (Tab. 7, Abb. 4). Pro Behandlungszyklus besteht durchschnittlich eine 6,4%ige Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden (Abb. 7). Die kumulative Schwangerschaftsrate war nach dem vierten Zyklus 21,5% und betrug für alle Patientinnen (N=736) 32,7% (Tab. 7, Abb. 7).

Durch Inseminationen wurden 130 Geburten erzielt (Tab. 6), wobei durchschnittlich $4,3 \pm 3,4$ Behandlungszyklen erforderlich waren. Von den 130 Geburten, hatten zwei Patientinnen zwei Geburten (Abb. 7). Nach 16 Zyklen konnte keine Geburt mehr festgestellt werden (Tab. 7). Die Geburtenrate pro Zyklus betrug beim ersten Zyklus 4,4%, beim zweiten Zyklus 4,3%, beim dritten Zyklus 3,9% und beim vierten Zyklus 2,8% (Tab. 7). Die hohe Geburtenrate im 15. Zyklus war aufgrund des kleinen Patientinnenkollektiv unter Vorbehalt zu betrachten (Tab. 7, Abb. 4). Pro Behandlungszyklus besteht durchschnittlich eine 3,4%ige Wahrscheinlichkeit einer Geburt (Abb. 7). Die kumulative Geburtenrate war nach dem vierten Zyklus 11,1% und betrug für alle Patientinnen (N=736) 17,7% (Tab. 7, Abb. 4).

Mit zunehmendem Alter der Patientinnen stieg die erforderliche Anzahl an Zyklen bis zu einem Eintritt einer Schwangerschaft bzw. Geburt signifikant an (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,995; p -Wert: $<0,001$) (Tab. 7). In den einzelnen Zyklusgruppen (N=19) zeigten sich durchschnittlich ähnliche Auftauwerte (Tab. 7). Somit ergab sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Behandlungszyklen und dem Auftauwert (Korrelationskoeffizient nach Spearman: - 0,269; p -Wert: 0,266) (Tab. 7).

Tab. 7 Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten bei Inseminationen aufgeführt nach Anzahl an Behandlungszyklen (N1- N≥19)

Dargestellt ist die kumulative Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate pro Patientin (insgesamt wurden 736 Patientinnen mit Hilfe einer IUI behandelt) sowie die Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate pro Zyklus (1 Zyklus entspricht einer Behandlung). Ebenfalls angeführt sind das durchschnittliche Alter der Patientinnen sowie die durchschnittliche Auftaumotilität der Samenproben für den jeweiligen Behandlungszyklus. Ein erster Zyklus erfolgte zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 653 Patientinnen. Nicht bei jeder Patientin konnte der erste Behandlungszyklus erfasst werden, da der Zeitpunkt des ersten Zyklus bei 83 Patientinnen vor dem Beginn des Erfassungszeitraums lag. [S = Anzahl der Schwangerschaften (beinhaltet „schwanger zum Stichtag“, Abort und Geburt), G = Geburt]

Zyklen (N)	Alter (Jahre)	Auftauwert PR Mio/DI	Patienten _n	S (N)	G (N)	Kumulat. Schwangerschaftsrate/ Patient (%)	Schwangerschaftsrate/ Zyklus (%)	Kumulat. Geburtenrate/ Patient (%)	Geburtenrate/ Zyklus (%)
1	33,8±4,7	4,2±4,6	653	54	29	7,3	8,3	3,9	4,4
2	33,9±4,7	4,1±4,8	560	48	24	13,9	8,6	7,2	4,3
3	34,2±4,5	3,8±4,4	466	35	18	18,6	7,5	9,6	3,9
4	34,4±4,4	3,4±3,7	390	21	11	21,5	5,4	11,1	2,8
5	34,8±4,5	3,3±3,4	330	13	6	23,2	4,2	12,0	1,8
6	34,9±4,7	3,4±3,5	282	14	12	25,1	5,0	13,6	4,3
7	35,2±4,6	3,4±3,8	236	11	7	26,6	4,6	14,5	3,0
8	35,5±4,6	3,3±3,3	189	11	4	28,1	5,8	15,1	2,1
9	35,5±4,7	3,1±3,6	153	8	4	29,2	5,2	15,6	2,6
10	36,2±4,8	3,6±4,4	128	9	5	30,4	7,0	16,3	3,9
11	36,5±4,8	3,9±3,8	95	6	6	31,3	6,3	17,1	6,3
12	36,9±4,5	4,6±6,9	75	2	1	31,5	2,7	17,3	1,3
13	37,0±4,8	4,0±4,1	53	1	1	31,7	1,9	17,4	1,9
14	37,2±5,1	4,1±4,1	42	2	0	31,9	4,8	17,4	0,0
15	37,0±5,2	3,3±3,3	30	2	2	32,2	6,6	17,7	6,7
16	38,5±4,5	2,7±2,3	18	0	0	32,2	0,0	17,7	0,0
17	38,1±4,4	5,3±5,5	16	2	0	32,5	12,5	17,7	0,0
18	40,1±3,8	3,2±1,9	11	2	0	32,7	18,2	17,7	0,0
≥19	44,2±4,3	2,7±2,8	52	0	0	32,7	0,0	17,7	0,0

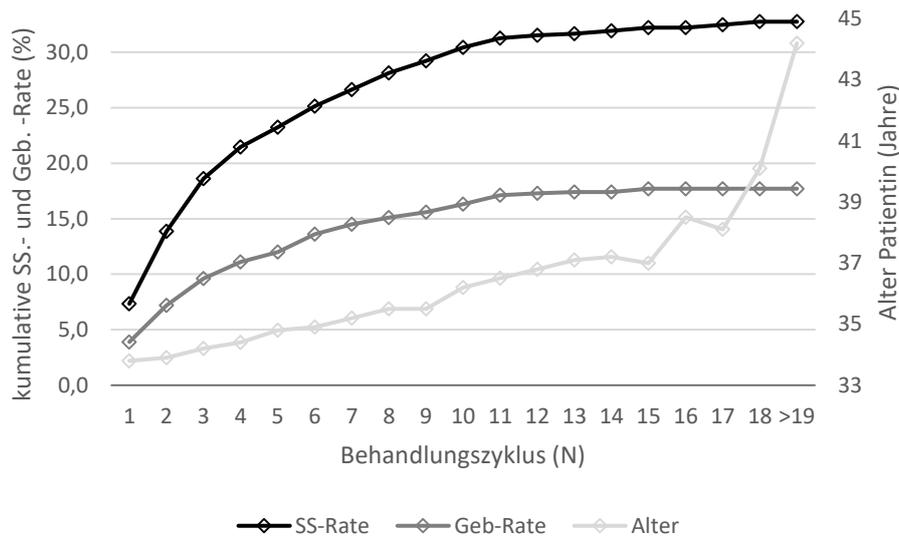


Abb. 4 Kumulative Schwangerschafts- und Geburtenrate pro Patientin bei Behandlungen durch IUI-Behandlungen

Dargestellt ist die kumulative Schwangerschafts- (32,7%) und Geburtenrate (17,7%) sowie das durchschnittliche Alter der Patientin im jeweiligen Behandlungszyklus (N=1-19) (Spearman-Korrelation: 0,995; p -Wert: <0,001).

3.1.2 Schwangerschaften und Geburten durch IVF-Behandlungen

Bei 51 Patientinnen erfolgte eine IVF-Behandlung, von denen 20 Patientinnen schwanger wurden, davon wurden elf Geburten, sechs Schwangerschaften zum Stichtag und drei Aborte verzeichnet (Tab. 6). Die kumulative Schwangerschaftsrate pro Patientin (N=51) war im ersten Zyklus 35,3% und nach dem 2. Zyklus 39,2% (Tab. 8, Abb. 5). Die maximale Anzahl an Zyklen war vier, wobei nach mehr als zwei Zyklen keine Schwangerschaft mehr eintrat (Tab. 8, Abb. 5). Gemessen an der Gesamtzahl der IVF-Behandlungen (N=70) ergab sich eine durchschnittliche Schwangerschaftsrate von 28,6% (Abb. 7). Im Mittel wurde nach $1,1 \pm 0,3$ Zyklen eine Patientin schwanger (Abb. 7).

Insgesamt waren die Fallzahlen in den einzelnen Zyklusgruppen bei IVF-Behandlungen deutlich kleiner als bei Inseminationen oder ICSI-Behandlungen. Eine Zyklusgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Patientinnen bestand (Tab. 8).

Durch IVF-Behandlungen wurden ausschließlich im ersten Behandlungszyklus 11 Geburten erzielt (Tab. 8). Pro Behandlungszyklus besteht durchschnittlich eine 15,7%ige Wahrscheinlichkeit einer Geburt (Abb. 7). Die kumulative Geburtenrate betrug für alle Patientinnen 21,6% (N=51) (Tab. 8, Abb. 5).

Zwischen dem Alter der Patientin und der Anzahl an erforderlichen Zyklen für einen Behandlungserfolg fand sich ein signifikanter Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 1,000; p -Wert: $<0,001$). (Tab. 8). In den einzelnen Zyklusgruppen zeigten sich durchschnittlich ähnliche Auftauwerte und folglich keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Behandlungszyklen und dem Auftauwert (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,500; P : 0,667) (Tab. 8).

Tab. 8 Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten bei IVF- Behandlungen aufgeführt nach Anzahl an Behandlungs-zyklen (N1-N5)

Dargestellt ist die kumulative Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate pro Patientin (insgesamt wurden 51 Patientinnen mit Hilfe einer IVF behandelt) sowie die Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate pro Zyklus (1 Zyklus entspricht einer Behandlung). Ebenfalls angeführt sind das durchschnittliche Alter der Patientinnen sowie die durchschnittliche Auftaumotilität der Samenproben für den jeweiligen Behandlungszyklus. Ein erster Zyklus erfolgte zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 53 (und nicht 51) Patientinnen. Grund hierfür ist, dass bei einzelnen Patientinnen mehr als 1 Samenproben-Aliquot für den ersten Behandlungszyklus verwendet wurden (dies erfolgte für 2 Behandlung bei 2 Patientinnen). [S = Anzahl der Schwangerschaften (beinhaltet „schwanger zum Stichtag“, Abort und Geburt), G = Geburt]

Zyklen (N)	Alter (Jahre)	AuftauwertPR Mio/DI	Patienten (N)	S (N)	G (N)	Kumulat. Schwangerschaftsrate/ Patient (%)	Schwangerschaftsrate/ Zyklus (%)	Kumulat. Geburtenrate/ Patient (%)	Geburtenrate/ Zyklus (%)
1	35,9±4,5	4,7±2,3	53	18	11	35,3	34,0	21,6	21,0
2	37,3±4,1	4,2±2,4	13	2	0	39,2	15,4	21,6	0
3	40,7±4,2	6,6±1,9	3	0	0	39,2	0	21,6	0
4	36,0±0	14±0	1	0	0	39,2	0	21,6	0

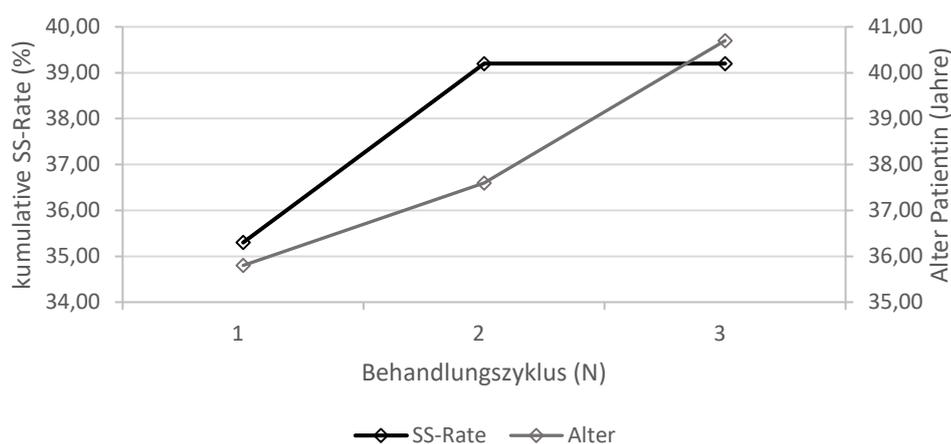


Abb. 5 Kumulative Schwangerschaftsrate pro Patientin bei IVF-Behandlungen

Dargestellt ist die kumulative Schwangerschaftsrate (39,2%) sowie das durchschnittliche Alter der Patientin im jeweiligen Behandlungszyklus. Eine Zyklusgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Patientinnen bestand ($N=1-3$) (Spearman-Korrelation: 1,000; p -Wert: $<0,001$).

3.1.3 Schwangerschaften und Geburten durch ICSI-Behandlungen

Eine ICSI-Behandlung erfolgte an 106 Patientinnen. 57 Patientinnen wurden schwanger, darunter zwei Patientinnen mit zwei Schwangerschaften (Tab. 6). Bei 49 Patientinnen blieb die Behandlung erfolglos (Tab. 6). Insgesamt ergaben sich bei den 57 Schwangerschaften 47 Geburten, sechs Schwangerschaften zum Stichtag und vier Aborte (Tab. 6). Durchschnittlich waren $1,4 \pm 0,7$ Behandlungen notwendig, damit eine Patientin schwanger wurde (Abb. 7).

Die kumulative Schwangerschaftsrate war nach dem ersten Zyklus 39,6% und betrug für alle Patienten (N=106) 53,8% (Tab. 9, Abb. 6). Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus betrug beim ersten Zyklus 38,2% und beim vierten 11,1%. Die maximale Zyklusanzahl bei ICSI-Behandlungen war acht. Nach dem 4. Zyklus konnte keine Schwangerschaft mehr verzeichnet werden (Tab. 9, Abb. 6). Gemessen an der Gesamtzahl der ICSI-Behandlungen (N=190) ergab sich eine durchschnittliche Schwangerschaftsrate von 30,0% (Abb. 7).

Tab. 9 Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten bei ICSI-Behandlungen aufgeführt nach Anzahl an Behandlungszyklen (N1- N8)

Dargestellt ist die kumulative Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate pro Patientin (insgesamt wurden 106 Patientinnen mit Hilfe einer ICSI behandelt) sowie die Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate pro Zyklus (1 Zyklus entspricht einer Behandlung). Ebenfalls angeführt sind das durchschnittliche Alter der Patientinnen sowie die durchschnittliche Auftaumotilität der Samenproben für den jeweiligen Behandlungszyklus. Ein erster Zyklus erfolgte zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 110 (und nicht 106) Patientinnen. Grund hierfür ist, dass bei einzelnen Patientinnen mehr als 1 Samenproben-Aliquot für den ersten Behandlungszyklus verwendet wurden (dies erfolgte für 4 Behandlungen und 2 Patientinnen). [S = Anzahl der Schwangerschaften (beinhaltet „schwanger zum Stichtag“, Abort und Geburt), G = Geburt]

Zyklen (N)	Alter (Jahre)	Auftauwert PR Mio/DI	Patienten (N)	S (N)	G (N)	Kumulat. Schwangerschaftsrate/ Patient (%)	Schwangerschaftsrate/ Zyklus (%)	Kumulat. Geburtenrate/ Patient (%)	Geburtenrate/ Zyklus (%)
1	36,1±4,3	3,9±2,8	110	42	35	39,6	38,2	33,0	31,8
2	37,8±4,6	3,2±2,0	45	10	7	49,1	22,2	39,6	15,6
3	39,3±4,6	3,0±1,0	19	4	4	52,8	21,1	43,4	21,1
4	41,6±3,2	3,9±1,9	9	1	1	53,8	11,1	44,3	11,1
5	43,7±3,5	3,6±1,2	3	0	0	53,8	0,0	44,3	0
6	44,0±5,7	3,7±1,0	2	0	0	53,8	0,0	44,3	0
7	40,0±0	4,4±0	1	0	0	53,8	0,0	44,3	0
8	40,0±0	4,4±0	1	0	0	53,8	0,0	44,3	0

Durch ICSI-Behandlungen wurden 47 Geburten erzielt, wobei durchschnittlich $1,4 \pm 0,7$ Behandlungszyklen erforderlich waren (Tab. 6, Abb. 7). Von den 47 Geburten, hatte eine Patientin zwei Geburten. Nach vier Zyklen konnten keine Geburt mehr festgestellt werden. Die Geburtenrate pro Zyklus betrug beim ersten Zyklus 31,8%, beim zweiten Zyklus 15,6%, beim dritten Zyklus 21,1% und beim vierten Zyklus 11,1% (Tab. 9). Pro Behandlungszyklus besteht durchschnittlich eine 24,7%ige Wahrscheinlichkeit einer Geburt (Abb. 7). Die kumulative Geburtenrate betrug für alle Patientinnen (N=106) 44,3% (Tab. 9, Abb. 7).

Eine Zyklusgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Patientinnen bestand (Tab. 9). In den berücksichtigten Gruppen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und der erforderlichen Anzahl an Zyklen (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 1,000; p -Wert: $<0,001$) (Tab. 9; Abb. 6). In den einzelnen Zyklusgruppen (N=5) zeigten sich durchschnittlich ähnliche Auftauwerte und folglich keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Behandlungszyklen und dem Auftauwert (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,051; p -Wert: 0,935) (Tab. 9).

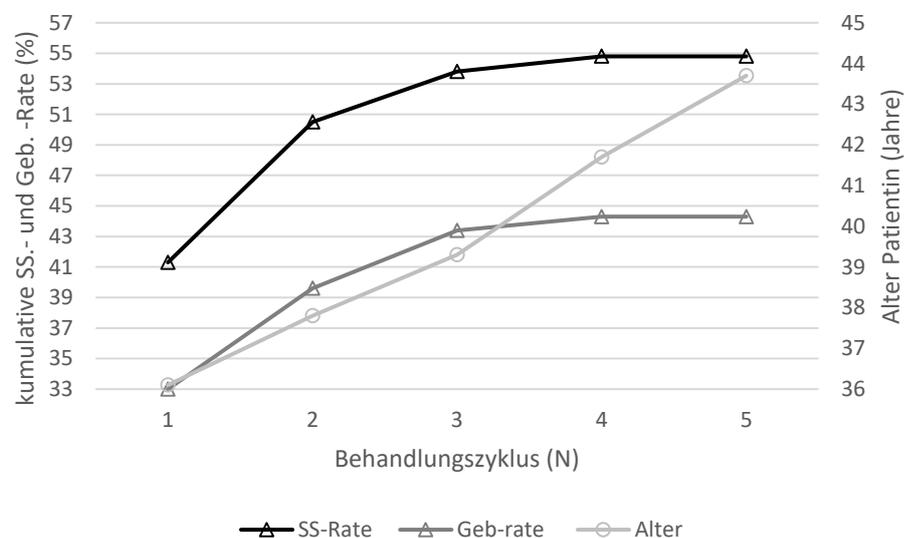


Abb. 6 Kumulative Schwangerschafts- und Geburtenrate pro Patientin bei Behandlungen durch ICSI

Dargestellt ist die kumulative Schwangerschafts- (53,8%) und Geburtenrate (44,3%) sowie das durchschnittliche Alter der Patientin im jeweiligen Behandlungszyklus. Eine Zyklusgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Patientinnen bestand (N=1-5) (Spearman-Korrelation: 1,000; p -Wert: $<0,001$).

Eine Übersicht der Behandlungsergebnisse von Inseminationen, IVF- oder ICSI-Behandlungen sind in Abb. 7 zusammengefasst und gegenübergestellt. Bei Inseminationen fanden sich im Vergleich zur IVF oder ICSI niedrigere

Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten und mehr erforderliche Behandlungszyklen bis zum Eintritt einer Schwangerschaft (Abb. 7). Bei allen drei Behandlungsmöglichkeiten war ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Anzahl an Zyklen und dem Alter der Patientin zu sehen. Der Einfluss des Behandlungsergebnisses auf das Alter wird im Abschnitt 3.3.3. näher betrachtet.

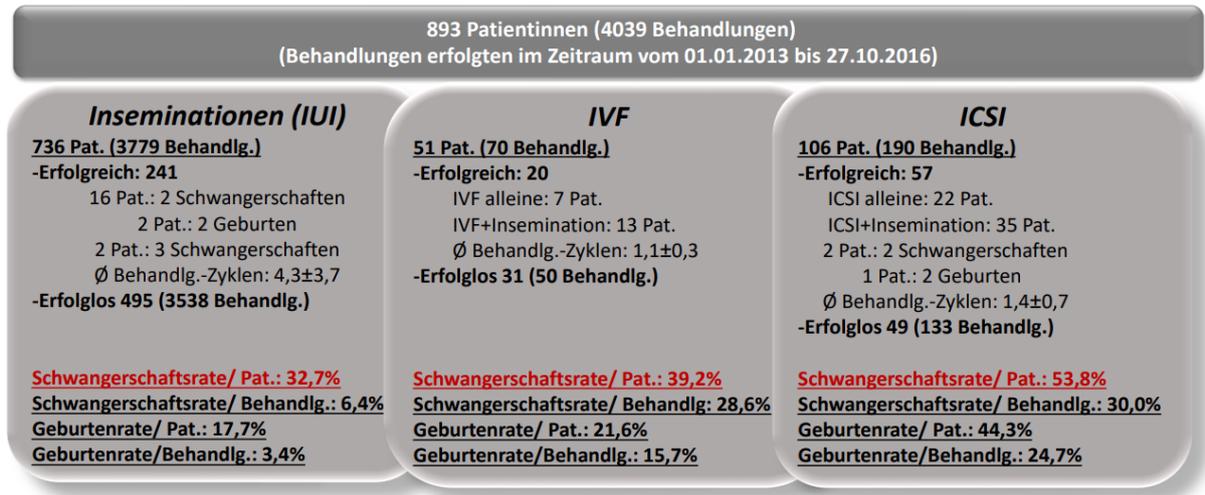


Abb. 7 Behandlungsergebnisse mit heterologen Samenproben im Zeitraum von 01.01.2013 bis 27.10.2016

Insgesamt wurden 893 Patientinnen behandelt. Davon erhielten 736 Patientinnen eine Insemination, wobei 241 erfolgreich und 495 nicht erfolgreich waren. Unter erfolgreich werden alle Behandlungen mit dem Ausgang Geburt, „schwangerschaft zum Stichtag“ und Abort zusammengefasst. Wurde eine Patientin häufiger als einmal schwanger, so wurde sie mehrfach berücksichtigt. Die Schwangerschaftsrate gemessen an der Anzahl der Patientinnen (N=736) ergab 32,7%, gemessen an der Anzahl an Behandlungen (N=3779) 6,4%. Durchschnittlich waren 4 Versuche notwendig, damit eine Behandlung erfolgreich war. Die Geburtenrate betrug pro Patientin 17,7%, pro Behandlung 3,4%. Wurde bei einer Patientin anschließend eine IVF oder ICSI durchgeführt, wurde die Patientin für die jeweilige Behandlungsart als eigene Patientin gezählt.

IVF-Behandlungen erfolgten an 51 Patientinnen, mit 20 erfolgreichen und 31 erfolglosen Behandlungen. Hier ergab sich eine Schwangerschaftsrate gemessen an der Patientinnen-Anzahl (N=51) von 39,2% und gemessen an der Behandlungszahl (N=70) von 28,6%. Eine IVF als Erstbehandlung bekamen 7 Patientinnen. 13 Patientinnen wurden zuvor durch Insemination behandelt. Im Durchschnitt war nach einem Behandlungszyklus eine IVF erfolgreich. Die Geburtenrate pro Patientin betrug 21,6%, pro Behandlung 15,7%.

106 Patientinnen wurden mit einer ICSI behandelt, davon 57 erfolgreich und 47 erfolglos. Ausschließlich mit einer ICSI wurden 22 Patientinnen behandelt, bei 35 Patientinnen erfolgte die ICSI als Folgebehandlung. Gemessen an der Anzahl der Patientinnen (N=106) ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 53,8%, gemessen an der Anzahl an Behandlungen (N=190) 30,0%. Im Durchschnitt war nur ein Behandlungszyklus für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich. Für ICSI-Behandlungen fand sich eine Geburtenrate von 44,3% pro Patientin. Pro Behandlung betrug die Geburtenrate 24,7%.

3.2 Betrachtung des Spenderkollektivs

3.2.1 Ergebnis der Spermogramm-Analyse

Um das Samenspenderkollektiv in seiner Zusammensetzung besser einzuschätzen, wurden stichprobenartig von 19 Samenspendern die Spermogramme analysiert. Bei jeder Probenabgabe wurde ein Standard-Spermogramm erstellt, wobei eine Karenzzeit von drei bis fünf Tagen vor der Samenspende eingehalten werden musste. Die Samenspender gaben innerhalb eines Spenderzyklus im Schnitt ca. 10 Samenproben ab, woraus 224 Spermogramme resultierten (Tab. 10, Anhang Tab. 24). Für eine Samenspende galten in Bezug auf die Spermogramm-Analyse die Referenzwerte des Arbeitskreises für Donogene Insemination (Hammel et al., 2006) und der WHO (Nieschlag et al., 2010).

Im Rahmen des Infektionsscreenings mussten die Richtlinien der TPG-GewV erfüllt sein. Darüber hinaus wurde als genetisches Screening bei allen Samenspendern eine Chromosomenanalyse aus peripheren Lymphozyten erstellt, um numerische und strukturelle Aberrationen, wie Translokationen auszuschließen (Tab. 10). Translokationen gehen mit einem deutlich erhöhten Abortrisiko bei Empfängerinnen einher (Wegener & Bloechle, 2009). Außerdem wurde durch Analyse des *CFTR*-Gens eine Anlageträgerschaft für eine Cystische Fibrose weitgehend ausgeschlossen (Tab. 10). Bei jedem Samenspender wurde die AB0-Blutgruppe und der Rhesusfaktor bestimmt (Tab. 10).

Alle analysierten Samenproben hatten ein Mindestvolumen von 1,5 ml sowie einen pH-Wert im basischen Bereich (Tab. 10) (Nieschlag et al., 2010). Die Farbe des Ejakulats war grau-opal bis leicht gelblich. Alle Ejakulatproben, die zur Samenspende freigegeben wurden, hatten eine maximale Koagulationszeit von 60 min (Tab. 10). Die Samenproben enthielten außerdem keine Agglutinine (=motile Spermien, die entweder Kopf an Kopf oder Schwanz an Schwanz oder gemischt aneinanderhaften), eine Maximalzahl von 5% Rundzellen und eine Mindestanzahl von > 4% normal geformte Spermien (Tab. 10) (Nieschlag et al., 2010). Nur Samenproben, die mindestens 50% progressiv bewegliche Spermien pro Inseminationsdosis enthielten, wurden für Behandlungen verwendet. Probe deren progressive Beweglichkeit kleiner war, wurden verworfen (Tab. 10).

Tab. 10 Ergebnisse der Spermogramm-Analyse (Spenderkollektiv aus 19 Samenspendern bzw. 224 Spermogramme)

Berücksichtigt wurden das Ejakulatvolumen, der pH-Wert, die Spermienkonzentration, die Spermiengesamtzahl, die progressive Motilität der Kategorie (PR), Agglutinationen, die Spermienmorphologie, die Anzahl an Rundzellen sowie der Auftauwert (progressiv (PR) motile Spermien nach dem Auftauen). Im Rahmen des Infektionsscreenings wurden eine HIV-, eine Hepatitis B- und C- sowie eine Lues-Infektion serologisch ausgeschlossen. Der Cytomegalievirus (CMV)-Status wurde serologisch bestimmt. Mikrobiologisch erfolgte ein Ausschluss einer Chlamydien- und Gonokokken-Infektion. Außerdem wurden das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor bestimmt. Als genetisches Screening erfolgten die Erstellung eines Karyogramms sowie der Ausschluss einer pathogenen *CFTR*- Variante.

Spermogramm-Parameter	Ø Ergebnisse: Samenproben der Cryobank
Ejakulatvolumen (ml)	> 1,5
pH-Wert	7,8-8,9
Spermienkonzentration (Mio/ml)	183±72
Spermiengesamtzahl (Mio/Ejakulat)	401±135
progressive Motilität der Kategorie (PR) (%)	62±10
Agglutination	keine
Morphologie (%)	> 4
Rundzellen (%)	< 5
Koagulationszeit (min)	< 60
Auftauwert (PR) (%)	> 12±6
Blutwerte	Ergebnis
Anti-HIV-1/-2-Antikörper	negativ
Hepatitis B: HBs-Antigen, Anti-HBc	negativ
Hepatitis C: Anti-HCV-Antikörper	negativ
Lues: AK gegen <i>Treponema pallidum</i> (TPPA)	negativ
CMV-Status (IgM, IgG)	Status
Blutgruppe, Rhesusfaktor	bestimmt
Mikrobiologie	Ergebnis
Gonokokken	negativ
Chlamydien-PCR	negativ
Genetik	Ergebnis
Karyogramm	Normalbefund
<i>CFTR</i>	Wildtyp

Nach Bewertung der 224 Spermogrammen betrug die durchschnittliche Spermienkonzentration einer nativen Probe 183 ± 72 Mio/ml (Abb. 8, Tab. 10, Anhang Tab. 24) und lag deutlich über der geforderten Minimalkonzentration des Arbeitskreis für donogene Insemination von 60 Mio/ml (Hammel et al., 2006).

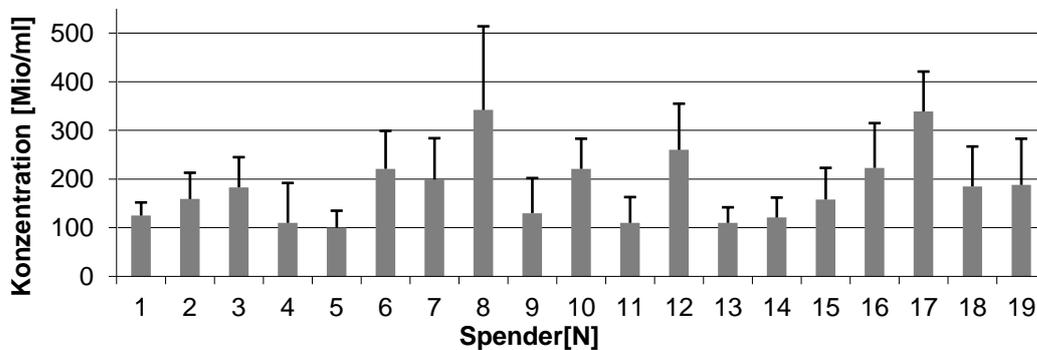


Abb. 8 Mittelwerte der nativen Spermienkonzentration von 19 Samenspendern (224 Einzelspenden)

Ein Samenspender (N=1-19) hatte im Rahmen seines Spenderzyklus mindestens 10 max. 15 Einzelspenden. Von jedem einzelnen Samenspender ist der Mittelwert und die Standardabweichung der nativen Spermien-Konzentration [Mio/ml] dargestellt.

Die progressive Beweglichkeit der Spermien (Kategorie PR) betrug gemittelt über alle Einzelspenden (N=224) $62 \pm 10\%$ (Abb. 9, Anhang Tab. 24) und lag somit ebenfalls über dem geforderten Wert des Arbeitskreises für donogene Insemination von 50% (Hammel et al., 2006).

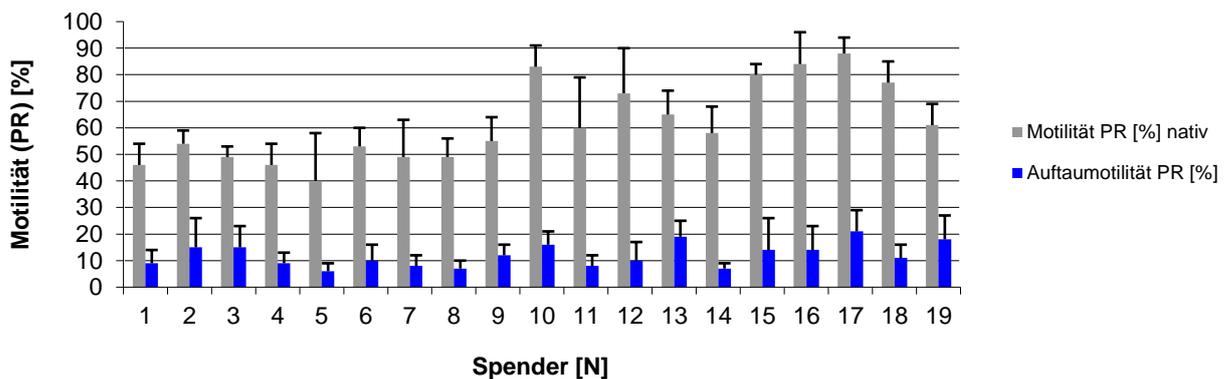


Abb. 9 Mittelwerte der Motilität PR (%) und der Auftaumotilität PR (%) von 19 Samenspendern (224 Einzelspenden)

Ein Samenspender (N=1-19) hatte im Rahmen seines Spenderzyklus mindestens 10 max. 15 Einzelspenden. Von jedem einzelnen Samenspender ist der Mittelwert und die Standardabweichung der progressiv beweglichen Spermien einer nativen Probe (Motilität PR [%] grau) sowie der Mittelwert und die Standardabweichung der progressiv beweglichen Spermien nach dem Auftauen einer eingefrorenen Samenprobe (Auftaumotilität PR [%] blau) dargestellt. Korrelation Motilität PR nativ (%) und Auftaumotilität PR (%) (Spearman-Korrelation: 0,626; p -Wert: 0,004).

Die durchschnittliche progressive Motilität PR nach dem Auftauen (=Auftaumotilität) betrug im Schnitt $12\pm 6\%$ (Abb. 9, Anhang Tab. 24). Größere Schwankungen der einzelnen Werte um den Mittelwert kamen tendenziell eher bei höheren Auftaumotilitäten vor.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer höheren nativen Spermienmotilität der Kategorie PR mit einer höheren Auftaumotilität PR (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,626; p -Wert: 0,004) (Abb. 9).

Die Verlustrate durch Cryokonservierung ergab sich durch den Vergleich der Spermien der Kategorie PR einer nativen Samenprobe ($62\pm 10\%$) mit jenen einer aufgetauten Probe ($12\pm 6\%$) (Abb. 9, Anhang Tab. 24). Die mittlere Verlustrate an motilen Spermien der Kategorie PR aller Einzelspenden ($N=224$) lag bei 80%. Somit blieb eine durchschnittliche Restmotilität von 20% nach dem Auftauen einer Samenprobe erhalten.

Die einzelnen Auftaumotilitäten eines Spenders zeigten innerhalb eines Spenderzyklus eine Streuung der Einzelwerte (Abb. 9, Anhang Tab. 24). Bei einigen Proben wurde ein geringer Verlust von 50% oder weniger ausgeprägt beobachtet. Bei anderen Proben wiederum waren nach dem Auftauen so gut wie keine motilen Spermien mehr vorhanden.

3.2.2 Behandlungsergebnisse der einzelnen Samenspender

Im Zeitraum 01.01.2013 bis 27.10.2016 wurden 88 Samenspender für Kinderwunschbehandlungen eingesetzt. In Tab. 25 (Anhang) sind für jeden einzelnen Samenspender alle Behandlungsergebnisse, Schwangerschafts- und Geburtenrate, der durchschnittliche Auftauwert und das durchschnittliche Alter der behandelten Patientinnen aufgelistet.

Ein Samenspender wurde innerhalb dieses Zeitraumes durchschnittlich 49-mal für Inseminationen eingesetzt. Bei Inseminationen hatten die Samenspender ($N=88$) im Durchschnitt einen Auftauwert von $4,0\pm 1,9$ PR (Mio/DI). Das gemittelte Behandlungsalter der Frauen lag bei $34,9\pm 4,1$ Jahre (Tab. 25). Samenspender wurden für IVF-Behandlungen im Schnitt zweimal eingesetzt. Der mittlere Auftauwert der Samenproben für IVF-Behandlungen betrug $5,0\pm 1,0$ PR (Mio/DI), das

durchschnittliche Behandlungsalter der Frauen war $34,9 \pm 4,1$ Jahre (Tab. 25). Für ICSI-Behandlungen wurden Samenspender durchschnittlich dreimal eingesetzt. Der durchschnittliche Auftauwert bei ICSI Behandlungen betrug $4,0 \pm 1,0$ PR (Mio/DI) und das Behandlungsalter der Frauen lag bei $35,0 \pm 4,0$ Jahre (Tab. 25).

Die Blutgruppenverteilung der Samenspender ist in Abb. 10 dargestellt und entspricht im Wesentlichen der Blutgruppenverteilung in der Allgemeinbevölkerung.

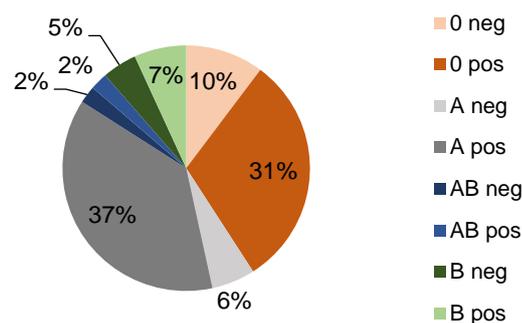


Abb. 10 Blutgruppen und Rhesusfaktor

Verteilung des ABO-Merkmals und des Rhesusfaktors der 88 Samenspender

3.2.3 Schwangerschaftsraten in den einzelnen Altersgruppen von Samenspendern

Für Kinderwunschbehandlungen (Insemination, IVF oder ICSI) wurden Proben von Samenspendern im Alter von 21 bis 48 Jahren verwendet. Um zu überprüfen, ob das Alter der Samenspender einen möglichen Einfluss auf den Erfolg einer Behandlung hat, wurde das Alter der Samenspender mit der Schwangerschaftsrate korreliert. Für die statistische Auswertung erfolgte eine Einteilung der Spender in entsprechende Altersgruppen (Tab. 11). Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Samenspendern bestand.

Unabhängig von der Behandlungsart fand sich in den berücksichtigten Gruppen keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Spender und der Schwangerschaftsrate (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $-0,179$; p -Wert: $0,702$) (Abb. 11). Um zu überprüfen, ob ältere Samenspender geringere Konzentrationen an beweglichen Spermien der Kategorie PR haben, wurde der Auftauwert mit dem Alter

der Spender korreliert. Dabei ergab sich keine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,321; *p*-Wert: 0,482) (Abb. 11).

Tab. 11 Schwangerschaftsraten und Auftauwerte der Samenspender: Einteilung nach Alter und Behandlungsart

Dargestellt wurden die Samenspender eingeteilt in Altersgruppen sowie die Anzahl der eingesetzten Spender, die Schwangerschaftsrate und die Auftauwerte bei allen Behandlungsarten gemeinsam (Insemination (IUI), IVF und ICSI) und bei Inseminationen (IUI), IVF und ICSI getrennt betrachtet.

Altersgruppe	IUI, IVF, ICSI			IUI			IVF			ICSI		
	Anzahl Spender	SS.-Rate	Auftauwerte									
21-23	5	9,4	6,9	5	7,8	7,2	3	20,0	4,5	3	40,0	2,9
24-26	25	6,3	3,2	25	5,0	3,2	12	30,0	3,9	22	25,0	3,4
27-29	24	9,2	4,7	24	8,3	4,6	8	27,3	6,1	10	22,9	5
30-32	11	9,4	2,9	11	7,2	2,9	1	25,0	2,8	8	45,5	2,8
33-35	4	9,8	1,6	4	7,6	1,5	2	50,0	2,5	3	28,6	3,5
36-38	9	8,9	3,3	9	4,9	3,2	4	50,0	5,1	7	43,8	3,9
39-41	5	7,5	4,1	5	6,2	4,0	1	0	6,8	4	20,0	4,3
42-44	2	7,8	3,1	2	5,3	3,1	0	-	-	1	100,0	3,4
45-47	1	0,0	-	1	0	-	0	-	-	0	-	-
48	2	0,0	1,4	2	0	1,4	1	0	0,8	0	-	-

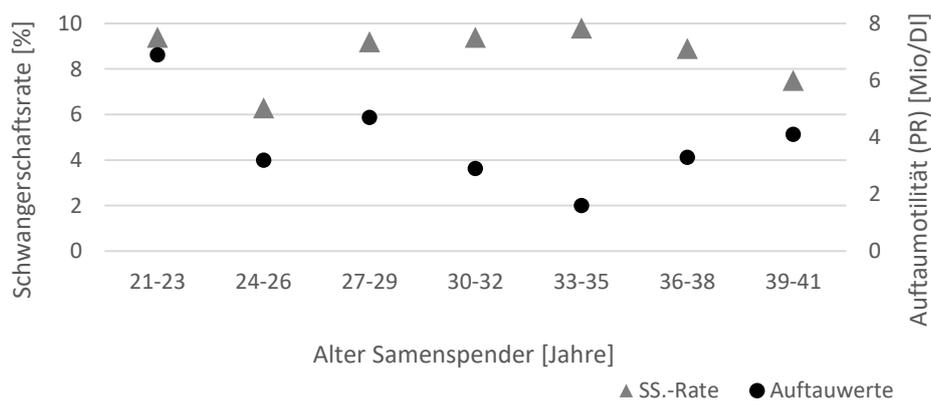


Abb. 11 Alter der Samenspender im Vergleich zur Schwangerschaftsrate und Auftaumotilität unabhängig von der Behandlungsart (Inseminationen, IVF- oder ICSI-Behandlungen)

Aufgetragen ist das Alter der Samenspender, gegen die durchschnittliche Schwangerschaftsraten bzw. gegen die durchschnittlichen Auftauwerte. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Samenspendern bestand (entsprechend Altersgruppen von 21-41 Jahre). Korrelation Alter der Spender und Schwangerschaftsrate (Spearman-Korrelation: -0,179; *p*-Wert: 0,702). Korrelation Auftauwert und Alter der Spender (Spearman-Korrelation: -0,321; *p*-Wert: 0,482).

Im Folgenden werden die Schwangerschaftsraten und Auftauwerte in Bezug zum Alter der Samenspender für die einzelnen Behandlungsarten getrennt betrachtet.

3.2.3.1 Schwangerschaftsraten nach Insemination

In Abb. 12 wurden die Schwangerschaftsraten bzw. die Auftaumotilität im Vergleich zum Alter der Samenspender bei Behandlungen durch Insemination dargestellt. Das Alter der eingesetzten Samenspender war zwischen 21 und 48 Jahren, wobei 50% der Samenspender zwischen 26 und 30 Jahren waren (Tab. 11). Eine Auflistung der Anzahl der einzelnen Samenspender im jeweiligen Alter sind der Tab. 25 im Anhang zu entnehmen. Ab einem Alter von 45 Jahren konnten keine Schwangerschaften mehr beobachtet werden (Tab. 11). Eine Korrelation zwischen dem Alter der Samenspender und der Höhe der Schwangerschaftsraten fand sich nicht (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $-0,464$; p -Wert: $0,294$) (Abb. 12). Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang des Alters der Samenspender mit den zugehörigen Auftauwerten (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $-0,396$; p -Wert: $0,379$) (Abb. 12).

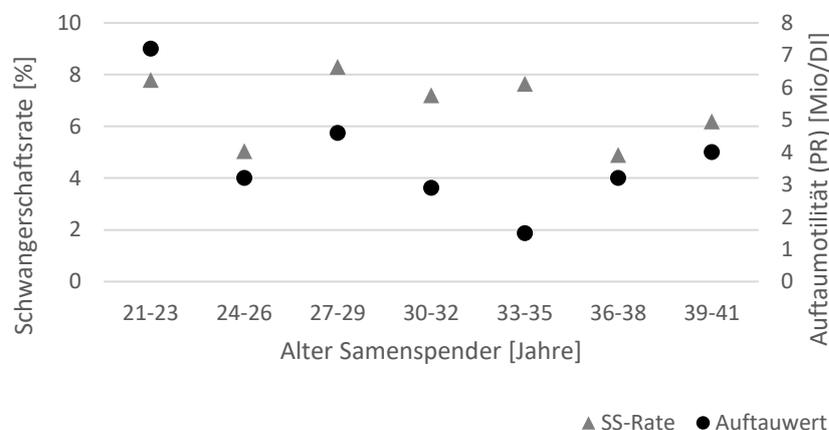


Abb. 12 Alter der Samenspender im Vergleich zur Schwangerschaftsrate und Auftaumotilität bei Inseminationen

Aufgetragen ist das Alter der Samenspender, gegen die durchschnittliche Schwangerschaftsraten bzw. gegen die durchschnittlichen Auftauwerte. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Samenspendern bestand (entsprechende Altersgruppen von 21-41 Jahre). Korrelation Alter der Spender und Schwangerschaftsrate (Spearman-Korrelation: $-0,464$; p -Wert: $0,294$). Korrelation Auftauwert und Alter der Spender (Spearman-Korrelation: $-0,396$; p -Wert: $0,379$).

3.2.3.2 Schwangerschaftsraten nach IVF-Behandlungen

Für Behandlungen durch IVF ist das Alter der Samenspender (21-48 Jahre) gegen die entsprechenden Schwangerschaftsraten bzw. den Auftauwert in Abb. 13 dargestellt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter zeigte sich auch hier weder bei den Schwangerschaftsraten (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,800; p -Wert: 0,200) noch bei den entsprechenden Auftaumotilitäten (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,800; p -Wert: 0,200).

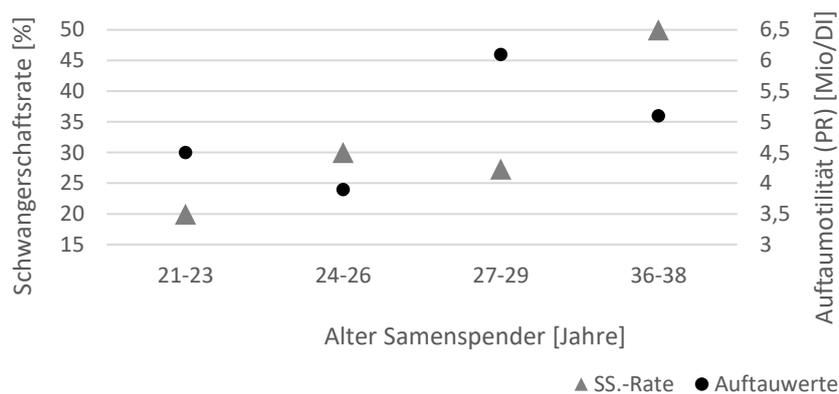


Abb. 13 Alter der Samenspender im Vergleich zur Schwangerschaftsrate und Auftaumotilität bei IVF-Behandlungen

Aufgetragen ist das Alter der Samenspender, gegen die durchschnittliche Schwangerschaftsraten bzw. gegen die durchschnittlichen Auftauwerte. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Samenspendern bestand (entsprechende Altersgruppen von 21-38 Jahre). Korrelation Alter der Spender und Schwangerschaftsrate (Spearman-Korrelation: 0,800; p -Wert: 0,200). Korrelation Auftauwert und Alter der Spender (Spearman-Korrelation: 0,800; p -Wert: 0,200).

3.2.3.3 Schwangerschaftsraten nach ICSI-Behandlungen

In Abb. 14 sind die Schwangerschaftsraten nach ICSI-Behandlungen von Samenspender im Alter von 21 bis 44 Jahren dargestellt. Wie zuvor bei Inseminationen und IVF-Behandlungen, zeigte das Alter der Samenspender weder einen signifikanten Zusammenhang zu den Schwangerschaftsraten (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,143; p -Wert: 0,760), noch zu den entsprechenden Auftaumotilitäten (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,464; p -Wert: 0,294).

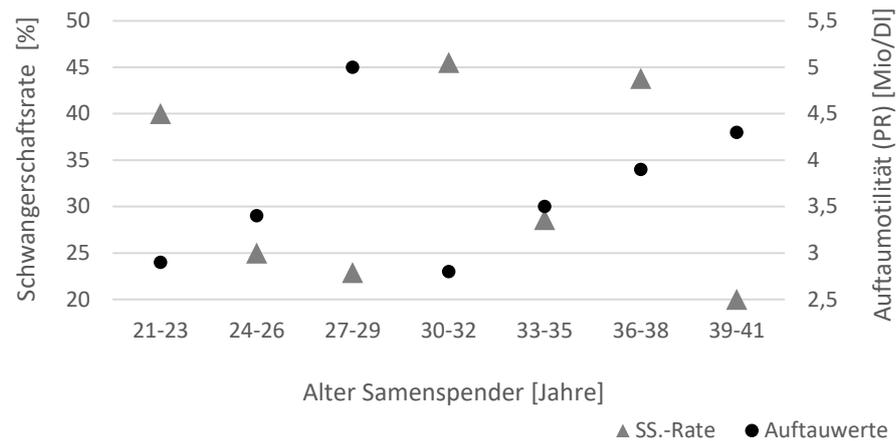


Abb. 14 Alter der Samenspender im Vergleich zur Schwangerschaftsrate und Auftaumotilität bei ICSI-Behandlungen

Aufgetragen ist das Alter der Samenspender, gegen die durchschnittliche Schwangerschaftsraten bzw. gegen die durchschnittlichen Auftauwerte. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Samenspendern bestand (entsprechende Altersgruppen von 21-41 Jahre). Korrelation Alter der Spender und Schwangerschaftsrate (Spearman-Korrelation: -0,143; p -Wert: 0,760). Korrelation Auftauwert und Alter der Spender (Spearman-Korrelation: 0,464; p -Wert: 0,294).

Insgesamt zeigte bei Inseminationen, IVF- oder ICSI-Behandlungen das Alter der Samenspender beim ausgewählten Spenderkollektiv weder mit den Schwangerschaftsraten noch mit den entsprechenden Auftauwerten eine signifikante Korrelation. Spender, die älter als 45 Jahre waren, wurden nur selten eingesetzt.

94,3% der Samenspender waren unter 41 Jahre und 5,7% älter. Da bei Männern über 40 Jahren ein erhöhtes genetisches und epigenetisches Risiko für Nachkommen besteht (Yatsenko & Turek, 2018), wurde eine Altersgrenze von ca. 40 Jahren für Samenspender als sinnvoll angesehen (Hammel et al., 2006). Außerdem ist die Spendebereitschaft bei Männern, unter 40 Jahre am größten. Jedoch wurden unter besonderen Ausnahmesituationen Samenspender, die älter als 40 Jahre waren zugelassen.

3.2.4 Stichprobenaufbauwerte cryokonservierter Ejakulatproben

Aus einer Ejakulatprobe mit einem durchschnittlichen Volumen von ca. 1,5 ml konnten in etwa 10 Probenaliquots gewonnen werden. Die einzelnen Aliquots wurden in so genannten *Straws* (Strohhalme) abgefüllt und anschließend cryokonserviert (2.3.4).

Zur Ermittlung der Anzahl der beweglichen Spermien in einer heterologen Samenprobe, wurde ein Aliquot einer cryokonservierten Samenprobe aufgetaut und deren Auftauwert bestimmt (2.3.5). Um zu überprüfen, ob der Auftauwert eines Probenaliquots repräsentativ für den Auftauwert einer gesamten Ejakulatprobe war, wurden von drei Samenspendern 10 Probenaliquots einer Samenprobe aufgetaut und der Auftauwert ermittelt (Tab. 12).

Tab. 12 Bestimmung der Auftauwerte von Samenspender

Von drei Samenspendern wurden zehn Probenaliquots aufgetaut und analysiert. Daraus wurde jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Spermienkonzentration (Mio/ml) sowie der Mittelwert und die Standardabweichung der progressiv motilen Spermien (Motilität PR) bestimmt.

Aliquot= nummer	Samenspender 1		Samenspender 2		Samenspender 3	
	Konzentration Mio/ml	Motilität PR/ml	Konzentration Mio/ml	Motilität PR/ml	Konzentration Mio/ml	Motilität PR/ml
Aliquot 1	130	16	73	7	82	5
Aliquot 2	115	17	70	7	76	5
Aliquot 3	132	22	72	7	76	6
Aliquot 4	132	16	80	7	77	6
Aliquot 5	110	16	75	6	80	6
Aliquot 6	120	21	72	7	75	5
Aliquot 7	110	15	75	9	82	7
Aliquot 8	130	11	76	8	77	6
Aliquot 9	106	11	83	8	76	6
Aliquot 10	120	10	76	7	80	6
Mittelwert	120,5±10,0	15,5±4,0	75±3,9	7,3±0,8	78,1±2,6	5,8±0,6

Aufgrund der geringen Schwankungen der einzelnen Werte der Probenaliquots einer Ejakulatprobe (Tab. 12) wurde nachfolgend nur noch ein Probenaliquot pro Ejakulat ausgezählt, dessen Wert repräsentativ für den Auftauwert der gesamten Ejakulatprobe stand.

3.3 Behandlung von Kinderwunschpatientinnen mit heterologen Samenproben

3.3.1 Einfluss der Auftaumotilität auf die Schwangerschaftsrate

Um den Einfluss der Anzahl an progressiv motilen Spermien nach dem Auftauen einer Samenprobe auf das Eintreten einer Schwangerschaft zu überprüfen, wurde von sämtlichen Samenproben im Zeitraum 01.01.2013 bis 27.10.2016 die Auftaumotilität (2.3.5) bestimmt. Anschließend erfolgte eine Gegenüberstellung der Auftaumotilitäten von Behandlungen mit einem Schwangerschaftsausgang im Vergleich zu erfolglosen Behandlungen jeweils für IUI, IVF und ICSI.

Insgesamt traten im angegebenen Zeitraum 318 Schwangerschaften ein, davon 241 durch IUI-, 20 durch IVF- und 57 durch ICSI-Behandlungen (Tab. 6).

3.3.1.1 Einfluss der Auftaumotilität auf die Schwangerschaftsrate bei Inseminationen

Für IUI-Behandlungen lag von den 3779 Behandlungen (schwanger, erfolglos) bei 3679 der Auftauwert vor, da dieser in der Vergangenheit nicht immer mitbestimmt wurden.

Der Vergleich der Auftaumotilitäten bei Behandlungen mit dem Ausgang schwanger zeigte einen signifikant höheren Auftauwert als bei erfolglosen Behandlungen (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: $<0,001$) (Abb. 15). Der Median für Behandlungen mit dem Ausgang schwanger lag bei 3,3 Millionen pro Inseminationsdosis (Mio/DI), bei erfolglosen Behandlungen hingegen bei 2,4 Mio/DI (Abb. 15).

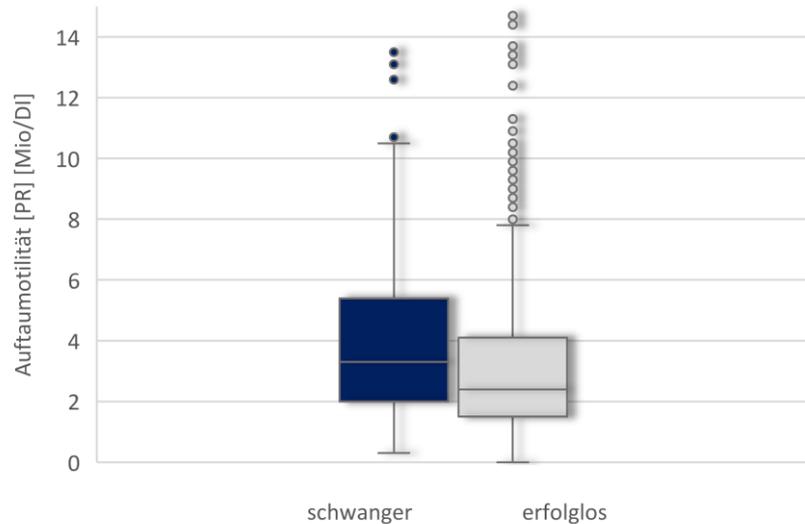


Abb. 15 Vergleich der durchschnittlichen Auftaumotilität von Samenproben beim Behandlungsergebnis schwanger und erfolglos bei Behandlungen durch Insemination

Schwanger beinhaltet Geburten, „schwanger zum Stichtag“ sowie Aborte. Dargestellt sind jeweils der Boxplot für die durchschnittlichen Auftaumotilitäten (PR) der Samenproben für die Jahre 2013 bis 2016 mit dem Behandlungsergebnis schwanger (blau) und erfolglos (grau). Für die 241 Behandlungen mit Ausgang schwanger lag für 224 die Auftaumotilität vor. Bei den 3538 erfolglosen Behandlungen wurde für 3455 der Auftauwert bestimmt. Der Median für schwanger oder erfolglos ist in der Box durch eine horizontale Linie gekennzeichnet (Median schwanger: 3,3; Median erfolglos: 2,4). Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: $<0,001$.

3.3.1.2 Einfluss der Auftaumotilität auf die Schwangerschaftsrate bei IVF-Behandlungen

Von den 70 IVF-Behandlungen wurde bei 68 die Auftaumotilität bestimmt. IVF-Behandlungen zeigten sowohl für Behandlungen mit dem Ausgang schwanger als auch für erfolglose Behandlungen einen Median von 4,2 Millionen pro Behandlungsdosis (Mio/DI) (Abb. 16). Zwischen der Höhe des Auftauwerts und dem Behandlungsergebnis ergab sich entsprechend kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,359).

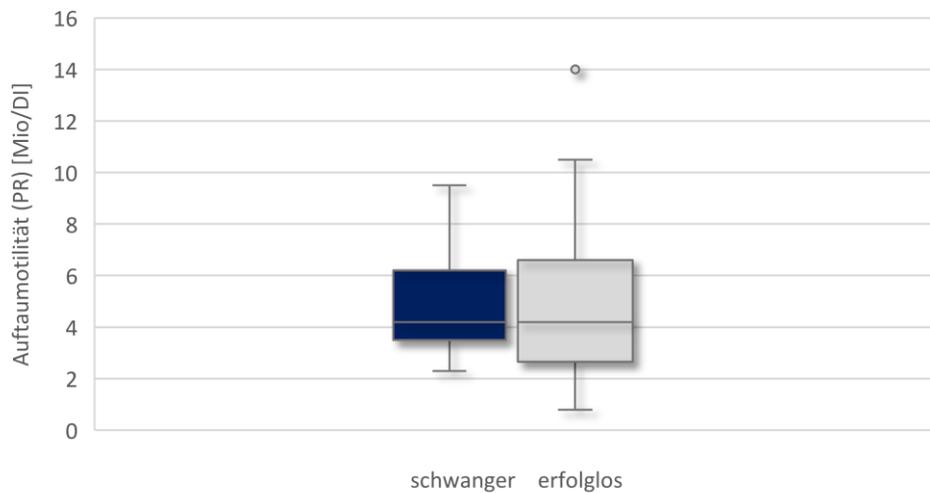


Abb. 16 Vergleich der durchschnittlichen Auftaumotilität von Samenproben beim Behandlungsausgang schwanger und erfolglos bei IVF-Behandlungen

Schwanger beinhaltet Geburten, „schwanger zum Stichtag“ sowie Aborte. Dargestellt sind jeweils ein Boxplot für die durchschnittlichen Auftaumotilitäten (PR) der Samenproben für die Jahre 2013 bis 2016 mit dem Behandlungsausgang schwanger (blau) und erfolglos (grau). Für die 70 Behandlungen wurde für 68 die Auftaumotilität bestimmt (davon 19 schwanger und 49 erfolglos). Der Median für schwanger oder erfolglos ist in der Box durch eine horizontale Linie gekennzeichnet. (Median schwanger: 4,2; Median erfolglos: 4,2). Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,359.

3.3.1.3 Einfluss der Auftaumotilität auf die Schwangerschaftsrate bei ICSI-Behandlungen

Von den 190 ICSI-Behandlungen wurde bei 172 die Auftaumotilität bestimmt. Bei ICSI-Behandlungen war die durchschnittliche Auftaumotilität bei erfolglosem Ausgang mit 3,2 Millionen progressiv beweglichen Spermien pro Behandlungsdosis sogar geringfügig höher, als bei Behandlungen die in einer Schwangerschaft resultierten (2,9 Mio/DI) (Abb. 17). Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftauwert und dem Behandlungsausgang zeigte sich wie bei ICSI-Behandlungen nicht (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,208).

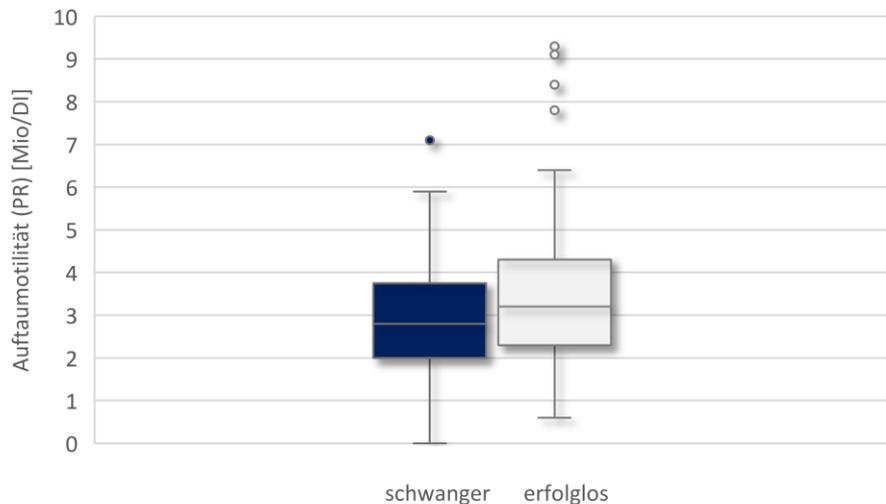


Abb. 17 Vergleich der durchschnittlichen Aufbaumotilität von Samenproben beim Behandlungsausgang schwanger und erfolglos bei ICSI-Behandlungen

Schwanger beinhaltet Geburten, „schwanger zum Stichtag“ sowie Aborte. Dargestellt sind jeweils ein Boxplot für die durchschnittlichen Aufbaumotilitäten (PR) der Samenproben für die Jahre 2013 bis 2016 mit dem Behandlungsausgang schwanger (blau) und erfolglos (grau). Für die 190 Behandlungen wurde für 172 die Aufbaumotilität bestimmt (davon 51 schwanger und 121 erfolglos). Der Median für schwanger oder erfolglos ist in der Box durch eine horizontale Linie gekennzeichnet. (Median schwanger: 2,9; Median erfolglos: 3,2). Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,208.

Zusammenfassend zeigte sich, dass bei Kinderwunschbehandlungen durch Inseminationen die Aufbaumotilität bzw. die Anzahl an progressiv motilen Spermien pro Inseminationsdosis (Behandlungsdosis) im Vergleich zu einer IVF- oder ICSI-Behandlung einen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaftsrate hatte. Dieses Resultat legte nahe, dass bei Behandlungen durch IVF- oder ICSI die Anzahl der beweglichen Spermien eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu Inseminationen spielte.

3.3.2 Bestimmung der Einzelraten der Auftaumotilitäten

Um festzustellen, welche Anzahl an progressiv motilen Spermien bei einer Kinderwunschbehandlung durch Insemination, IVF oder ICSI mit der größten Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts korreliert, wurden alle Samenproben anhand ihrer Auftaumotilität in Motilitätsgruppen unterteilt (Insemination (Tab. 13), IVF (Tab. 14), ICSI (Tab. 15)).

Anschließend wurde die Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate der einzelnen Motilitätsgruppe für die jeweilige Behandlungsart (IUI, IVF oder ICSI) ermittelt (Tab. 13, Tab. 14, Tab. 15).

3.3.2.1 Bestimmung der Einzelraten der Auftaumotilitäten bei Inseminationen

Bei Behandlungen durch Inseminationen konnte sowohl für die Schwangerschaftsrate (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,929; p -Wert: 0,003) (Abb. 18) als auch für die Geburtenrate (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,757; p -Wert: 0,049) (Abb. 19) eine signifikante Korrelation zwischen einem höheren Auftauwert und einer höheren Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate gezeigt werden. Bei Auftaumotilitäten zwischen 5,1 und 6,0 Millionen progressiv bewegliche Spermien pro Inseminationsdosis wurde die höchste Schwangerschaftsrate von 10,3% und die höchste Geburtenrate von 6,7% beobachtet (Tab. 13 (rot hinterlegt), Abb. 18, Abb. 19). Auftaumotilitäten, über 6,1 Millionen pro Inseminationsdosis gingen tendenziell wieder mit einer rückläufigen Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate einher. Bei der Schwangerschaftsrate zeigte sich im Vergleich zur Geburtenrate eine geringfügige Rückläufigkeit, was möglicherweise durch das Zusammenfassen einer größeren Motilitätsgruppe (> 6,1 Millionen progressiv motile Spermien pro Inseminationsdosis) zustande kam. Bei Proben mit Werten unter einer Million progressive Spermien pro Inseminationsdosis zeigte sich die geringste Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten (Tab. 13, Abb. 18, Abb. 19).

Tab. 13 Anzahl an Geburten, Schwangerschaften, Aborte, erfolglose Behandlungen sowie Schwangerschafts- und Geburtenraten durch Insemination

Dargestellt sind die einzelnen Motilitätsgruppen (Auftauwert) mit den entsprechenden Schwangerschafts- und Geburtenraten sowie die Behandlungsergebnisse. Für die 241 Behandlungen mit Ausgang schwanger lag für 224 die Auftaumotilität vor. Bei den 3538 erfolglosen Behandlungen wurde für 3455 der Auftauwert bestimmt. Die höchste Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate ist rot hinterlegt.

Motilitätsgruppe (Auftauwert [(PR) Mio/DI])	Schwangerschaften (n)			Erfolglos (n)	Schwangerschaftsrate (%)	Geburtenrate (%)
	Geburt	Schwanger zum Stichtag	Abort			
<1,0	8	2	6	451	3,4	1,7
1,1-2,0	30	4	15	957	4,9	3,0
2,1-3,0	25	10	10	839	5,1	2,8
3,1-4,0	16	6	6	322	8,0	4,6
4,1-5,0	8	4	5	232	6,8	3,2
5,1-6,0	13	5	2	174	10,3	6,7
>6,1	17	25	7	480	9,3	3,2
Summe	117	56	51	3455		

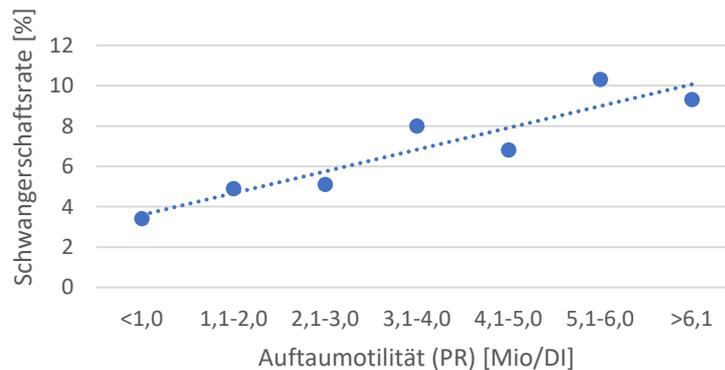


Abb. 18 Schwangerschaftsrate nach Insemination im Zusammenhang mit der Auftaumotilität

Die Einteilung der Auftauwerte (PR =progressive Beweglichkeit) [Mio/DI (donogene Insemination (Behandlungsdosis (300 µl))) erfolgt in einzelne Motilitätsgruppen (x-Achse). Die Schwangerschaftsrate für jede Motilitätsgruppe ist auf der Y-Achse dargestellt (Spearman-Korrelation: 0,929; *p*-Wert: 0,003).

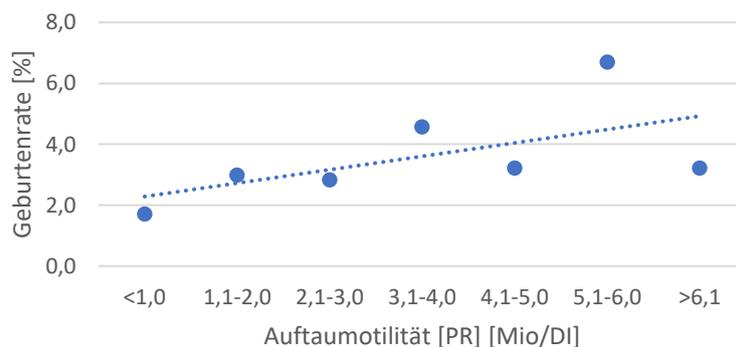


Abb. 19 Geburtenrate nach Insemination im Zusammenhang mit der Auftaumotilität

Die Einteilung der Auftauwerte (PR =progressive Beweglichkeit) [Mio/DI (donogene Insemination (Behandlungsdosis (300 µl))) erfolgt in einzelne Motilitätsgruppen (x-Achse). Die Geburtenrate für jede Motilitätsgruppe ist auf der Y-Achse dargestellt (Spearman-Korrelation: 0,757; *p*-Wert: 0,049).

3.3.2.2 Bestimmung der Einzelraten der Auftaumotilität bei IVF-Behandlungen

Bei IVF-Behandlungen wurde die höchste Schwangerschafts- sowie Geburtenrate von 75% bzw. 50% bei Auftauwerten zwischen 5,1 und 6,0 Mio/DI beobachtet (Tab. 14 (rot hinterlegt), Abb. 20). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Auftauwertes weder bei der Schwangerschaftsrate (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,714; p -Wert: 0,111) (Abb. 20) noch bei der Geburtenrate (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,600; p -Wert: 0,208) (Abb. 21).

Tab. 14 Anzahl an Geburten, Schwangerschaften, Aborte, erfolglosen Behandlungen sowie Schwangerschafts- und Geburtenraten durch IVF

Dargestellt sind die einzelnen Motilitätsgruppen (Auftauwert) mit den entsprechenden Schwangerschafts- und Geburtenraten sowie die Behandlungsergebnisse. Für die 70 Behandlungen wurde für 68 die Auftaumotilität bestimmt (davon 19 schwanger und 49 erfolglos). Die höchste Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate ist rot hinterlegt.

Motilitäts- gruppe (Auftauwert [(PR) Mio/DI])	Schwangerschaften (n)			Erfolglos (n)	Schwanger- schafts- rate (%)	Geburten- rate (%)
	Geburt	Schwanger zum Stichtag	Abort			
< 1	0	0	0	2	0,0	0,0
1,1-2,0	0	0	0	5	0,0	0,0
2,1-3,0	1	0	1	12	14,3	7,1
3,1-4,0	2	3	0	2	71,4	28,6
4,1-5,0	3	0	0	10	23,1	23,1
5,1-6,0	2	1	0	1	75,0	50,0
>6,1	3	1	2	17	26,1	13,0
Summe	11	5	3	49		

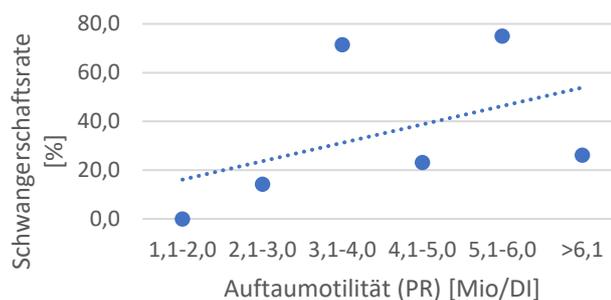


Abb. 20 Schwangerschaftsrate nach IVF im Zusammenhang mit der Auftaumotilität

Die Einteilung der Auftauwerte (PR = progressive Beweglichkeit) [Mio/DI (donogene Insemination (Behandlungsdosis (300 µl)))] erfolgt in einzelne Motilitätsgruppen (x-Achse). Die Schwangerschaftsrate für jede Motilitätsgruppe ist auf der Y-Achse dargestellt. Ein Auftauwert (Gruppe) wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn innerhalb dieser Gruppe mindestens drei Behandlungen erfolgten (Spearman-Korrelation: 0,714; p -Wert: 0,111).

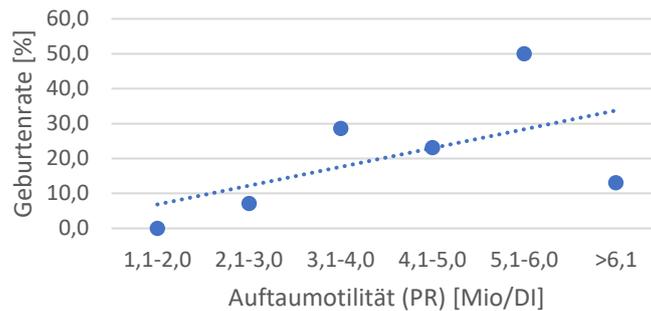


Abb. 21 Geburtenrate nach IVF im Zusammenhang mit der Auftaumotilität

Die Einteilung der Auftauwerte (PR =progressive Beweglichkeit) [Mio/DI (donogene Insemination (Behandlungsdosis (300 µl))) erfolgt in einzelne Motilitätsgruppen (x-Achse). Die Geburtenrate für jede Motilitätsgruppe ist auf der Y-Achse dargestellt. Ein Auftauwert (Gruppe) wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn innerhalb dieser Gruppe mindestens drei Behandlungen erfolgten (Spearman-Korrelation: 0,600; *p*-Wert: 0,208).

3.3.2.3 Bestimmung der Einzelraten der Auftaumotilität bei ICSI-Behandlungen

Durch ICSI-Behandlungen fand sich die höchste Schwangerschaftsrate von 42,9% bei Auftauwerten zwischen 1,1 und 2,0 Mio/DI (Tab. 15 (rot hinterlegt), Abb. 22). Die höchste Geburtenrate von 32,3% konnte bei Auftauwerten zwischen 3,1 und 4,0 Mio/DI beobachtet werden (Tab. 15 (rot hinterlegt), Abb. 23). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Auftauwertes und eines Schwangerschaftseintritts (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,429; *p*-Wert: 0,337) (Abb. 22) bzw. einer Geburt (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,107; *p*-Wert: 0,819) (Abb. 23).

Tab. 15 Anzahl an Geburten, Schwangerschaften, Aborte, erfolglosen Behandlungen sowie Schwangerschafts- und Geburtenraten durch ICSI

Dargestellt sind die einzelnen Motilitätsgruppen (Auftauwert) mit den entsprechenden Schwangerschafts- und Geburtenraten sowie die Behandlungsergebnisse. Für die 190 Behandlungen wurde für 172 die Auftaumotilität bestimmt (davon 51 schwanger und 121 erfolglos). Die höchste Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate ist rot hinterlegt.

Motilitäts- gruppe (Auftauwert [(PR) Mio/DI])	Schwangerschaften (n)			Erfolglos (n)	Schwanger- schafts- rate (%)	Geburten- rate (%)
	Geburt	Schwanger zum Stichtag	Abort			
< 1	0	1	0	4	20,0	0,0
1,1-2,0	6	1	2	12	42,9	28,6
2,1-3,0	16	2	1	44	30,2	25,4
3,1-4,0	10	1	0	20	35,5	32,3
4,1-5,0	4	1	1	19	24,0	16,0
5,1-6,0	3	0	0	11	21,4	21,4
>6,1	2	0	0	11	15,4	15,4
Summe	41	6	4	121		

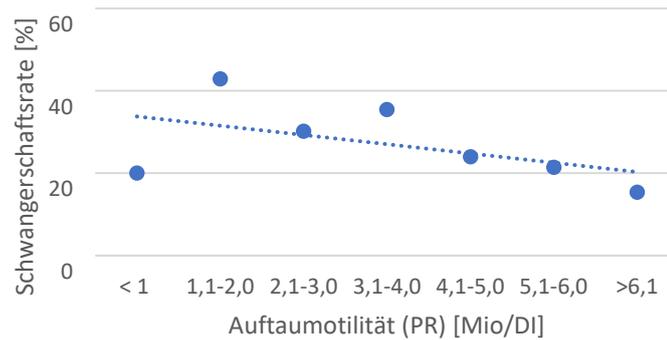


Abb. 22 Schwangerschaftsrate nach ICSI im Zusammenhang mit der Auftaumotilität

Die Einteilung der Auftauwerte (PR =progressive Beweglichkeit) [Mio/DI (donogene Insemination (Behandlungsdosis (300 µl))] erfolgt in einzelne Motilitätsgruppen (x-Achse). Die Schwangerschaftsrate für jede Motilitätsgruppe ist auf der Y-Achse dargestellt. Ein Auftauwert (Gruppe) wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn innerhalb dieser Gruppe mindestens drei Behandlungen erfolgten (Spearman-Korrelation: -0,429; p -Wert: 0,337).

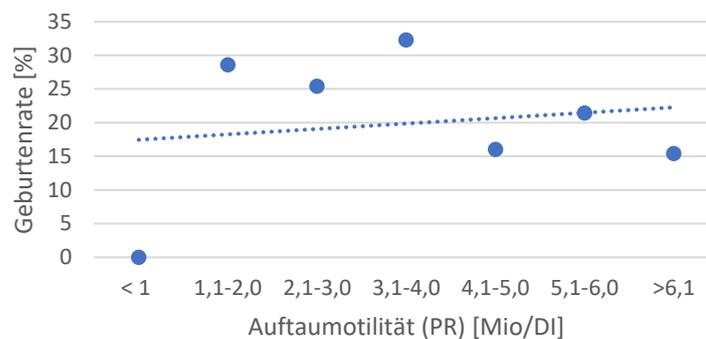


Abb. 23 Geburtenrate nach ICSI im Zusammenhang mit der Auftaumotilität

Die Einteilung der Auftauwerte (PR =progressive Beweglichkeit) [Mio/DI (donogene Insemination (Behandlungsdosis (300 µl))] erfolgt in einzelne Motilitätsgruppen (x-Achse). Die Geburtenrate für jede Motilitätsgruppe ist auf der Y-Achse dargestellt. Ein Auftauwert (Gruppe) wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn innerhalb dieser Gruppe mindestens drei Behandlungen erfolgten (Spearman-Korrelation: -0,107; p -Wert: 0,819).

Bei IVF- und ICSI-Behandlungen ergab sich generell eine größere Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden, als bei Behandlungen durch Insemination. Allerdings sind diese Behandlungen mit einer vorausgehenden hormonellen Stimulation und anschließenden Eizellpunktion und Embryonen-Transfer verbunden und stellen somit invasive Verfahren im Rahmen der Kinderwunschbehandlung dar. Bei Inseminationen konnte die höchste Schwangerschaftsrate mit 10% bei einer Auftaumotilität zwischen 5,1 und 6,0 Millionen progressiv motilen Spermien pro Inseminationsdosis beobachtet werden. Höhere Werte scheinen wiederum nicht mehr mit höheren Schwangerschaftsrate einherzugehen. Laut WHO ist eine Spermienkonzentration von 15 Mio/ml normal. Davon sollten mindestens 32 % der Kategorie PR (progressiv beweglich) angehören. Das entspricht 4,8 Mio progressiv beweglichen Spermien pro

ml. Ein Auftauwert von 6 Mio/DI (DI entspricht 300 μ l) bedeutet 20 Mio progressive Spermien pro ml und liegt demnach etwa vierfach über dem von der WHO geforderten Wert (Nieschlag et al., 2010).

Bei IVF-Behandlungen konnte gezeigt werden, dass wie bei Inseminationen bei einem Auftauwert zwischen 5,1 und 6,0 Mio progressiv motilen Spermien pro Behandlung die höchste Schwangerschaftsrate von 75% erzielt wurde, jedoch nicht signifikant. Im Falle einer IVF wird das gesamte aufbereitete Sperma mit der Eizelle zusammengebracht. So erfolgt eine natürliche Selektion der progressiv motilen Spermien. Für ICSI-Behandlungen spielte die Auftaumotilität erwartungsgemäß eine untergeordnete Rolle, da bei einer ICSI ein selektiertes Spermium direkt in die Eizelle eingebracht wird.

Aufgrund der komplikationsarmen und nicht invasiven Methode empfiehlt sich dennoch die Insemination als Methode der ersten Wahl zur Kinderwunschbehandlung von Patientinnen mit heterologen Spendersamen.

3.3.3 Einfluss des Alters auf das Behandlungsergebnis

Im Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 27.10.2016 wurden 893 Patientinnen im Alter zwischen 21 und 49 Jahren mit heterologen Samenproben behandelt. Es wurden entweder IUI-Behandlungen in der Cryobank oder IVF- oder ICSI-Behandlungen in externen Zentren durchgeführt. Im folgenden Abschnitt wurde der Einfluss des Alters der Patientinnen im Hinblick auf den Behandlungsergebnis untersucht.

3.3.3.1 Einfluss des Alters bei Behandlungen durch Insemination

Durch IUI-Behandlungen ergaben sich 241 Schwangerschaften, davon 130 Geburten, 59 Schwangerschaften zum Stichtag und 52 Aborte (Tab. 6).

Die Anzahl der behandelten Frauen abhängig vom Alter sowie die Geburten- und Schwangerschaftsraten für Behandlungen durch Insemination finden sich in Tab. 16 wieder. Eine Patientin konnte mehrfach in die Tabelle eingehen, wenn sich der Zeitraum der Behandlungen über mehrere Jahre erstreckte. Die Patientin wurde dabei für jedes Jahr gerechnet, in dem sie behandelt wurde.

Die höchste Geburtenrate von 18,8% fand sich im Alter von 24 Jahren. Allerdings ist hier das Patientinnenkollektiv mit 16 Patientinnen relativ klein. Das größte Patientinnenkollektiv wurde im Alter zwischen 33 und 36 Jahren (in jeder Altersgruppe

N > 100 Patientinnen) mit einer Geburtenrate von 11,3% bis 9,7% beobachtet. Ab einem Alter von 39 Jahren war mit 3,7% ein sprunghafter Rückgang der Geburtenrate festzustellen, mit einem anschließenden Anstieg der Rate auf 9,3% im Alter von 41 Jahren, gefolgt von einem erneuten Rückgang der Geburtenrate mit 6,7% ab 42 Jahren (Tab. 16, Abb. 24). Ab einem Alter von 44 Jahren wurde keine Geburten mehr beobachtet (Tab. 16, Abb. 24). Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese mindestens drei Geburten- und/oder Schwangerschaften enthielt (Tab. 16).

Tab. 16 Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse Geburt und Schwangerschaft durch Insemination

Dargestellt ist die Anzahl der Patientinnen im jeweiligen Alter (21 bis 49 Jahre) sowie die Geburten- und Schwangerschaftsraten (rötlich hinterlegt) und die durchschnittlich erforderliche Anzahl der Behandlungen (eine Behandlung entspricht einem Behandlungszyklus), die bis zum Eintritt einer Schwangerschaft bzw. Geburt notwendig waren. Unter Schwangerschaft sind Geburten, „schwanger zum Stichtag“ und Aborte zusammengefasst. Bei erfolglosen Behandlungen ist die durchschnittliche Anzahl an Behandlungen im jeweiligen Alter dargestellt. Für Geburt, schwanger und erfolglos wurde der gemittelte Wert der Auftaumotilitäten im jeweiligen Alter angeführt.

Alter (Jahre)	Patientinnen (n) gesamt	Geburt				Schwangerschaft				erfolglos		
		Geburten (n)	Rate (%)	Ø Behandlungen (n)	Ø Auftaumotilität (Mio/DI)	Schwanger zum Stichtag (n)	Rate (%)	Ø Behandlungen (n)	Ø Auftaumotilität (Mio/DI)	Patientinnen (n)	Ø Behandlungen (n)	Ø Auftaumotilität (Mio/DI)
21	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	1	1,7±0
22	4	0	0	-	-	0	0	-	-	4	2	7,8±9,6
23	7	1	14,3	6	5,1±0	1	14,3	6	5,1±0	6	2	1,8±1,0
24	16	3	18,8	4	1,6±1,1	3	18,8	4	1,6±1,1	13	3	2,3±0,9
25	14	2	14,3	3	2,2±2,2	3	21,4	4	2,3±0,2	11	3	4,2±4,8
26	26	3	11,5	2	2,8±2,8	7	26,9	2	7,1±8,5	19	3	3,3±3,0
27	25	2	8,0	3	4,4±2,3	4	16,0	4	3,3±2,0	21	3	3,5±2,9
28	49	7	14,3	3	3,4±1,9	12	24,5	3	4,6±5,1	37	3	3,7±3,2
29	57	8	14,0	4	2,3±1,0	13	22,8	3	3,2±2,0	44	3	3,5±3,4
30	80	5	6,3	2	3,5±1,8	15	18,8	2	5,1±4,8	65	3	4,5±5,1
31	93	12	12,9	5	3,7±3,7	20	21,5	4	6,0±5,5	73	4	3,8±4,2
32	89	11	12,4	4	5,7±6,6	16	18,0	4	5,9±5,6	73	3	3,6±3,6
33	115	13	11,3	4	3,8±3,2	26	22,6	4	5,0±3,9	89	3	3,2±3,7
34	103	10	9,7	8	4,9±4,0	19	18,4	6	5,3±5,8	84	3	3,6±5,2
35	110	11	10,0	3	2,7±2,3	24	21,8	4	2,8±2,0	86	3	3,5±3,8
36	117	12	10,3	4	6,5±4,8	25	21,4	5	6,6±6,6	92	3	4,0±4,1
37	87	9	10,3	6	5,4±5,5	17	19,5	5	5,8±6,0	70	4	3,5±4,0
38	77	10	13,0	3	4,3±1,8	16	20,8	4	2,8±1,9	61	4	3,4±4,4
39	54	2	3,7	5	2,8±0,9	4	7,4	4	2,2±0,9	52	4	3,6±3,7
40	51	2	3,9	7	5,8±1,0	5	9,8	7	7,0±2,5	46	4	3,8±4,7
41	43	4	9,3	6	3,8±1,7	5	11,6	5	3,6±2,3	38	4	3,7±5,0
42	30	2	6,7	11	2,1±0	2	6,7	11	2,1±0	28	4	4,3±4,2
43	31	1	3,2	11	1,8±0	3	9,7	11	1,8±0,7	28	4	3,6±3,4
44	13	0	0	-	-	0	0	-	-	13	4	4,5±6,0
45	9	0	0	-	-	1	11,1	18	2,0±0	8	3	3,3±3,5
46	4	0	0	-	-	0	0	-	-	4	1	6,6±6,9
47	3	0	0	-	-	0	0	-	-	3	6	2,0±1,5
48	2	0	0	-	-	0	0	-	-	2	5	1,7±0,8
49	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	9	2,1±1,0

Insgesamt wurde ein signifikanter Rückgang der Geburtenrate mit steigendem Alter der Patientinnen beobachtet (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $-0,661$; p -Wert: $<0,001$) sowie parallel dazu ein signifikanter Anstieg der erforderlichen Behandlungen, die zu einer Geburt führten (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $0,574$; p -Wert: $0,006$) (Abb. 24).

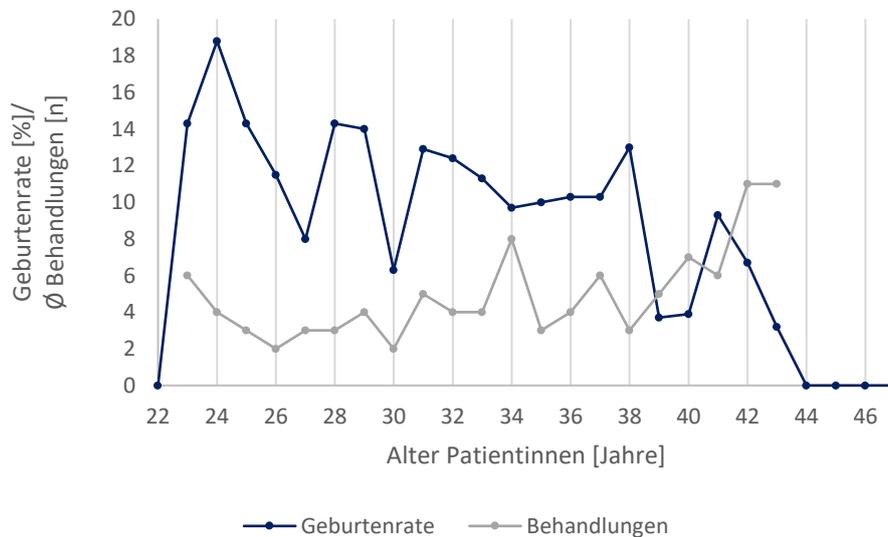


Abb. 24 Geburtenrate und Anzahl an Behandlungen in Anhängigkeit des Alters bei Inseminationen

Auf der horizontalen Achse ist das Alter der Patientinnen dargestellt. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese mindestens aus drei Patientinnen bestand (22 bis 47 Jahre). Die vertikale Achse repräsentiert sowohl die Geburtenrate [%] als auch die durchschnittliche Anzahl an erforderlichen Behandlungen [n]. Korrelation Alter und Geburtenrate (Spearman-Korrelation: $-0,661$; p -Wert: $<0,001$). Korrelation Alter und Anzahl an Behandlung (Spearman-Korrelation: $0,574$; p -Wert: $0,006$).

Bezüglich der Schwangerschaftsrate zeigte sich ein signifikanter Rückgang mit zunehmendem Alter (Korrelationskoeffizient nach Spearman: $-0,529$; p -Wert: $0,005$), (Abb. 25). Die höchste Schwangerschaftsrate wurde im Alter von 26 Jahren mit 26,9% beobachtet, allerdings bei einem kleinen Kollektiv aus 26 Patientinnen. Bis zu einem Alter von 38 Jahren wurden Schwangerschaftsraten von 16% bis zu 24,5% beobachtet mit dem größten Patientinnenkollektiv im Alter zwischen 33 und 36 Jahren (in jeder Altersgruppe $N > 100$ Patientinnen). Ab 39 Jahren fiel die Schwangerschaftsrate sprunghaft auf 7,4%. Ab 40 Jahren schwankten die Werte für die Schwangerschaftsraten mit dem höchsten Wert von 11,6% im Alter von 41 (Tab. 16, Abb. 25). Ab einem Alter von 46 Jahren wurde keine Schwangerschaft mehr beobachtet. Parallel zum Rückgang der Schwangerschaftsrate mit zunehmendem Alter, fand sich ein signifikanter Anstieg der durchschnittlichen Behandlungen um eine

Schwangerschaft zu erzielen (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,635; p -Wert: 0,001), (Abb. 25).

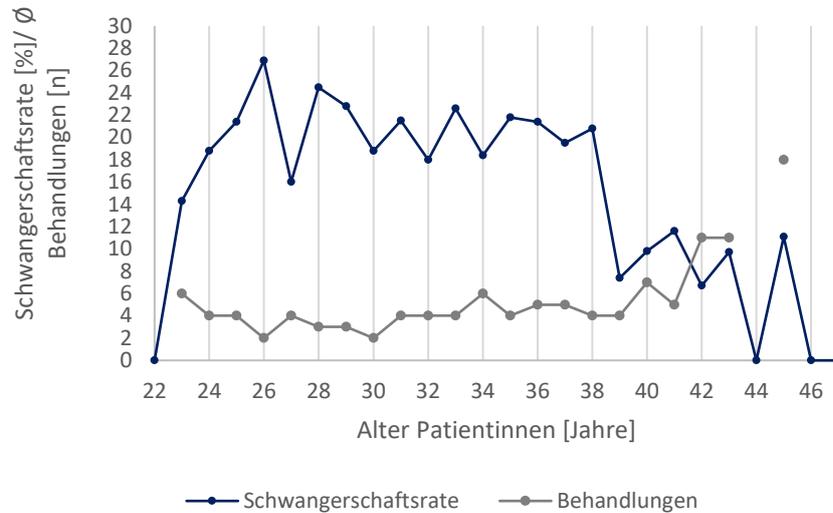


Abb. 25 Schwangerschaftsrate und Anzahl an Behandlungen in Abhängigkeit des Alters bei Inseminationen

Auf der horizontalen Achse ist das Alter der Patientinnen dargestellt. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Patientinnen bestand (22 bis 47 Jahre). Die vertikale Achse repräsentiert sowohl die Schwangerschaftsrate [%] als auch die durchschnittliche Anzahl an erforderlichen Behandlungen [n]. Korrelation Alter und Schwangerschaftsrate (Spearman-Korrelation: -0,529; p -Wert: 0,005). Korrelation Alter und Behandlungen (Spearman-Korrelation: 0,635; p -Wert: 0,001).

Im jeweiligen Alter zeigten sich durchschnittlich ähnliche Auftauwerte und folglich keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und der Höhe des Auftauwertes (Geburten: Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,098; p -Wert: 0,672; Schwangerschaften: Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,121; p -Wert: 0,602).

Zusammenfassend zeigte sich sowohl für die Schwangerschafts- als auch für die Geburtenrate eine sprunghafte Rückläufigkeit ab einem Alter von 39 Jahren und somit eine deutlich eingeschränkte Erfolgsaussicht. Parallel dazu wurde ein Anstieg der erforderlichen Behandlungen beobachtet, um schwanger zu werden.

3.3.3.2 Einfluss des Alters bei Behandlungen durch IVF

Durch IVF-Behandlungen wurden 20 Schwangerschaften erzielt, davon 11 Geburten, 6 Schwangerschaften zum Stichtag und 3 Aborte. Bei IVF-Behandlungen zeigte sich weder für die Geburtenrate (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,473; p -Wert: 0,142) noch für die Schwangerschaftsrate (Korrelationskoeffizient nach Spearman:

-0,538; *p*-Wert: 0,088) ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientin und einer erfolgreichen Behandlung.

Bei Patientinnen die schwanger wurden (39,2%), war in der Regel die erste Behandlung erfolgreich (Tab. 17, Abb. 7). Die durchschnittlichen Auftauwerte waren im jeweiligen Alter ähnlich hoch (Geburten: Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,086; *p*-Wert: 0,872; Schwangerschaften: Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0.176; *p*-Wert = 0,651).

Tab. 17 Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse Geburt und Schwangerschaft durch IVF
 Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen im jeweiligen Alter (25-46) sowie Geburten- und Schwangerschaftsraten (rötlich hinterlegt) und die durchschnittlich erforderliche Anzahl der Behandlungen (eine Behandlung entspricht einem Behandlungszyklus), die bis zum Eintreten einer Schwangerschaft bzw. Geburt notwendig waren. Schwangerschaft beinhalten „schwanger zum Stichtag“, Geburten sowie Aborte. Bei erfolglosen Behandlungen ist die durchschnittliche Anzahl an Behandlungen im jeweiligen Alter dargestellt. Für Geburt, schwanger und erfolglos wurde der gemittelte Wert der Auftaumotilitäten im jeweiligen Alter angeführt.

Alter (Jahre)	Patientinnen (n)	Geburt				Schwangerschaft				Erfolglos		
		Geburten (n)	Rate (%)	Ø Behandlungen (n)	Ø Auftaumotilität (Mio/Dl)	Schwanger zum Stichtag (n)	Rate (%)	Ø Behandlungen (n)	Ø Auftaumotilität (Mio/Dl)	Patientinnen (n)	Ø Behandlungen (n)	Ø Auftaumotilität (Mio/Dl)
25	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	1	3
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	1	6,3
29	3	0	0	-	-	1	33,3	1	-	2	1	1,8±1,3
30	4	2	50,0	1	3,7±0,6	2	50,0	1	3,7±0,6	2	1	3,5±3,9
31	2	1	50,0	1	5,6	1	50,0	1	5,6	1	1	3,2
32	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	1	6,8
33	6	3	50,0	1	3,9±0,4	4	66,7	1	3,8±0,7	2	2	2,8±0,6
34	6	1	16,7	1	5,2	2	33,3	1	4,5±1,0	4	1	2,7±1,0
35	4	2	50,0	1	7±1,1	2	50,0	1	7±1,1	2	1	2,4±0,8
36	3	1	33,3	1	6,9	1	33,3	1	6,9	2	3	7,4±4,0
37	3	0	0	-	-	2	66,7	1	9,4±0,1	1	1	1,4
38	4	0	0	-	-	2	50,0	1	4,6±1,4	2	1	5,2
39	5	0	0	-	-	1	20,0	2	3	4	2	5±2,5
40	6	1	16,7	1	3	1	16,7	1	3	5	2	4,2±1,5
41	3	0	0	-	-	0	0	-	-	3	1	4,7±2,4
42	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	2	4,7±0
43	2	0	0	-	-	1	50,0	1	6,2	1	1	10,5
44	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	3	8,4±0
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	1	9,9

Die höchste Geburtenrate von 50% wurden im Alter zwischen 30 und 35 Jahren beobachtet (Tab. 17, Abb. 26). Die höchste Schwangerschaftsrate von 66,7% fand sich im Alter von 33 und 37 Jahren (Tab. 17, Abb. 27). Mit 40 Jahren lag sowohl die Geburten- als auch die Schwangerschaftsrate nur mehr bei 16,7% (Tab. 17, Abb. 26,

Abb. 27). Somit zeichnete sich die Tendenz ab, dass mit zunehmendem Alter ein Behandlungserfolg ausblieb, jedoch nicht signifikant. Insgesamt waren die Fallzahlen im jeweiligen Alter bei IVF-Behandlungen deutlich kleiner als bei Inseminationen oder ICSI-Behandlungen. Das jeweilige Alter wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn mindestens drei Patientinnen behandelt wurden (Tab. 17). Ab einem Alter von 44 Jahren wurde keine Schwangerschaft mehr beobachtet (Tab. 17, Abb. 27).

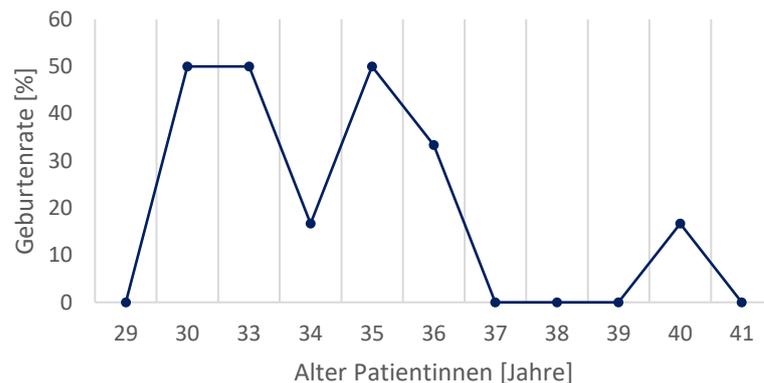


Abb. 26 Geburtenrate in Anhängigkeit des Alters bei IVF-Behandlungen

Auf der horizontalen Achse ist das Alter der Patientinnen dargestellt. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Patientinnen bestand (Patientinnen wurden im Alter zwischen 29 und 41 Jahren berücksichtigt). Die vertikale Achse repräsentiert die Geburtenrate [%]. Auf eine Darstellung der durchschnittlich erforderlichen $1,0 \pm 0$ Behandlungen wurde verzichtet. Korrelation Alter und Geburtenrate (Spearman-Korrelation: $-0,473$; p -Wert = $0,142$).



Abb. 27 Schwangerschaftsrate in Anhängigkeit des Alters bei IVF-Behandlungen

Auf der horizontalen Achse ist das Alter der Patientinnen dargestellt. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Patientinnen bestand (Patientinnen wurden im Alter zwischen 29 und 41 Jahren berücksichtigt). Die vertikale Achse repräsentiert die Schwangerschaftsrate [%]. Auf eine Darstellung der durchschnittlich erforderlichen $1,1 \pm 0,3$ Behandlungen wurde verzichtet. Korrelation Alter und Schwangerschaftsrate (Spearman-Korrelation: $-0,538$; p -Wert: $0,088$).

3.3.3.3 Einfluss des Alters bei Behandlungen durch ICSI

Im angegebenen Zeitraum traten durch eine ICSI-Behandlung 57 Schwangerschaften ein, davon 47 Geburten, sechs Schwangerschaften zum Stichtag sowie vier Aborte.

Tab. 18 Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse Geburt und Schwangerschaft durch ICSI
Dargestellt ist die Anzahl der Patientinnen im jeweiligen Alter (26 bis 48 Jahre) sowie die Geburten- und Schwangerschaftsraten (rötlich hinterlegt) und die durchschnittlich erforderliche Anzahl der Behandlungen (eine Behandlung entspricht einem Behandlungszyklus), die bis zum Eintritt einer Schwangerschaft bzw. Geburt notwendig waren. Unter schwanger sind Geburten, Schwangerschaften zum Stichtag und Aborte zusammengefasst. Bei erfolglosen Behandlungen ist die durchschnittliche Anzahl an Behandlungen im jeweiligen Alter dargestellt. Für Geburt, schwanger und erfolglos wurde der gemittelte Wert der Auftaumotilitäten im jeweiligen Alter angeführt.

Alter (Jahre)	Patientinnen (n)	Geburt				Schwangerschaft				Erfolglos		
		Geburten (n)	Rate (%)	Ø Behandlungen (n)	Ø Auftaumotilität (Mfo/DI)	Schwanger zum Stichtag (n)	Rate (%)	Ø Behandlungen (n)	Ø Auftaumotilität (Mfo/DI)	Patientinnen (n)	Ø Behandlungen (n)	Ø Auftaumotilität (Mfo/DI)
26	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	1	1,8±0
27	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	1	1,8±0
28	3	1	33,3	2	4,8±0	1	33,3	2	4,8±0	2	1	4,1±0
29	2	0	0	-	-	0	0	-	-	2	1	1,4±1,1
30	9	7	77,8	2	3,2±1,2	7	77,8	2	3,2±1,2	2	2	4,1±1,9
31	5	4	80,0	1	3,3±1,9	5	100,0	1	3,3±1,5	0	-	-
32	9	5	55,6	1	2,7±1,4	6	66,7	1	2,9±1,4	3	1	4,1±0,5
33	9	2	22,2	2	2,7±0,8	4	44,4	2	2,9±1,0	5	1	2,8±1,5
34	16	6	37,5	2	2,6±0,9	8	50,0	1	2,6±0,8	8	2	3,9±2,0
35	6	3	50,0	1	2,3±0,8	3	50,0	1	2,3±0,8	3	1	9,6±10,2
36	14	4	28,6	3	5,2±5,3	6	42,9	2	3,9±4,5	8	1	5,5±3,9
37	10	5	50,0	1	4,7±1,7	6	60,0	1	4,3±1,9	4	2	2,3±0,4
38	5	2	40,0	1	-	3	60,0	1	2,3±0	2	3	4,3±3,5
39	11	3	27,3	1	3,3±0,5	3	27,3	1	3,3±0,5	8	1	3,4±1,4
40	7	3	42,9	1	2,4±1,8	3	42,9	1	2,4±1,8	4	3	4,8±1,3
41	10	1	10,0	2	3,3±0	1	10,0	2	3,3±0	9	2	2,9±1,4
42	11	1	9,1	1	4,1±0	1	9,1	1	4,1±0	10	2	4,3±7,0
43	5	0	0	-	-	0	0	-	-	5	2	2,2±2,9
44	4	0	0	-	-	0	0	-	-	4	2	3,7±2,2
45	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	1	0,9±0
47	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	5	2,3±0
48	1	0	0	-	-	0	0	-	-	1	1	3,0±0

Bei ICSI-Behandlungen zeigte sich sowohl bei der Geburtenrate (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,708; p -Wert: 0,002) als auch bei der Schwangerschaftsrate (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,741; p -Wert: 0,001) ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientin und der Erfolgsaussicht einer Behandlung. Die höchste Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate wurden im Alter von 31 Jahren mit 100% bzw. 80% beobachtet (Tab. 18, Abb. 28, Abb.29). Ab einem Alter von 39 Jahren fand sich ein Rückgang der

Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate auf 27,3% mit einem erneuten Anstieg beider Raten im Alter von 40 Jahren auf 42,9%. Mit 41 Jahren sank die Rate auf 10% und mit 42 Jahren auf 9,1%. Ab einem Alter von 43 Jahren fand sich keine Schwangerschaft mehr (Tab. 18, Abb. 28, Abb. 29).

Bei Patientinnen die schwanger wurden (53,8%), war in der Regel die erste Behandlung erfolgreich (Tab. 18, Abb. 7). Einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl an Versuchen und dem Alter der Patientinnen zeigte sich nicht (Geburtenrate: (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,318; p -Wert: 0,268; Schwangerschaftsrate: (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,314; p -Wert: 0,274). Im jeweiligen Alter zeigten sich durchschnittlich ähnliche Auftauwerte und folglich keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patientinnen und der Höhe des Auftauwertes (Geburten: Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,041; p -Wert: 0,893; Schwangerschaften: Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,002; p -Wert: 0,994).

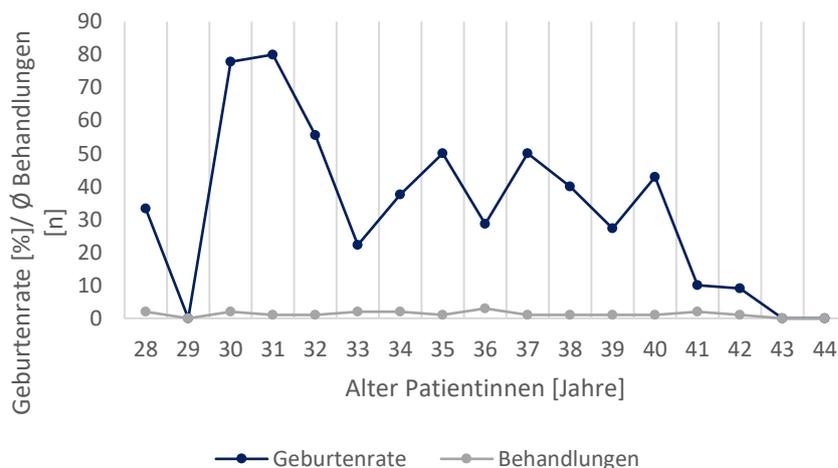


Abb. 28 Geburtenrate und Anzahl an Behandlungen in Abhängigkeit des Alters bei ICSI-Behandlungen

Auf der horizontalen Achse ist das Alter der Patientinnen dargestellt. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Patientinnen bestand (Patientinnen wurden im Alter zwischen 28 und 44 Jahren berücksichtigt). Die vertikale Achse repräsentiert sowohl die Geburtenrate [%] als auch die durchschnittliche Anzahl an erforderlichen Behandlungen [n]. Korrelation Alter und Geburtenrate (Spearman-Korrelation: -0,708; p -Wert: 0,002).

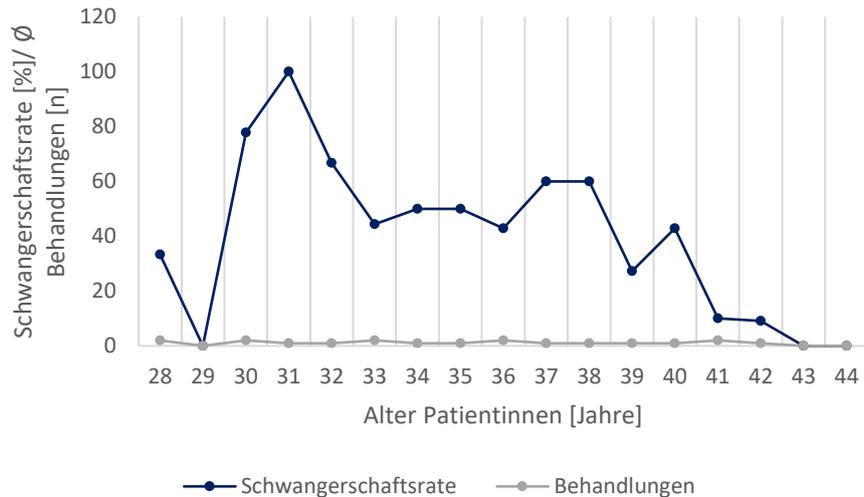


Abb. 29 Schwangerschaftsrate und Anzahl an Behandlungen in Abhängigkeit des Alters bei ICSI-Behandlungen

Auf der horizontalen Achse ist das Alter der Patientinnen dargestellt. Eine Altersgruppe wurde im Rahmen der statistischen Auswertung nur dann berücksichtigt, wenn diese aus mindestens drei Patientinnen bestand (Patientinnen wurden im Alter zwischen 28 und 44 Jahren berücksichtigt). Die vertikale Achse repräsentiert sowohl die Schwangerschaftsrate [%] als auch die durchschnittliche Anzahl an erforderlichen Behandlungen [n]. Korrelation Alter und Schwangerschaftsrate (Spearman-Korrelation: -0,742; p -Wert: 0,001).

Eine signifikante Abhängigkeit der Geburten- und Schwangerschaftsrate vom Alter der Patientinnen zeigte sich bei Inseminationen und ICSI-Behandlungen. Für IVF-Behandlungen zeichnete sich lediglich ein Trend ab. Allen Behandlungsarten gemeinsam ist ein auffälliger Rückgang der erfolgreichen Behandlungen ab einem Alter von Ende 30 bzw. Anfang 40. Bei Inseminationen waren mit zunehmendem Alter mehr Behandlungen für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich.

3.3.4 Einfluss des *Body Mass Index* (BMI) im Zusammenhang mit dem Behandlungsergebnis

Als möglichen Einflussfaktor auf den Behandlungserfolg wurde der *Body Mass Index* (BMI) der Patientinnen untersucht, der sich aus Größe und Körpergewicht berechnet ($BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m}^2\text{)}$). Nach WHO-Kategorisierung von 2022 liegen BMI-Werte bei Normalgewicht zwischen 18,5 kg/m² und 24,9 kg/m². Ab einem BMI der größer gleich 25 kg/m² ist, spricht man von Übergewicht. Von Untergewicht spricht man ab einem BMI kleiner 18,5 kg/m². BMI Werte über 30 kg/m² definieren Adipositas Grad I, ab 35 Adipositas Grad II und BMI Werte größer 40 kg/m² Adipositas Grad III.

Von den insgesamt 893 Kinderwunschpatientinnen wurde in der Vergangenheit bei 835 Patientinnen der BMI erfasst. Die Verteilung des BMI der Kinderwunschpatientinnen in dieser Studie entsprach in etwa der Verteilung des BMI in der entsprechenden Allgemeinbevölkerung. Der Großteil der Patientinnen (65%) hatte einen BMI im Bereich des Normalgewichts (18,5-24,9 kg/m²), 20% waren präadipös (25,0-29,9 kg/m²), 4% waren untergewichtig und 10% waren adipös. Unabhängig von der Behandlungsart war sowohl bei Behandlungen mit dem Ausgang schwanger als auch bei den erfolglosen Behandlungen der durchschnittliche BMI 22,8 kg/m² bzw. 22,9 kg/m² (Abb. 30). Zwischen der Höhe des BMI und dem Behandlungsergebnis ergab sich entsprechend kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,348). Patientinnen mit den jeweiligen BMI-Werten hatten eine ähnliche Altersverteilung (Daten nicht gezeigt). Somit ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem BMI (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,007; p -Wert: 0,830).

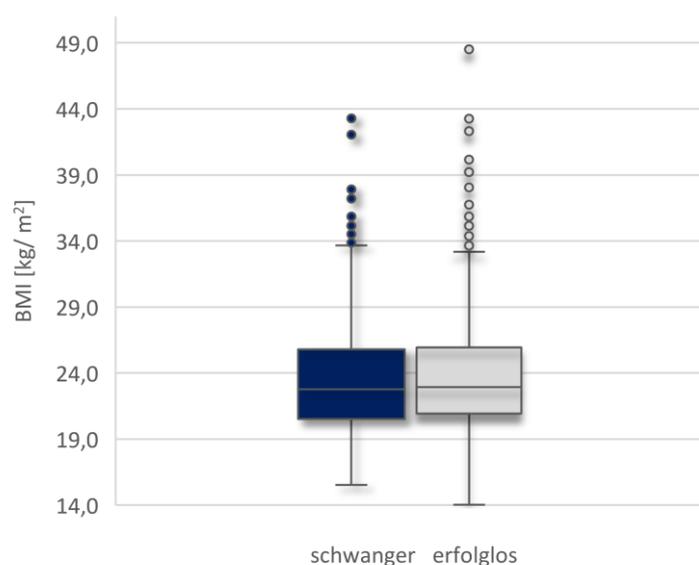


Abb. 30 Vergleich des durchschnittlichen BMI [kg/m²] beim Behandlungsergebnis schwanger und erfolglos unabhängig von der Behandlungsart (Inseminationen, IVF oder ICSI)

Schwanger beinhaltet Geburten, „schwanger zum Stichtag“ sowie Aborte. Dargestellt sind jeweils ein Boxplot für den durchschnittlichen BMI von 835 Patientinnen mit dem Behandlungsergebnis schwanger (blau) und erfolglos (grau). Der Median für schwanger oder erfolglos ist in der Box durch eine horizontale Linie gekennzeichnet. (Median schwanger: 22,8; Median erfolglos: 22,9). Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,348.

Bei Betrachtung der Behandlungen mit dem Ausgang schwanger (N=310) zeigte sich kein signifikanter Unterschied des BMI bei den Patientinnen mit dem Behandlungsergebnis Geburt (N=183) im Unterschied zu den Patientinnen mit dem Behandlungsergebnis „schwanger zum Stichtag und Abort“ (N=127) (Mann-Whitney-

U-Test: p -Wert: 0,348). (Daten nicht gezeigt). Der durchschnittliche BMI war für die Gruppe schwanger 22,8 kg/m² und für die Gruppe „schwanger zum Stichtag und Abort“ 23,0 kg/m².

Im Folgenden werden die Behandlungsergebnisse schwanger und erfolglos in Bezug zum BMI der Patientinnen für die einzelnen Behandlungsarten getrennt betrachtet.

3.3.4.1 Einfluss des BMI bei Insemination, IVF- und ICSI-Behandlungen

Von den 736 inseminierten Patientinnen, war bei 694 Patientinnen der BMI dokumentiert. Bei Inseminationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den BMI bei einem Vergleich zwischen schwanger und erfolglos (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,426). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und dem Alter der Patientinnen (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,001; p -Wert: 0,976).

Von 47 der 51 Patientinnen, die eine IVF-Behandlung hatten, war der BMI bekannt. Bei Behandlungen durch ICSI war von den ursprünglichen 106 Patientinnen bei 94 der BMI dokumentiert. Ein Vergleich des BMI zwischen dem Behandlungsausgang schwanger und erfolglos lieferte weder bei IVF-Behandlungen (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,389) noch bei ICSI-Behandlungen einen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,434).

Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und dem Alter der Patientinnen (IVF: Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,080; p -Wert: 0,593; ICSI: Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,026; p -Wert: 0,803).

Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate beobachtet werden.

3.3.5 Aborte bei ART-Behandlungen

Bei der Betrachtung des BMI im Hinblick auf die Abortraten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „schwanger und Geburt“ im Vergleich zu Aborten beobachtet werden (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,759). Der durchschnittliche BMI war für die Gruppe „schwanger und Geburt“ 22,6 kg/m² und für die Gruppe Abort 23,1 kg/m². Das Alter der Patientinnen der Gruppe Abort und der Gruppe „schwanger und Geburt“ unterschied sich nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,088). Bei

Betrachtung der Auftauwerte zeigte sich ein schwach signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,021). Die Gruppe „schwanger und Geburt“ hatte mit 3,4 progressiv motilen Spermien pro Inseminationsdosis einen durchschnittlich höheren Auftauwert als die Abortgruppe mit 2,7 progressiv motilen Spermien pro Inseminationsdosis.

Im Folgenden werden die Behandlungsergebnisse Abort und „schwanger und Geburt“ für die einzelnen Behandlungsarten getrennt betrachtet.

3.3.5.1 Aborte bei Insemination, IVF- und ICSI-Behandlungen

Bei Inseminationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den BMI bei einem Vergleich zwischen Abort und „schwanger und Geburt“ (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,617). Es gab keinen Unterschied bei Betrachtung des Alters in den Gruppen Abort und „schwanger und Geburt“ (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,124). Die Gruppe „schwanger und Geburt“ hatte mit 3,3 progressiv motilen Spermien pro Inseminationsdosis einen durchschnittlich höheren Auftauwert als die Abortgruppe mit 2,7 progressiv motilen Spermien pro Inseminationsdosis (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,023, Abb. 31)

Bei IVF- und ICSI-Behandlungen zusammen betrachtet, fand sich kein signifikanter Unterschied des BMIs (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,886), des Alters (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,117) oder des Auftauwertes (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,936) in den Gruppen Abort und „schwanger und Geburt“. Die Gruppe „schwanger und Geburt“ hatte mit 3,4 progressiv motilen Spermien pro Behandlung einen durchschnittlich gering höheren Auftauwert als die Abortgruppe mit 3,0 progressiv motilen Spermien pro Behandlung, jedoch nicht signifikant (Abb. 31).

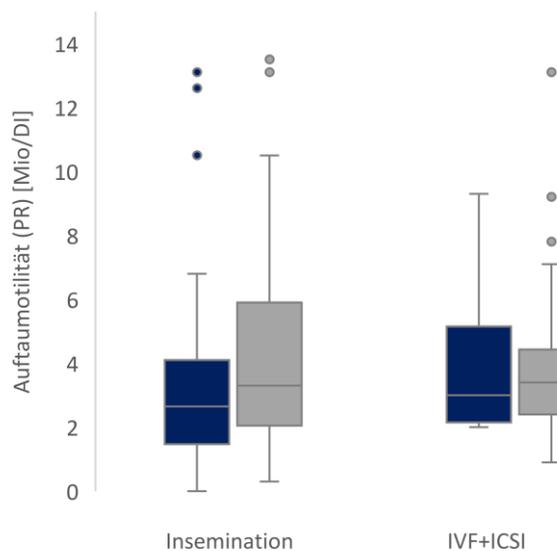


Abb. 31 Vergleich der durchschnittlichen Auftaumotilität der Gruppen Abort und „schwanger und Geburt“ bei Inseminationen und IVF- und ICSI-Behandlungen

Dargestellt ist jeweils der Boxplot für die durchschnittlichen Auftaumotilitäten (PR) der Gruppen **Abort (blau)** bei Inseminationen bzw. IVF- und ICSI-Behandlungen sowie der Boxplot für die durchschnittlichen Auftaumotilitäten (PR) der Gruppe **„schwanger und Geburt“ (grau)** bei Inseminationen bzw. IVF- und ICSI-Behandlungen. Bei Inseminationen war bei 224 Behandlungen der Auftauwert bekannt (N=51 Abort und N=173 „schwanger und Geburt“). IVF- und ICSI-Behandlungen wurden aufgrund der geringen Anzahl an Aborten zusammen ausgewertet. Bei IVF-Behandlungen war bei 20 Behandlungen der Auftauwert bekannt (N=3 Abort und N=17 „schwanger und Geburt“). Bei ICSI-Behandlungen war bei 51 Behandlungen der Auftauwert bekannt (N=4 Abort und N=17 „schwanger und Geburt“). Der Median der Auftauwerte der Gruppen Abort oder „schwanger und Geburt“ ist in der Box durch eine horizontale Linie gekennzeichnet. (Insemination: Median der Auftaumotilität Abort 2,7 und Median der Auftaumotilität der Gruppe „schwanger und Geburt“ 3,3 (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,023); IVF- und ICSI-Behandlungen: Median der Auftaumotilität Abort 3,0 und Median der Auftaumotilität der Gruppe „schwanger und Geburt“ 3,4 (Mann-Whitney-U-Test: p -Wert: 0,936).

Wie dieser Zusammenhang zwischen der Abortrate und dem Auftauwert zu bewerten ist, muss noch weiter untersucht werden.

Ein Vergleich der Abortraten bei den einzelnen Behandlungsarten zeigte eine signifikant höhere Abortrate bei Inseminationen (21,6%) gegenüber einer ICSI-Behandlung (7,0%) (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,011) (Abb. 32). Weder bei einem Vergleich der Abortrate von Inseminationen gegenüber der Abortrate bei IVF-Behandlungen (15,0%) (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,488) noch bei einem Vergleich zwischen IVF- und ICSI-Behandlungen untereinander (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,285) zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Bei einem Vergleich der Abortraten von Inseminationen gegenüber Abortraten von IVF- und ICSI-Behandlungen (10,0%) zusammen, zeigte sich bei Inseminationen eine signifikant erhöhte Abortrate (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,014) (Abb. 32).

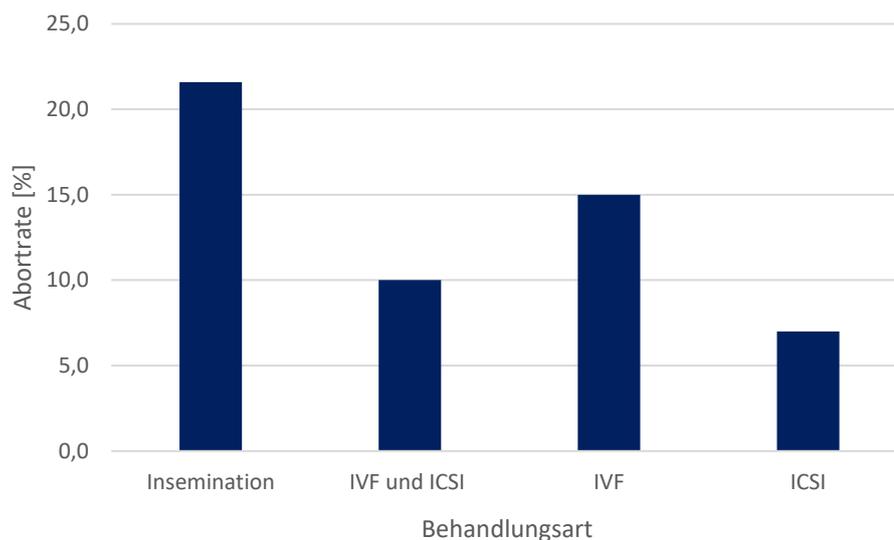


Abb. 32 Abortraten bei Insemination IVF- oder ICSI-Behandlungen

Dargestellt ist jeweils die Behandlungsart sowie die jeweilige Abortrate (Insemination: 21,6%, ICSI und IVF zusammen: 10%, IVF: 15%, ICSI: 7%) Ein Vergleich der Abortraten zeigte eine signifikant höhere Abortrate bei Inseminationen sowohl gegenüber ICSI-Behandlungen (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,011) als auch gegenüber IVF- und ICSI Behandlungen zusammen (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,014).

Um festzustellen, welche Anzahl an progressiv motilen Spermien bei Inseminationen mit der niedrigsten Abortrate korreliert, wurde die Abortrate der einzelnen Spermien-Motilitätsgruppen verglichen (siehe 3.3.2.1). Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an progressiv motilen Spermien und der Höhe der Abortrate festgestellt werden (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,857, p -Wert: 0,014). Dabei fand sich die höchste Abortrate von 37,5% bei Proben deren progressiv motile Spermien weniger als 1 Million pro Inseminationsdosis enthielten (Abb. 33). Die niedrigste Abortrate von 10,0% zeigte sich bei Proben zwischen 5,1 und 6,0 Millionen progressiv motilen Spermien (Abb. 33).

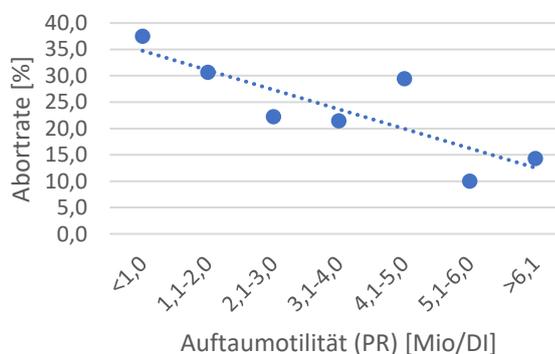


Abb. 33 Abortrate nach Insemination im Zusammenhang mit der Auftaumotilität

Die Einteilung der Auftauwerte (PR =progressive Beweglichkeit) [Mio/DI (donogene Insemination (Inseminationsdosis (300 μ l))] erfolgt in einzelne Motilitätsgruppen (x-Achse). Die Abortrate für jede Motilitätsgruppe ist auf der Y-Achse dargestellt (Spearman- Korrelation: -0,857; p -Wert: 0,014).

3.3.6 Analyse der Blutgruppen in Bezug auf das Behandlungsergebnis

In einer weiteren Analyse wurde das Blutgruppenmerkmal-AB0 und der Rhesusfaktor in Bezug auf das Behandlungsergebnis untersucht.

3.3.6.1 Analyse des Blutgruppenmerkmals-AB0 und des Rhesusfaktors auf die Abortrate

Literaturdaten beschrieben vermehrte thrombotische Ereignisse bei Frauen, die nicht der Blutgruppe 0 angehörten und in diesem Zusammenhang möglicherweise eine reduzierte Implantationsraten und eine erhöhte Abortwahrscheinlichkeit aufweisen. Die Daten hierzu werden aber kontrovers diskutiert (Hossain et al., 2007, Di Nisio et al., 2018, Di Nisio et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit erfolgte in Anlehnung an die Literaturdaten eine Einteilung der Patientinnen in die Blutgruppe 0 und nicht-0 (A, B und AB) (Di Nisio et al., 2018).

Insgesamt war das AB0-Blutgruppenmerkmal bei 306 Schwangerschaften bekannt, davon gehörten 124 der Blutgruppe 0 und 182 der Blutgruppe nicht-0 an. Die Abortrate war in der Blutgruppe mit der Zugehörigkeit nicht-0 mit 19,8% im Vergleich zur Blutgruppe 0 mit 16,9% leicht erhöht, jedoch ohne Signifikanz (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,530) (Tab. 19).

Tab. 19 Vergleich der Aborte bei Patientinnen der Blutgruppe 0 und der Blutgruppe nicht-0 (unter nicht-0 werden die Blutgruppen A, B und AB zusammengefasst, die Behandlungsarten Inseminationen, IVFund ICSI sind zusammengefasst). Die Gruppe Schwangerschaften umfasste „schwanger zum Stichtag“, Geburten und Aborte. Bei 306 Patientinnen war die AB0-Blutgruppe bekannt, 124 mit der Blutgruppe 0 und 182 mit der Blutgruppe nicht- 0 (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,530)

	Aborte		Schwangerschaften
	[%]	[n]	[n]
Blutgruppe 0	16,9	21	124
Blutgruppe nicht-0	19,8	36	182

Der Rhesusfaktor war ebenfalls bei 306 Patientinnen bekannt, davon waren 241 rhesus-positiv und 65 rhesus-negativ. Eine gering erhöhte Abortrate mit 21,5% fand sich bei rhesus-negativen Patientinnen im Vergleich zur Abortrate mit 17,8% bei rhesus-positiven Patientinnen, wiederum nicht signifikant (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,497), (Tab. 20).

Tab. 20 Vergleich der Aborte bei Patientinnen mit rhesus-positivem und rhesus-negativem Merkmal

(die Behandlungsarten Inseminationen, IVF und ICSI sind zusammengefasst). Die Gruppe Schwangerschaften umfasste „schwanger zum Stichtag“, Geburten und Aborte. Von 306 Patientinnen war der Rhesusfaktor erfasst, wobei 241 Patientinnen Rhesus positiv und 65 Rhesus negativ waren.

	Aborte		Schwangerschaften [n]
	[%]	[n]	
Rhesus positiv	17,8	43	241
Rhesus negativ	21,5	14	65

Des Weiteren wurde die Behandlungsart (Insemination, IVF und ICSI) im Zusammenhang mit dem AB0-Merkmal und dem Rhesusfaktor betrachtet. Bei Patientinnen der Blutgruppe nicht-0 war die Abortrate bei Inseminationen mit 23,5% im Vergleich zur Blutgruppe 0 mit 19,2% zwar leicht erhöht, jedoch nicht signifikant (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,433), (Tab. 21). Bei IVF- und ICSI-Behandlungen fand sich ebenfalls bei der Blutgruppe nicht-0 mit 10,0% eine leicht erhöhte Abortrate als bei der Blutgruppe 0 mit 8,0%, ebenfalls nicht signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl an Aborten speziell bei der Blutgruppe nicht-0 ist das Signifikanzniveau für IVF- und ICSI-Behandlungen nur eingeschränkt aussagekräftig (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,779), (Tab. 21).

Tab. 21 Vergleich der Aborte bei Patientinnen im Zusammenhang mit dem AB0-Merkmal und dem Rhesusfaktor bei Inseminationen und IVF- und ICSI-Behandlungen

(1) Gegenüberstellung von Aborten der Bg-0 (N=99) und der Bg nicht-0 (132) bei Inseminationen sowie der Bg-0 (N=25) und der Bg-nicht 0 (N=50) bei IVF- und ICSI-Behandlungen. **(2)** Gegenüberstellung der Aborte rhesus-positiver (N=186) und rhesus-negativer Patientinnen (N=45) bei Inseminationen sowie der Aborte rhesus-positiver (N=55) und rhesus-negativer Patientinnen (N=20) bei IVF- und ICSI-Behandlungen.

		Aborte		Schwangerschaften [n]
		[%]	[n]	
1	Insemination: Bg 0	19,2	19	99
	Insemination: Bg nicht-0	23,5	31	132
	IVF/ICSI: Bg 0	8,0	2	25
	IVF/ICSI: Bg nicht-0	10,0	5	50
2	Insemination: Rh pos	20,4	38	186
	Insemination: Rh neg	26,7	12	45
	IVF/ICSI: Rh pos	9,1	5	55
	IVF/ICSI: Rh neg	10,0	2	20

Die Abortrate bei Inseminationen war zwar für rhesus-positive Patientinnen (20,4%) niedriger als für rhesus-negative Patientinnen (26,7%), jedoch nicht signifikant (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,362), (Tab. 21). Bei IVF- und ICSI-Behandlungen war die Abortrate bei rhesus-positiven Patientinnen (9,1%) im Vergleich zu rhesus-negativen Patientinnen nur leicht erhöht und ebenfalls nicht signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl an rhesus-negative Aborten ist das Signifikanzniveau für IVF- und ICSI-Behandlungen nur eingeschränkt aussagekräftig (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,905), (Tab. 21).

3.3.6.2 Analyse des Blutgruppenmerkmals AB0 und des Rhesusfaktors in Bezug auf das Behandlungsergebnis

Bei Betrachtung der Blutgruppe 0 und nicht-0 in Bezug auf den Behandlungsergebnis Schwangerschaft (Geburt, „schwanger zum Stichtag“, Abort) oder erfolglos zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,927), (Tab. 22). Die Schwangerschaftsraten beider Blutgruppen waren mit 37,9% (Bg 0) bzw. 37,6% (Bg nicht-0) in etwa gleich (Tab. 22). Wurden rhesus-positive und rhesus-negative Patientinnen in Bezug auf den Behandlungsergebnis verglichen, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,291), (Tab. 22).

Tab. 22 Vergleich des Behandlungsergebnis Schwangerschaft oder erfolglos abhängig von der Blutgruppe 0 und nicht-0 (A, B, AB) sowie vom Rhesusmerkmal

Dabei wurde nicht zwischen den einzelnen Behandlungsarten Insemination, IVF oder ICSI unterschieden. Insgesamt war bei 811 Patientinnen das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor dokumentiert.

	Schwangerschaften		Erfolglos [n]
	[%]	[n]	
Bg 0	37,9	124	203
Bg nicht-0	37,6	182	302
Rh pos	36,9	241	413
Rh neg	41,4	65	92

Darüber hinaus wurde untersucht, ob bei der Wahl des Samenspenders eine Übereinstimmung der Blutgruppe zwischen der Patientin und dem Samenspender von Vorteil ist. Unabhängig von Übereinstimmung des AB0-Merkmals zwischen Spender und Empfängerin zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster bei Schwangerschaften und erfolglosen Behandlungen (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,561, Tab. 23).

Ebenso zeigte sich unabhängig von der Übereinstimmung des Rhesusfaktors ein ähnliches Verteilungsmuster von Schwangerschaften und erfolglosen Behandlungen (Chi-Quadrat: p -Wert: 0,986), (Tab. 23).

Tab. 23 Vergleich der Übereinstimmung des Blutgruppenmerkmals AB0 oder dem Rhesusfaktor zwischen Empfängerin und Spender in Bezug auf den Behandlungsausgang Schwangerschaft oder erfolglos

Dabei wurde nicht zwischen den einzelnen Behandlungsarten Insemination, IVF oder ICSI unterschieden. Insgesamt war bei 811 Patientinnen das AB0-Merkmal und der Rhesusfaktor bekannt.

	Schwangerschaften		Erfolglos [n]
	[%]	[n]	
Bg Übereinstimmung	38,9	133	209
Bg keine Übereinstimmung	36,9	173	296
Rh Übereinstimmung	37,7	228	376
Rh keine Übereinstimmung	37,7	78	129

Die Übereinstimmung des AB0-Merkmals bzw. des Rhesusfaktors von Samenspender und Patientin schien keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg zu haben.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Eigenschaften von Samenspendern, deren Ejakulatproben sowie Eigenschaften von Kinderwunschpatientinnen im Hinblick auf den Behandlungserfolg bei heterologer Insemination, IVF oder ICSI untersucht. Da die männliche Fertilität von der Anzahl an progressiv beweglichen Spermien im Ejakulat abhängt, wurde u.a. als prognostischer Parameter die Beweglichkeit der Spermien nach dem Auftauen (= Auftaumotilität: Anzahl progressiv motiler Spermien (Millionen/Behandlungsdosis)) analysiert sowie eine optimale Anzahl an progressiv beweglichen Spermien bei den jeweiligen Behandlungsarten bestimmt. Unter Einbeziehung des Alters der Patientinnen, der jeweiligen Behandlungsart und der Anzahl an progressiv motilen Spermien in der Ejakulatprobe, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Algorithmus erstellt, der als Orientierungshilfe bei Kinderwunschbehandlungen dienen kann.

4.1 Schwangerschafts- und Geburtenraten bei Inseminationen, ICSI- oder IVF-Behandlungen

4.1.1 Schwangerschafts- und Geburtenraten bei Inseminationen

Bei insgesamt 736 Patientinnen erfolgten IUI-Behandlungen, woraus 241 Schwangerschaften, davon 130 Geburten resultierten. Die kumulative Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate pro Patientin war 32,7% bzw. 17,7%. Pro Behandlung bestand eine 6,4%ige Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden bzw. die 3,4%ige Wahrscheinlichkeit einer Geburt. Durchschnittlich waren vier Behandlungen notwendig, damit eine Patientin schwanger wurde.

Die IUI stellt im Rahmen der assistierten Reproduktion eine nicht-invasive Erstlinientherapie für Frauen dar, die keine Tubenfunktionsstörung haben sowie zuvor eine Zervizitis, eine angeborene zervikale Atresie oder eine Amenorrhoe ausgeschlossen wurde (ESHRE Capri Workshop Group, 2009). Falls eine Endometriose nachgewiesen ist, aber die Durchgängigkeit der Eileiter weiterhin gewährleistet ist, sollte die IUI vor einer IVF oder ICSI versucht werden.

Bei Frauen, die mit heterologem Spendersamen behandelt werden, ist die IUI Methode der ersten Wahl. Die Erfolgsrate von IUI-Behandlungen lag zwischen 5-20% (Allahbadia, 2017, ESHRE Capri Workshop Group, 2009; Campana et al., 1996). In einer

IUI-Studie mit heterologen Samenproben beschrieb Byrd Schwangerschaftsraten von 9,7% (Byrd et al., 1990). Eine Steigerung der Schwangerschaftsrate von 5% auf 7% wurde durch die Gabe von Clomifen-Citrat erzielt (ESHRE Capri Workshop Group, 2009). Im Falle einer FSH-Stimulation erfolgte eine Steigerung auf bis zu 12%, jedoch unter gehäuftem Vorkommen von Mehrlingsschwangerschaften (ESHRE Capri Workshop Group, 2009). Im Wesentlichen hängt die Erfolgsrate der IUI vom Alter der Frau, der Dauer und dem Grund der Infertilität, der Anzahl reifer Follikel, dem Stimulationsprotokoll, der Anzahl an Behandlungszyklen und dem Zeitpunkt der Insemination ab (Allahbadia, 2017). Im Durchschnitt zeigte sich eine Schwangerschaft nach dem vierten Behandlungszyklus (Starosta et al., 2020). Um optimale Voraussetzungen für eine IUI zu schaffen, sollte eine Separation des Seminalplasmas erfolgen. Dies kann durch Verbleiben in einer Spermienprobe Uteruskontraktion hervorrufen (ESHRE Capri Workshop Group, 2009). Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Samenproben zentrifugiert und anschließend in einem geeigneten Medium gelöst, um so das Seminalplasma von den Spermien abzutrennen (2.3.3). Der Inseminationszeitpunkt sollte um den Eisprung herum stattfinden. Bei stimulierten Zyklen ist die Empfehlung 32-36 Stunden nach hCG Gabe (ESHRE Capri Workshop Group, 2009). Bei allen Patientinnen wurde zuvor ermittelt, ob eine normale Eizellreifung stattfindet und ein Hormonlabor erstellt, um eine Lutealinsuffizienz auszuschließen. Eine hormonelle Stimulation erfolgte bei Patientinnen mit Zyklusstörungen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nicht unterschieden, ob die Behandlung durch donogene Insemination in einem stimulierten oder unstimulierten Zyklus erfolgte.

Obwohl die IUI vor allem in unstimulierten Zyklen eine niedrige Schwangerschaftsrate zeigte, stellt sie nach wie vor die Erstlinienbehandlung bei donogener Insemination dar. Ein Algorithmus in Bezug auf die Auswahl der Behandlungsart unter Berücksichtigung verschiedener weiblicher prognostischer Faktoren sowie eine Empfehlung über die notwendige Anzahl an progressiv motilen Spermien findet sich unter 4.1.5.

4.1.2 Schwangerschafts- und Geburtenraten bei IVF-Behandlungen

Bei insgesamt 51 Patientinnen erfolgten IVF-Behandlungen, daraus resultierten 20 Schwangerschaften, davon 11 Geburten. Gemessen an der Patientinnenzahl ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 39,2% bzw. eine Geburtenrate von 21,6%. Pro

Behandlung fand sich eine Schwangerschaftsrate von 28,6% bzw. eine Geburtenrate von 15,7%. Durchschnittlich wurden Patientinnen beim ersten Versuch schwanger.

Die IVF hatte im Vergleich zur IUI deutlich höhere Erfolgsraten und stellt somit eine potente Behandlungsmöglichkeit bei Patientinnen mit u.a. Tubenfunktionsstörungen sowie Endometriose dar. Hughes beschrieb in einer Studie den Vergleich zwischen Patientinnen, die entweder einen IVF-Zyklus durchliefen oder drei Monate ohne jegliche Behandlung beobachtet wurden. Patientinnen hatten nach einem IVF-Zyklus eine Schwangerschaftsrate von 31% sowie eine Geburtenrate von 29%, im Gegensatz zu Patientinnen die nach drei Monaten ohne Behandlung lediglich eine 4%ige Schwangerschafts- bzw. eine 1%ige Geburtenrate aufwiesen (Hughes et al., 2004). In der aktuellen Studie von Bernsten fanden sich bei einer Gegenüberstellung von IVF- und ICSI-Behandlungen leicht geringere Geburtenraten von 45% bei IVF-Behandlungen im Vergleich zu ICSI-Behandlungen mit 55% (Bernsten et al., 2021). Weitere Studien zu konventionellen IVF-Behandlungen ergaben Schwangerschaftsraten von 34% (Aanesen et al., 2010), in Studien zu natürlichen IVF-Zyklen (ohne Verwendung von GnRH-Analoga) fanden sich Schwangerschaftsraten von ca. 10-15% (von Wolff, 2018).

Die Daten des IVF-Registers von 2021 fassen IVF- und ICSI-Behandlungen zusammen und beschrieben für das Jahr 2020 Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer nach Frischzyklen von 31,9% und Geburtenraten von 23,3%. Eine Gegenüberstellung des ersten Embryonentransfers zeigte bei Frischzyklen mit einer Schwangerschaftsrate von 34,8% vergleichbare Werte wie bei Kryozyklen mit einer Schwangerschaftsrate von 33,2%.

Als Haupteinflussfaktor für Frauen werden bei IVF-Behandlungen das Alter der Patientinnen (von Wolff, 2018, Gleicher et al., 2014) und die Dauer der Infertilität beschrieben (siehe 4.1.1) (von Wolff, 2018). In der vorliegenden Arbeit wurde bei den IVF-Behandlungen nicht zwischen stimulierten und unstimulierten Zyklen unterschieden.

4.1.3 Schwangerschafts- und Geburtenraten bei ICSI-Behandlungen

106 Patientinnen wurden mit einer ICSI behandelt. Dabei wurden 57 Schwangerschaften verzeichnet, davon 47 Geburten. Gemessen an der Patientinnenzahl ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 53,8% bzw. eine Geburtenrate von 44,3%. Pro Behandlung

fand sich eine Schwangerschaftsrate von 30,0% bzw. eine Geburtenrate von 24,7%. Im Durchschnitt war wie bei IVF-Behandlungen der erste Versuch erfolgreich.

Die Hauptindikationen einer Behandlung durch ICSI sind Oligoasthenoteratozoospermie, obstruktive oder nicht-obstruktive Azoospermie, erfolglose IVF-Behandlungen, eine geringe Oozytenanzahl oder eine Reifungsstörung sowie die Durchführung einer Prä-Implantations-Diagnostik (PID) (O'Neill et al., 2018).

Weltweit gesehen wurden für IVF- und ICSI-Behandlungen zusammen Geburtenraten von 20,0% beschrieben (Dyer et al., 2016). Palermo zeigte in seinem Übersichtsartikel Schwangerschaftsraten von 32,9% für ICSI-Behandlungen (Palermo et al., 2017). Bei der Verwendung von nativen Spermien fand O'Neill in seiner Studie Schwangerschaftsraten von 41,5% (O'Neill et al., 2018). Mit zuvor cryokonservierten Spermien konnten vergleichbare Schwangerschaftsraten von 36,8% beobachtet werden (O'Neill et al., 2018). Daten aus dem IVF-Register fassen beide Methoden zusammen und beschreiben für das Jahr 2020 Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer nach Frischzyklen von 31,9% und eine Geburtenrate von 23,3% (siehe 4.1.2).

Insgesamt stellt die ICSI im Vergleich zur IVF und IUI die Methode mit den höchsten Erfolgsraten dar. Jedoch sollte aufgrund der Invasivität und der hohen Kosten ihr Einsatz sorgfältig abgewogen werden. Im Kapitel 4.1.5 wird ein Algorithmus vorgestellt, der Anhaltspunkte für die jeweilige Behandlungsart gibt.

ICSI-Behandlungen kommen hauptsächlich bei männlichen Fertilitätsstörungen zur Anwendung. Bei einer reduzierten Spermienqualität zeigten Studien ein gehäuftes Vorkommen von Aneuploidien bei Männern über 50 Jahre (Colombero et al., 1999a Griffin et al., 1996). Zuletzt konnte dies aber auch bei jüngeren Männern beobachtet werden (Steiner et al., 2015). Bei infertilen Männern wurde außerdem ein Verlust der DNA-Integrität durch Bestimmung des DNA-Fragmentationsindex festgestellt (Palermo et al., 2017). Ein vermehrtes Vorkommen an DNA-Fragmenten war entweder angeboren oder trat mit zunehmendem männlichem Alter gehäuft auf (Pino et al., 2020). Beobachtungen aus jüngsten Studien zeigten einen Verlust der DNA-Integrität auch bei Männern mit normalen Spermioogrammen (Simon et al., 2017). Da aktuell keine klare Einordnung des DNA-Fragmentationsindex in Bezug auf die Vorhersagbarkeit bei IVF- oder ICSI-Behandlungen besteht, ist die derzeitige Empfehlung laut Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung von 2018, dass dieser nur ergänzend in einem Standard-Spermioogramm

hinzugenommen werden kann. Zukünftig könnte der DNA-Fragmentationsindex jedoch als möglicher Biomarker dienen.

Grundsätzlich stellt die ICSI bei einer geringen Anzahl an Spermien, die Behandlung der Wahl dar. Bei wiederholt erfolglosen Versuchen konnte, wenn auch nur bei einer kleinen Anzahl an Paaren, das Fehlen eines Oozyten-aktivierenden-Faktors festgestellt werden (Neri et al., 2010), der so genannten Phospholipase c-Zeta (PLCZ), die in den Spermien produziert wird. Die Oozyten Aktivierung erfolgt über den Einstrom von Calcium in die Zellen, um Signalkaskaden zu induzieren, die für eine erfolgreiche Fertilisation verantwortlich sind (Tosti & Ménézo, 2016). In Tierversuchen wurde gezeigt, dass bei Mäusen, deren PLCZ-Produktion entweder eingeschränkt war oder komplett fehlte, die Eizellen durch ICSI weniger erfolgreich befruchtet wurden (Nakasuji et al., 2017). Bei wiederholtem Versagen der Befruchtung einer Eizelle mit Hilfe einer ICSI, wäre es somit sinnvoll, Männer auf ein Fehlen von PLCZ zu untersuchen, um anschließend spezifisch Oozyten aktivieren zu können (Neri et al., 2010).

Ein weiterer Faktor stellt das Zentrosom dar, welches für die mitotische Spindel bei der Zellteilung benötigt wird. Alle Zentrosomen menschlicher Körperzellen stammen vom väterlichen Zentrosom ab. Eine Zentrosomenstörung und somit Probleme bei der Zellteilung wird häufiger bei infertilen Männern beobachtet, die teilweise keine motilen Spermien besitzen (Neri et al., 2011). Zentrosomen Defekte resultieren in embryonaler Aneuploidie oder Mosaik und der Unfähigkeit der embryonalen Zellteilungen (Moomjy et al., 1999). Nach einer ICSI-Behandlung kann eine unorganisierte Chromosomenverteilung auf das Fehlschlagen der Verschmelzung männlicher und weiblicher Gameten hinweisen (Neri et al., 2011).

Gegenstand von Studien zur männlichen Fertilität sind auch kleine nicht kodierende snc (*small non coding*) RNA-Moleküle in den Spermien, die als potentieller Biomarker fungieren können (Krawetz et al., 2011). Einige dieser Transkripte sind in Säugetieren hoch-konserviert und wirken möglicherweise entscheidend an Entwicklungsprozessen in der frühen embryonalen Phase mit (Schuster et al., 2016). Eine wichtige Rolle der RNA Transkripte ist deren mögliche Beteiligung an der epigenetischen Umorganisation des Chromatins in Spermien (Miller et al., 2005). Epigenetische Prozesse spielen eine zunehmend entscheidende Rolle bei der männlichen Fertilität, da sie Auswirkungen von Umweltfaktoren auf die männlichen Geschlechtszellen widerspiegeln (Furrow et al., 2011). Transkriptom-Analysen von Spermien-RNA zeigten ein unterschiedliches

Genexpressionsprofil von fertilen und infertilen Männern. Bei infertilen Männern mit Oligozoospermie waren Gene, die in anti-apoptotischen Mechanismen der Keimbahnregulation eine Rolle spielen, herunter-reguliert (PRM2, SPZ-1, SPATA-4, MEA-1, CREM) (Montjean et al., 2012). Außerdem konnte eine reduzierte Genexpression von DNA-Reparatur-Genen (NIPBL), die an der Regulation von oxidativem Stress (PARK-7) und Histonmodifikation (DDX3X) beteiligt sind, beobachtet werden (Montjean et al., 2012). Ein verändertes Genexpressionsprofil war auch für Prozesse der Spermatogenese und der Spermienmotilität zu beobachten (Montjean et al., 2012). Erste Microarray-Analysen zeigten, dass bei infertilen Männern mit normalen Spermioogrammen die Genexpression von 136 Genen herunter-reguliert war (Garrido et al., 2009). Gerade im Hinblick auf Männer mit normalen Spermioogrammen, können so möglicherweise Faktoren bestimmt werden, die einen prognostischen Wert in der Fertilisationsdiagnostik haben. Dies könnte auch in Bezug auf die donogene Insemination von großer Bedeutung sein, um so potente Samenspendeure zusätzlich genetisch zu klassifizieren.

Bezüglich der Sicherheit von IVF- und ICSI-Behandlungen, findet sich ein gering erhöhtes Fehlbildungsrisiko von 4-6% (Palermo et al., 2008) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Hier liegt die Fehlbildungsrate bei ca. 3-5% (Paulus & Meyberg-Solomayer, 2009).

Somit besteht bei IVF- und ICSI-Behandlungen ein 1,3fach erhöhtes Fehlbildungsrisiko (Diedrich et al., 2020), wobei dieses für beide Behandlungsarten gleich hoch ist (van Echten-Arends, 2011). Die Studie von Katalinic zeigte ein 1,44fach erhöhtes Risiko für Fehlbildungen nach ICSI-Behandlungen (ICSI: 8,7% und Kontrollgruppe: 6,1%) (Katalinic et al., 2004), insbesondere urogenitale Anomalien bei Jungen sowie ein leicht erhöhtes Risiko von *de novo* Chromosomen-Veränderungen (Moog & Rieß, 2014). Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für selten vorkommende Imprinting-Defekte nach IVF- und ICSI-Behandlungen (Halliday et al., 2004, DeBaun et al., 2003, Gicquel et al., 2003, Maher et al., 2003, Orstavik, 2003,). Hauptsächlich handelt es sich dabei um das Angelman- und um das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Moog & Rieß, 2014). Zudem werden IVF- und ICSI-Behandlungen mit erhöhter Frühgeburtslichkeit (McDonald et al., 2010), dem Risiko für intrauterine Wachstumsrestriktion (McDonald et al., 2010,), einem geringeren Geburtsgewicht (Schieve et al., 2002) und dem gehäuftem Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften (McDonald et al., 2010) in Verbindung gebracht. Erfreulicherweise konnte Belva in seiner Studie zeigen, dass junge Frauen, die durch

eine ICSI gezeugt wurden, eine vergleichbare Fertilität hatten wie Frauen, die auf natürlichem Weg gezeugt wurden (Belva et al., 2017b).

4.1.4 Schwangerschaftsraten bei ART Behandlungen im Zusammenhang mit der Spermienmotilität nativ und cryokonserviert

Anhand der WHO-Richtlinie von 2010 erfolgte eine Standardisierung von Spermienparametern, wobei eine Anzahl an nativen progressiv beweglich Spermien $\geq 32\%$ normwertig ist, andernfalls liegt eine Asthenozoospermie vor (Nieschlag et al., 2010) (siehe 1.1.2). Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an progressiv motilen Spermien und der Höhe der Schwangerschaftsraten wurde bereits in mehreren Studien beschrieben (Larsen et al., 2000, Zinaman et al., 2000, Jouannet et al., 1988). Jedoch handelt es sich vorwiegend um Studien zu nativen und nicht cryokonservierte Proben. Die Empfehlungen über die notwendige Anzahl an motilen Spermien für die jeweilige Behandlungsart sind uneinheitlich und beinhalten meist keine weitere Differenzierung in den WHO-Motilitätskategorien.

4.1.4.1 Erforderliche Anzahl an motilen Spermien bei Inseminationen

Für Inseminationen fand sich in dieser Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwangerschaftsrate und der Anzahl an progressiv motilen Spermien der Kategorie PR. Dabei war die Anzahl an Spermien der Kategorie PR bei Schwangerschaften mit 3,3 Millionen pro Inseminationsdosis signifikant höher, als bei den erfolglosen Behandlungen mit 2,4 Millionen. Die höchste Schwangerschaftsrate von 10,3% bzw. die höchste Geburtenrate von 6,7% war bei einer Anzahl von Spermien der Kategorie PR zwischen 5,1 und 6,0 Millionen pro Inseminationsdosis zu finden. Höhere Werte schienen wiederum nicht mehr mit einer erhöhten Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate zu korrelieren. Laut WHO ist eine Spermienkonzentration von 15 Millionen pro Milliliter im Normbereich, davon sollten mindestens 32% der Kategorie PR angehören. Das entspricht 4,8 Millionen progressiv beweglichen Spermien pro Milliliter. Ein Auftauwert von sechs Millionen pro Inseminationsdosis (Inseminationsdosis (DI) entspricht 0,3 ml) bedeutet 20 Millionen progressive Spermien pro Milliliter und liegt demnach über dem von der WHO geforderten Werten (Nieschlag et al., 2010). Bei Samenproben, mit weniger als einer Million progressiven Spermien pro Inseminationsdosis, war die Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate mit 3,4% bzw. 1,7% am geringsten.

In einigen Studien wurde eine Mindestanzahl von fünf Millionen beweglichen Spermien als Inseminationsdosis empfohlen, ohne weitere Differenzierung der WHO-Motilitätskategorien (Merviel et al., 2010, ESHRE Capri Workshop Group, 2009, Ludwig, 2004). Hammel empfahl dabei, dass die motilen Spermien der Kategorie A und B angehören müssen, einer veralteten zusätzlichen Differenzierung der progressiv beweglichen Spermien der Kategorie PR nach der WHO-Richtlinie (Hammel et al., 2006). Lemmens erachtete bereits eine Million progressiv motiler Spermien als ausreichend. Proben, die weniger bewegliche Spermien enthielten, gingen mit einer reduzierten Schwangerschaftsrate einher (Lemmens et al., 2016). Ombelet empfahl ebenfalls eine Inseminationsdosis von einer Million nativ beweglicher Spermien (Ombelet et al., 2014, Ombelet et al., 2003) worunter eine Geburtenrate von 21,9% beobachtet wurde (Ombelet et al., 1997a). Proben, die weniger als eine Million motiler Spermien enthielten, zeigten eine niedrigere kumulative Geburtenrate von 13,6% nach drei Zyklen (Ombelet et al., 1997a). Zudem empfahl Ombelet erst bei weniger als einer Million beweglicher Spermien die Spermienmorphologie als prognostischen Parameter heranzuziehen (Ombelet et al., 2014). In weiteren Studien wurden für IUI-Behandlungen ebenfalls eine Mindestanzahl von einer Million beweglicher Spermien als notwendig erachtet (Starosta et al., 2020; Allahbadia et al., 2017) sowie eine normale Spermienmorphologie von $\geq 4\%$ als ausreichend angesehen (Allahbadia et al., 2017). Yavuz beschrieb in seiner IUI-Studie durchschnittliche Schwangerschaftsraten von 4,7%. Die höchste Schwangerschaftsrate von 7,8% fand sich bei einer Anzahl von mehr als 50% progressiv motiler Spermien (Yavuz et al., 2013). In weiteren Studien wurde eine Mindestzahl von 10 Millionen motiler Spermien empfohlen (Akanji & Bhattacharya, 2010, Van Voorhis et al., 2001) sowie bei Motilitätswerten unter 10 Millionen motiler Spermien alternativ eine IVF durchzuführen (Van Voorhis et al., 2001).

Eine IUI-Studie mit cryokonservierten Samenproben erachtete eine Mindestmenge von zwei Millionen motiler Spermien als notwendig, worunter Schwangerschaftsraten bis zu 22,3% beobachtet wurden (Khalil et al., 2001). In älteren Untersuchungen wurden für Inseminationen sechs bis 15 Millionen motiler Spermien von zuvor cryokonservierten Proben empfohlen (Kahn et al., 1992a, Kahn et al., 1992b, Byrd et al., 1990). Eine Differenzierung in die WHO-Motilitätskategorien erfolgte nicht.

Generell sind die Angaben zur Mindestmenge an motilen Spermien für eine IUI in der Literatur relativ uneinheitlich. Es fehlt eine standardisierte Angabe zur erforderlichen Menge an beweglichen Spermien. In dieser Arbeit ergab sich, dass mit einer

Inseminationsdosis von mindestens fünf Millionen progressiv motiler Spermien die höchsten Schwangerschafts- und Geburtenraten erzielt wurden. Unter 4.1.5. findet sich ein Algorithmus in Bezug auf die Auswahl der Behandlungsart unter Berücksichtigung weiblicher prognostischer Faktoren sowie eine Empfehlung über die notwendige Anzahl an progressiv motilen Spermien für die entsprechende Behandlungsart.

4.1.4.2 Erforderliche Anzahl an motilen Spermien bei IVF- und ICSI-Behandlungen

Im Rahmen dieser Arbeit konnte weder bei IVF- noch bei ICSI-Behandlungen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftauwert und der Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate festgestellt werden.

Für IVF-Behandlungen zeigte sich lediglich der Trend, dass bei höheren Motilitätswerten, die Schwangerschaftsrate zunahm. Ab 3,1 Millionen progressiv beweglicher Spermien fand sich ein sprunghafter Anstieg der Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate auf 71,4% bzw. 28,6% mit einem Maximum von 75,0% bzw. 50,0% zwischen 5,1 und 6,0 Millionen progressiv motiler Spermien. Unter zwei Millionen progressiv motiler Spermien konnte keine Schwangerschaft mehr beobachtet werden.

Donnelly beschrieb in seiner Studie einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an progressiv motilen Spermien und der Höhe der Schwangerschaftsrate (Donnelly et al., 1998). Moghadam hingegen fand, dass bei IVF-Behandlungen, die Spermienmotilität keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat (Moghadam et al., 2005). Für Berntsen war in seiner Vergleichsstudie zwischen IUI- und IVF-Behandlungen eine Mindestanzahl von zwei Millionen progressiv motiler Spermien mit einer normalen Morphologie $\geq 4\%$ erforderlich (Berntsen et al., 2021). Michelmann zeigte in einer älteren Studie, dass ein Minimum von 15% progressiv beweglichen Spermien bei einer Gesamtmotilität von 30% für eine IVF-Behandlung notwendig ist (Michelmann, 1995).

Für ICSI-Behandlungen fand sich in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Spermienbeweglichkeit und der Höhe der Schwangerschaftsrate. Ab einer Anzahl an 1,1 Millionen beweglicher Spermien fand sich bereits die höchste Schwangerschaftsrate von 42,9% bzw. eine Geburtenrate von 28,6%. Die höchste Geburtenrate wurde bei 3,1 Millionen beweglicher Spermien mit 32,3% beobachtet.

Bei ICSI-Behandlungen ist die Motilität ein Auswahlkriterium für ein lebensfähiges Spermium zur Befruchtung der Oozyte. Eine geringe Spermienmotilität ging mit einer

geringeren Blastozystenraten einher, zeigte jedoch keinen Einfluss auf das Implantationspotenzial (Bartolacci et al., 2017; Mazzilli et al., 2017). In weiteren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an motilen Spermien und der DNA-Integrität demonstriert (Nosrati et al., 2014), weshalb eine Mindestmenge an beweglichen Spermien zur Befruchtung einer Eizelle vorhanden sein sollte. Bei der aktuellen Literaturrecherche konnte jedoch keine Angabe zur erforderlichen Mindestanzahl an motilen Spermien gefunden werden.

Da bei IVF-Behandlungen das gesamte aufbereitete Sperma mit der Eizelle zusammengebracht wird und nicht wie bei einer ICSI ein selektiertes Spermium direkt in die Eizelle eingebracht wird, erklärt sich auch, dass bei einer IVF die Anzahl an progressiv motilen Spermien eher eine Rolle spielen kann. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse sollte für eine IVF eine Mindestmenge von drei Millionen progressiv motiler Spermien für eine Behandlung eingesetzt werden. Bei ICSI-Behandlungen hingegen reicht bereits eine Mindestmenge von einer Million beweglicher Spermien, da letztendlich ein vitales Spermium für eine Behandlung ausreicht und die höchste Schwangerschaftsrate bereits ab diesem Wert beobachtet wurde.

4.1.5 Auftaumotilität und Verlustrate im Rahmen der Cryokonservierung

In dieser Arbeit wurde von einem Spenderkollektiv aus 19 Samenspendern insgesamt 224 Spermioogramme ausgewertet. Dies beinhaltet u.a. die Anzahl an progressiv beweglichen Spermien in einer nativen sowie cryokonservierten Probe (Auftauwert). Der Auftauwert eines Probenaliquots ist repräsentativ für eine gesamte Samenprobe. Dies wurde aufgrund der geringen Schwankungen der Stichprobenauftauwerte von drei Samenspendern ermittelt. Aus 224 Auftauwerten wurde eine durchschnittliche Anzahl an 12% progressiv motilen Spermien berechnet. Dies entspricht bei einer mittleren nativen progressiven Motilität von 62% einer Restmotilität von 20%. Samenspender, die in nativen Proben eine hohe Anzahl an progressiv motilen Spermien hatten, zeigten signifikant höhere Auftauwerte.

Insgesamt zeigte sich eine Streuung der nativen progressiven Motilität der Spermien der Samenspender untereinander, innerhalb des Spenderzyklus und nach Bestimmung der Auftauwerte. Dabei konnte eine Verlustrate der progressiv motilen Spermien von weniger

als 50% bis hin zu mehr als 80% beobachtet werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss der Verlustrate auf das Behandlungsergebnis nicht weiter betrachtet.

Verluste der progressiv motilen Spermien einer nativen Probe wurde bei der Zentrifugation der Probe, durch Zugabe des Cryoprotektivums sowie beim Einfrieren und Auftauen beobachtet, wobei durch letzteren Vorgang die größten Verlustraten festgestellt wurden.

Byrd untersuchte in seiner Studie die Schwangerschaftsraten im Zusammenhang mit der Motilität von Spermien nach dem Auftauen und beschrieb einen Motilitätsverlust durch Cryokonservierung von 30% bis maximal 50% (Byrd et al., 1990). Bei einem Verlust der motilen Spermien von weniger als 50% konnte eine Schwangerschaftsrate von 27,2% beobachtet werden (Byrd et al., 1990). Insgesamt konnten in der Studie zu cryokonservierten Spermien Schwangerschaftsraten von 9,7% bei IUI-Behandlungen gezeigt werden (Byrd et al., 1990). Eine Differenzierung in die WHO-Motilitätskategorien erfolgte nicht.

In einer weiteren Studie von Oberoi konnte ein Motilitätsverlust von 45% nach dem Einfrieren und Auftauen festgestellt werden, allerdings wurden hier Spermien der Kategorie A, B und C (entspricht aktuell den Kategorien PR und NP) zusammengefasst. Eine separate Betrachtung der Anzahl an progressiven Spermien erfolgte nicht (Oberoi, 2014).

Neuere Untersuchungen zu Proteomdaten erfolgten an Wildschwein-Spermien in Bezug auf ein sich änderndes Proteinmuster vor und nach dem Auftauen (Perez-Patiño et al., 2019). Möglicherweise können anhand speziesübergreifender Proteomdaten wichtige Unterschiede im Proteinmuster vor und nach dem Auftauen festgestellt werden und so den Einfluss der Cryokonservierung auf die Spermienqualität weiter aufklären.

4.1.6 Spermogramm-Analyse

Insgesamt wurden 88 Samenspenden im Alter von 21 bis 48 Jahren für Kinderwunschbehandlungen eingesetzt. Dabei zeigte sich, dass jüngere Samenspenden weder mehr progressiv motile Spermien nach dem Auftauen, noch höhere Schwangerschaftsraten hatten. Von 19 Spendern wurden stichprobenartig 224 Spermogramme ausgewertet. Die Erstellung der Spermogramme erfolgte nach den

Richtlinien des Arbeitskreises für donogene Insemination (Hammel et al., 2006) sowie der WHO (Nieschlag et al., 2010).

Der Arbeitskreis für donogene Insemination empfiehlt Männer, die älter als 40 Jahre sind, nicht mehr als Samenspender einzusetzen (Hammel et al., 2006). Bei Männern über 40 Jahren besteht ein erhöhtes genetisches und epigenetisches Risiko für Nachkommen (Yatsenko & Turek, 2018). U.a. kommt es zur Häufung struktureller und numerischer Chromosomenanomalien, vermehrt zu Punktmutationen sowie zu einem erhöhten DNA-Fragmentationsindex. Von den Samenspendern waren 94,3% unter 41 Jahren. Da die Spendebereitschaft nicht in jeder ethnischen Gruppe gleich groß ist, wurde unter sorgfältiger Überprüfung der Samenspender eine Altersbeschränkung bei Bedarf aufgehoben. Jedoch sollten Spender nicht älter als 50 Jahre sein, da Yatsenko und Turek in ihrer Studie zeigten, dass bei Männern über 50 Jahre das Risiko von kindlichen Fehlbildungen im Vergleich zu jüngeren Männern stark zunimmt (Yatsenko & Turek, 2018). Hier wäre zukünftig ggf. sinnvoll, bei Samenspendern, die älter als 40 Jahre sind, zusätzlich zum Standardspermiogramm den DNA-Fragmentationsindex ergänzend zu bestimmen.

Samenspender mussten eine Karenzzeit von drei bis fünf Tagen einhalten, da nach dieser Zeit die maximale Anzahl an motilen Spermien zu finden ist (Nieschlag et al., 2010). Die analysierten Samenproben hatten alle ein Mindestvolumen gemäß der WHO-Richtlinie von 1,5 ml (Nieschlag et al., 2010), da erst Volumina kleiner als 1,5 ml auf ein beidseitiges Fehlen der Vasa deferentia (Daudin et al., 2000, von Eckardstein et al., 2000, Weiske et al., 2000, de la Taille et al., 1998), oder auf eine fehlerhafte Probengewinnung hinweisen (Nieschlag et al., 2010).

In Bezug auf die Beurteilung der Spermienmorphologie wurde der Grenzwert von 4% nach der WHO-Richtlinie als ausreichend angesehen, da in den Literaturdaten die Normwerte sowohl bei fertilen als auch infertilen Männern zwischen 0% und 30% lagen (Nieschlag et al., 2010). Selten wurde ein Anteil an Normalformen beschrieben, der größer als 25% war (Menkveld et al., 2001). In Studien zu *In-vitro*-Fertilisationen (Coetzee et al., 1998), Intrauterinen-Insemination (Van Waart et al., 2001) und *In-vivo*-Fertilität (Van der Merwe et al., 2005) lagen die Referenzbereiche in Bezug auf die Spermienmorphologie zwischen 3-5%. Jüngste Studien zeigten sogar, dass die Spermienmorphologie nicht unbedingt als prädiktiver Parameter für männliche Fertilität geeignet ist (Kohn et al., 2018).

Auf eine Bestimmung der Spermien-Vitalität wurde bei Samenspendern in der Cryobank verzichtet. In den Empfehlungen des Arbeitskreises für Donogene Insemination ist die Beurteilung der Vitalität ebenfalls nicht in der Richtlinie enthalten (Hammel et al., 2006). Die Vitalitätsprüfung der Spermien erfolgt durch Beurteilung der Intaktheit der Zellmembran und dient als Motilitätsevaluation (Nieschlag et al., 2010). Sie sollte dann durchgeführt werden, wenn weniger als 40% vorwärts bewegliche Spermien im Ejakulat enthalten sind (Nieschlag et al., 2010). Da bei Spendersamen eine progressive Motilität > 50% empfohlen wird (Hammel et al., 2006), ist dieser Test im Rahmen der Samenspende somit nicht notwendig.

Die Spermienkonzentration und die Anzahl an progressiv motilen Spermien unterlagen innerhalb des Spenderzyklus mehr oder weniger starken Schwankungen, die u.a. Folge der Nichteinhaltung der Karenzzeit von drei bis fünf Tagen, einer Überwärmung des Hodens, starker körperlicher Anstrengung, Medikamenteneinfluss, Infektionen, Stress oder übermäßiger Alkohol- und/oder Nikotinkonsum sein können (Detail siehe im Verlauf des Abschnittes).

Generell ist bei den Spermienproben eine Abnahme der Qualität über die letzten Jahrzehnte zu verzeichnen (Dcunha et al., 2022). Dabei ist die Beeinträchtigung der Motilität der Spermien ausschlaggebend, die mit einer Reduktion der Fertilität einhergeht (Dcunha et al., 2022). Risikofaktoren, die auf die Spermienbeweglichkeit einen Einfluss haben, sind skrotale Varikozelen (Abd-Elmoaty et al., 2009), genetische Abnormitäten der Flagellen Struktur, wie bei der primären ziliären Dyskinesie, z.B. dem Kartagener Syndrom (Mirra et al., 2017, Gupta et al., 2012), mitochondriale DNA-Mutationen (Paoli et al., 2011) und antispermale Antikörper (ASA) (Cui et al., 2015). Eine sexuelle Abstinenz wirkt sich ebenfalls in einer Reduktion der beweglichen Spermien aus (Elzanaty et al., 2005). Außerdem spielen komplex-regulierte Signaltransduktionsprozesse, bei denen Calcium- und Bikarbonat gesteuerte (cAMP)/Proteinkinasen einen Einfluss auf die Beweglichkeit von Spermien haben, eine Rolle (Freitas et al., 2017).

Der Lebensstil hat einen erheblichen Einfluss auf die Beweglichkeit der Spermien. U.a. wirken sich vermehrter Alkoholkonsum (Ricci et al., 2018, Ricci et al., 2017, Silva et al., 2017), Rauchen (Mostafa et al., 2018), ein hoher BMI (Belloc et al., 2014) und ein übermäßiger Fleischkonsum (Maldonado-Cárceles et al., 2019) negativ auf die Spermienmotilität aus. Ein Übermaß an sportlicher Aktivität, wie Leistungssport bewirkt ebenfalls eine Abnahme der Spermienbeweglichkeit (Józków & Rossato, 2017).

Zusätzlich zeigt sich psychischer Stress in einem erhöhten Cortisolspiegel, einer reduzierten Testosteronausschüttung (Durairajanayagam, 2017) und folglich in einer verminderten Anzahl an progressiv motilen Spermien (Clarke et al., 1999). Zu wenig Schlaf bewirkt eine Veränderung der Spermienmorphologie und eine Verminderung der Spermien-Beweglichkeit (Liu et al., 2017).

Weitere Faktoren, die eine Reduktion der Motilität der Spermien bewirken, sind Chemotherapeutika und antipyretische Schmerzmittel, wie Aspirin und Paracetamol (Banihani, 2018).

Hitze wirkt sich negativ auf die Spermienmotilität aus. Für eine normale Spermatogenese sollte die skrotale Temperatur um 2-5 °C niedriger sein als die normale Körpertemperatur (Dcunha et al., 2022). Eine Überwärmung zeigt sich in einer reduzierten mitochondrialen Aktivität und bewirkt so eine Abnahme an ATP, was sich wiederum in einer verringerten Beweglichkeit der Spermien äußert (Gong et al., 2017). Bei der Verwendung von mobilen Telefonen (Gorpinchenko et al., 2014), speziell das Tragen in den Hosentaschen und die Verwendung von Laptops (Avendano et al., 2012) ist eine Minderung der Spermienqualität zu beobachten.

Mit zunehmender Industrialisierung tauchen auch vermehrt Substanzen auf, die einen Einfluss auf die Qualität der Spermien aufzeigen. U.a. haben Pestizide (Hauser et al., 2005), Schwermetalle (Mendiola et al., 2011), Phthalate (Hauser et al., 2005), Bisphenol A (Li et al., 2011) sowie Dioxin-Verbindungen (Mocarelli et al., 2008) einen negativen Effekt auf die Beweglichkeit. In Gegenden erhöhter radioaktiver Strahlung, z.B. nach nuklearen Unfällen wie in Tschernobyl ist eine negative Auswirkung auf die Spermatogenese zu beobachten (Andreychenko et al., 2016).

Bei viralen und bakteriellen Infektionen, die klinisch auch inapparent verlaufen können, finden sich weniger motile Spermien und folglich eine reduzierte männliche Fertilität. Dies zeigten Studien zu Infektion mit Chlamydien (Eley et al., 2005), Ureaplasmen (Zhou et al., 2018), Candida (Burrello et al., 2009), Hepatitis-B-Viren (Lorusso et al., 2010), Humane-Papillomaviren (Foresta et al., 2010) Herpes-simplex-Viren (Kapranos et al., 2003) und Adenoviren (Rohde et al., 1999). Jüngste Studien zeigten eine bis zu 90 Tage verringerte Spermienbeweglichkeit nach einer Coronavirus-Infektion (Segars et al., 2020).

Um die Spermien-Beweglichkeit bei Männern mit Fertilitätsproblemen zu verbessern, ist einerseits ein entsprechender Lebensstil zu empfehlen, andererseits kann die

Spermienmotilität durch die Gabe von oral verabreichten Supplementen gesteigert werden. Dies sind z.B. Antioxidantien, wie Vitamin-E (Eskenazi et al., 2005), Coenzym-Q10 (Balercia et al., 2009), Vitamin-C (Akmal et al., 2006), L-Carnithine (Costa et al., 1994), Lycopene (Gupta & Kumar, 2002) welche allein oder zusammen mit den Spurenelementen Selen (Moslemi & Tavanbakhsh, 2011) oder Zink (Omu et al., 2008) verabreicht werden. PDE-5-Inhibitoren, wie Avanafil (Tsounapi et al., 2018) oder Pentoxifylline (Safarinejad, 2011) sollen ebenfalls die Spermienbeweglichkeit erhöhen. Studien zu Kräuterextrakten, wie z.B. bei *Withania somnifera*-Wurzelextrakten (Nasimi Doost Azgomi et al., 2018) zeigten eine vergleichbare Erhöhung der Motilität wie bei der Verwendung von Pentoxifylline (Nasimi Doost Azgomi et al., 2018).

4.1.1 Altersabhängigkeit der Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten bei Inseminationen, IVF- oder ICSI-Behandlungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde sowohl bei Inseminationen als auch bei ICSI-Behandlungen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und der Schwangerschafts- bzw. Geburtenrate festgestellt. Für IVF-Behandlungen zeichnete sich lediglich ein Trend ab. Bei Inseminationen fanden sich die höchsten Schwangerschafts- und Geburtenraten mit maximalen Werten von 26,9% bzw. 18,8% bei Frauen unter 30. Von 30 bis zu einem Alter von 38 Jahren zeigten sich Schwangerschaftsraten bis maximal 22,6% und Geburtenraten bis maximal 13,0%. Mit 39 Jahren wurde ein sprunghafter Rückgang der Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten auf 7,4% sowie 3,7% beobachtet mit anschließenden Schwankungen bis maximale Schwangerschafts- und Geburtenraten im Alter von 41 Jahren von 11,6% bzw. 9,3%. Ab einem Alter von 46 Jahren wurde keine Schwangerschaft mehr festgestellt. Bei IVF-Behandlungen waren die Schwangerschaftsraten unter 38 Jahren maximal 66,7% und die Geburtenraten maximal 50,0%. Sowohl die Schwangerschafts- als auch die Geburtenraten reduzierten sich ab 40 Jahren auf 16,7%. Ab einem Alter von 44 Jahren wurden keine Schwangerschaften beobachtet. Eine signifikante Altersabhängigkeit war auch für ICSI-Behandlungen zu sehen. Im Alter von 31 Jahren waren die Schwangerschafts- und Geburtenraten maximal 100,0% bzw. 80,0%. Bis zu einem Alter von 38 Jahren zeigten sich maximale Schwangerschaftsraten von 66,7% und Geburtenraten von 55,6%. Ab einem Alter von 41 Jahren hingegen war die Schwangerschafts- sowie Geburtenraten deutlich auf 10,0% reduziert und ab 42 Jahren waren keine Schwangerschaften zu beobachten.

Die in dieser Arbeit gezeigte Altersabhängigkeit bestätigte die Ergebnisse bekannter Studien. Yavuz betrachtete in seiner Studie 569 Paare im Rahmen von IUI-Behandlungen. Dabei wurden native Spermien mit einer durchschnittlichen Anzahl an 50% progressiver Motilität verwendet. Frauen unter 30 Jahren hatten die höchste Schwangerschaftsrate von 7,3%, Frauen zwischen 30 und 34 Jahren 3,5% und Frauen über 35 Jahre nur 1,7% (Yavuz et al., 2013). In einer weiteren Studie zu IUI-Behandlungen mit homologen nativen Spermien zeigten Frauen unter 30 Jahren eine Schwangerschaftsrate von 38,5%. Im Vergleich dazu hatten Frauen über 40 mit nur 12,5% eine deutlich reduzierte Schwangerschaftsrate (Merviel et al., 2010).

Für IVF- und ICSI-Behandlungen zusammen wurde in den Daten des deutschen IVF-Registers aus dem Jahr 2020 pro Embryonentransfer bei Frauen bis 35 Jahre Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten von 38,8% und 30,0% beschrieben. Bei Frauen ab 40 konnte nur eine Schwangerschaftsrate von 18,9% und eine Geburtenrate von 10,6% beobachtet werden. Gleicher fand in seiner Studie zu IVF-Behandlungen eine ähnliche Altersverteilung (Gleicher et al., 2016). Frauen unter 35 Jahren hatten eine hohe Geburtenrate von 42,6%. Im Alter zwischen 36 und 37 Jahren lag die Rate bei 33,9%, zwischen 38 und 40 bei 22,3% und zwischen 41 und 42 Jahren fand sich eine deutlich reduzierte Geburtenrate von 12,0%. Ab einem Alter von 43 Jahren fand sich nur mehr eine Rate von 3,6% (Gleicher et al., 2016). In einer weiteren Studie beobachtete Aanesen für konventionelle IVF-Behandlungen einen Rückgang der Schwangerschaftsraten ab einem Alter von 38 Jahren von 34% auf 27%. (Aanesen et al., 2010). Bei natürlichen IVF-Zyklen zeigte von Wolff einen Rückgang der Schwangerschaftsraten ab 38 Jahre von zuvor 10-15% auf 10% (von Wolff, 2018).

Eine Studie zu ICSI-Behandlungen von Ahmed fand bei Frauen unter 30 Jahren eine Schwangerschaftsrate von 32,7%, bis 35 eine Rate von 28,3%. Im Alter zwischen 35 und 40 Jahren reduzierte sich die Schwangerschaftsrate sprunghaft auf 7,4% und betrug bei Patientinnen über 40 Jahren nur mehr 4,5% (Ahemd et al., 2015).

Insgesamt konnten die Daten dieser Arbeit die Altersabhängigkeit bekannter Studien bestätigen und zeigten für Inseminationen sowie IVF- und ICSI-Behandlungen ab einem Alter von ca. 40 Jahren eine deutlich reduzierte weibliche Fertilität.

4.1.2 Bewertung des BMI in Zusammenhang mit den Schwangerschaftsraten

Der Großteil der insgesamt 835 Patientinnen mit bekanntem BMI waren entweder normalgewichtig oder präadipös. Dies entspricht in etwa der BMI-Verteilung der Normalbevölkerung. In den aktuellen Untersuchungen fand sich weder bei Inseminationen noch bei IVF- oder ICSI-Behandlungen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der Schwangerschaftsrate. Dabei war bei Patientinnen, die schwanger waren oder erfolglose Behandlungen hatten, der mediane BMI 22,8 kg/m² bzw. 22.9 kg/m².

In der Literatur werden Fertilitätsstörungen tendenziell bei Frauen mit höherem BMI beobachtet. U. a. sind hierfür Stoffwechselstörungen wie z.B. metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus oder eine Schilddrüsenfunktionsstörung ursächlich. Bei Patientinnen mit Adipositas wird häufiger Anovulation, Infertilität und eine vermehrte Abortneigung beobachtet (Dağ und Dilbaz, 2015). Übergewicht ist meist von einer Hyperinsulinämie und Insulinresistenz begleitet. Dadurch wird die Androgensynthese in den ovariellen Thekazellen stimuliert, die sich negativ auf die ovarielle Reifung und die endometriale Schleimhaut auswirken kann (Dağ & Dilbaz, 2015). Eine Hyperinsulinämie und vermehrt Androgene treten beim Polycystischen-Ovarsyndrom (PCO) auf. Hierbei handelt es sich um eine Follikelreifungsstörung, die häufig Frauen im gebärfähigen Alter betrifft (Dağ & Dilbaz, 2015). Behandlungen durch assistierte Reproduktion zeigten bei übergewichtigen Frauen eine schlechtere Erfolgsrate als bei normalgewichtigen Frauen (Provost et al., 2016, Rittenberg et al., 2011, Li et al., 2010). Ab einem BMI ≥ 30 kg/m² ist sogar eine deutlich reduzierte Rate an Lebendgeburten bei IVF- oder ICSI-Behandlungen zu beobachten (Moraginni et al., 2012). Es gibt aber auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und den ART-Erfolgsraten beschreiben (MacKenna et al., 2017).

Lashen zeigte bei IVF-Behandlungen weder bei übergewichtigen- noch bei untergewichtigen Frauen einen Einfluss auf den Behandlungserfolg (Lashen et al., 1999).

Ein niedriger BMI (< 18,5 kg/m²) wiederum war im Rahmen dieser Arbeit tendenziell mit geringeren Schwangerschafts- und Geburtenraten verbunden, jedoch nicht signifikant. Studiendaten zeigten bei Untergewicht eine geringere Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden, eine erhöhte Abortneigung und eine reduzierte Lebendgeburtrate (Cai et al., 2017, Singh et al., 2012, Veleva et al., 2008, Wang et al., 2000, Wittemer et al., 2000).

Bei der Studie von Fedorcsák hatte der BMI von $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ bei IVF- und ICSI-Behandlungen keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis (Fedorcsák et al., 2004). Bei übergewichtigen Frauen fanden sich geringere Lebendgeburtsraten (Fedorcsák et al., 2004).

Insgesamt ist der Zusammenhang zwischen Übergewicht und reduzierter weiblicher Fertilität und den daraus resultierenden hormonellen Störungen gut belegt. Im Rahmen dieser Arbeit konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass Patientinnen, die sich in einer ART-Behandlung befinden, bereits dahingehend therapiert wurden. Übergewichtige Frauen haben eine geringere Follikelzahl und benötigen daher vermehrt eine medikamentöse hormonelle Einstellung. Unter einer optimalen Therapie fanden sich vergleichbare Schwangerschaftsraten wie bei normalgewichtigen Frauen (Souter et al., 2011). Starosta zeigte in seinem Übersichtsartikel, dass übergewichtige Frauen bei ART-Behandlungen zwar vermehrt auf eine medikamentöse Therapie angewiesen waren, jedoch die Schwangerschaftsrate nicht reduziert war (Starosta et al., 2020). Viele Fertilitätszentren besitzen bereits nicht evidenzbasierte Protokolle zur Unterstützung der Kinderwunschbehandlung übergewichtiger Frauen (Dağ & Dilbaz, 2015).

4.1.3 Aborthäufigkeit bei ART Behandlungen

In dieser Arbeit wurde weder bei Inseminationen noch bei IVF- und ICSI-Behandlungen ein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Abortrate beobachtet. Patientinnen der Gruppe Abort hatten mit $23,1 \text{ kg/m}^2$ einen vergleichbaren BMI wie die Gruppe „schwanger und Geburt“ mit $22,6 \text{ kg/m}^2$.

Insgesamt war die Abortrate bei Inseminationen mit 21,6% signifikant höher als bei ICSI-Behandlungen allein (7,0%) sowie bei ICSI- und IVF-Behandlungen (10,0%) zusammen betrachtet. Auffällig war, dass die mittlere Anzahl progressiv beweglicher Spermien bei Inseminationen in der Gruppe „schwanger und Geburt“ mit 3,7 Millionen signifikant höher war als in der Abort-Gruppe mit 2,7 Millionen.

Bei Betrachtung der Spermien-Motilitätsgruppen konnte bei Inseminationen die niedrigste Abortrate mit 10,0% zwischen 5,1 und 6,0 Millionen progressiv motiler Spermien festgestellt werden. Die höchsten Abortraten von 37,5% fanden sich in Proben, die weniger als eine Million progressiv bewegliche Spermien enthielten.

Für IVF- und ICSI-Behandlungen zeigten sich ähnliche Motilitätswerte sowohl in der Gruppe „schwanger und Geburt“ als auch in der „Abort“-Gruppe.

Die spontane Abortrate bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren lag zwischen 9% und 17%, bei Frauen die älter als 45 Jahre waren, betrug sie 80% (Alves & Rapp, 2021). Bei IUI-Behandlungen wurden Abortraten von 17,4% bis 28,6% beobachtet (Verhaeghe et al., 2020, Byrd et al., 1990). Im IVF-Register von 2020 wurden für IVF- und ICSI-Behandlungen zusammengefasst Abortraten von 20,4% gefunden.

Bellever und Kollegen beschrieben einen Zusammenhang zwischen dem BMI und Aborten bei ART-Behandlungen. Dabei war die Abortrate mit 38,1% bei den übergewichtigen Frauen gegenüber den normalgewichtigen Frauen mit einer Abortrate von 13,3 % deutlich erhöht (Bellever et al., 2003). Einen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Abortrate konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden. Gründe hierfür wurden bereits unter 4.1.2 diskutiert.

Eine IUI-Studie von 911 infertilen Paaren zeigte bei einer gesamten Abortrate von 42,0%, dass bei einer normalen Spermienkonzentration von mehr als 15 Millionen/ml und einer progressive Motilität von $\geq 32\%$ eine geringere Abortrate zu beobachten war (Mohammadi et al., 2021). Bereits in der Studie von Jayasena wurde ein Zusammenhang zwischen einer Spermienmotilität und einer erhöhten Abortrate beschrieben. In der Gruppe mit vermehrten Aborten fanden sich weniger progressiv motile Spermien und ein erhöhter DNA-Fragmentationsindex der Spermien als in der Kontrollgruppe (Jayasena et al., 2019). Die DNA-Fragmentation der Spermien hat einen negativen Einfluss auf die männliche Fertilität, die embryonale Entwicklung und den Erfolg von ART-Behandlungen (Agarwal et al., 2020). DNA-Fragmentation kann entweder durch extrinsische Faktoren, wie Hitzeeinwirkung, Rauchen, Umweltgifte oder Chemotherapeutika ausgelöst werden oder durch intrinsische Faktoren, wie eine gestörte Keimzellreifung, eine fehlgeschlagene Apoptose während der Spermatogenese oder reaktive Sauerstoffspezies verursacht werden (Agarwal et al., 2020). Insgesamt steigt der Spermien-DNA-Fragmentationsindex mit dem männlichen Alter und verdoppelt sich im Alter zwischen 20 und 60 Jahren (Pino et al., 2020, Alshahrani et al., 2014, Bungum et al., 2004). Zu den klinischen Assoziationen einer erhöhten Spermien DNA-Fragmentation gehört u.a. die Varikozele, die eine Hodenschädigung hervorruft (Goldstein und Eid, 1989). Bei malignen Erkrankungen, wie z.B. Hodenkrebs konnte ebenfalls ein erhöhter DNA-Fragmentationsindex nachgewiesen werden (Meseguer et al., 2008).

Für Inseminationen fand sich in dieser Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Abortrate und der Anzahl an progressiv beweglichen Spermien. Bei 5,1 Millionen Spermien der Kategorie PR wurde die niedrigste Abortrate und zugleich die höchste Schwangerschafts- und Geburtenrate beobachtet. Daher sollte zukünftig für Insemination eine entsprechende Mindestanzahl an beweglichen Spermien eingesetzt werden. Inwieweit der DNA-Fragmentationsindex im Zusammenhang mit der Spermienqualität steht bzw. einen Einfluss auf die Abortraten hat, bedarf noch weiterer Studien. Laut Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung aus dem Jahr 2018 besteht derzeit keine klare Empfehlung des DNA-Fragmentationsindex in Bezug auf ART-Behandlungen. Dieser kann lediglich ergänzend in einem Standard-Spermiogramm hinzugenommen werden.

4.1.4 Einfluss der Blutgruppen auf den Behandlungserfolg

Bei den Blutgruppen A oder B besteht der Verdacht reduzierter Implantationsraten sowie einer erhöhte Abortwahrscheinlichkeit (Hossain et al., 2007). Um diesen Effekt zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an Literaturdaten die Patientinnen in die Blutgruppe 0 und nicht-0 (A, B und AB) eingeteilt (Di Nisio et al., 2018). Dabei wurde eine leicht erhöhte Abortrate der Blutgruppe nicht-0 mit 19,8% im Vergleich zur Blutgruppe-0 mit 16,9% beobachtet, jedoch nicht signifikant. Rhesus-negative Patientinnen zeigten eine geringfügig höhere Abortrate mit 21,5% als rhesus-positive Patientinnen mit 17,8%, ebenfalls nicht signifikant. Die Schwangerschaftsrate zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Blutgruppe 0 mit 37,9% und der Blutgruppe nicht-0 mit 37,6%. Geringfügig erhöhte Schwangerschaftsraten hatten rhesus-negative Patientinnen mit 41,4% im Vergleich zu rhesus-positiven Patientinnen mit 36,9%, jedoch nicht signifikant.

Um den kontrovers diskutierten Zusammenhang zwischen einer ABO-Inkompatibilität und Fertilitätsproblemen zu untersuchen (Schwimmer et al., 1967), wurde überprüft, ob bei der Wahl des Samenspenders eine Übereinstimmung des ABO-Merkmals zwischen Spender und Empfängerin von Vorteil ist. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich in etwa die gleichen Schwangerschaftsraten unabhängig von der Wahl der Blutgruppe oder des Rhesusfaktors zwischen Spender und Empfängerin.

Ein erhöhtes Thrombose-Risiko wurde für Individuen der Blutgruppe nicht-0 beschrieben (Ohira et al., 2007, Jick et al., 1969). Dies wiederum wird in Zusammenhang

mit Problemen bei der Implantation oder Plazentation gebracht (Hossain & Paides, 2007) und kann so möglicherweise zu schlechteren Behandlungsergebnissen führen. Insgesamt stellt sich die Studienlage zu den Blutgruppen im Zusammenhang mit der Schwangerschafts- bzw. Abortwahrscheinlichkeit uneinheitlich dar (Di Nisio et al., 2011). In einer Studie von Di Nisio fanden sich vergleichbare Schwangerschafts-, Geburten- sowie Abortrate bei Patientinnen der Blutgruppe 0 und jenen der Blutgruppe nicht-0 (Di Nisio et al., 2018). Bereits in früheren Studien ließ sich kein Zusammenhang der Blutgruppenverteilung und der Fertilität erkennen (Solish & Gershowitz; 1969).

In Bezug auf den Rhesusfaktor konnte aufgrund der routinemäßigen Anti-D-Prophylaxe bei rhesus-negativen Frauen das Risiko einer Fehlgeburt reduziert werden.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Arbeit weder ein signifikanter Einfluss der AB0-Blutgruppen noch des Rhesusfaktors auf die Abort- oder Schwangerschaftsrate.

4.1.5 Entscheidung Insemination, IVF oder ICSI - Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Algorithmus erstellt, der eine Empfehlung bezüglich der Behandlungsart (Insemination, IVF oder ICSI) und der entsprechenden Mindestanzahl an progressiv motilen Spermien gibt (Abb. 34). Dabei sollen bei Patientinnen das Alter, der Grund und die Dauer der Infertilität, der Hormonstatus sowie vorherige Schwangerschaften berücksichtigt werden.

Bei Behandlungen von Frauen unter 34 Jahren mit donogenen Spendersamen kann zunächst mit einer Intrauterinen-Insemination (IUI) begonnen werden. Dabei ist die Empfehlung anhand der vorliegenden Daten eine Mindestanzahl von fünf Millionen progressiv motiler Spermien als Inseminationsdosis zu verwenden. Bei diesem Motilitätswert fanden sich die höchsten Schwangerschafts- und Geburtenraten sowie die niedrigsten Abortraten. Im Rahmen dieser Arbeit waren bei Patientinnen durchschnittlich vier Inseminationsversuche bis zum Eintritt einer Schwangerschaft erforderlich. Beim Ausbleiben eines Behandlungserfolges durch eine IUI kann abgewogen werden, die Behandlungsart zu wechseln. Grundsätzlich ist eine IVF-Behandlung im Anschluss die Methode der Wahl. Da im Falle einer donogenen Insemination keine männliche Fertilitätsstörung vorliegt, besteht nicht zwingend die Indikation einer ICSI. Bereits Sarosta empfahl nach einem erfolglosen vierten Versuch auf eine IVF-Behandlung zu wechseln (Sarosta et al., 2020). Dauert die Infertilität länger als drei Jahre kann ggf. eine

IVF bereits als Erstbehandlung erwogen werden (ESHRE Capri Workshop group, 2009). In Literaturdaten wurde bereits ab einem Alter von 35 Jahren ein Rückgang der Schwangerschaftsraten beobachtet (Gleicher et al., 2016, Yavuz et al., 2013). Die vorliegenden Daten zur IUI zeigten, dass im Alter von 30 bis 38 Jahren eine Schwangerschaftsrate bis maximal 22,6% und eine Geburtenrate bis maximal 13,0% bestand. Ein deutlicher Rückgang war erst ab einem Alter von 39 Jahren zu erkennen. Parallel dazu stieg die notwendige Anzahl an Behandlungen bis zum Eintritt einer Schwangerschaft an. Bis zu einem Alter von 39 Jahren ist unter Berücksichtigung der Vorgeschichte der Patientin, inklusive des hormonellen Status, eine IUI als Erstbehandlung möglich. Bei Zyklusunregelmäßigkeiten kann zur Optimierung einer IUI-Behandlung eine Stimulation durch Clomifen-Citrat erfolgen oder, falls dies nicht erfolgreich ist, Gonadotropine eingesetzt werden. In Studiendaten wurde für Kinderwunschbehandlungen folgendes Standardprotokoll vorgeschlagen: zunächst drei IUI-Zyklen mit Clomifen-Citrat gefolgt von drei weiteren IUI-Zyklen mit FSH (ESHRE Capri Workshop group, 2009). Bei Ausbleiben eines Behandlungserfolges wird ein Wechsel auf eine IVF-Behandlung empfohlen (ESHRE Capri Workshop group, 2009). Ab einem Alter von 39 Jahren kann eine IVF in Abwägung als Erstbehandlung geplant werden. In der vorliegenden Arbeit wurde bei Patientinnen ohne Zyklusunregelmäßigkeiten keine hormonelle Stimulation empfohlen. Dies wurde zuvor sonographisch und mittels Blutabnahme geklärt. Da für IVF- und ICSI-Behandlungen Samenproben der Cryobank in externe Zentren verschickt wurden, liegen hierzu keine Daten über eine hormonelle Stimulation vor. Grundsätzlich wurde in dieser Arbeit nicht zwischen stimulierten und unstimulierten Zyklen unterscheiden.

Für IVF-Behandlungen zeichnete sich in den aktuellen Daten lediglich ein Trend zwischen der Schwangerschaftsrate und der Anzahl an progressiv motilen Spermien ab. Dabei fand sich bei mindestens fünf Millionen progressiv motilen Spermien die höchste Schwangerschafts- und Geburtenrate mit 75,0% bzw. 50,0%. Hingegen war bei progressiv beweglichen Spermien unter zwei Millionen pro Behandlung keine Schwangerschaft mehr zu beobachten. Ein Zusammenhang der Abortrate und der Anzahl an motilen Spermien wurde für IVF-Behandlungen nicht beobachtet. Bei Betrachtung der Abortraten für IVF- und ICSI-Behandlungen zusammen war hingegen die Anzahl an progressiv beweglichen Spermien in der Gruppe „Schwangerschaften zum Stichtag und Geburten“ mit 3,4 Millionen im Vergleich zur Abort-Gruppe mit 3,0 Millionen geringfügig höher, aber nicht signifikant. Bei IVF-Behandlungen wurde bereits ab einer

Anzahl zwischen 3,1 und 4,0 Millionen progressiv beweglicher Spermien eine Schwangerschaftsrate über 71,4% beobachtet. Aufgrund der genannten Beobachtungen wird eine Mindestanzahl von drei Millionen progressiv beweglicher Spermien für eine IVF-Behandlung empfohlen. Möglicherweise spielt bei einer IVF die Anzahl an motilen Spermien im Vergleich zur ICSI eine größere Rolle, da das gesamte aufbereitete Sperma mit der Eizelle zusammengebracht wird. Außerdem gibt es Hinweise, dass die progressive Motilität ein Ausdruck der DNA-Integrität in Spermien darstellt (Nosrati et al., 2014). Für ICSI-Behandlungen ist es entscheidend, ein lebensfähiges motiles Spermium auszuwählen. Die höchste Schwangerschaftsrate zeigte sich zwischen 1,1 und 2,0 Millionen progressiv beweglicher Spermien mit 42,9% sowie eine Geburtenrate von 28,6%. Die Geburtenrate war mit 32,3% zwischen 3,1 und 4,0 Millionen progressiv beweglichen Spermien am höchsten. War die Anzahl an progressiv motilen Spermien unter einer Million, wurden eine reduzierte Schwangerschaftsrate von 20% und keine Geburten beobachtet. Um die Wahrscheinlichkeit ein lebensfähiges Spermium zu finden zu erhöhen, sollte eine Mindestanzahl von einer Million progressiv beweglicher Spermien in einer Probe enthalten sein. Ein Wechsel von einer IVF- auf eine ICSI-Behandlung bei Frauen über 40 Jahre bietet bei normaler männlicher Fertilität keinen Vorteil (Tannus et al., 2017).

Inwieweit die Anzahl an progressiv motilen Spermien einen Hinweis auf einen abnormalen DNA-Fragmentationsindex liefert, ist noch unklar. Literaturdaten hierzu lieferten unterschiedliche Aussagen. Ein DNA-Fragmentationsindex von kleiner gleich 30% wird als normal angesehen. Le und Kollegen konnten in einer Gruppe infertiler Männer keinen Zusammenhang zwischen der progressiven Motilität und dem DNA-Fragmentationsindex erkennen (Le et al., 2019). Hingegen zeigte eine Studie zu ICSI-Behandlungen, dass ein DNA-Fragmentationsindex größer als 30% mit einer geringeren Anzahl an progressiv motilen Spermien und einer erhöhten Abortrate verbunden war (Sivanarayana et al., 2014). In Bezug auf die Samenspende sollten Proben, die weniger als eine Million progressiv bewegliche Spermien enthalten zukünftig nicht mehr eingesetzt werden, da hier bei Inseminationen eine signifikant höhere Abortrate zu finden war. Es bedarf noch weiterer Studien, um eine Mindestanzahl an progressiver Motilität zu bestimmen, die mit einem normwertigen DNA-Fragmentationsindex einhergehen. Zusätzlich sollte noch geklärt werden, inwieweit eine Cryokonservierung Auswirkung auf die DNA-Integrität hat.

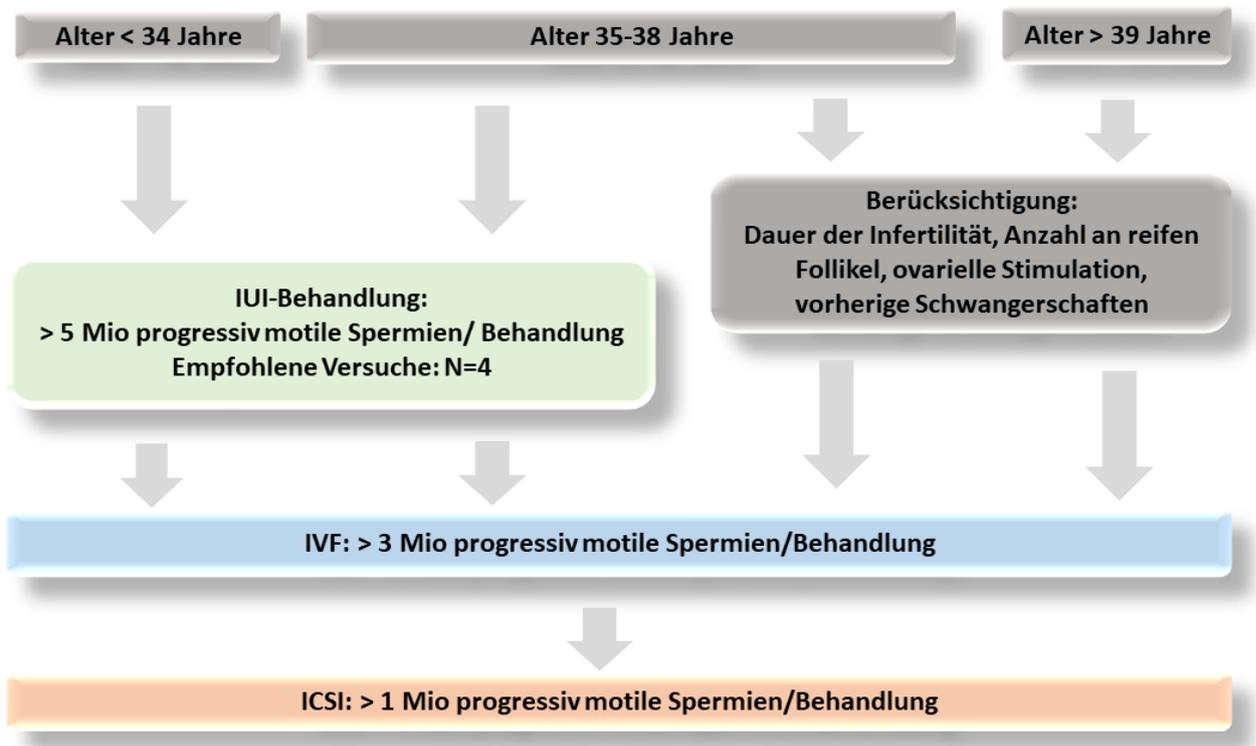


Abb. 34 Algorithmus in Bezug auf die Wahl der Behandlungsart und die Anzahl an progressiv motilen Spermien bei ART-Behandlungen (Insemination, IVF, oder ICSI)

Zusammenfassend ist die Intrauterine-Insemination bei der Samenspende die Methode der Wahl, alternativ kann eine IVF als Erstbehandlung erfolgen. Da bei einer Samenspende keine männliche Fertilitätsstörung vorliegt, besteht i.d.R. keine Indikation für eine ICSI. Der Algorithmus ist eine Orientierungshilfe bei der Auswahl der Behandlungsart mit der entsprechenden Mindestanzahl an progressiv beweglichen Spermien in Abhängigkeit vom Alter der Patientin, dem hormonellen Status sowie der Dauer und dem Grund der Infertilität.

5 Literaturverzeichnis

- Aanesen, A., Nygren, KG., Nylund, L. (2010) Modified natural cycle IVF and mild IVF: a 10 year Swedish experience. *Reprod Biomed Online* **20**: 156-162.
- Abd-Elmoaty, MA., Saleh, R., Sharma, R., Agarwal, A. (2010) Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. *Fertil Steril.* **94(4)**: 1531–1534.
- Agarwal, A., Majzoub, A., Baskaran, S., Panner Selvam, MK., Cho, CL., Henkel, R., Finelli, R., Leisegang, K., Sengupta, P., Barbarosie, C., Parekh, N., Alves, MG., Ko, E., Arafa, M., Tadros, N., Ramasamy, R., Kavoussi, P., Ambar, R., Kuchakulla, M., Robert, KA., Iovine, C., Durairajanayagam, D., Jindal, S., Shah, R. (2020) Sperm DNA Fragmentation: A New Guideline for Clinicians. *World J Mens Health.* **38(4)**: 412-471.
- Ahmed, M., Shareef, O., Adam, I., Rayis, D. (2015) Maternal age and intracytoplasmic sperm injection outcome in infertile couples at Khartoum, Sudan. *F1000Research* **4**: 1339.
- Akanji Tijani, H., & Bhattacharya, S. (2010) The role of intrauterine insemination in male infertility. *Human fertility (Cambridge, England)* **13(4)**: 226–232.
- Akmal, M., Qadri, JQ., Al-Waili, NS., Thangal, S., Haq, A., Saloom, KY. (2006) Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *J Med Food.* **9(3)**: 440–442.
- Allahbadia, GN. (2017) Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *J Obstet Gynaecol India.* **67**: 385-392.
- Alshahrani, S., Agarwal, A., Assidi, M., Abuzenadah, A. M., Durairajanayagam, D., Ayaz, A., Sharma, R., Sabanegh, E. (2014) Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E* **12**: 103.
- Alves, C., & Rapp, A. (2021) Spontaneous Abortion. In StatPearls StatPearls Publishing
- Andreychenko, SV., Klepko, AV., Gorban, LV., Motryna, OA., Grubska, LV., Trofimenko, OV. (2016) Post-Chornobyl remote radiation effects on human sperm and seminal plasma characteristics. *Experimental Oncology* **38(4)**: 245–251.
- Avendano, C., Mata, A., Sanchez Sarmiento, CA., Doncel, GF. (2012) Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertility and sterility* **97(1)**: 39–45.
- Balercia, G., Buldreghini, E., Vignini, A., Tiano, L., Paggi, F., Amoroso, S., Ricciardo-Lamonica, G., Boscaro, M., Lenzi, A., Littarru, G. (2009) Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic Asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertility and sterility*, **91(5)**: 1785–1792.
- Banihani S. A. (2018) Effect of paracetamol on semen quality. *Andrologia*, **50(1)**:1 0.
- Bartolacci, A., Pagliardini, L., Makieva, S., Salonia, A., Papaleo, E., Viganò, P. (2018) Abnormal sperm concentration and motility as well as advanced paternal age compromise early embryonic development but not pregnancy outcomes: a retrospective study of 1266 ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet.* **35**: 1897–1903.
- Belloc, S., Cohen-Bacrie, M., Amar, E., Izard, V., Benkhalifa, M., Dalléac, A., & de Mouzon, J. (2014) High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. *Fertility and sterility* **102(5)**: 1268–1273.
- Bellver, J., Rossal, L. P., Bosch, E., Zúñiga, A., Corona, J. T., Meléndez, F., Gómez, E., Simón, C., Remohí, J., Pellicer, A. (2003). Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertility and sterility* **79(5)**: 1136–1140.
- Belva, F., Roelants, M., Vloeberghs, V., Schiettecatte, J., Evenepoel, J., Bonduelle, M. de Vos, M. (2017b) Serum reproductive hormone levels and ultrasound findings in female offspring after intracytoplasmic sperm injection: first results. *Fertility and Sterility* **107**: 934–939.
- Berntsen, S., Nøhr, B., Grøndahl, ML., Petersen, MR., Andersen, LF., Englund, AL., Knudsen, UB., Prætorius, L., Zedeler, A., Nielsen, HS., Pinborg, A., Freiesleben, NC. (2021) In vitro fertilisation (IVF) versus intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in patients without severe male factor infertility: study protocol for the randomised, controlled, multicentre trial INVICSI. *BMJ Open.* **11(6)**: e051058
- Bundesärztekammer (2006) (Muster)-Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion. *Deutsches Ärzteblatt* **103(20)**: 1392–1403.
- Bungum, M., Humaidan, P., Spano, M., Jepson, K., Bungum, L., & Giwercman, A. (2004) The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Human reproduction (Oxford, England)* **19(6)**: 1401–1408.
- Burrello, N., Salmeri, M., Perdichizzi, A., Bellanca, S., Pettinato, G., D'Agata, R., Vicari, E., Calogero, A. E. (2009) Candida albicans experimental infection: effects on human sperm motility, mitochondrial membrane potential and apoptosis. *Reproductive biomedicine online* **18(4)**: 496-501.

- Byrd, W., Bradshaw, K., Carr, B., Edman, C., Odom, J., Ackerman, G. (1990) A prospective randomized study of pregnancy rates following intrauterine and intracervical insemination using frozen donor sperm. *Fertility and sterility* **53**: 521-527.
- Cai, J., Liu, L., Zhang, J., Qiu, H., Jiang, X., Li, P., Sha, A., Ren, J. (2017) Low body mass index compromises live birth rate in fresh transfer in vitro fertilization cycles: a retrospective study in a Chinese population. *Fertility and sterility* **107**: 422-429.
- Campana, A., Sakkas, D., Stalberg, A., Bianchi, P. G., Comte, I., Pache, T., & Walker, D. (1996) Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Human reproduction (Oxford, England)* **11(4)**: 732-736.
- Clarke, R. N., Klock, S. C., Geoghegan, A., Travassos, D. E. (1999) Relationship between psychological stress and semen quality among in-vitro fertilization patients. *Human reproduction (Oxford, England)* **14(3)**: 753-758.
- Coetsee, K., Kruger, T.F., Lombard, C.J. (1998) Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update* **4**: 73-82.
- Colombero, L.T., Hariprashad, J.J., Tsai, M.C., Rosenwaks, Z., Palermo GD. (1999) Incidence of sperm aneuploidy in relation to semen characteristics and assisted reproductive outcome. *Fertility and sterility* **72(1)**: 90-96.
- Costa, M., Canale, D., Filicori, M., D'Iddio, S., Lenzi, A. (1994) L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* **26(3)**: 155-159.
- Cui, D., Han, G., Shang, Y., Liu, C., Xia, L., Li, L., Yi, S. (2015) Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* **444**: 29-36.
- Dağ, ZÖ., Dilbaz, B. (2015) Impact of obesity on infertility in women. *Journal of Turkish German Gynecological Association* **16(2)**: 111-117.
- Daudin, M., Bieth, E., Bujan, L., Massat, G., Pontonnier, F., Mieusset, R. (2000) Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertility and sterility* **74**: 1164-1174.
- Dcunha, R., Hussein, R. S., Ananda, H., Kumari, S., Adiga, S. K., Kannan, N., Zhao, Y., Kalthur, G. (2022) Current Insights and Latest Updates in Sperm Motility and Associated Applications in Assisted Reproduction. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* **29(1)**: 7-25.
- De Araújo, L.F., de Araújo Filho, E., Fácio, C.L., Bossoni, M.C., Machado-Paula, L.A., Corrente, J.E., Cavagna, M., Matheus, P.C., Pontes, A. (2013) Efficacy of sperm motility after processing and incubation to predict pregnancy after intrauterine insemination in normospermic individuals. *Reproductive Biology and Endocrinology* **11**: 101.
- DeBaun, M. R., Niemitz, E. L., Feinberg, A. P. (2003) Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *American journal of human genetics* **72(1)**: 156-160.
- De la Taille, A., Rigot, J.M., Mahe, P., Gervais, R., Dumur, V., Lemaitre, L., Mazeman, E. (1998) Correlation of genitourinary abnormalities, spermogram and CFTR genotype in patients with bilateral agenesis of the vas deferens. *Progress in Urology* **8**: 370-376.
- Diedrich, K., Ludwig, M., Griesinger, G. (2020) Reproduktionsmedizin. (2. Auflage) Springer
- Di Nisio, M., Ponzano, A., Tiboni, G.M., Guglielmi, M.D., Rutjes, A.W.S., Porreca, E. (2018) Non-O blood group and outcomes of in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* **35**: 1289-1294.
- Di Nisio, M., Rutjes, A.W., Ferrante, N., Tiboni, G.M., Cuccurullo, F., Porreca, E. (2011) Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood* **118(10)**: 2670-2678.
- Donnelly, E.T., Lewis, S.E., McNally, J.A., Thompson, W. (1998) In vitro fertilization and pregnancy rates: the influence of sperm motility and morphology on IVF outcome. *Fertil Steril.* **70(2)**: 305-314.
- Durairajanayagam D. (2018) Lifestyle causes of male infertility. *Arab journal of urology* **16(1)**: 10-20.
- Dyer, S., Chambers, G.M., de Mouzon, J., Nygren, K.G., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Banker, M., Adamson, G.D. (2016) International committee for monitoring assisted reproductive technologies world report: assisted reproductive technology 2008, 2009 and 2010. *Human Reproduction* **31**: 1588-1609.
- Eggert-Kruse, W., Schwarzt, H., Rohr, G., Demirakca, T., Tilgen, W., Runnebaum, B. (1996) Sperm morphology assessment using strict criteria and male fertility under in-vivo conditions of conception. *Hum. Reprod.* **11**: 139-146.
- Eley, A., Pacey, A. A., Galdiero, M., Galdiero, M., Galdiero, F. (2005) Can Chlamydia trachomatis directly damage your sperm? *The Lancet. Infectious diseases* **5(1)**: 53-57.
- Elzanaty, S., Malm, J., Giwercman, A. (2005) Duration of sexual abstinence: epididymal and accessory

- sex gland secretions and their relationship to sperm motility. *Hum Reprod.* **20**: 221–225.
- ESHRE Capri Workshop Group (2009) Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* **15(3)**: 265–277.
- Eskenazi, B., Kidd, S. A., Marks, A. R., Slotter, E., Block, G., Wyrobek, A. J. (2005) Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human reproduction (Oxford, England)* **20(4)**: 1006–1012.
- Ezzati, M., Djahanbakhch, O., Arian, S., Carr, BR. (2014) Tubal transport of gametes and embryos: a review of physiology and pathophysiology. *J Assist Reprod Genet.* **31**: 1337–1347.
- Fedorcsák, P., Dale, PO., Storeng, R., Ertzeid, G., Bjercke, S., Oldereid, N., Omland, AK., Abyholm, T., Tanbo, T. (2004) Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* **19**: 2523–2528.
- Foresta, C., Garolla, A., Zuccarello, D., Pizzol, D., Moretti, A., Barzon, L., Palù, G. (2010) Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertility and sterility* **93(3)**: 802–806.
- Freitas, M. J., Vijayaraghavan, S., Fardilha, M. (2017) Signaling mechanisms in mammalian sperm motility. *Biology of reproduction* **96(1)**: 2–12.
- Furrow, R. E., Christiansen, F. B., Feldman, M. W. (2011) Environment-sensitive epigenetics and the heritability of complex diseases. *Genetics* **189(4)**: 1377–1387.
- Garrett, C., Liu, DY., Clarke, GN., Rushford, DD., Baker, HW. (2003) Automated semen analysis: 'zona pellucida preferred' sperm morphometry and straight-line velocity are related to pregnancy rate in subfertile couples. *Hum Reprod.* **18**: 1643–1649.
- Garrido, N., Martínez-Conejero, J. A., Jauregui, J., Horcajadas, J. A., Simón, C., Remohí, J., Meseguer, M. (2009) Microarray analysis in sperm from fertile and infertile men without basic sperm analysis abnormalities reveals a significantly different transcriptome. *Fertility and sterility* **91(4 Suppl)**: 1307–1310.
- Gicquel, C., Gaston, V., Mandelbaum, J., Siffroi, J. P., Flahault, A., Le Bouc, Y. (2003) In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN10T gene. *American journal of human genetics* **72(5)**: 1338–1341.
- Gleicher, N., Kushnir, V. A., Albertini, D. F., Barad, D. H. (2016) Improvements in IVF in women of advanced age. *The Journal of endocrinology* **230(1)**: F1–F6.
- Goldstein, M., & Eid, J. F. (1989) Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *The Journal of urology* **142(3)**: 743–745.
- Gong, Y., Guo, H., Zhang, Z., Zhou, H., Zhao, R., He, B. (2017) Heat Stress Reduces Sperm Motility via Activation of Glycogen Synthase Kinase-3 α and Inhibition of Mitochondrial Protein Import. *Frontiers in physiology* **8**: 718.
- Gorpinchenko, I., Nikitin, O., Banyra, O., Shulyak, A. (2014) The influence of direct mobile phone radiation on sperm quality. *Central European journal of urology* **67(1)**: 65–71.
- Green, CE., Bredl, J., Holt, WV., Watson, PF., Fazeli, A. (2001) Carbohydrate mediation of boar sperm binding to oviductal epithelial cells in vitro. *Reproduction* **122**: 305–315
- Griffin, D. K., Abruzzo, M. A., Millie, E. A., Feingold, E., Hassold, T. J. (1996) Sex ratio in normal and disomic sperm: evidence that the extra chromosome 21 preferentially segregates with the Y chromosome. *American journal of human genetics* **59(5)**: 1108–1113.
- Gupta, S., Handa, K. K., Kasliwal, R. R., Bajpai, P. (2012) A case of Kartagener's syndrome: Importance of early diagnosis and treatment. *Indian journal of human genetics* **18(2)**: 263–267.
- Gupta, N. P., Kumar, R. (2002) Lycopene therapy in idiopathic male infertility—a preliminary report *International urology and nephrology* **34(3)**: 369–372.
- Halliday, J., Oke, K., Breheny, S., Algar, E., J Amor, D. (2004) Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *American journal of human genetics* **75(3)**: 526–528.
- Hammel, A., Bispink, G., Katzorke, T., Schreiber, G., Thorn P. (2006) Richtlinien des Arbeitskreises für Donogenen Insemination (DI) zur Qualitätssicherung der Behandlung mit Spendersamen in Deutschland. *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* **3**: 166–177
- Hauser, R., Williams, P., Altshul, L., Calafat, A. M. (2005) Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility. *Environmental health perspectives* **113(4)**: 425–430.
- Herold, Gerd (2014): Innere Medizin *Herold Verlag*
- Ho, HC., Suarez, SS. (2001) Hyperactivation of mammalian spermatozoa: function and regulation. *Reproduction* **122**: 519–526.
- Hossain, N., Paidas, M. J. (2007) Adverse pregnancy outcome, the uteroplacental interface, and preventive strategies. *Seminars in perinatology* **31(4)**: 208–212.
- Hughes, E. G., Beecroft, M. L., Wilkie, V., Burville, L., Claman, P., Tummon, I., Greenblatt, E., Fluker, M., Thorpe, K. (2004) A multicentre randomized controlled trial of expectant management versus IVF in women with Fallopian tube patency. *Human reproduction (Oxford, England)* **19(5)**: 1105–1109.
- Jakab, A., Kovacs, T., Zvaczki, Z., Borsos, A., Bray-Ward, P., Ward, D., Huszar, G. (2003) Efficacy of the

- swim-up method in eliminating sperm with diminished maturity and aneuploidy. *Hum Reprod.* **18**:1481-1488.
- Jansen, R.P. (1978) Fallopian tube isthmic mucus and ovum transport. *Science* **201**: 349-351.
- Jayasena, C. N., Radia, U. K., Figueiredo, M., Revill, L. F., Dimakopoulou, A., Osagie, M., Vessey, W., Regan, L., Rai, R., Dhillo, W. S. (2019). Reduced Testicular Steroidogenesis and Increased Semen Oxidative Stress in Male Partners as Novel Markers of Recurrent Miscarriage. *Clinical chemistry* **65(1)**: 161–169.
- Jick, H., Slone, D., Westerholm, B., Inman, W. H., Vessey, M. P., Shapiro, S., Lewis, G. P., Worcester, J. (1969) Venous thromboembolic disease and ABO blood type. A cooperative study. *Lancet (London, England)* **1(7594)**: 539–542.
- Johanisson, E., Campana, A., Luthi, R., de Agostini, A. (2000) Evaluation of 'round cells' in semen analysis: a comparative study (2000). *Human Reproduction update* **6**: 404-412.
- Jouannet, P., Ducot, B., Feneux, D., Spira, A. (1988) Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics. *International Journal of Andrology* **11**: 379-394.
- Józków, P., & Rossato, M. (2017) The Impact of Intense Exercise on Semen Quality. *American journal of men's health* **11(3)**: 654–662.
- Kahn, J. A., von Düring, V., Sunde, A., Sørdal, T., & Molne, K. (1992) Fallopian tube sperm perfusion: first clinical experience. *Human reproduction (Oxford, England)* **7 Suppl 1**: 19–24.
- Kahn, J. A., von Düring, V., Sunde, A., Molne, K. (1992) Fallopian tube sperm perfusion used in a donor insemination programme. *Human reproduction (Oxford, England)* **7(6)**: 806–812.
- Kapranos, N., Petrakou, E., Anastasiadou, C., & Kotronias, D. (2003) Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertility and sterility* **79 Suppl 3**: 1566–1570.
- Katalinic, A., Rösch, C., Ludwig, M., & German ICSI Follow-Up Study Group (2004) Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertility and sterility* **81(6)**: 1604–1616.
- Khalil, M. R., Rasmussen, P. E., Erb, K., Laursen, S. B., Rex, S., Westergaard, L. G. (2001) Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* **80(4)**: 342–348.
- Kodithuwakku, S.P., Miyamoto, A., Wijayagunawardane, P.B. (2007) Spermatozoa stimulate prostaglandin synthesis and secretion in bovine oviductal epithelial cells. *Reproduction* **133**: 1087-1094.
- Kohn, T.P., Kohn, J.R., Lamb, D.J. (2018) Role of Sperm Morphology in Deciding Between Various Assisted Reproduction Technologies. *Eur Urol Focus* **4**: 311-313.
- Kölle, S., Reese, S., Kummer, W. (2010) New aspects of gamete transport, fertilization, and embryonic development in the oviduct gained by means of live cell imaging. *Theriogenology* **73**: 786-795.
- Kölle, S., Dubielzig, S., Reese, S., Wehrend, A., König, P., Kummer, W. (2009) Ciliary transport, gamete interaction, and effects of the early embryo in the oviduct: ex vivo analyses using a new digital videomicroscopic system in the cow. *Biol Reprod.* **81**: 267-274.
- Krawetz, S. A., Kruger, A., Lalancette, C., Tagett, R., Anton, E., Draghici, S., Diamond, M. P. (2011) A survey of small RNAs in human sperm. *Human reproduction (Oxford, England)* **26(12)**: 3401–3412.
- Kumari, A., Yadav, S.K., Ali, S. (2012) Organizational and functional status of the Y-linked genes and loci in the infertile patients having normal spermiogram. *PLoS One* **7(7)**: e41488
- Kunz, G., Beil, D., Deininger, H., Wildt, L., Leyendecker, G. (1996) The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod.* **11**: 627-632.
- Larsen, L., Scheike, T., Jensen, T.K., Bonde, J.P., Ernst, E., Hjollund, N.H., Zhou, Y., Skakkebaek, N.E., Giwercman, A. (2000) Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Hum Reprod.* **15(7)**: 1562-1567.
- Lashen, H., Ledger, W., Bernal, A.L., Barlow, D. (1999) Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization". *Hum Reprod.* **14**: 712–715.
- Le, M. T., Nguyen, T., Nguyen, H., Nguyen, T., Nguyen, V. T., Le, D. D., Nguyen, V., & Cao, N. T. (2019) Does sperm DNA fragmentation correlate with semen parameters?. *Reproductive medicine and biology* **18(4)**: 390–396.
- Lefebvre, R., Lo, M. C., & Suarez, S. S. (1997) Bovine sperm binding to oviductal epithelium involves fucose recognition. *Biology of reproduction* **56(5)**: 1198–1204.
- Lemmens, L., Kos, S., Beijer, C., Brinkman, J.W., van der Horst, F.A., van den Hoven, L., Kieslinger, D.C., van Trooyen-van Vrouwerff, N.J., Wolthuis, A., Hendriks, J.C., Wetzels, A.M. (2016) Semen Section of the Dutch Foundation for Quality Assessment in Medical Laboratories. Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertil Steril.* **105(6)**: 1462-8.

- Li, D. K., Zhou, Z., Miao, M., He, Y., Wang, J., Ferber, J., Herrinton, L. J., Gao, E., & Yuan, W. (2011) Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and sterility* **95**(2): 625–30.e304.
- Li, Y., Yang, D., Zhang, Q. (2010) Impact of overweight and underweight on IVF treatment in Chinese women. *Gynecological endocrinology* **26**(6): 416–422.
- Liu, D. Y., Baker, H. W. (2003) Disordered zona pellucida-induced acrosome reaction and failure of in vitro fertilization in patients with unexplained infertility. *Fertility and sterility* **79**(1): 74–80
- Liu, M. M., Liu, L., Chen, L., Yin, X. J., Liu, H., Zhang, Y. H., Li, P. L., Wang, S., Li, X. X., Yu, C. H. (2017) Sleep Deprivation and Late Bedtime Impair Sperm Health Through Increasing Antisperm Antibody Production: A Prospective Study of 981 Healthy Men. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* **23**: 1842–1848.
- Lorusso, F., Palmisano, M., Chironna, M., Vacca, M., Masciandaro, P., Bassi, E., Selvaggi Luigi, L., Depalo, R. (2010) Impact of chronic viral diseases on semen parameters. *Andrologia* **42**(2): 121–126.
- Ludwig, M., Gromoll, J., Hehr, U., Wieacker, P. (2004) Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsgenetik der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin: Empfehlung zur genetischen Diagnostik bei Kinderwunschpaaren **1**:190-193.
- Ludwig, M. (2004) Intrauterine Insemination unter Gonadotropin-Stimulation im GnRH-Antagonisten Protokoll in einem evidenzbasiert selektierten Patientenkollektiv. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* **64**: 1177–1183.
- MacKenna, A., Schwarze, J. E., Crosby, J. A., Zegers-Hochschild, F. (2017) Outcome of assisted reproductive technology in overweight and obese women. *JBRA assisted reproduction* **21**(2): 79–83.
- Maher, E. R., Brueton, L. A., Bowdin, S. C., Luharia, A., Cooper, W., Cole, T. R., Macdonald, F., Sampson, J. R., Barratt, C. L., Reik, W., Hawkins, M. M. (2003) Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *Journal of medical genetics* **40**(1): 62–64.
- Maldonado-Cárceles, A. B., Mínguez-Alarcón, L., Mendiola, J., Vioque, J., Jørgensen, N., Árense-Gonzalo, J. J., Torres-Cantero, A. M., Chavarro, J. E. (2019) Meat intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels among young men in Spain. *The British journal of nutrition* **121**(4): 451–460.
- Mazzilli, R., Cimadomo, D., Vaiarelli, A., Capalbo, A., Dovere, L., Alviggi, E., Dusi, L., Foresta, C., Lombardo, F., Lenzi, A., Tournaye, H., Alviggi, C., Rienzi, L., Ubaldi, F. M. (2017) Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles. *Fertility and sterility* **108**(6): 961–972.
- McComb, P., Langley, L., Villalon, M., Verdugo, P. (1986) The oviductal cilia and Kartagener's syndrome. *Fertility and sterility* **46**(3): 412–416.
- McDonald, S. D., Han, Z., Mulla, S., Ohlsson, A., Beyene, J., Murphy, K. E., & Knowledge Synthesis Group (2010) Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* **148**(2): 105–113.
- Mendiola, J., Moreno, J. M., Roca, M., Vergara-Juárez, N., Martínez-García, M. J., García-Sánchez, A., Elvira-Rendueles, B., Moreno-Grau, S., López-Espín, J. J., Ten, J., Bernabeu, R., Torres-Cantero, A. M. (2011) Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: a pilot study. *Environmental health: a global access science source* **10**(1): 6.
- Menkveld, R., Wong, WY., Lombard, CJ., Wetzels, AM., Thomas, CM., Merkus, HM., Steegers-Theunissen, RP. (2001) Semen parameters, including WHO and strict Criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Human reproduction (Oxford, England)* **16**(6): 1165-1171.
- Merviel, P., Heraud, MH., Grenier, N., Lourdel, E., Sanguinet, P., Copin, H (2010) Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertility and sterility* **93**(1): 79–88.
- Meseguer, M., Santiso, R., Garrido, N., Fernandez, J. L. (2008) The effect of cancer on sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin dispersion test. *Fertility and sterility* **90**(1): 225–227.
- Michelmann, HW. Minimal criteria of sperm quality for insemination and IVF therapy. (1995) *Int J Androl.* **18**: 81–87.
- Miller, D., Ostermeier, G. C., Krawetz, S. A. (2005) The controversy, potential and roles of spermatozoal RNA. *Trends in molecular medicine* **11**(4): 156–163.
- Mirra, V., Werner, C., & Santamaria, F. (2017) Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Frontiers in pediatrics* **5**: 135.
- Mocarelli, P., Gerthoux, P. M., Patterson, D. G., Jr, Milani, S., Limonta, G., Bertona, M., Signorini, S.,

- Tramacere, P., Colombo, L., Crespi, C., Brambilla, P., Sarto, C., Carreri, V., Sampson, E. J., Turner, W. E., & Needham, L. L. (2008) Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environmental health perspectives* **116**(1): 70–77.
- Moghadam, K.K., Nett, R., Robins, J.C., Thomas, M.A., Awadalla, S.G., Scheiber, M.D., Williams, D.B. (2005) The motility of epididymal or testicular spermatozoa does not directly affect IVF/ICSI pregnancy outcomes. *J Androl.* **26**(5): 619–23.
- Mohammadi, F., Mehdinia, Z., Ghasemi, S., Zolfaghari, Z., Amjadi, F. S., Ashrafi, M., & Zandieh, Z. (2021) Relationship between sperm parameters and clinical outcomes of Intra Uterine Insemination (IUI). *Caspian journal of internal medicine* **12**(1): 70–76.
- Montjean, D., De La Grange, P., Gentien, D., Rapinat, A., Belloc, S., Cohen-Bacrie, P., Menezo, Y., Benkhalifa, M. (2012). Sperm transcriptome profiling in oligozoospermia. *Journal of assisted reproduction and genetics* **29**(1): 3–10.
- Moog, U., Rieß, O. (2014) Medizinische Genetik in der Praxis. (1. Auflage) Thieme
- Moomjy, M., Colombero, L. T., Veeck, L. L., Rosenwaks, Z., & Palermo, G. D. (1999) Sperm integrity is critical for normal mitotic division and early embryonic development. *Molecular human reproduction*, **5**(9): 836–844.
- Moragianni, V. A., Jones, S. M., Ryley, D. A. (2012) The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertility and sterility* **98**(1): 102–108.
- Moslemi, M. K., Tavanbakhsh, S. (2011) Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *International journal of general medicine* **4**: 99–104.
- Mostafa, R. M., Nasrallah, Y. S., Hassan, M. M., Farrag, A. F., Majzoub, A., Agarwal, A. (2018) The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. *Andrologia* **50**(3).
- Murken, J., Grimm, T., Holinski-Feder, E. (2006). *Humangenetik* (7. Auflage). Thieme.
- Nakasuji, T., Ogonuki, N., Chiba, T., Kato, T., Shiozawa, K., Yamatoya, K., Tanaka, H., Kondo, T., Miyado, K., Miyasaka, N., Kubota, T., Ogura, A., & Asahara, H. (2017) Complementary Critical Functions of Zfy1 and Zfy2 in Mouse Spermatogenesis and Reproduction. *PLoS genetics* **13**(1): e1006578.
- Nasimi Doost Azgomi, R., Nazemiyeh, H., Sadeghi Bazargani, H., Fazljou, S., Nejatbakhsh, F., Moini Jazani, A., Ahmadi AsrBadr, Y., Zomorodi, A. (2018) Comparative evaluation of the effects of Withania somnifera with pentoxifylline on the sperm parameters in idiopathic male infertility: A triple-blind randomised clinical trial. *Andrologia* **50**(7): e13041.
- Neri, QV., Monahan, D., Kocent, J., Hu, JCY., Rosenwaks, Z., Palermo, G.D. (2010) Assessing and restoring sperm fertilizing competence. *Fertility and Sterility* **94**: 147.
- Neri, QV., Scala, V., Rosenwaks, Z., Palermo, G.D. (2011) Assessment of the sperm centrosome. *Fertility and Sterility* **96**: 235–236.
- Nieschlag, E., Schlatt, S., Behre, H.M., Kliesch, S. (2010) WHO Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulats. (5 Auflage) Springer
- Nosrati, R., Vollmer, M., Eamer, L., San Gabriel, M. C., Zeidan, K., Zini, A., & Sinton, D. (2014) Rapid selection of sperm with high DNA integrity. *Lab on a chip* **14**(6): 1142–1150.
- Oberoi, B., Kumar, S., & Talwar, P. (2014) Study of human sperm motility post cryopreservation. *Medical journal, Armed Forces India* **70**(4): 349–353.
- Ohira, T., Cushman, M., Tsai, M. Y., Zhang, Y., Heckbert, S. R., Zakai, N. A., Rosamond, W. D., & Folsom, A. R. (2007) ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* **5**(7): 1455–1461.
- Ombelet, W., Dhont, N., Thijssen, A., Bosmans, E., & Kruger, T. (2014) Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reproductive biomedicine online* **28**(3): 300–309.
- Ombelet, W., Deblaere, K., Bosmans, E., Cox, A., Jacobs, P., Janssen, M., & Nijs, M. (2003) Semen quality and intrauterine insemination. *Reproductive biomedicine online* **7**(4): 485–492.
- Ombelet, W., Vandeput, H., Van de Putte, G., Cox, A., Janssen, M., Jacobs, P., Bosmans, E., Steeno, O., & Kruger, T. (1997) Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Human reproduction (Oxford, England)* **12**(7): 1458–1463.
- Omu, A. E., Al-Azemi, M. K., Kehinde, E. O., Anim, J. T., Oriowo, M. A., & Mathew, T. C. (2008) Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* **17**(2): 108–116.
- O'Neill, C. L., Chow, S., Rosenwaks, Z., & Palermo, G. D. (2018) Development of ICSI. *Reproduction (Cambridge, England)* **156**(1): F51–F58.
- Ørstavik K. H. (2003) Intracytoplasmisk spermieinjeksjon og medfødte syndromer som skyldes imprintingsfeil [Intracytoplasmic sperm injection and congenital syndromes because of imprinting defects]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række*

- 123(2): 177.**
- Palermo, G., Joris, H., Devroey, P., & Van Steirteghem, A. C. (1992) Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet (London, England)* **340(8810):** 17–18.
- Palermo, G. D., Neri, Q. V., Takeuchi, T., Squires, J., Moy, F., & Rosenwaks, Z. (2008) Genetic and epigenetic characteristics of ICSI children. *Reproductive biomedicine online* **17(6):** 820–833.
- Palermo, G. D., O'Neill, C. L., Chow, S., Cheung, S., Parrella, A., Pereira, N., & Rosenwaks, Z. (2017) Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction (Cambridge, England)* **154(6):** F93–F110.
- Paoli, D., Gallo, M., Rizzo, F., Baldi, E., Francavilla, S., Lenzi, A., Lombardo, F., & Gandini, L. (2011) Mitochondrial membrane potential profile and its correlation with increasing sperm motility. *Fertility and sterility* **95(7):** 2315–2319.
- Paulus, WE., Meyberg-Solomayer, GC. (2009) Pathologie der Embryonal- und Fetalentwicklung und Arzneimittelttoxizität. *Frauenheilkunde up2date* **3(2):** 119-139.
- Perez-Patiño, C., Barranco, I., Li, J., Padilla, L., Martínez, E. A., Rodríguez-Martínez, H., Roca, J., Parrilla, I. (2019) Cryopreservation Differentially Alters the Proteome of Epididymal and Ejaculated Pig Spermatozoa. *International journal of molecular sciences* **20(7):** 1791.
- Pino, V., Sanz, A., Valdés, N., Crosby, J., & Mackenna, A. (2020) The effects of aging on semen parameters and sperm DNA fragmentation. *JBRA assisted reproduction* **24(1):** 82–86.
- Provost, MP., Acharya, KS., Acharya, CR., Yeh, JS., Steward, RG., Eaton, JL., Goldfarb, JM., Muasher, SJ. (2016) Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril.* **105:** 663–669.
- Ricci, E., Al Beitawi, S., Cipriani, S., Candiani, M., Chiaffarino, F., Viganò, P., Noli, S., Parazzini, F. (2017) Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online* **34(1):** 38–47.
- Ricci, E., Noli, S., Ferrari, S., La Vecchia, I., Cipriani, S., De Cosmi, V., Somigliana, E., Parazzini, F. (2018) Alcohol intake and semen variables: cross-sectional analysis of a prospective cohort study of men referring to an Italian Fertility Clinic. *Andrology* **6(5):** 690–696.
- Rittenberg, V., Seshadri, S., Sunkara, S. K., Sobaleva, S., Oteng-Ntim, E., El-Toukhy, T. (2011) Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online* **23(4):** 421–439.
- Rohde, V., Erles, K., Sattler, H. P., Derouet, H., Wullich, B., & Schlehofer, J. R. (1999) Detection of adeno-associated virus in human semen: does viral infection play a role in the pathogenesis of male infertility? *Fertility and sterility* **72(5):** 814–816.
- Safarnejad M. R. (2011) Effect of pentoxifylline on semen parameters, reproductive hormones, and seminal plasma antioxidant capacity in men with idiopathic infertility: a randomized double-blind placebo-controlled study. *International urology and nephrology* **43(2):** 315–328.
- Sagare-Patil, V., Vgrmekar, M., Galvankar, M., Modi, D. (2013) Progesterone utilizes the PI3K-AKT pathway in human spermatozoa to regulate motility and hyperactivation but not acrosome reaction. *Mol Cell Endocrinol.* **374:** 82-91.
- Schieve, L. A., Meikle, S. F., Ferre, C., Peterson, H. B., Jeng, G., Wilcox, L. S. (2002) Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *The New England journal of medicine* **346(10):** 731–737.
- Schuster, A., Tang, C., Xie, Y., Ortogero, N., Yuan, S., Yan, W. (2016) SpermBase: A Database for Sperm-Borne RNA Contents. *Biology of reproduction* **95(5):** 99.
- Schwimmer, W. B., Ustay, K. A., Behrman, S. J. (1967) An evaluation of immunologic factors of infertility. *Fertility and sterility* **18(2):** 167–180.
- Segars, J., Katler, Q., McQueen, D. B., Kotlyar, A., Glenn, T., Knight, Z., Feinberg, E. C., Taylor, H. S., Toner, J. P., Kawwass, J. F., American Society for Reproductive Medicine Coronavirus/COVID-19 Task Force (2020) Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertility and sterility* **113(6):** 1140–1149.
- Siegenthaler., W., Blum, HE. (2006) *Klinische Pathophysiologie (Auflage 9)* Thieme
- Silva, J. V., Cruz, D., Gomes, M., Correia, B. R., Freitas, M. J., Sousa, L., Silva, V., & Fardilha, M. (2017) Study on the short-term effects of increased alcohol and cigarette consumption in healthy young men's seminal quality. *Scientific reports* **7:** 45457.
- Simon, L., Aston, K. I., Emery, B. R., Hotaling, J., Carrell, D. T. (2017) Sperm DNA damage output parameters measured by the alkaline Comet assay and their importance. *Andrologia* **49(2):** 10.1111/and.12608.
- Singh, N., Gupta, P., Mittal, S., Malhotra, N. (2012) Correlation of body mass index with outcome of in vitro fertilization in a developing country. *Archives of gynecology and obstetrics* **285(1):** 259–263.
- Sivanarayana, T., Ravi Krishna, C., Jaya Prakash, G., Krishna, K. M., Madan, K., Sudhakar, G., & Rama Raju, G. A. (2013) Sperm DNA fragmentation assay by sperm chromatin dispersion (SCD):

- correlation between DNA fragmentation and outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Reproductive medicine and biology* **13(2)**: 87–94.
- Solish, Gl., Gershowitz, H. (1969) Distribution of ABO blood types among fertile and infertile women. *Am J Hum. Genet.* **21**: 23-35.
- Souter, I., Baltagi, L. M., Kuleta, D., Meeker, J. D., Petrozza, J. C. (2011) Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertility and sterility* **95(3)**: 1042–1047.
- Starosta, A., Gordon, C. E., Hornstein, M. D. (2020) Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. *Fertility research and practice* **6(1)**: 23.
- Steiner, B., Masood, R., Rufibach, K., Niedrist, D., Kundert, O., Riegel, M., Schinzel A. (2015) An unexpected finding: younger fathers have a higher risk for offspring with chromosomal aneuploidies. *Eur J Hum Genet* **23**: 466–472
- Talbot, P., Shur, B. D., Myles, D. G. (2003) Cell adhesion and fertilization: steps in oocyte transport, sperm-zona pellucida interactions, and sperm-egg fusion. *Biology of reproduction* **68(1)**: 1–9.
- Tannus, S., Son, W. Y., Gilman, A., Younes, G., Shavit, T., Dahan, M. H. (2017) The role of intracytoplasmic sperm injection in non-male factor infertility in advanced maternal age. *Human reproduction (Oxford, England)* **32(1)**: 119–124.
- Toner, JP., Mossad, H., Grow, DR., Morshedi, M., Swanson, RJ., Oehninger, S. (1995) Value of sperm morphology assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial (intrauterine) insemination. *Andrologia* **27**:143-148
- Tosti, E., Ménézo, Y. (2016) Gamete activation: basic knowledge and clinical applications. *Human reproduction update* **22(4)**: 420–439.
- Tsounapi, P., Honda, M., Dimitriadis, F., Koukos, S., Hikita, K., Zachariou, A., Sofikitis, N., & Takenaka, A. (2018) Effects of a micronutrient supplementation combined with a phosphodiesterase type 5 inhibitor on sperm quantitative and qualitative parameters, percentage of mature spermatozoa and sperm capacity to undergo hyperactivation: A randomised controlled trial. *Andrologia* **50(8)**: e13071.
- Ulfig, N. (2010) *Kurzlehrbuch Histologie*. (3. Auflage) Thieme
- Van der Merwe, FH., Kruger, TF., Oehninger, SC., Lombard, CJ. (2005) The use of semen parameters to identify the subfertile male in the general population. *Gynecologic and Obstetric Investigation* **59**: 86-91.
- van Echten-Arends, J., Mastenbroek, S., Sikkema-Raddatz, B., Korevaar, J. C., Heineman, M. J., van der Veen, F., & Repping, S. (2011) Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: a systematic review. *Human reproduction update* **17(5)**: 620–627.
- Van Voorhis, B. J., Barnett, M., Sparks, A. E., Syrop, C. H., Rosenthal, G., Dawson, J. (2001) Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertility and sterility* **75(4)**: 661–668.
- Van Waart, J., Kruger, TF., Lombard, CJ., Ombelet, W. (2001) Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Human Reproduction Update* **7**:495-500.
- Veleva, Z., Tiitinen, A., Vilska, S., Hydén-Granskog, C., Tomás, C., Martikainen, H., Tapanainen, JS. (2008) High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Hum Reprod.* **23**: 878–884.
- Verhaeghe, C., Abnoun, S., May-Panloup, P., Corroenne, R., Legendre, G., Descamps, P., El Hachem, H., Bouet, P. E. (2020) Conversion of in vitro fertilization cycles to intrauterine inseminations in patients with a poor ovarian response: Risk of multiple pregnancies. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction* **49(8)**: 101831.
- von Eckardstein, S., Cooper, TG., Rutscha, K., Meschede, D., Horst, J., Nieschlag, E. (2000) Seminal plasma characteristics as indicators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* **73**: 1226-1231.
- von Wolff M. (2019) The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* **33(1)**: 35–45.
- Wang, JX., Davis, M., Norman, RJ. (2000) Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* **321**:1320-1321
- Wegner, RD., Bloechle, M. (2009) Genetische Diagnostik bei ungewollter Kinderlosigkeit. *Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol* **5**: 168-181
- Weiske, WH., Sälzler, N., Schroeder-Printzen, I., Weidner, W. (2000) Clinical findings in congenital absence of the vasa deferentia. *Andrologia.* **32**:13-18
- Williams, M., Hill, CJ., Scudamore, I., Dunphy, B., Cooke, ID., Barratt, CL. (1993) Sperm numbers and distribution within the human fallopian tube around ovulation. *Hum Reprod.* **8**: 2019-2026
- Wittemer, C., Ohl, J., Bailly, M., Bettahar-Lebugle, K., Nisand, I. (2000) Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet.* **17**: 547–552

- Yatsenko, A. N., Turek, P. J. (2018) Reproductive genetics and the aging male. *Journal of assisted reproduction and genetics* **35(6)**: 933–941.
- Yavuz, A., Demirci, O., Sözen, H., & Uludoğan, M. (2013) Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination. *Iranian journal of reproductive medicine* **11(3)**: 227–234.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G.D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, E., Vanderpoel, S. (2009) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril.* **92**:1520-1524
- Zhou, Y. H., Ma, H. X., Shi, X. X., & Liu, Y. (2018) Ureaplasma spp. in male infertility and its relationship with semen quality and seminal plasma components. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* **51(6)**: 778–783.
- Zinaman, M.J., Brown, C.C., Selevan, S.G., Clegg, E.D. (2000) Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *J Androl.* **21(1)**:145-53

6 Anhang

Tab. 24 Übersicht über die analysierten Spermioogramme von 19 Samenspendern (224 Einzelspenden)

Von den Einzelspenden wurde der Mittelwert der nativen Konzentration, der Mittelwert der progressiven Motilität nativer Spenderproben sowie der Mittelwert der progressiv beweglichen Spermien (PR) nach dem Auftauen (=Auftaumotilität) dargestellt.

Spender	Spermioogramme [N]	Volumen [ml]	Spermien-Gesamtzahl [Mio/Ejakulat]	Konzentration [Mio/ml]	Progressive Motilität (PR) [%]	Auftaumotilität (PR) [%]
1	10	2,4 ± 0,9	300	125 ± 27	46 ± 8	9 ± 5
2	14	1,6 ± 1,3	254	159 ± 54	54 ± 5	15 ± 11
3	12	2,2 ± 1,1	403	183 ± 62	49 ± 4	15 ± 8
4	10	3,4 ± 1,3	374	110 ± 82	46 ± 8	9 ± 4
5	10	2,4 ± 1,3	240	100 ± 35	40 ± 18	6 ± 3
6	10	2,2 ± 1,2	486	221 ± 78	53 ± 7	10 ± 6
7	10	2,1 ± 0,9	418	199 ± 85	49 ± 14	8 ± 4
8	15	2 ± 0,4	684	342 ± 172	49 ± 7	7 ± 3
9	10	3,3 ± 1,3	429	130 ± 72	55 ± 9	12 ± 4
10	10	2,2 ± 1,2	486	221 ± 62	83 ± 8	16 ± 5
11	14	3,4 ± 1,3	374	110 ± 53	60 ± 19	8 ± 4
12	14	2,1 ± 1,3	546	260 ± 95	73 ± 17	10 ± 7
13	15	2,2 ± 1,2	242	110 ± 32	65 ± 9	19 ± 6
14	10	2 ± 0,9	242	121 ± 41	58 ± 10	7 ± 2
15	10	1,7 ± 1,1	269	158 ± 65	80 ± 4	14 ± 12
16	10	2 ± 0,4	446	223 ± 92	84 ± 12	14 ± 9
17	10	2 ± 0,4	678	339 ± 82	88 ± 6	21 ± 8
18	15	1,8 ± 0,3	333	185 ± 82	77 ± 8	11 ± 5
19	15	2,2 ± 1,2	414	188 ± 95	61 ± 8	18 ± 9

Anhang

Tab. 25 Übersicht aller Samenspender (Zeitraum 01.01.2013 bis 27.10.2016)

S=Spender Alter S=Alter des Spenders; Für Insemination, ICSI und IVF gelten: N=Anzahl an Behandlungen, P=Anzahl der Patientinnen, G=Anzahl an Geburten, S=Anzahl an Schwangerschaften, A=Anzahl an Aborten, E=Anzahl an erfolglosen Behandlungen, SR=Schwangerschaftsrate, GR=Geburtenrate, AT= Auftauwert, Alter P= Alter der Patientinnen, BG=AB0-Blutgruppe, Rh=Rhesusfaktor

S	Alter S	Insemination										ICSI										IVF										BG/Rh		
		N	P	G	S	A	E	SR	GR	AT	Alter P	N	P	G	S	A	E	SR	GR	AT	Alter P	N	P	G	S	A	E	SR	GR	AT	Alter P			
1	48	10	4	0	0	0	10	0,0	0,0	1,0±0,4	36,9±1,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	0	0	0	2	0,0	0,0	0,8±0	29,5±0,7	A	+	
2	30	62	14	0	1	1	51	14,3	0,0	2,9±1,2	32,1±4,5	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	3,6±0	34,0±0	3	2	0	1	0	2	50,0	0,0	2,4±1,0	35,3±2,3	0	+	
3	29	24	7	1	0	0	18	14,3	14,3	1,5±0,5	29,8±4,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	
4	28	46	10	0	2	0	9	20,0	0,0	12,1±9,3	33,0±5,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	14,0±0	36,0±0	A	+	
5	29	8	1	0	0	0	5	0,0	0,0	5,6±4,7	35,8±0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
6	34	6	3	2	0	0	4	66,7	66,7	-	34,5±6,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
7	46	8	1	0	0	0	8	0,0	0,0	-	35,6±0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	
8	44	73	20	3	0	0	69	15,0	15,0	3,1±2,0	34,5±3,6	2	2	2	0	0	0	100,0	100,0	3,4±0,6	36,5±0,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-
9	38	29	9	0	0	0	26	0,0	0,0	1,7±0,4	33,9±3,3	1	1	0	1	0	0	100,0	0,0	2,3±0	38,0±0	2	2	0	0	0	2	0,0	0,0	3,0±0	29,5±6,4	A	+	
10	27	49	16	2	1	3	37	37,5	12,5	2,7±1,5	35,4±6,5	5	4	2	0	0	3	50,0	50,0	5,1±0,6	32,4±5,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-
11	29	1		0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
12	23	65	17	0	4	1	39	29,4	0,0	6,2±2,4	36,0±5,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	6,8±0	32,0±0	0	+	
13	25	98	35	6	1	0	89	20,0	17,1	2,9±0,8	34,5±4,5	3	3	3	0	0	0	100,0	100,0	3,7±1,0	32,7±4,5	1	1	1	0	0	0	100,0	100,0	3,3±0	30,0±0	B	-	
14	24	77	18	4	0	1	66	27,8	22,2	2,6±1,6	35,0±3,7	4	2	1	0	0	3	50,0	50,0	3,7±2,4	40,8±2,5	2	2	1	0	0	1	50,0	50,0	3,0±0	37,5±3,5	0	+	
15	29	67	18	3	0	1	63	22,2	16,7	4,4±3,7	35,3±3,6	5	3	1	0	0	4	33,3	33,3	4,4±3,7	38,6±4,5	5	2	0	0	0	5	0,0	0,0	6,8±2,1	42,4±2,2	A	+	
16	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0	0	100,0	100,0	-	38,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
17	24	93	21	4	0	0	87	19,0	19,0	5,0±3,9	35,1±4,0	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	3,6±0	32,0±0	2	2	0	0	0	2	0,0	0,0	6,3±1,5	39,5±2,1	A	+	
18	28	48	13	0	1	0	31	7,7	0,0	2,8±1,7	35,4±6,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
19	27	96	35	9	1	2	82	34,3	25,7	3,4±1,6	32,5±4,1	2	1	1	0	0	1	100,0	100,0	3,6±0	-	1	1	1	0	0	0	100,0	100,0	7,8±0	35,0±0	0	+	
20	33	40	13	1	0	3	36	30,8	7,7	1,5±0,8	35,1±3,5	1	1	0	1	0	0	100,0	0,0	0,9±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+
21	30	5	2	0	1	0	4	50,0	0,0	-	34,6±2,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
22	26	122	39	1	2	0	101	7,7	2,6	5,2±3,4	35,3±4,3	4	3	0	0	0	4	0,0	0,0	3,3±1,1	36,8±4,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-

23	27	24	5	1	0	0	17	20,0	20,0	6,7±2,9	32,0±3,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0	0	100,0	100,0	5,6±0	31,0±0	0	+		
24	36	2	1	0	0	0	2	0,0	0,0	-	37,5±0,7	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	-	40,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+
25	24	52	20	4	0	3	45	35,0	20,0	1,8±0,6	33,3±5,9	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	1,8±0	27,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	+	
26	29	110	30	0	6	0	81	20,0	0,0	6,0±3,7	34,9±5,1	5	4	0	1	0	4	25,0	0,0	3,2±1,2	40,0±3,7	5	4	0	1	0	4	25,0	0,0	7,4±2,7	40,6±2,5	A	+		
27	26	61	26	2	1	1	57	15,4	7,7	2,0±0,9	33,7±4,4	6	5	2	0	0	4	40,0	40,0	3,3±1,1	36,3±6,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	+	
28	28	19	7	0	2	3	8	71,4	0,0	3,1±1,6	36,1±3,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-		
29	24	161	53	9	2	0	148	20,8	17,0	3,2±3,1	34,5±4,6	10	7	1	0	0	9	14,3	14,3	3,3±1,5	38,7±3,7	2	1	0	0	1	1	100,0	0,0	4,3±2,8	39,0±0	0	+		
30	22	69	20	0	6	0	32	30,0	0,0	25,9±8,2	36,4±4,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+		
31	40	10	3	0	0	0	4	0,0	0,0	6,5±1,4	33,0±4,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+		
32	26	45	12	1	3	1	32	41,7	8,3	2,2±1,1	32,3±5,2	2	2	1	0	0	1	50,0	50,0	3,0±1,2	33,0±5,7	2	2	1	0	0	1	50,0	50,0	-	-	A	-		
33	39	27	14	0	0	0	27	0,0	0,0	1,7±1,2	36,7±4,3	4	4	2	0	0	2	50,0	50,0	4,3±1,4	15,8±8,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
34	27	19	2	0	2	0	0	100,0	0,0	3,9±1,7	34,5±2,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-		
35	48	10	3	0	0	0	10	0,0	0,0	1,7±1,3	32,6±7,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+		
36	41	14	3	2	0	0	12	66,7	66,7	9,5±0	40,1±1,2	4	1	0	0	0	4	0,0	0,0	-	42,5±0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
37	27	128	26	1	6	2	87	34,6	3,8	8,2±4,7	35,1±5,1	2	2	0	0	0	2	0,0	0,0	14,6±9,5	34,5±0,7	3	3	0	0	1	2	33,3	0,0	6,5±0,6	37,7±6,8	A	+		
38	26	29	8	0	0	0	29	0,0	0,0	0,8±0,7	38,0±5,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+		
39	24	48	9	0	0	1	33	11,1	0,0	2,8±1,3	37,6±4,0	5	3	1	0	2	2	100,0	33,3	2,3±0,4	33,4±1,3	1	1	0	1	0	0	100,0	0,0	3,8±0	34,0±0	A	+		
40	32	27	10	1	0	0	26	10,0	10,0	1,9±1,0	35,4±6,5	8	7	2	0	0	6	28,6	28,6	2,6±1,3	38,9±4,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	AB	-	
41	27	5	3	0	0	0	5	0,0	0,0	2,5±0,2	35,6±2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+		
42	26	3	2	0	0	0	3	0,0	0,0	0,4±0,1	35,7±4,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	+		
43	32	67	15	3	1	0	57	26,7	20,0	3,2±1,8	35,3±6,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+		
44	31	29	6	0	0	0	26	0,0	0,0	1,2±0,8	32,2±3,4	3	2	2	0	0	1	100,0	100,0	2,3±0,8	30,7±1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
45	26	28	5	0	1	0	17	20,0	0,0	2,0±0,7	34,6±3,7	3	1	0	0	0	3	0,0	0,0	2,5±1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
46	28	17	2	0	0	0	15	0,0	0,0	2,9±3,7	33,3±4,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+		
47	26	51	22	0	0	0	51	0,0	0,0	1,0±0,5	34,7±4,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-		
48	28	7	2	1	0	0	6	50,0	50,0	-	34,9±1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+		
49	37	19	7	3	0	0	16	42,9	42,9	7,2±5,6	33,6±3,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0	1	0	0	100,0	0,0	-	29,0±0	A	+		
50	22	58	18	3	1	1	53	27,8	16,7	2,2±0,8	33,6±4,2	5	4	3	0	0	2	75,0	75,0	2,7±0,6	32,7±2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	+	

Anhang

51	24	150	34	2	0	0	135	5,9	5,9	2,5±1,3	35,1±5,1	4	3	2	0	0	2	66,7	66,7	3,1±0,8	34,8±1,0	2	1	0	0	0	2	0,0	0,0	4,2±0	40,0±0	B	-
52	29	125	33	8	1	1	111	30,3	24,2	2,9±1,4	35,3±4,3	2	2	2	0	0	0	100,0	100,0	2,1±0	35,0±5,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
53	26	85	22	1	0	0	84	4,5	4,5	1,3±0,9	37,1±3,9	12	4	0	0	0	1 2	0,0	0,0	2,2±0,4	42,7±5,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
54	28	100	22	2	0	3	94	22,7	9,1	1,8±1,2	35,5±5,1	6	3	0	0	0	6	0,0	0,0	2,9±1,8	38,3±3,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
55	30	119	21	4	0	5	107	42,9	19,0	4,2±2,3	36,1±4,4	3	2	0	0	1	2	50,0	0,0	4,2±0,2	31,3±2,9	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	4,1±0	41,0±0	B	-
56	23	6	3	0	1	0	5	33,3	0,0	3,1±0,1	36,7±4,8	2	2	0	1	0	1	50,0	0,0	3,2±0	36,0±7,1	2	2	1	0	0	1	50,0	50,0	5,1±2,6	33,5±3,5	0	+
57	32	37	15	0	0	1	36	6,7	0,0	1,9±0,4	34,7±4,5	1	1	1	0	0	0	100,0	100,0	2,4±0	36,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
58	21	72	22	0	0	0	72	0,0	0,0	2,4±0,5	34,0±4,8	3	2	0	0	0	3	0,0	0,0	3,0±0	38,7±4,6	2	2	0	0	0	2	0,0	0,0	2,8±0,3	40,0±1,4	A	+
59	29	5	2	1	0	0	4	50,0	50,0	-	30,4±0,5	4	2	1	0	0	3	50,0	50,0	-	39,3±5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-
60	26	8	2	1	0	0	7	50,0	50,0	-	36,3±0,5	2	1	0	0	0	2	0,0	0,0	-	-	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	-	38,0±0	A	+
61	36	54	12	1	0	0	49	8,3	8,3	6,1±3,8	34,7±4,7	4	2	1	0	0	3	50,0	50,0	6,6±3,1	38,0±2,8	5	4	1	1	1	2	75,0	25,0	-	-	A	+
62	29	62	23	0	2	1	50	13,0	0,0	10,1±3,9	33,3±4,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2	0	0	0	4	0,0	0,0	7,4±1,7	38,5±5,0	B	+
63	41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	0	0	0	2	0,0	0,0	-	36,5±0,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+
64	38	2	1	0	0	0	2	0,0	0,0	-	40,0±0	2	2	2	0	0	0	100,0	100,0	-	39,0±1,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+
65	37	53	13	1	0	1	40	15,4	7,7	2,2±1,2	38,3±5,9	2	1	0	0	0	2	0,0	0,0	3,5±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
66	36	52	15	4	0	0	47	26,7	26,7	2,7±1,5	34,8±3,7	4	2	2	0	0	2	100,0	100,0	3,4±0,4	36,5±3,5	2	2	1	0	0	1	50,0	50,0	3,3±2,7	35,5±2,1	A	+
67	27	114	29	2	0	3	104	17,2	6,9	2,8±1,0	35,2±4,0	2	2	0	0	0	2	0,0	0,0	5,1±0	40,5±0,7	6	4	1	1	0	4	50,0	25,0	3,0±0,5	33,6±1,3	0	+
68	26	60	22	1	0	0	59	4,5	4,5	2,4±1,2	34,1±4,0	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	2,4±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
69	43	3	1	1	0	0	2	100,0	100,0	-	36,3±0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
70	28	49	12	1	0	1	47	16,7	8,3	0,6±0,4	34,5±4,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	2,9±0	34,0±0	A	+
71	31	8	2	0	0	0	2	0,0	0,0	7,2±3,5	38,0±7,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
72	31	5	2	1	0	0	4	50,0	50,0	-	33,0±2,7	1	1	1	0	0	0	100,0	100,0	-	35,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B	+
73	27	30	11	4	1	1	24	54,5	36,4	4,5±4,6	31,9±3,2	3	2	1	0	0	2	50,0	50,0	9,1±6,9	36,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
74	25	87	25	2	3	1	80	24,0	8,0	3,4±1,6	36,8±4,7	4	3	2	1	0	1	100,0	66,7	2,9±0,5	37,5±4,4	2	1	0	0	0	2	0,0	0,0	2,4±0	40,0±0	AB	+
75	25	30	13	0	0	0	30	0,0	0,0	1,3±0,8	34,4±4,6	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	2,1±0	43,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
76	25	8	1	0	0	1	7	100,0	0,0	7,4±3,3	42,4±0,9	3	1	0	0	0	3	0,0	0,0	9,1±0	42,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	
77	24	54	14	0	0	0	54	0,0	0,0	1,8±1,2	34,4±2,6	3	2	0	0	0	3	0,0	0,0	2,9±1,0	36,3±0,6	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	1,2±0	39,0±0	0	-
78	31	58	29	7	0	2	48	31,0	24,1	2,0±0,6	34,4±4,6	4	2	2	0	0	2	100,0	100,0	2,8±1,0	35,0±6,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	

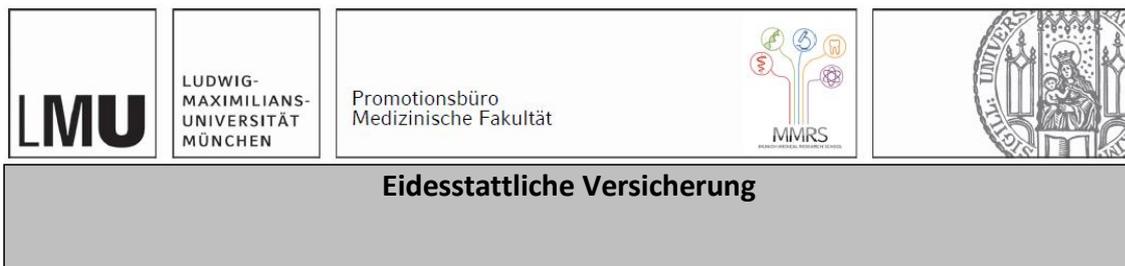
79	28	41	6	1	0	0	33	16,7	16,7	1,6±0,9	34,3±5,1	4	0	0	0	0	4	0	0	4,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	AB	+
80	26	115	38	7	5	1	100	34,2	18,4	7,9±5,3	35,0±4,8	3	3	0	0	1	2	33,3	0,0	4,4±2,1	37,0±2,0	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	6,3±0	28,0±0	-	-	-	-	-	A	-
81	27	69	19	0	1	0	35	5,3	0,0	19,2±4,1	34,2±5,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	
82	36	49	19	2	0	1	46	15,8	10,5	1,6±0,8	38,8±5,3	2	2	1	0	0	1	50,0	50,0	0,9±0,4	34,5±7,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+
83	27	10	5	2	0	0	8	40,0	40,0	0,9±0,6	34,7±3,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	+	
84	36	37	14	1	0	1	35	14,3	7,1	4,4±2,4	32,8±5,5	1	1	1	0	0	0	100,0	100,0	5,9±0	37,0±0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	AB	-
85	25	91	22	2	0	1	87	13,6	9,1	1,3±0,7	35,1±5,8	3	3	2	1	0	0	100,0	100,0	2,3±0,2	32,3±2,1	1	1	0	0	0	1	0,0	0,0	1,8±0	35,0±0	-	-	-	-	-	A	+
86	35	17	3	0	0	1	3	33,3	0,0	7,6±2,3	32,8±3,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	+	
87	33	23	8	3	0	0	18	37,5	37,5	2,1±1,1	30,8±5,9	10	3	0	0	0	1	0,0	0,0	4,1±0,8	38,5±4,4	1	1	1	0	0	0	100,0	100,0	4,2±0	-	-	-	-	-	-	A	+
88	26	139	31	1	0	2	135	9,7	3,2	1,9±1,1	34,5±6,0	3	3	1	0	0	2	33,3	33,3	2,8±1,5	30,5±3,5	3	3	1	0	0	2	33,3	33,3	4,1±0	34,7±5,0	-	-	-	-	-	B	-

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Heinrich Fürst für die Möglichkeit bedanken, meine Doktorarbeit unter seiner Betreuung anzufertigen, wie auch für seinen wissenschaftlichen Rat. Besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Wolf Bleichrodt bedanken, der die Arbeit erst ermöglicht hat, für seine wissenschaftlichen Diskussionen und vor allem für seine seelische und moralische Unterstützung. Außerdem bedanke ich mich für seinen Einsatz während meiner medizinischen Laufbahn, ohne den vieles nicht so reibungslos gelaufen wäre.

Ein großes Dankeschön gilt allen aus der Cryobank, insbesondere der Leitung durch Constanze Bleichrodt, Heike Polster, Vera Putterlick, Andrea Jaekel und Dr. med. Rainer Lorch. Das größte Dankeschön gilt meiner gesamten Familie, besonders meinem Partner Dr.med. Leon Holzscheiter, der mit mir ausgiebige wissenschaftliche Gespräche führte und meine Arbeit kritisch gelesen hat. Ich bedanke mich für seine Geduld, mich während des gesamten Medizinstudiums inkl. Doktorarbeit unterstützt, und die eine oder andere Hürde gemeinsam gemeistert zu haben. Ich möchte mich bei meiner kleinen Tochter Lea bedanken, die sich oft mit den Worten trösten musste, „Mama schreibt an ihrer Doktorarbeit und hat erst später Zeit“. Bei meinen Eltern Magda und Hans möchte ich mich für die Unterstützung bedanken, die Motivation weiter zu machen und das grammatikalische Korrekturlesen der Arbeit, ob nicht der eine oder andere „Beistrich“ übersehen wurde. Ein weiterer Dank gilt Leas Großeltern Angelika und Uli, die meine kleine Tochter ausgiebig mit kulturellem Angebot versorgt haben. Bei meinem Freund Dr. Christoph Schwartz möchte ich mich für das Lesen meiner Arbeit bedanken und dafür, dass unsere Freundschaft trotz Distanz aufrecht erhalten bleibt. Ich bedanke mich auch bei meinen langjährigen Freundinnen Barbara Michalus, Michaela Mayer, Christine Radner, Iris Eidenberger und Uta Menzel, die mir sehr gute Freundinnen sind und deren Gespräche zu allen Lebenslagen nicht wegzudenken sind. Bei meiner Studienkollegin Anja Ruhl bedanke ich mich fürs unterstützen während der Schwangerschaftsmonate und der „heißen“ Phasen in der Studienzeit und freue mich darüber, dass sie mir auch eine sehr gute Freundin wurde. Bei meiner Oma möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mich immer wieder daran erinnert hat, mit einer positiven Einstellung durchs Leben zu gehen. Allgemein möchte ich noch erwähnen, dass ich mich in der Cryobank immer wohl gefühlt und eine großartige Zeit dort verbracht habe, die ich nicht missen will.

8 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Dr. rer. nat. Schwaiger Rita

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Prognostische Aspekte von allogenen Samenproben zur Herbeiführung einer Schwangerschaft durch Assistierte Reproduktion ART

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 09.12.2022

Ort, Datum

Dr. Rita Schwaiger

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

9 Publikationsliste

Tarasov V, **Schwaiger R**, Furtwängler K, Dyll-Smith M, Oesterhelt D. A small basic protein from the brz-brb operon is involved in regulation of bop transcription in *Halobacterium salinarum*. **BMC Mol Biol.** 2011 Sep 19;12:42

Schwaiger R, Schwarz C, Furtwängler K, Tarasov VY, Wende A, Oesterhelt D. Transcriptional control by two leucine-responsive regulatory proteins in *Halobacterium salinarum* R1. **BMC Mol Biol.** 2010 May 28;11(1):40

Schwaiger R, Dissertation (2009): „Genexpressions- und Protein-DNA-Interaktions-Studien im Zusammenhang mit dem Aminosäure-Metabolismus und metallabhängigen Prozessen in *Halobacterium salinarum* R1“

Tarasov VY, Besir H, **Schwaiger R**, Klee K, Furtwängler K, Pfeiffer F, Oesterhelt D. A small protein from the bop-brp intergenic region of *Halobacterium salinarum* contains a zinc finger motif and regulates bop and crtB1 transcription. **Mol Microbiol.** 2008 Feb;67(4):772-80

Schwarz C, **Schwaiger R**, Konstantinidis K, Wende A, Twellmeier J, Oesterhelt D „AsIII/SbIII stress and transcriptional regulation of arsenic resistance operon genes in *Halobacterium salinarum* strain R1“. **(in Vorbereitung)**

10 Ethikvotum

Der Ethikantrag ist von der Ethikkommission der LMU-Universität München am 23.09.2020 unter der Projektnummer 20-781 genehmigt worden.