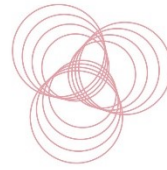


Universität  
Rostock



Traditio et Innovatio



Universitätsmedizin  
Rostock

Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik

Klinikum Südstadt Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. B. Gerber

**Das ovarielle Überstimulationssyndrom nach  
Kinderwunschbehandlung in der Praxis für Fertilität Rostock im  
Zeitraum von 2005 bis 2015**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

Vorgelegt von Anja Bossow,

geboren am 24.02.1971 in Leipzig,

wohnhaft in Satow

Rostock, 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Cristian Reisinger

Erstgutachter: Priv. Doz. Dr. med Angrit Stachs  
Universitätsfrauenklinik und -poliklinik  
Klinikum Südstadt Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Holger Willenberg  
Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten  
Zentrum für Innere Medizin  
Universitätsmedizin Rostock UMR

Drittgutachter: Prof. Dr. med. Roland Sudik  
Neubrandenburg

**Jahr der Einreichung:** 2020

**Jahr der Verteidigung:** 2021

Für meine Oma Hiltrud Meyer

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung .....	6
1.1	Definition und Pathophysiologie des OHSS .....	7
1.2	Zeitlicher Verlauf des OHSS .....	9
1.3	Klassifikation (Schweregrad) .....	9
1.4	Risikofaktoren des OHSS .....	11
1.5	Therapie des OHSS .....	12
1.6	Prävention und prophylaktische Maßnahmen .....	12
2	Patientinnen und Methoden .....	14
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	14
2.2	Kinderwunsch- Therapieoptionen .....	16
2.2.1	VZO-Zyklus .....	16
2.2.2	IUI-Zyklus .....	16
2.2.3	IVF (In- vitro- Fertilisation) .....	17
2.2.4	ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) .....	18
2.3	Stimulationsprotokoll .....	19
2.3.1	langes GnRH-Agonisten-Protokoll (long protocol) .....	20
2.3.2	Kurzes GnRH-Agonisten Protokoll (short protocol) .....	21
2.3.3	GnRH-Antagonisten-Protokoll (ANT) .....	21
2.4	Datenverarbeitung und Statistik .....	23
3	Ergebnisse .....	25
3.1	Charakterisierung der Patientinnen .....	25
3.1.1	Anamnestische Merkmale .....	25
3.1.2	Paraklinische Angaben .....	28
3.1.3	Reproduktionsmedizinische Angaben .....	30
3.1.4	Schwangerschaften .....	33
3.2	Analyse des OHSS im Verlauf des Untersuchungszeitraumes 2005-2015 .....	34
3.2.1	Häufigkeit .....	34
3.2.2	Protokoll .....	35
3.2.3	Reproduktionsmedizinische Maßnahmen .....	36
3.2.4	Schweregrad .....	38
3.2.5	Klassifikation nach Einsetzen der Symptomatik (early onset vs. late onset OHSS) .....	39
3.2.6	Hospitalisation .....	40
3.2.7	Häufigkeit einer Schwangerschaft bei OHSS-Patientinnen im zeitlichen Verlauf .....	41

3.2.8	Baby-take-home-Rate .....	42
3.3	Vergleich early onset OHSS und late onset OHSS im IVF-Kollektiv .....	43
3.3.1	Klinische und anamnestische Parameter .....	44
3.3.2	Reproduktionsmedizinische Parameter.....	48
3.3.3	Schwangerschafts-Outcome .....	60
3.3.4	Schweregrad und Verlauf des OHSS.....	62
3.4	Subgruppenanalyse von Patientinnen mit early onset OHSS .....	64
4	Diskussion.....	67
4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	67
4.2	Zeitlicher Verlauf.....	71
4.3	Vergleich early/late onset OHSS .....	75
4.4	Subgruppe early onset OHSS .....	84
4.5	Methodenkritik .....	87
5	Zusammenfassung und Ausblick .....	89
6	Thesen: .....	92
7	Literaturverzeichnis .....	93
8	Anhang .....	106
8.1	Tabellen .....	106
8.2	Abkürzungsverzeichnis.....	113
8.3	Abbildungsverzeichnis .....	114
8.4	Tabellenverzeichnis.....	117
8.6	Danksagung .....	119
8.7	Selbständigkeitserklärung .....	120

## 1 Einleitung und Fragestellung

Am 25.07.1978 erblickte Louise Joy Brown in England das Licht der Welt. Dies war ein wesentlicher Grundstein der Sterilitätstherapie kinderloser Paare, denn sie wurde mit Hilfe einer In-vitro-Fertilisation (IVF) - einer assistierten Reproduktionstechnik - gezeugt. In Deutschland kam am 16.04.1982 Oliver W. als erstes Kind nach einer IVF zur Welt. Zwischen 1997-2016 wurden mit Hilfe assistierter reproduktionsmedizinischer Techniken (ART) in Deutschland insgesamt 275.452 Kinder geboren. Das entspricht ungefähr einer Einwohnerzahl von Wiesbaden [1].

In jeder Schulklasse sitzt statistisch ein Kind, welches durch eine künstliche Befruchtung gezeugt wurde [1]. Rund 9 % aller Paare sind von Fertilitätseinschränkungen betroffen. Die Anzahl der Behandlungszyklen stieg in Deutschland von 742 im Jahr 1982 auf 65.772 im Jahr 2016 [1]. Das bedeutet, dass im Jahr 2016 fast 90 (88,6) mal so viele Behandlungszyklen wie im Jahr 1982 durchgeführt worden sind [2].

Die Sterilitätsbehandlungen verlaufen in den meisten Fällen ohne schwerwiegende Komplikationen. Jedoch ist eine kontrollierte ovarielle Stimulation immer mit Risiken verbunden. Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation einer ovariellen Stimulation.

Ziel dieser retrospektiven Übersichtsarbeit ist es, die Analyse der Patientinnen mit einem OHSS nach Kinderwunschbehandlung in der Praxis für Fertilität Rostock im Zeitraum 2005 bis 2015 hinsichtlich der Klassifikation, Risikofaktoren, Stimulationen und des Schwangerschaftsausganges zu untersuchen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Identifikation von Risikofaktoren, Stimulationsprotokoll, Schweregrade des OHSS und der Feststellung des Schwangerschaftsergebnisses (Einlingsschwangerschaft und Mehrlingsschwangerschaft) gelegt.

Zweites Studienziel ist der Vergleich von early onset und late onset OHSS und die Identifikation der zugrundeliegenden Mechanismen. Dies ist notwendig, um Patientinnen, die ein erhöhtes OHSS-Risiko besitzen, zu identifizieren und um präventive und prophylaktische Maßnahmen frühzeitig ergreifen zu können.

## 1.1 Definition und Pathophysiologie des OHSS

Das OHSS ist eine (fast ausschließlich iatrogen induzierte) Komplikation bei der kontrollierten ovariellen Stimulationsbehandlung im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken. Dazu gehören die IVF (In-vitro-Fertilisation), die ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) - eine Sonderform der IVF- und die Insemination (IUI-intrauterine Insemination). Des Weiteren ist die Ausbildung eines OHSS durch eine hormonelle Stimulation in einem VZO-Zyklus (Verkehr zum optimalen Zeitpunkt) und sogar in sehr seltenen Fällen in einem Spontanzklus möglich [3, 4].

Das OHSS gehört zu den seltenen Komplikationen der assistierten Reproduktionsmedizin. Die OHSS-Rate nach assistierter Reproduktionstechnik beträgt für die moderate Form 3% bis 6%, für das schwere Überstimulationssyndrom liegt die Rate bei 0,1% - 2% [5]. Das OHSS stellt allerdings laut Report 2015 der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) noch immer die häufigste Komplikation bei der Durchführung der assistierten Reproduktionstechniken dar (ESHRE, Report 2015).

Auslöser, die zur Entstehung eines OHSS führen, sind die exogene Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Ovulationsinduktion und finalen Reifung der Eizellen bzw. der endogene hCG-Anstieg bei Eintreten einer Schwangerschaft. [6, 7].

Die klinischen Symptome bei dieser zum Teil selbstlimitierenden Erkrankung sind vielschichtig. Während bei einer milden Form des OHSS Spannungsgefühl im Abdomen, Unwohlsein und Übelkeit auftreten, entstehen bei der schweren Form des OHSS Flüssigkeit im Abdomen (Aszites) oder auch Pleuraergüsse. Dann wird meistens eine stationäre Behandlung notwendig.

Die Pathophysiologie des ovariellen Überstimulationssyndroms ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Hauptursache der klinischen Auswirkungen dieser Erkrankung scheint eine gesteigerte Kapillarpermeabilität zu sein, welche durch Wachstumsfaktoren (hauptsächlich VEGF - vascular endothelial growth factor) und Zytokine (Interleukin-2 (IL-2), IL-6, Tumornekrose-Faktor (TNF  $\alpha$ )) getriggert wird [8] [9]. Dadurch kommt es zu einer Verschiebung der intravaskulären Flüssigkeit in den Extrazellularraum (sog. Dritten Raum), wobei dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) die größte Bedeutung bei diesem Prozess zukommt [10–12]. HCG stimuliert die VEGF-Sekretion. Dadurch kommt es zum „Capillary Leakage Syndrome“. Es entstehen Ascites und mitunter auch Pleuraergüsse [6]. Durch die

## Einleitung und Fragestellung

Abnahme des intravaskulären Volumens kommt es zu einem Anstieg von Albumin im Blut und damit zu einer steigenden Viskosität des Blutes (Hämatokritanstieg). Daraus resultieren ein erhöhtes Thromboserisiko [13] sowie eine Minderdurchblutung der Nieren, was letztlich zu einem Nierenversagen führen kann. Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus zur Entstehung eines OHSS ist das intrauterine Renin-Angiotensin System (RAS), welches durch hCG aktiviert wird. Hohe VEGF- und RAS-Spiegel spielen eine Rolle in der Entstehung des OHSS [14].

In mehreren Studien konnte belegt werden, dass die ovarielle Reaktion auf eine Stimulation mit rekombinatem FSH mit einer genetischen Variante des FSHR-Gens assoziiert ist. [15, 16].

Sehr selten wird in der Literatur das Auftreten eines OHSS im Spontanzyklus, also ohne hormonelle Stimulation, beschrieben. Das spontan auftretende OHSS scheint vermehrt familiär aufzutreten [3, 17] und ist mit verschiedenen Genmutationen des FSH-Rezeptors sowie einer Schilddrüsenunterfunktion assoziiert [3].

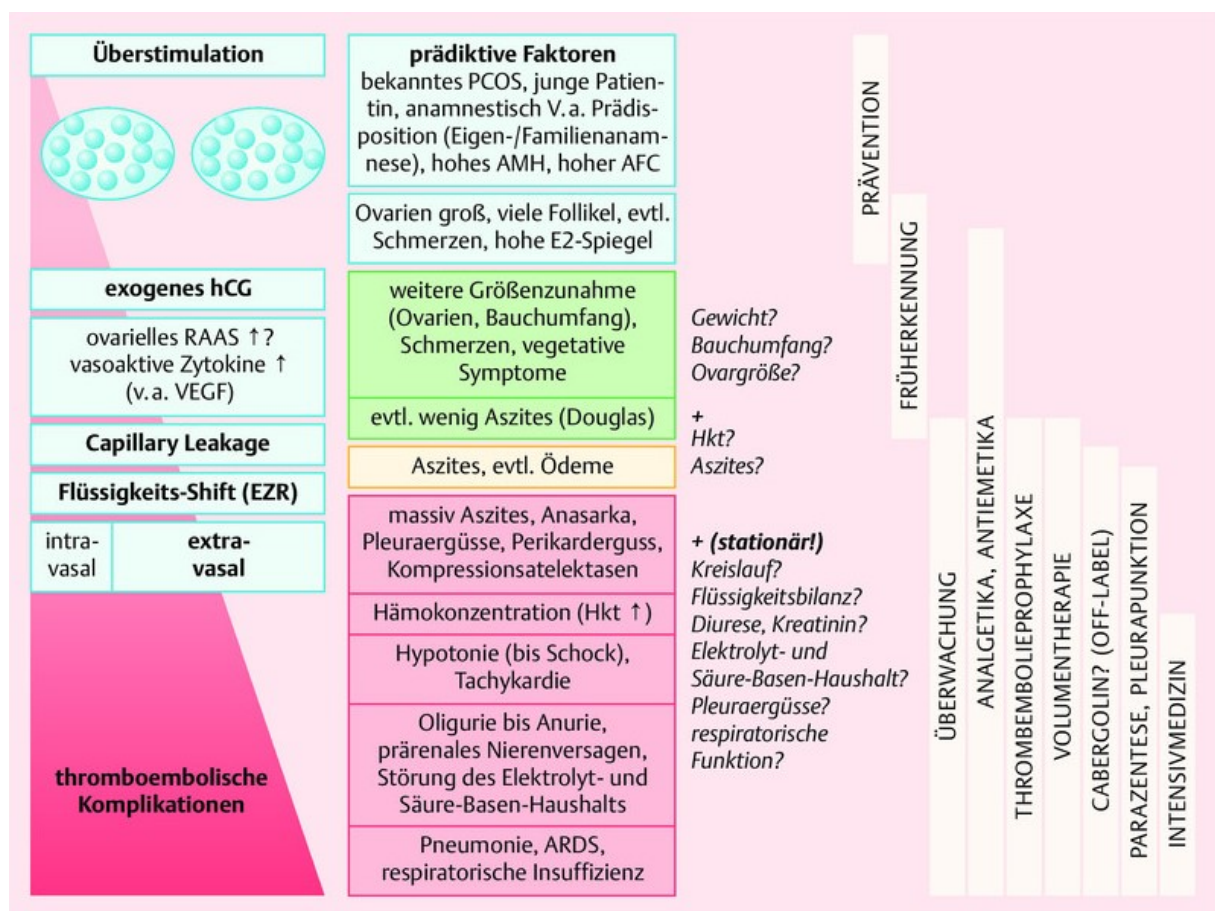


Abbildung 1: Pathogenese, Klinik und interventionelle Maßnahmen bei OHSS (Prof. Keck, S. Segerer, Thieme Verlag, 2015)



## **1.2 Zeitlicher Verlauf des OHSS**

Das OHSS wird in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens der Symptome in zwei verschiedene klinische Entitäten unterteilt: das early onset (frühes) und das late onset (spätes) Überstimulationssyndrom. In der Literatur gibt es unterschiedliche Definitionen eines early und late onset OHSS's.

Erstbeschreiber dieser Unterteilung waren Lyons et al. im Jahr 1994. Sie definierten den Start des frühen Typs des OHSS mit 3-7 Tagen nach Gabe des hCG-Triggers zur Auslösung der Ovulation. Der späte Typ des OHSS beginnt 12-17 Tage nach hCG-Trigger. [18] Mathur et al. definierten das late onset OHSS mit Start  $\geq 10$  Tagen nach Eizellentnahme und somit das early-onset mit Start bis 9 Tage nach Eizellentnahme [19]. In den neueren Veröffentlichungen wird meistens die Definition nach Mathur et al. benutzt.

Beim early onset OHSS kommt es zur übermäßigen Vergrößerung des Ovarvolumens als exzessive Antwort auf die Stimulation mit Gonadotropinen [20]. Wenn ein Schwangerschaftseintritt ausbleibt und somit das hCG sinkt, sind die Beschwerden und Symptome innerhalb weniger Tage deutlich rückläufig. Das late onset OHSS entsteht entweder durch die exogene hCG-Gabe in der Lutealphase oder durch das endogene hCG bei Zustandekommen einer Schwangerschaft. Bei Vorliegen einer Mehrlingsgravidität kann es in deutlich verstärkter Form auftreten [20].

## **1.3 Klassifikation (Schweregrad)**

Es existieren verschiedene Einteilungen zur Klassifikation des OHSS in der Literatur.

Die Klassifikation laut WHO-Richtlinien ist die am meisten benutzte Klassifikation (siehe Tabelle 1). Hierbei erfolgt eine Unterteilung in drei Schweregrade. Entscheidende Parameter sind hauptsächlich die klinischen Symptome, die sonographischen Befunde sowie die Laborparameter.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation des OHSS [21]

Syptome	Grad I	Grad II	Grad III
erhöhte Steroidspiegel	+	+	+
Größe der Ovarien	vergrößert	6-12 cm	>12 cm
Bauchschmerz	?	+	+
Bauchumfangszunahme		+	+
Übelkeit		+	+
Erbrechen		?	+
Diarrhö		?	+
Aszites		?	+
Hydrothorax			+
Hydropericard			?
Oligurie			+
schwere Hämokonzentration			+
Thromboembolie			?

Erstmalig wurde 1967 eine Klassifikation durch Rabau et al veröffentlicht. Diese beinhaltet sechs Schweregrade, welche sich sowohl nach den Laborparametern als auch den klinischen Symptomen richtet.

Danach folgte im Jahre 1978 eine weitere Klassifikation durch Schenker and Weinstein. Diese Klassifikation beinhaltet ebenfalls sechs Schweregrade, basierend auf klinischer Symptomatik und Laborbefunden, ähnlich der Klassifikation von Rabau et al.

1989 wurde durch Golan et al. eine weitere und heute immer noch sehr häufig verwendete Klassifikation veröffentlicht. Hier erfolgt die Einteilung des OHSS in drei verschiedene Schweregrade (mild, mäßig, schwer), welche sich an der Symptomatik orientieren. Dabei entspricht das milde OHSS dem Grad 1 der WHO-Klassifikation, das mäßige OHSS dem Grad 2 und das schwere OHSS dem Grad 3 (siehe Tabelle 21 im Anhang).

1992 wurde durch Navot et al. eine Klassifikation erstellt, welche nur die schweren Formen eines OHSS berücksichtigt (siehe Tabelle 22 im Anhang).

## Einleitung und Fragestellung

Des Weiteren ist eine Klassifikation nach Rizk und Aboulghar zu erwähnen, welche 1999 erstmals veröffentlicht wurde. Diese unterscheidet sich von den anderen Klassifikationen dadurch, dass die milde Form des OHSS nicht berücksichtigt wird (siehe Tabelle 23 im Anhang).

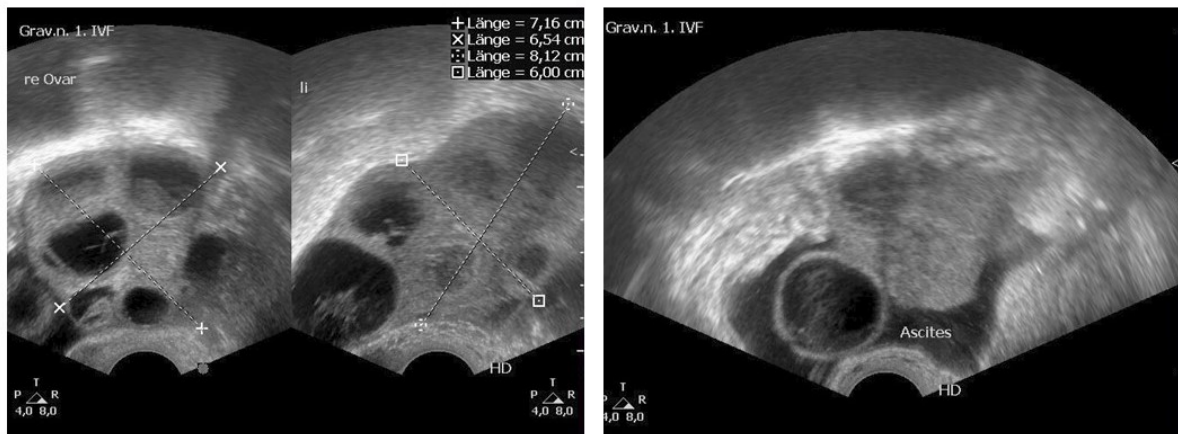


Abbildung 2: Sonografischer Befund eines late onset OHSS, links mit vergrößerten Ovarien und rechts mit Nachweis von Ascites (PF Rostock)

### 1.4 Risikofaktoren des OHSS

In den zahlreichen Studien zum OHSS wurden verschiedenste Risikofaktoren zur Entstehung eines OHSS identifiziert. Es bestehen jedoch divergente Ergebnisse bei einigen Parametern [22]. Die Faktoren, welche zum Auftreten des OHSS führen können, werden in primäre und sekundäre Risikofaktoren unterteilt.

Zu den primären Risikofaktoren zählen das Alter der Patientin (< 33 Jahre) [23], das Syndrom polyzystischer Ovarien (PCO) sowie eine Hyperandrogenämie [3, 24], das erhöhte Ansprechen der Ovarien auf Gonadotropine in vorherigen Stimulationszyklen sowie ein erhöhter AMH-Wert (Anti-Müller-Hormon) [23, 25]. Patientinnen mit einem niedrigen BMI zeigen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein OHSS [24]. Die Hypothyreose wird in einigen Studien als Risikofaktor erwähnt. [24, 26]. Binder et al. detektierten Patientinnen mit Blutgruppe A, welche ebenfalls ein erhöhtes OHSS Risiko aufwiesen. Der Autor vermutet, dass diese Feststellung auf der Reduktion des von Willebrandt Faktors um 25 % und der Reduzierung des Faktor VIII beruht [27].

## Einleitung und Fragestellung

Sekundäre Risikofaktoren sind solche, die von der ovariellen Antwort auf die kontrollierte Stimulation mit Gonadotropinen abhängen. Dazu gehören ein erhöhter und schnell steigender Serum-Estradiolwert (E2-Wert) sowie eine erhöhte Anzahl von sonographisch dargestellten Follikeln ( $E2 \geq 4000$  ng/l und/oder  $> 18$  Follikel) [28, 29], ebenso die Anzahl und Größe der mittleren und großen Follikel ( $> 13$  Follikel  $> 11$  mm Durchmesser bzw.  $> 11$  Follikel  $> 10$  mm Durchmesser). [23]. Weiterhin zählt die Anzahl der gewonnenen Eizellen ( $> 11$ ) dazu [23].

### **1.5 Therapie des OHSS**

Die Therapie des OHSS ist abhängig von der Schwere der Symptome, den Komplikationen und der Tatsache, ob eine Schwangerschaft vorliegt [30].

Grundsätzlich wird zwischen der ambulanten und stationären Therapie unterschieden.

Bei einem leichten bis mäßigen OHSS ist eine stationäre Betreuung in der Regel nicht notwendig. Die spontane Regression des leichten bis mittelgradigen OHSS beträgt 10-14 Tage. Die Patientinnen mit einer milden Form des OHSS bedürfen meist keiner speziellen Therapie [31]. Körperliche Schonung, gegebenenfalls Flüssigkeitszufuhr und regelmäßige Vorstellung beim Arzt sind ausreichend.

Bei einem schweren Überstimulationssyndrom erfolgt die stationäre Aufnahme mit Flüssigkeitsbilanzierung (Ein- und Ausfuhrkontrolle), Bettruhe, gegebenenfalls Ascites- und Pleurapunktion, Thromboseprophylaxe sowie Flüssigkeitssubstitution [32].

### **1.6 Prävention und prophylaktische Maßnahmen**

Die Prävention des OHSS sollte oberstes Prinzip sein, um lebensbedrohliche Situationen zu vermeiden. Es gibt keine Methode, die das OHSS-Risiko komplett ausschließen kann. Vielmehr sollte es das Ziel sein, primäre und sekundäre Risikofaktoren zu detektieren und einzuschätzen.

Metformin vor und während der Stimulationsbehandlung senkt das Risiko für OHSS und erhöht die Schwangerschaftsrate [22, 33]. GnRH-Antagonistenprotokolle senken ebenfalls das OHSS-Risiko ohne Reduktion der Schwangerschaftsrate [22]. Zur Vermeidung eines OHSS kann die hCG-Dosis zur Ovulationsinduktion reduziert werden [34]. Außerdem zeigten Studien, dass ein GnRH-Agonist zur Ovulationsinduktion sowie die anschließende Kryokonservierung aller befruchteter Eizellen (freeze all) das OHSS-Risiko senkt [35, 36].

## Einleitung und Fragestellung

Ebenso kann ein OHSS durch die individuelle Stimulation bei Kombination AMH und AFC bereits reduziert werden [37].

Durch das sogenannte ovarien drilling kann ebenfalls das OHSS-Risiko bei Patientinnen mit einem PCO-Syndrom bzw. PCO-ähnlichen Konstellationen gesenkt werden. Hierzu wird laparoskopisch eine Stichinzision der Ovarien mittels bipolarer Nadel vorgenommen. Besonders schlanke Patientinnen mit PCO-Syndrom profitieren von dieser Methode [38, 39].

Ein Abbruch der Behandlung vor Ovulationsinduktion mit hCG ist die effektivste Methode, um einem OHSS vorzubeugen [40].

Zu den sekundären Präventionsmaßnahmen zählt das sogenannte coasting. Dies bedeutet, dass bei gefährlich hohen Estradiolspiegeln oder einer hohen Anzahl von Follikeln die Gabe des Gonadotropins bis zur Ovulationsinduktion mit hCG ausgesetzt wird und es dadurch zur Atresie von Follikeln kommt. Dies wiederum führt zur Reduzierung der FSH-Rezeptoren und es entstehen weniger Corpora lutea [41]. Mit der Kryokonservierung aller befruchteter Eizellen bzw. Embryonen („freeze all“) kann ebenfalls das OHSS-Risiko gesenkt werden [42]. Außerdem kann die Gabe eines Dopaminagonisten (z. B. Cabergolin) das OHSS-Risiko ohne signifikanten Effekt auf die Schwangerschafts- oder Abortrate senken [43]. Durch eine Low-dose Aspirin Gabe (100 mg/d, Start ab 1. Stimulationstag) konnte ebenfalls das OHSS-Risiko gesenkt werden [44]. Eine weitere Möglichkeit zur Senkung eines OHSS-Risikos ist der Verzicht von hCG zur Unterstützung der Lutealphase [45].

## 2 Patientinnen und Methoden

### 2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Stimulationszyklen der Praxis für Fertilität Rostock im Zeitraum von 2005 bis 2015 mit der gesicherten Diagnose OHSS (Klassifikation nach ICD-10: N98.1G Hyperstimulation der Ovarien) untersucht. Einige Patientinnen erhielten im untersuchten Behandlungszeitraum mehrere Behandlungen. Hierbei wurde jede Behandlung als ein separater Fall in der Statistik gewertet.

Klinische und therapiebezogene Daten wurden durch Auswertung der Papier-Krankenakten sowie der elektronischen Dokumentation der Praxis für Fertilität Rostock, aus den Anamnesebögen, Epikrisen, Entlassungsberichten von Kliniken sowie externen und internen Befunden erhoben.

Die Datenerfassung der elektronischen Akten erfolgt in der Praxis durch das Softwareprogramm CMG M1 Pro der Firma CompuGroup Medical Deutschland AG. Dieses Programm beinhaltet alle relevanten Patientendaten ungewollt kinderloser Paare.

Die Daten, welche die reproduktionsmedizinischen Fakten beinhalten, sind im IVF-Softwareprogramm Meditex (Regensburg, Deutschland) gespeichert. Meditex ist ein Programm zur optimalen Therapiedokumentation und Qualitätssicherung in der Reproduktionsmedizin, in dem Daten aus heterogenen Datenquellen zusammengeführt werden (IVF-Labor, Ultraschall, Hormonlabor). Außerdem ist Meditex IVF eine Datenbank zur Erfassung, Auswertung und Dokumentation der gesamten relevanten Behandlungsdaten (Behandlungsart, Behandlungszyklen, Stimulationsprotokolle, Eizellanzahl und -reifegrade sowie Schwangerschaftsergebnisse) ungewollt kinderloser Paare in elektronischer Form.

Im Hinblick auf die Zielstellung wurden die quantitativen Merkmale Menarche, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Gravida, Para erfasst. Außerdem zählten gynäkologische Vorerkrankungen wie Uterus myomatosus, Endometriose und Operationen am Ovar dazu. Diese Vorerkrankungen wurden in dieser Arbeit unter gynäkologische Vorerkrankungen zusammengefasst.

Ebenfalls wurden als Parameter die reproduktionsmedizinischen Maßnahmen (VZO = Verkehr zum Optimum, IUI = intrauterine Insemination, IVF = In-vitro-Fertilisation, ICSI = intrazytoplasmatische Spermieninjektion und der KET = Kryo-Embryotransfer-Zyklus) aufgenommen.

Des Weiteren wurden anamnestische Risikofaktoren erfasst, welche zu einem Überstimulationssyndrom führten. Dazu zählen der antrale Follikel Count (AFC), das PCO-Syndrom und ein OHSS in Vorbehandlungen. Die Hyperandrogenämie wurde in dieser Studie in die Gruppe der PCO-Patientinnen eingeschlossen.

Eine Hypothyreose mit und ohne Autoimmunthyreoiditis war ebenfalls Bestandteil dieser Studie. Die latente oder subklinische Hypothyreose liegt vor, wenn das TSH erhöht und das freie Thyroxin (fT4) normal ist [46]. Der Referenzbereich unseres Labors für den TSH Wert liegt für den Normbereich zwischen 0,3 bis 3,5 mIE/l.

Eine Thrombophilie (Faktor V Leiden Mutation, Prothrombinmutation) und die MTHFR-Mutation wurden ebenfalls in dieser Studie berücksichtigt. Die MTHFR-Mutation ist ein angeborener Gendefekt, der zu erhöhten Blutspiegeln der Aminosäure Homocystein führt und dadurch das Risiko für das Auftreten einer Venenthrombose erhöht [47]. Da die MTHFR-Mutation in unserer Praxis erst zu einem späteren Zeitpunkt zu den festen Untersuchungsparametern zählte, ist dieser Parameter erst seit 2011 dokumentiert.

Als weiterer Untersuchungsparameter floss in die Untersuchung der AMH-Wert (Anti-Müller-Hormon) ein. Die Hauptfunktion des AMH in den Eierstöcken beschränkt sich auf die Hemmung der Frühstadien der Follikelentwicklung. [48–50]. Somit gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des AMH-Wertes und der Anzahl von Eizellen, die reifungsfähig sind [51]. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass dieser Wert als Parameter erst seit 2008 in unserem Zentrum zu einer festen Größe in der Diagnostik wurde. Deshalb konnte der AMH-Wert nicht bei allen Patientinnen erfasst werden. Die AMH-Wert Bestimmung in der Praxis für Fertilität Rostock erfolgt im Partnerlabor mit dem Test der Firma Roche (siehe Tab. 24 im Anhang). Außerdem wurden der Serum-Estradiolspiegel, die FSH-Startdosis und die Stimulationsdauer erfasst.

Zusätzlich wurden die unterschiedlichen Stimulationsprotokolle (ANT, long, ultralong, short) sowie der Schwangerschaftsausgang untersucht. Dabei wurden sowohl die biochemische als auch die klinische Schwangerschaft als Schwangerschaftsergebnis gewertet. Wenn der hCG-Wert laborchemisch positiv war, bestand eine biochemische Schwangerschaft. Sobald ein Gestationssack sonographisch nachgewiesen werden konnte, lag eine klinische Schwangerschaft vor [52]. Weitere Faktoren wie Einlings- und Mehrlingsschwangerschaft, klinischer und laborchemischer Abort sowie Extrauterin gravidität (EUG) wurden zusätzlich hinzugezogen. Als laborchemischer Abort wird das Absinken eines zuvor laborchemisch

positiven hCG-Wertes in dieser Studie gewertet. Außerdem erfolgte die Auswertung der Baby-take-home-Rate als wichtiger Endpunkt der Behandlungen.

Bei IVF/ICSI-Behandlungen flossen die Anzahl der entnommenen Eizellen, der M II-Oozyten und der befruchteten Eizellen (PN=Pronukleus Zellen) mit in die statistische Auswertung ein.

Zu den erfassten Parametern zählten außerdem die Differenzierung early/late onset OHSS nach Mathur sowie der Schweregrad des OHSS (mild, moderat, schwer) nach WHO-Klassifikation.

Auch die Maßnahmen zur supportiven Therapie und Protokollmodifikationen (Gabe von niedermolekularem Heparin, Cortison, Cabergolin, Metformin, ASS, erniedrigter hCG-Trigger, reduzierte FSH-Dosis, Ovulationsinduktion mit GnRH-Agonisten) wurden berücksichtigt.

Dokumentiert wurde die Behandlungsart (ambulant oder stationär) und letztlich die stationär behandelten Patientinnen als gesondertes Patientenkollektiv.

## **2.2 Kinderwunsch- Therapieoptionen**

### **2.2.1 VZO-Zyklus**

Beim VZO (Verkehr zum optimalen Zeitpunkt) erfolgt die Stimulation der Eierstöcke durch ein Antiöstrogen (Clomifen) oder durch FSH (Follikel stimulierendes Hormon). Daraufhin wird die Patientin zwischen dem 10.-12. Zyklustag zur Ultraschalluntersuchung einbestellt. Haben die Ovarien und die Schleimhaut der Gebärmutter (Endometrium) adäquat reagiert, erfolgt die Ovulationsinduktion (Auslösen des Eisprunges) mit hCG und das Paar vollzieht in einem Zeitraum von bis zu 36 Stunden den Geschlechtsverkehr. Zusätzlich wird die 2. Zyklushälfte (Lutealphase) bis zum Schwangerschaftstest mit Progesteron und z. T. Östrogenen unterstützt.

### **2.2.2 IUI-Zyklus**

Die intrauterine Insemination (IUI) kann sowohl mit als auch ohne die Stimulation der Eierstöcke in der ersten Zyklushälfte durchgeführt werden. Nach Ovulationsinduktion erfolgt am Tag der Ovulation das Hineinbringen der aufbereiteten beweglichen Spermien in die



Gebärmutterhöhle mittels eines speziellen Katheters. Auch hier erfolgt der Support der 2. Zyklushälfte (siehe Abbildung 3).

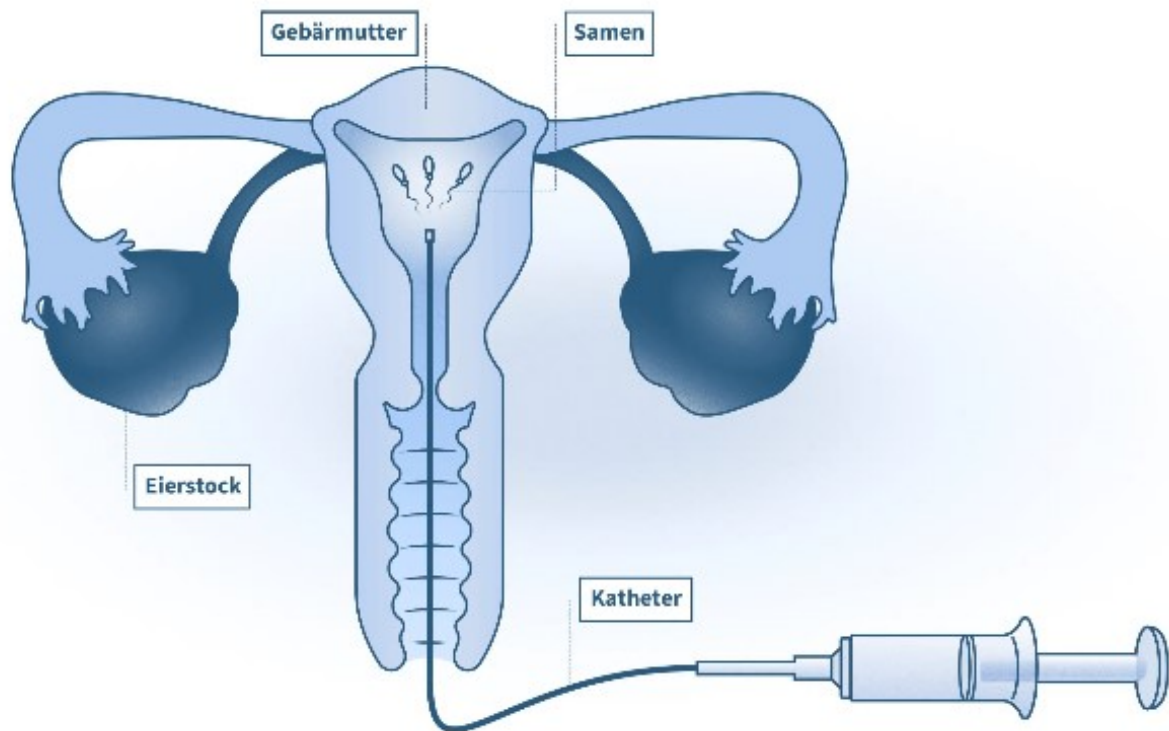


Abbildung 3: Intrauterine Insemination (Firma Merck, Calimera4you)

### 2.2.3 IVF (In-vitro-Fertilisation)

Bei der In-vitro-Fertilisation werden die aufbereiteten Spermien mit den Eizellen, welche zuvor aus den Eierstöcken mit Hilfe einer Punktionsnadel unter Ultraschallsicht entnommen wurden, zusammengebracht. Hierbei findet eine spontane Befruchtung in der Kulturschale (außerhalb des Körpers) statt (siehe Abbildung 4). Die IVF wird hauptsächlich bei Eileiterproblematiken der Frau oder einer idiopathischen Sterilität durchgeführt.

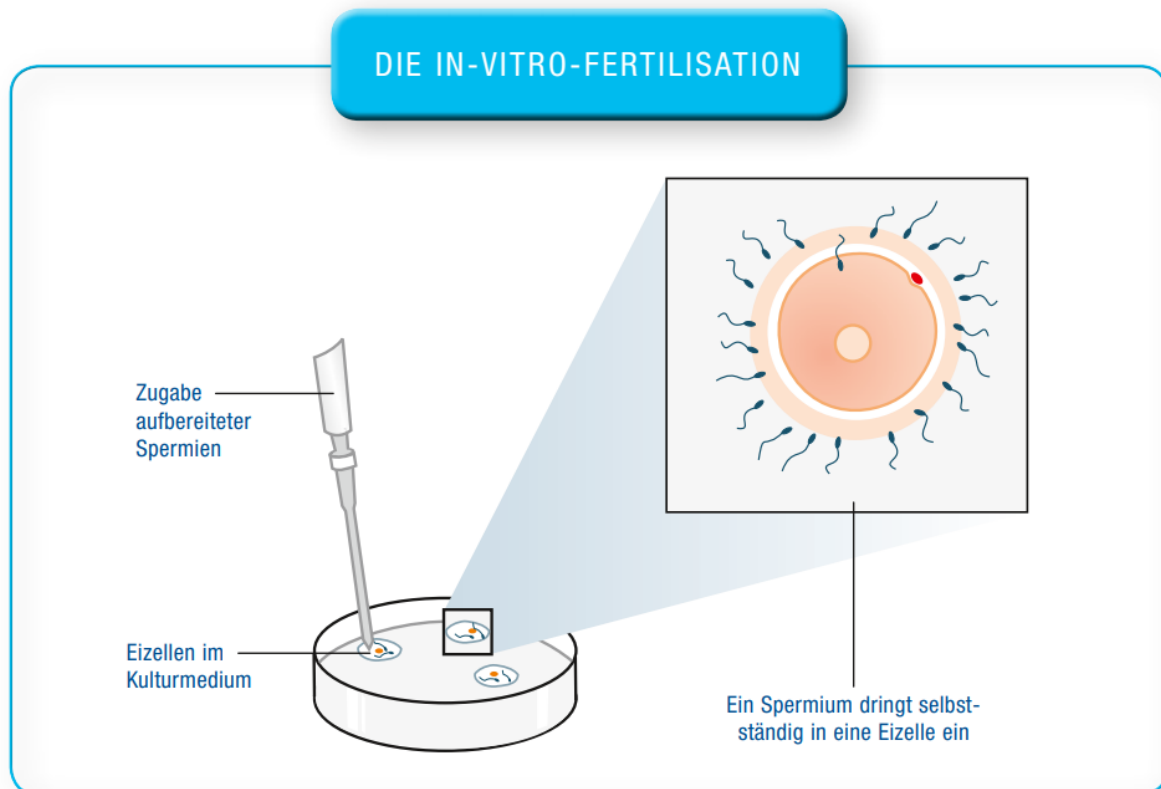


Abbildung 4: In-vitro-Fertilisation (Firma MSD, Kinderwunsch Leitfaden)

#### 2.2.4 ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion)

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist eine Sonderform der IVF. Hierbei wird ein einzelnes Spermium mit Hilfe eines Mikromanipulators in die einzelne Eizelle injiziert (siehe Abbildung 5). Für die ICSI wird die Eizelle vorbehandelt, so dass nur die befruchtungsfähigen Eizellen (Mitose II Eizellen = M II Oozyten) ausgewählt werden können. Zu erkennen sind diese Eizellen an dem ausgebildeten Polkörper. Die ICSI erfolgt beispielsweise bei auffälligen Spermioogrammen (Beweglichkeitseinschränkungen, reduzierte Anzahl von Spermien) oder ausbleibender Befruchtung bei der IVF.

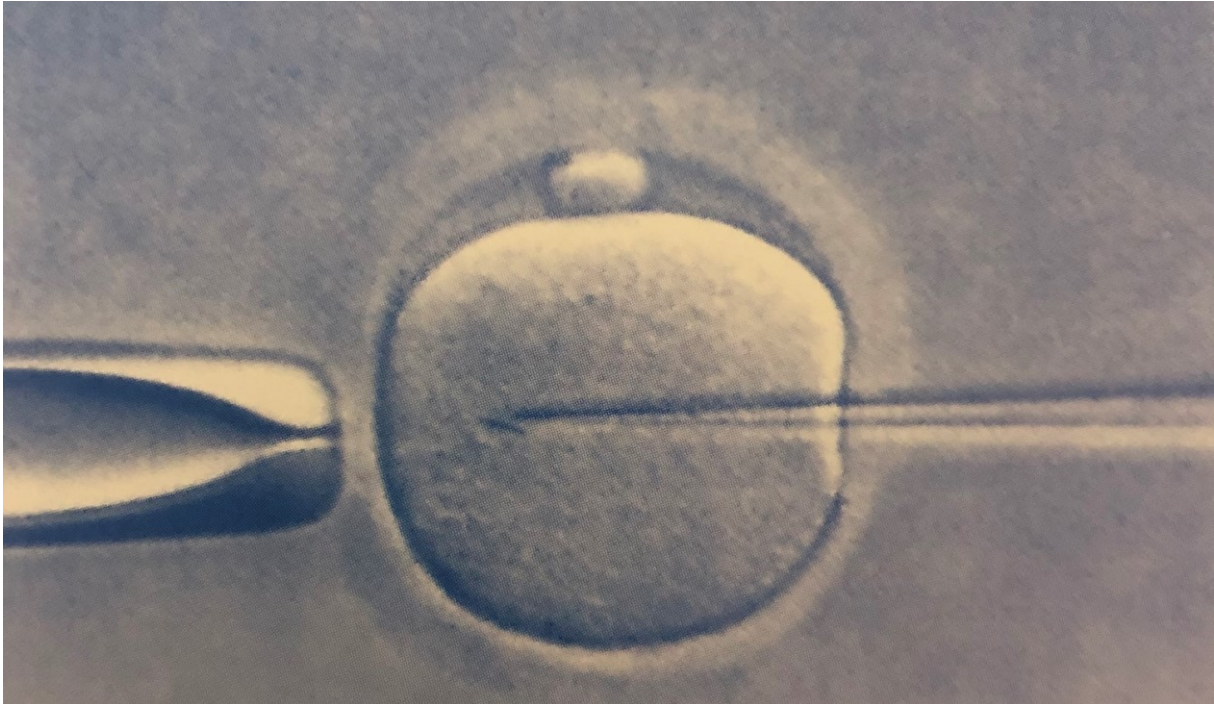


Abbildung 5: Intracytoplasmatische Spermieninjektion (Fa. Pfizer, Leitfaden Kinderwunsch)

Da nur bei der ICSI die M II-Oozyten selektiert werden können, beziehen sich die Daten dieser Studie über die Anzahl der M II-Oozyten somit nur auf die ICSI-Behandlung.

### 2.3 Stimulationsprotokoll

In einem natürlichen Menstruationszyklus der Frau reift jeden Monat durch das von der Hypophyse ausgeschüttete FSH in den meisten Fällen nur ein Tertiärfollikel heran.

In der Reproduktionsmedizin erfolgt eine kontrollierte ovarielle Hyperstimulation unter Verwendung von Präparaten wie Antiöstrogenen (z. B. Clomifen, Letrozol) oder GnRH-Analoga (Gonadotropin Releasing Hormon). Das Ziel ist das Heranreifen mehrerer Tertiärfollikel, kontrolliert wird das Wachstum der Follikel mittels Sonographie. Im Anschluss erfolgt die Eizellentnahme (Follikelpunktion) und nach einem Intervall von zwei bis fünf Tagen der Embryotransfer.

Für die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation werden verschiedene Präparate verwendet:

- reines FSH: rekombinantes FSH (Puregon®, Gonal F®) oder hochgereinigtes urinäres FSH (Bravelle®)

- Corifollitropin: FSH kombiniert mit humanem Choriongonadotropin (Elonva®)
- humanes Menopausengonadotropin, hMG (Menopur®)

Zur Unterdrückung eines zu frühen LH-Anstieges, der zur vorzeitigen Ovulation unreifer Eizellen führen würde, werden GnRH-Analoga verwendet. Hierbei nutzt man sogenannte GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten.

GnRH-Agonisten simulieren die Wirkung von GnRH an der Hypophyse. Durch verstärkte Bindung und eine verlängerte Halbwertszeit führen sie dauerhaft dazu, dass das natürliche GnRH nicht mehr wirken kann und somit die kompletten FSH und LH Inhalte der Hypophyse kurzfristig ausgeschüttet werden. Dies führt dazu, dass langfristig eine Suppression der LH- und FSH-Spiegel unter die Nachweisgrenze erfolgt [53]. Durch die komplette Ausschüttung der Gonadotropine aus der Hypophyse kommt es zum sogenannten Flare-up Effekt, welcher typische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Übelkeit und Schwindel bedingt [54]. Der Nachteil des GnRH-Agonistenprotokolls (long protocol) liegt in einer längeren Behandlungsdauer und damit erhöhtem finanziellen Aufwand. Das Risiko der Entstehung eines OHSS ist höher.

### **2.3.1 langes GnRH-Agonisten-Protokoll (long protocol)**

Die GnRH-Agonisten werden entweder in der zweiten Zyklushälfte (22. ZT) in Depotform oder täglich verabreicht. Circa 10 bis 14 Tage nach Verabreichung des GnRH-Agonisten ist die Suppression der Hypophyse erreicht. Nun erfolgt die Stimulation mit Gonadotropinen in entsprechender Dosierung. Nach sonographischer Kontrolle des Follikelwachstums wird bei einer Follikelgröße von 18-20 mm die Ovulationsinduktion (Eisprungausrösung) mit hCG (humanes Choriongonadotropin) durchgeführt. 36 Stunden danach erfolgt die Follikelpunktion (Eizellentnahme) (siehe Abbildung 6).

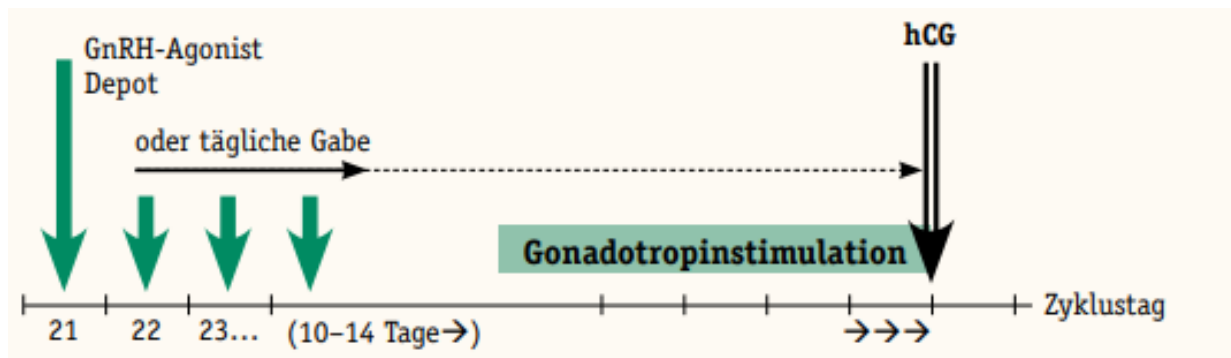


Abbildung 6: langes-luteales Protokoll (long protocol), GnRH-Agonist (Quelle: UK-SH Universitäres Kinderwunschzentrum, Prof. Griesinger, Frauenarzt 48(2007) Nr.9)

### 2.3.2 Kurzes GnRH-Agonisten Protokoll (short protocol)

Bei der Stimulation in diesem Protokoll erfolgt die Gabe des GnRH-Agonisten bereits ab dem ersten Stimulationstag mit Gonadotropinen. Diese kombinierte Gabe wird bis zur Ovulationsinduktion mit hCG fortgeführt. Start dieser Stimulation ist meistens der 2. oder 3. Zyklustag (siehe Abbildung 7).

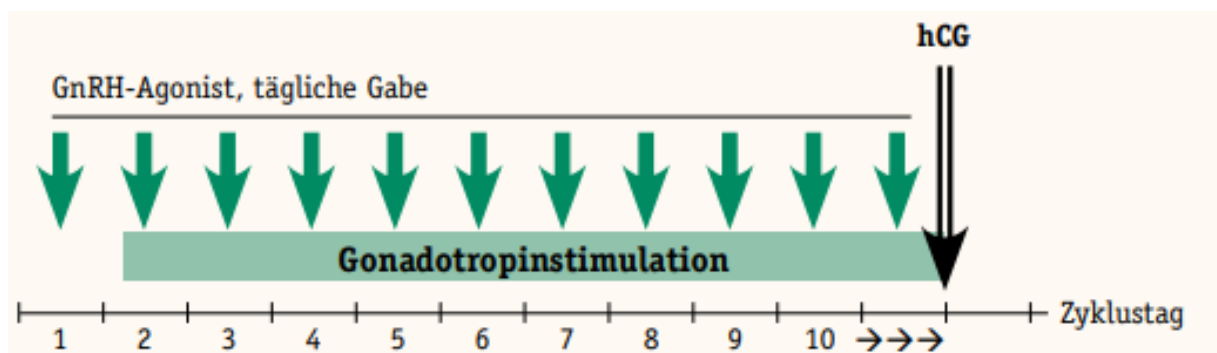


Abbildung 7: kurzes Protokoll, GnRH-Agonist (Quelle UK-SH Universitäres Kinderwunschzentrum, Prof. Griesinger)

### 2.3.3 GnRH-Antagonisten-Protokoll (ANT)

GnRH-Antagonisten binden ohne eigene intrinsische Wirkung an den GnRH-Rezeptor in der Hypophyse und führen sofort zu einer kompletten Blockade der GnRH-Wirkung. Dadurch kommt es innerhalb weniger Stunden zu einer kompletten Suppression der Hypophysenaktivität [53].

Verwendet werden zur Unterdrückung eines vorzeitigen LH-Anstieges folgende Präparate:

- GnRH-Agonisten:
  - Triptorelin (Decapeptyl®), Buserelin (Suprecur®), Goserelin (Zoladex Gyn®)
  - Leuprorelin (Enantone Gyn®, Trenantone Gyn®), Nafarelin (Synarela®)
- GnRH-Antagonisten: Cetrorelix (Cetrotide®), Ganirelix (Orgalutran®)

Es existieren zwei GnRH-Antagonisten Protokollschemas: Das Einzeldosis- und Mehrfachdosis-Protokoll (Abb. 8, Abb. 9).

Bei dem Mehrfachdosisprotokoll (siehe Abbildung 8) erfolgt die tägliche Gabe des GnRH-Antagonisten ab dem 7. bis 8. Zyklustag. Im Einfachdosisprotokoll (siehe Abbildung 9) erfolgt die einmalige Gabe des GnRH-Antagonisten ebenfalls am 7. oder 8. Zyklustag.

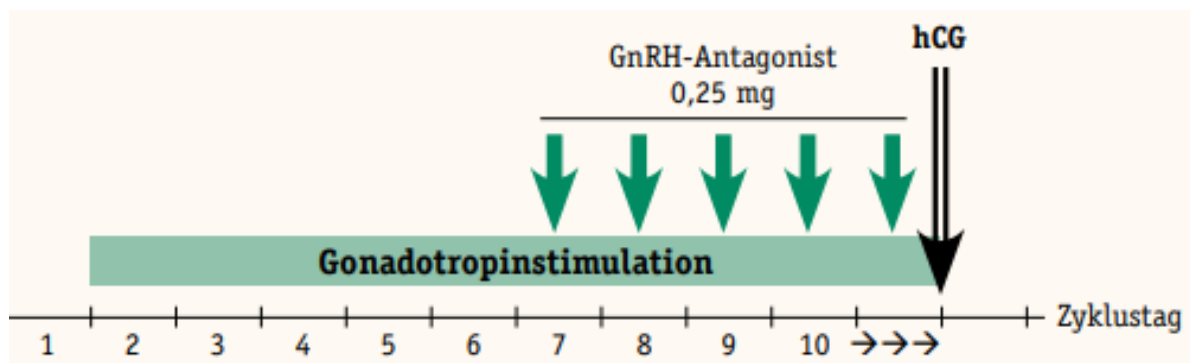


Abbildung 8: Mehrfachdosis Protokoll, GnRH-Antagonist (Quelle: UK-SH Universitäres Kinderwunschzentrum, Prof. Griesinger)

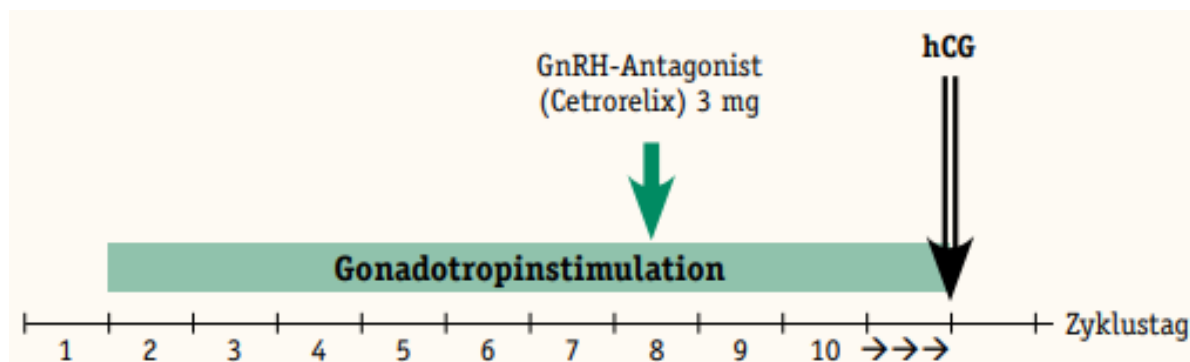


Abbildung 9: Einfachdosis Protokoll, GnRH-Antagonist (Quelle: UK-SH Universitäres Kinderwunschzentrum, Prof. Griesinger)

Der Vorteil des Antagonistenprotokolles ist die kürzere Behandlungsdauer, dadurch folglich geringere Kosten, das Fehlen des Flare-up Effektes und die geringere Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines OHSS.

Zur finalen Follikelmaturation und Ovulationsinduktion erfolgt die Gabe von hCG. Im Antagonistenprotokoll (kurzes Protokoll) ist die Induktion der Eizellreifung mit einem GnRH-Agonisten möglich. Dies beruht darauf, dass die Hypophyse durch den GnRH-Antagonisten nicht komplett supprimiert wird und nach Absetzung des GnRH-Antagonisten wieder die Ausschüttung von Gonadotropinen aus der Hypophyse möglich ist und somit ein endogener LH-Anstieg ausgelöst wird. [55].

In der Praxis für Fertilität wurden im untersuchten Zeitraum folgende Präparate zur Stimulationsbehandlung verwendet:

- langes Protokoll mit GnRH-Agonisten: Triptorelin (Decapeptyl®), Goserelin (Zoladex Gyn®), Leuprorelin (Enantone Gyn®, Trenantone Gyn®)
- kurzes Protokoll mit GnRH-Antagonisten: Cetrotirelix (Cetrotide®), Ganirelix (Orgalutran®)
- GnRH-Analoga: rekombinantes FSH (Puregon®, Gonal F®) oder hochgereinigtes urinäres FSH (Bravelle®), humanes Menopausengonadotropin, hMG (Menopur®)
- zur Ovulationsinduktion: urinäres hCG (Brevactid®), rekombinantes hCG (Ovitrelle®), GnRH-Agonist (Decapeptyl®)

## 2.4 Datenverarbeitung und Statistik

Zur Erfassung der Daten wurde Microsoft Excel genutzt. Die Überführung der Excel-Tabelle in SPSS für Windows Version 25 (Ehningen, Deutschland) war für die statistische Auswertung notwendig.

Die deskriptive Statistik beinhaltet die Erfassung von Häufigkeiten und Verteilung der Merkmale. Für die explorative Datenanalyse wurde je nach Merkmal der exakteste Test zur Ermittlung von signifikanten Gruppenunterschieden genutzt. In den meisten Fällen wurden Kreuztabellen erzeugt und zur Überprüfung der Unabhängigkeit von kategorialen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. bei Vierfeldertafeln und geringer Stichprobengröße der exakte Test nach Fischer verwendet. Bei metrischen nicht normalverteilten Parametern fanden

## Patientinnen und Methoden

nichtparametrische Tests Anwendung: der Mann-U-Whitney-Test bei zwei unabhängigen Stichproben und der Kruskal-Wallis-Test bei mehreren unabhängigen Stichproben. Unterschiede ab einem Signifikanzniveau  $\alpha < 0,05$  wurden bei allen Tests als signifikant gewertet.



## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Charakterisierung der Patientinnen**

In der vorliegenden Studie wurden alle Patientinnen mit einem Überstimulationssyndrom (OHSS) über den gesamten Zeitraum 2005-2015 berücksichtigt, die sich in der Praxis für Fertilität Rostock zur Kinderwunschbehandlung befanden. Bei insgesamt 8.854 durchgeführten Stimulationszyklen wurde bei  $n = 375$  (= 4,2 %) ein OHSS diagnostiziert, dabei trat bei  $n = 187$  (= 2,1 %) ein geringgradiges, bei  $n = 149$  (= 1,7 %) ein mittelgradiges und bei 39 Patientinnen (= 0,4 %) ein schweres OHSS auf.

#### **3.1.1 Anamnestische Merkmale**

##### **3.1.1.1 Alter**

Das mittlere Alter der 375 Patientinnen mit OHSS lag bei 30,7 Jahren (Standardabweichung (SD) 3,8 Jahre) bei einem minimalen Lebensalter von 22 und einem Maximum von 41 Jahren.

##### **3.1.1.2 Menarche**

Im untersuchten Studienkollektiv trat die Menarche durchschnittlich mit 13,2 Jahren (SD 1,4 Jahre) ein, dabei war die jüngste Patientin 10 Jahre alt, während die Menarche spätestens mit 19 Jahren einsetzte.

##### **3.1.1.3 BMI**

Der mittlere BMI lag bei den an OHSS erkrankten Patientinnen bei 23,7 kg/m<sup>2</sup> (SD 4,3; Min 17,5; Max 44,2). Von den 375 Patientinnen waren 3,7 % untergewichtig, 66,1 % normalgewichtig und 31,1 % übergewichtig. Davon lag bei 24 Patientinnen eine Adipositas Grad 1 vor, bei sechs Patientinnen eine Adipositas Grad 2 und bei zwei Patientinnen eine Adipositas per magna (Tabelle 2).

## Ergebnisse

Tabelle 2: Gewichtsverteilung bei Patientinnen mit OHSS anhand des Body Mass Index (BMI)

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	BMI- Klassifikation	Anzahl Patientinnen	Häufigkeit (%)
<18,5	Untergewicht	14	3,7
18,5-24,99	Normalgewicht	248	66,1
25,0-29,99	Übergewicht	81	21,6
30,0-34,99	Adipositas Grad 1	24	6,4
35,0-39,99	Adipositas Grad 2	6	1,6
≥40,0	Adipositas Grad 3	2	0,5
Gesamt		375	100

### 3.1.1.4 Gravidität in der Eigenanamnese

65,3 % der Patientinnen mit OHSS waren vor der Behandlung noch nie schwanger. 20,3 % hatten bereits eine Schwangerschaft vor der Behandlung, zwei Kinder hatten 9,3 % der Patientinnen, 3,7 % der Patientinnen waren drei Mal und jeweils 0,3 % der Patientinnen mit OHSS waren zuvor fünf bzw. sieben Mal schwanger (siehe Abbildung 10).

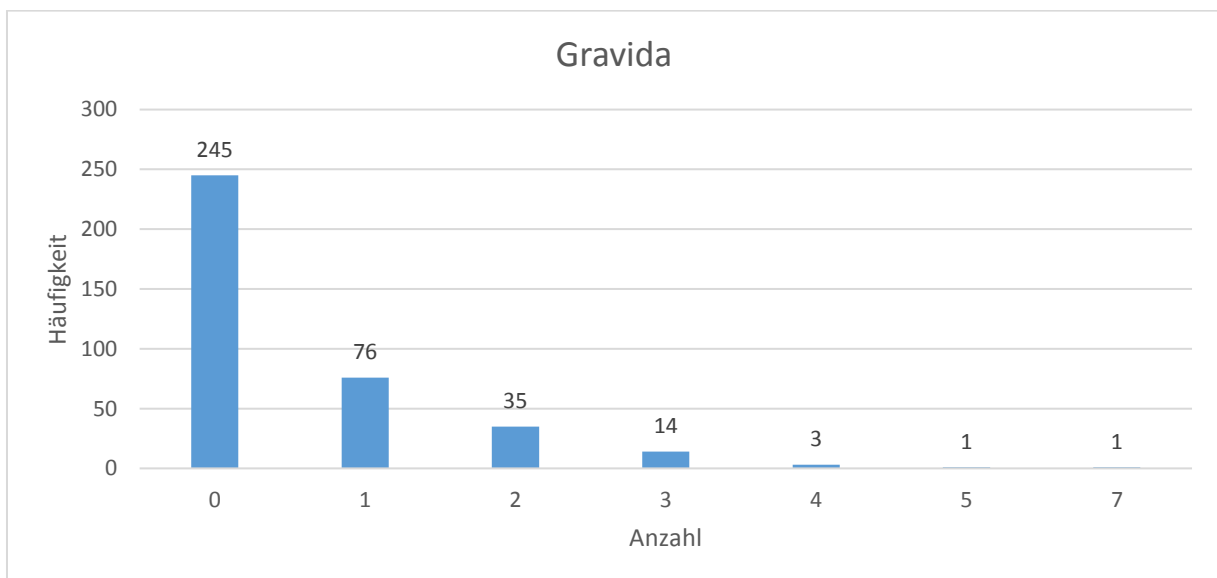


Abbildung 10: Häufigkeit vorheriger Schwangerschaften im OHSS Kollektiv

### 3.1.1.5 Parität in der Eigenanamnese

Von den Patientinnen aus diesem Studienkollektiv waren 85,3 % Nullipara; 12,3 % hatten bereits ein Kind, 1,9 % hatten bereits zwei Kinder und jeweils 0,3 % der Patientinnen hatten drei oder vier Kinder geboren. 85,3 % der Patientinnen aus dem OHSS Kollektiv hatten noch kein Kind geboren (siehe Abbildung 11).

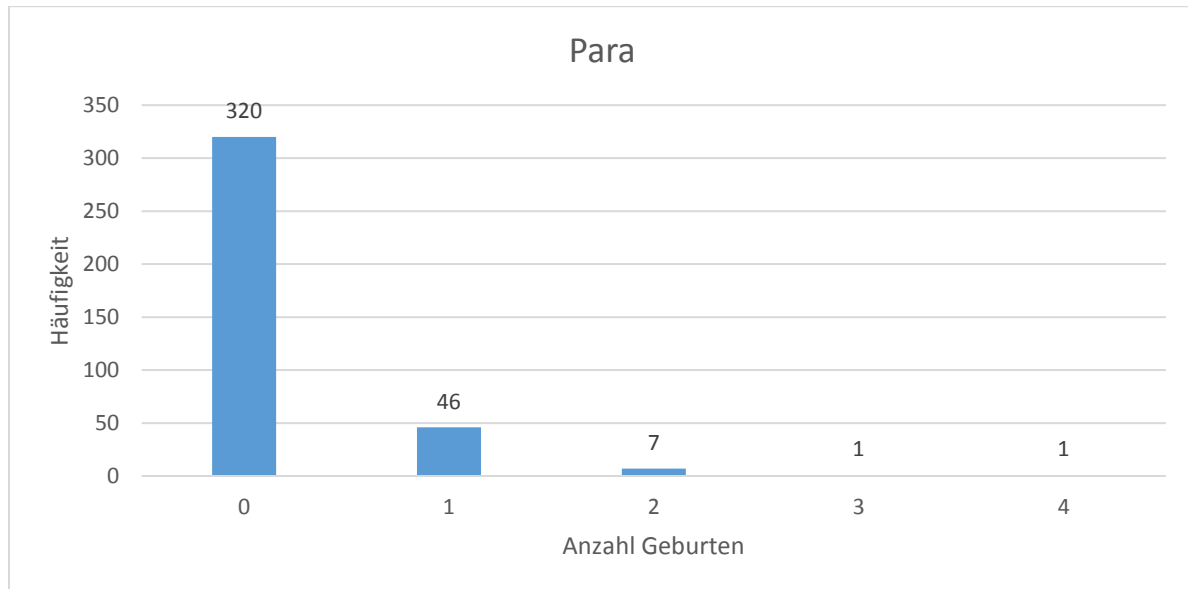


Abbildung 11: Häufigkeit vorheriger Geburten im OHSS Gesamtkollektiv

### 3.1.1.6 Gynäkologische Erkrankungen in der Eigenanamnese

Das PCO-Syndrom stellt einen bekannten Risikofaktor für die Entstehung eines OHSS dar. Von den insgesamt 375 Patientinnen mit OHSS wiesen 99 Patientinnen (= 26,4 %) ein PCO-Syndrom auf, 276 Patientinnen (= 73,6 %) hatten kein PCO Syndrom (siehe Tab. 25 im Anhang). Insgesamt 219 Patientinnen (= 58,4 %) mit einem OHSS zeigten keine gynäkologischen Vorerkrankungen wie Endometriose, gynäkologische Operationen oder Uterus myomatosus.

### 3.1.1.7 Reproduktionsmedizinische Vorbehandlung in der Eigenanamnese

Bei 40,5 % der Patientinnen mit OHSS war vor der aktuellen Therapie noch keine reproduktionsmedizinische Maßnahme vorausgegangen. Bei 18,1 % der Patientinnen waren ein Vorzyklus vorausgegangen; bei 13,6 % bereits zwei Vorzyklen; bei 9,1 % drei Vorzyklen. Jeweils eine Patientin hatte 10 bzw. 11 Vorbehandlungen (siehe Tabelle 18 im Anhang und Abbildung 12).

## Ergebnisse

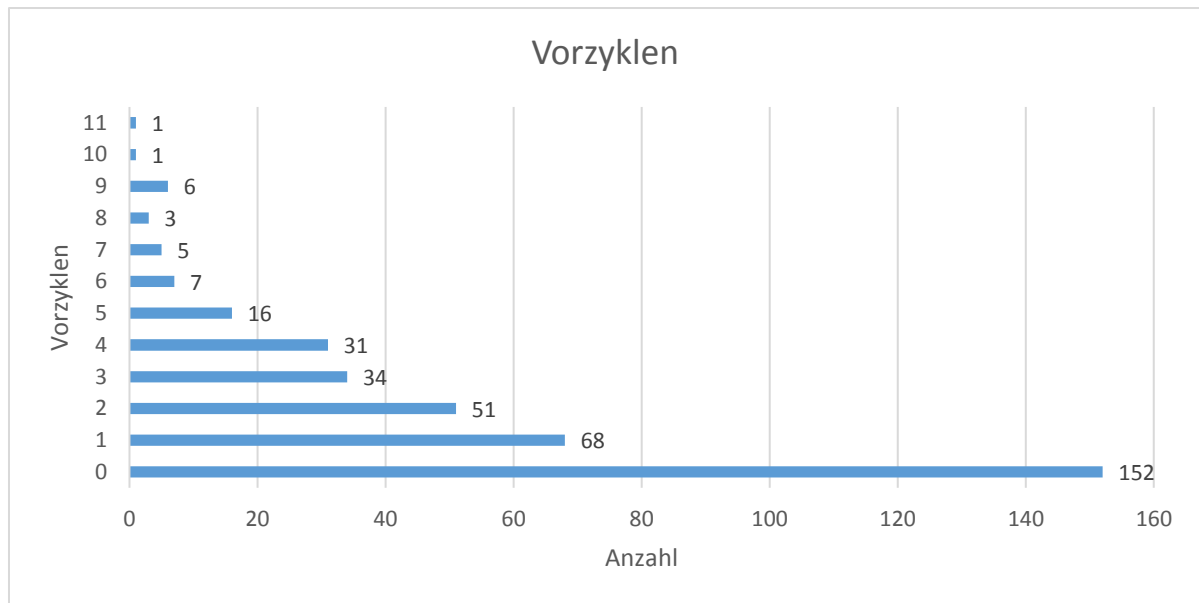


Abbildung 12: Anzahl der Vorzyklen der Patientinnen mit OHSS

### 3.1.2 Paraklinische Angaben

Bei insgesamt 261 Patientinnen lag der AMH Wert vor. Dieser betrug im Durchschnitt  $5,67 \mu\text{g/l}$  (SD  $4,52$ ; Min  $0,22$ ; Max  $34,90$ ).

Bei Patientinnen mit einem Alter zwischen 20 bis 24 Jahren lag der Medianwert bei  $5,1 \mu\text{g/l}$ . Die Patientinnen zwischen 25 bis 29 Jahren zeigten einen Medianwert von  $4,6 \mu\text{g/l}$  und die 30 bis 34-Jährigen einen Medianwert von  $3,3 \mu\text{g/l}$ . In der Patientengruppe 35 bis 39 Jahre betrug der Median  $3,3 \mu\text{g/l}$  und bei den Patientinnen zwischen 40 bis 44 Jahren  $1,3 \mu\text{g/l}$  (siehe Abbildung 13). Insgesamt lagen die Medianwerte in allen Altersgruppen über den Medianwerten der Testgruppen des benutzten Labortests der Firma Roche (siehe Tabelle 24 im Anhang).

## Ergebnisse

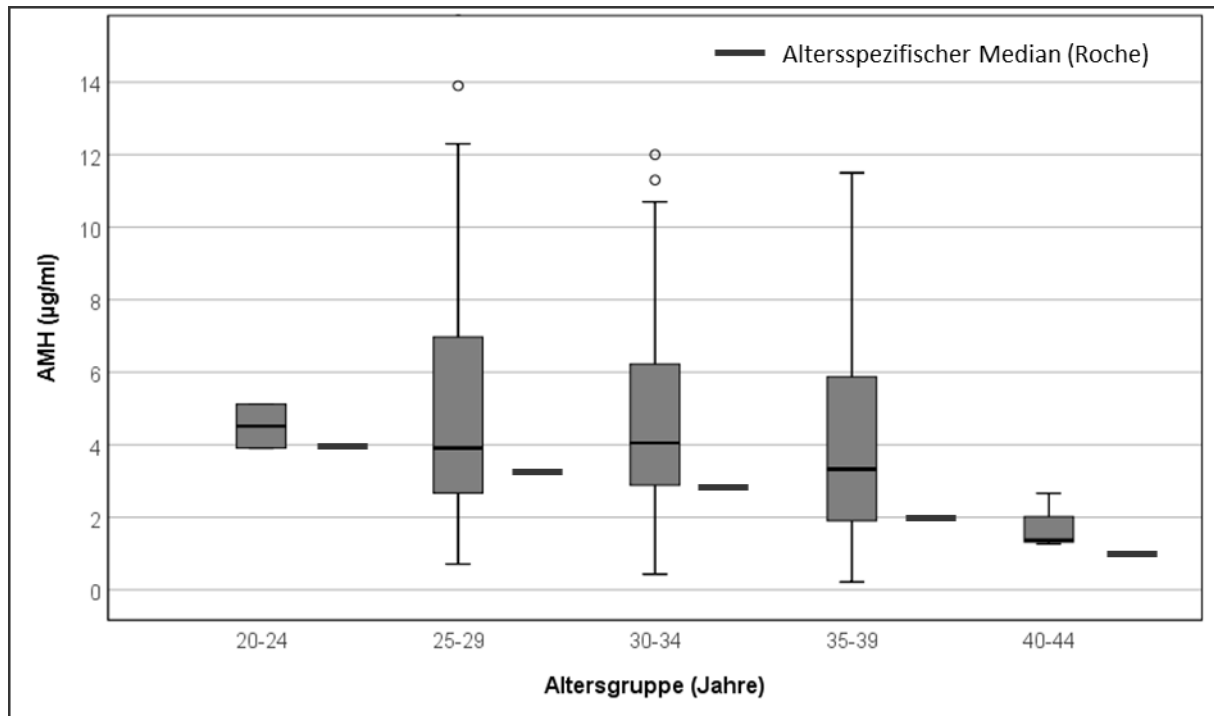


Abbildung 13: Altersspezifische Medianwerte des AMH bei OHSS im Vergleich mit Referenzwerten des Testkits der Fa. Roche

Bei den laborchemischen Parametern (keine Auffälligkeiten, Gerinnungsstörungen, MTHFR-Mutation, Hypothyreose) lagen bei 281 Patientinnen (= 74,9 %) keine Auffälligkeiten vor. Bei 20 Patientinnen (= 5,3 %) mit OHSS war eine Gerinnungsstörung bekannt. Eine molekulargenetisch gesicherte MTHFR-Mutation bestand bei 59 Patientinnen (= 15,7 %).

Von den 375 Patientinnen mit OHSS zeigten 93,9 % (n= 352) eine euthyreote Stoffwechsellage; 3,2 % (n= 12) hatten eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose); 2,9 % (n= 11) zeigten eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) (siehe Abbildung 14).

Der durchschnittliche TSH Wert lag bei 1,6 mIE/l (SD 0,8; Min 0,02; Max 5,74).

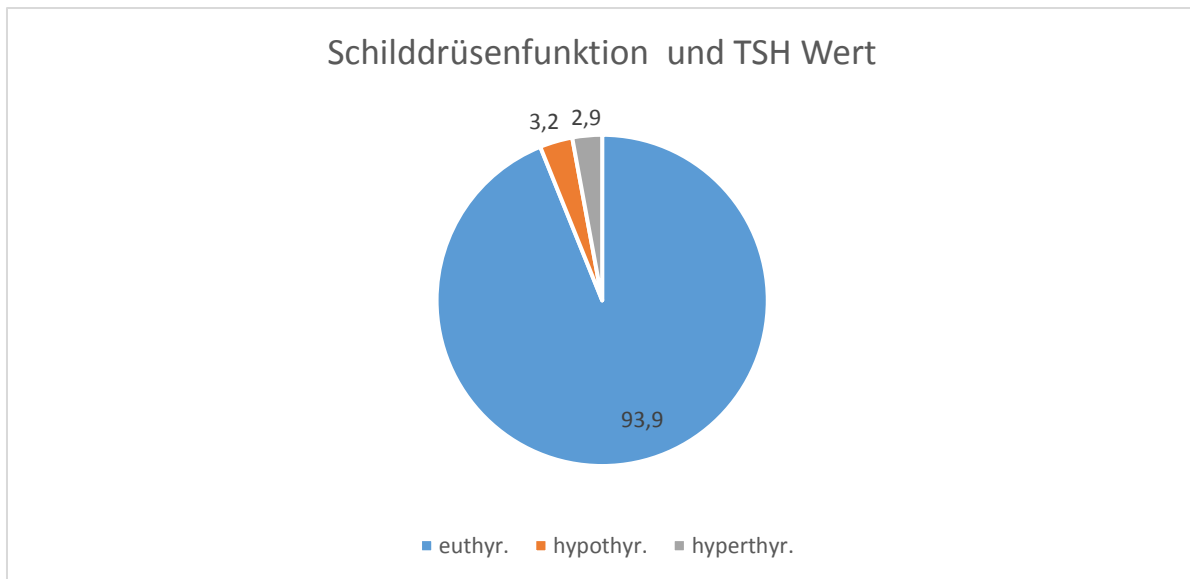


Abbildung 14: Schilddrüsenfunktion anhand des TSH Wertes ermittelt in Prozent

### 3.1.3 Reproduktionsmedizinische Angaben

#### 3.1.3.1 Reproduktionsmedizinisches Protokoll

Bei der Gesamtzahl der Patientinnen mit OHSS ( $n = 375$ ) wurde der überwiegende Anteil der Patientinnen im Antagonistenprotokoll ( $n=110$ ; 29,3 %) und im long protocol ( $n= 202$ ; 53,9 %) behandelt. Im ultralong protocol wurden sieben Patientinnen (= 1,9 %) mit OHSS, im short protocol 48 Patientinnen (= 12,8 %) und in anderen Protokollen acht Patientinnen (= 2,1 %) stimuliert.

#### 3.1.3.2 Reproduktionsmedizinische Maßnahmen

Aus den 8.854 insgesamt durchgeführten Therapiezyklen resultierten im Untersuchungszeitraum 3.538 In-vitro-Fertilisationen (IVF) bzw. intrazytoplasmatische Spermieninjektionen (ICSI), in 3.613 Fällen erfolgte Geschlechtsverkehr zum optimalen Zeitpunkt (VZO) und bei 1.703 Patientinnen wurde eine intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Stimulationszyklen trat ein OHSS bei 313 von 3.538 Patientinnen mit IVF/ICSI auf, das entspricht 8,8 %. Dagegen kam es nur bei 1,1 % der VZO-Zyklen ( $n= 42/3.613$ ) und 0,99 % der IUI-Zyklen ( $n=17/1.703$ ) zu einem OHSS.

### 3.1.3.3 Eizellreserve (AFC= Antral follicle count)

Da die Dokumentation der Eizellreserve, gemessen an der Anzahl der antralen Follikel (AFC), nicht Standard war, lagen nur bei wenigen Patientinnen (n = 35) auswertbare Werte vor. Der Mittelwert des AFC betrug 17,7 (SD 7,37), minimal wurden ein und maximal 40 Follikel gemessen (siehe Abbildung 15).

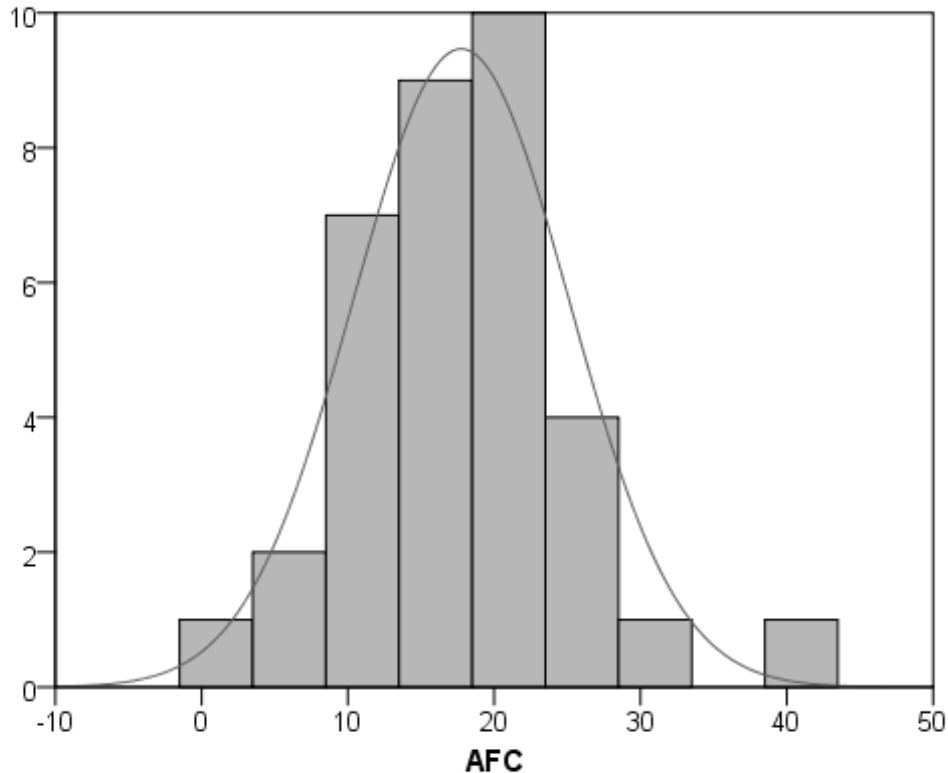


Abbildung 15: AFC-Wert (n=35)

### 3.1.3.4 FSH-Startdosis

Die FSH Startdosis zur Stimulation unabhängig vom Stimulationsprotokoll lag bei einem Mittelwert von 135,17 IE (SD 57,0), die mediane Startdosis betrug 137 IE, minimal wurden 25 und maximal 375 IE appliziert (siehe Abbildung 17).

## Ergebnisse

### 3.1.3.5 Serum-Estradiol-Spiegel

Für den Serum-Estradiolspiegel lag keine Normalverteilung vor. Der Serum-Estradiolspiegel betrug zum Zeitpunkt der Sonographiekontrolle vor der Ovulationsinduktion im Median 1.871 pg/ml (Minimum: 150 pg/ml, Maximum 16.278 pg/ml) (siehe Abbildung 16).

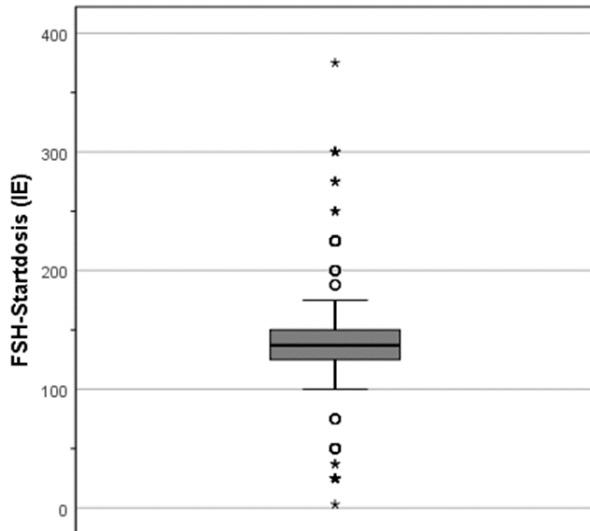


Abbildung 17: Boxplotdiagramm der FSH-Startdosis

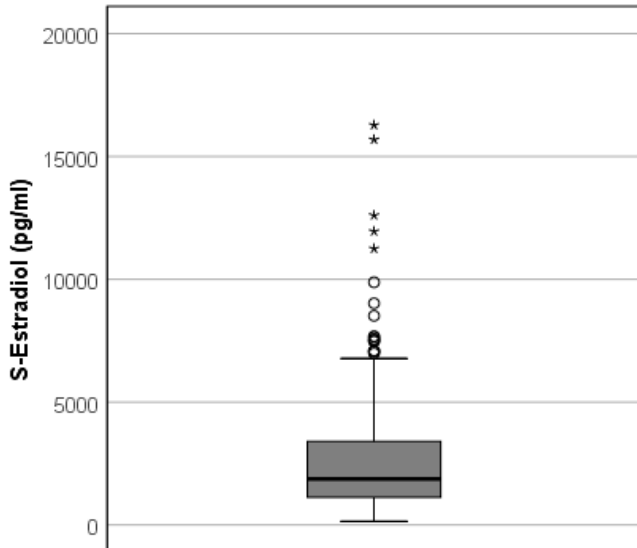


Abbildung 16: Boxplotdiagramm der Serum-Estradiolspiegel



### 3.1.3.6 *Follikel nach Stimulation, entnommene Eizellen, Eizellen in MII-Phase, Zellen im Pronucleus-Stadium*

Von den insgesamt 375 erfassten Patientinnen hatten 316 Patientinnen eine IVF/ICSI und KET-Behandlung. 59 Patientinnen entwickelten ein OHSS im Rahmen einer VZO- bzw. IUI-Behandlung. Somit stammen die Angaben zu Anzahl der Eizellen, M II-Oozyten und befruchteten Eizellen von insgesamt 316 Patientinnen. Der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov ergab für Follikel ( $p < 0,001$ ), Eizellen ( $p < 0,001$ ), Eizellen im Meiose-II-Stadium ( $p = 0,004$ ) und Pronucleus-Stadien ( $p < 0,001$ ) keine Normalverteilung.

Im Median wurden nach Stimulation neun Follikel gezählt (Minimum: 2, Maximum: 22). Der Medianwert der bei der Follikelpunktion entnommenen Eizellen betrug 18 Zellen. M II Oozyten konnten nur im Rahmen einer ICSI-Therapie detektiert werden. Insgesamt lag der Median der Eizellen im M II Reife-Stadium bei 14,5 Zellen (Mittelwert 15; SD 7,3; Min 0; Max 40). Die Anzahl der befruchteten (Pronucleus) Eizellen betrug im Median acht Zellen (Mittelwert 9; SD 5,1; Minimum: 0, Maximum: 26 Zellen) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Eizellanzahl, M-II-Oozyten und PN-Stadium im IVF/ICSI-Kollektiv (n=316)

	<b>Eizellen</b>	<b>Meiose-II-Stadium</b>	<b>Pronucleus-Stadium</b>
<b>N</b>			
<b>Gültig</b>	314	214	313
<b>Fehlend</b>	2	112	3
<b>Mittelwert</b>	19,6	15,1	9,0
<b>Median</b>	18,0	14,5	8,0
<b>Std-Abweichung</b>	9,4	7,3	5,1
<b>Varianz</b>	88,9	54,0	26,9
<b>Minimum</b>	0	0	0
<b>Maximum</b>	56	40	26

### 3.1.4 Schwangerschaften

Von den insgesamt 375 Patientinnen mit einem OHSS wurden 240 Patientinnen (= 64 %) schwanger. 131 Patientinnen (= 34,9 %) wurden nicht schwanger. Bei vier Patientinnen

## Ergebnisse

(= 1,1 %) zeigte sich ein positiver hCG-Wert ohne klinischen (sonographischen) Schwangerschaftsnachweis.

Von den 240 Patientinnen mit Schwangerschaft wurde bei vier Patientinnen eine extrauterine Schwangerschaft (EUG) diagnostiziert und 39 Patientinnen erlitten einen Abort. Bei insgesamt 197 Patientinnen kam es zu einer Geburt (siehe Abbildung 18).

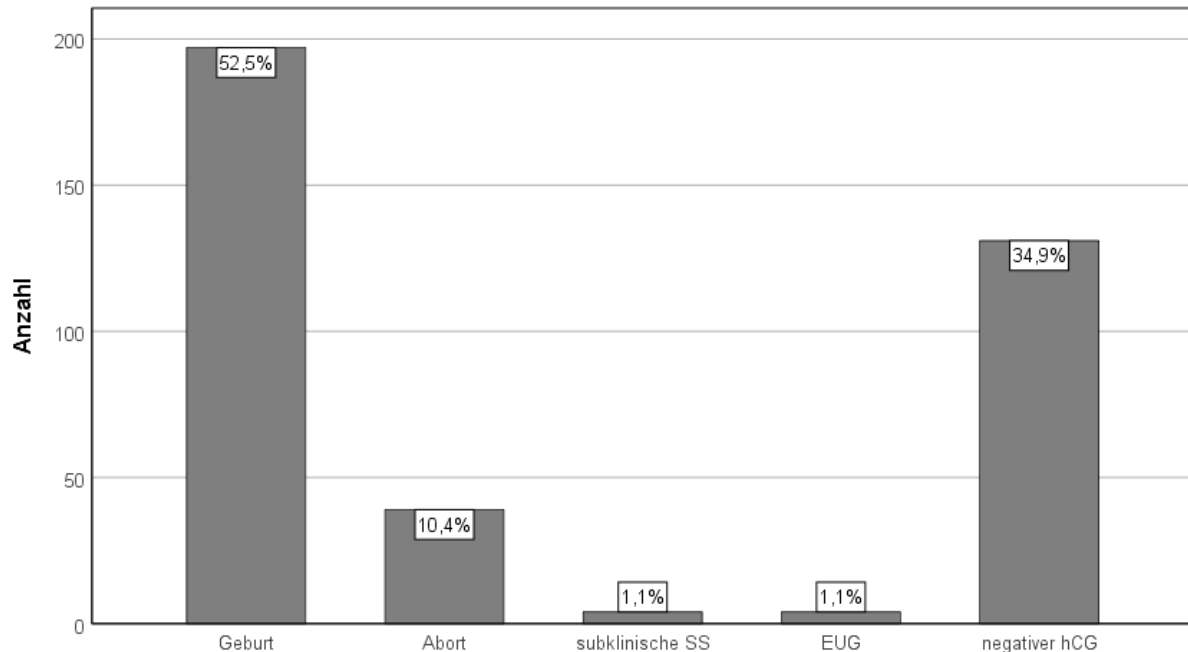


Abbildung 18: Outcome der reproduktionsmedizinischen Behandlungen Gesamtkollektiv (n = 375)

## 3.2 Analyse des OHSS im Verlauf des Untersuchungszeitraumes 2005-2015

### 3.2.1 Häufigkeit

Bei insgesamt 8.854 durchgeführten Stimulationszyklen entwickelten im gesamten Zeitraum 4,2 % (n = 375) der Patientinnen ein Überstimulationssyndrom. Die Zahl der Stimulationszyklen stieg von 527 im Jahr 2005 auf 1.035 im Jahr 2015 und hat sich damit nahezu verdoppelt. Die Anzahl der Patientinnen mit OHSS ist hingegen über den 11-Jahres-Zeitraum weitgehend stabil mit absoluten Häufigkeiten zwischen 21 und 43 Patientinnen pro Jahr (siehe Abbildung 19).

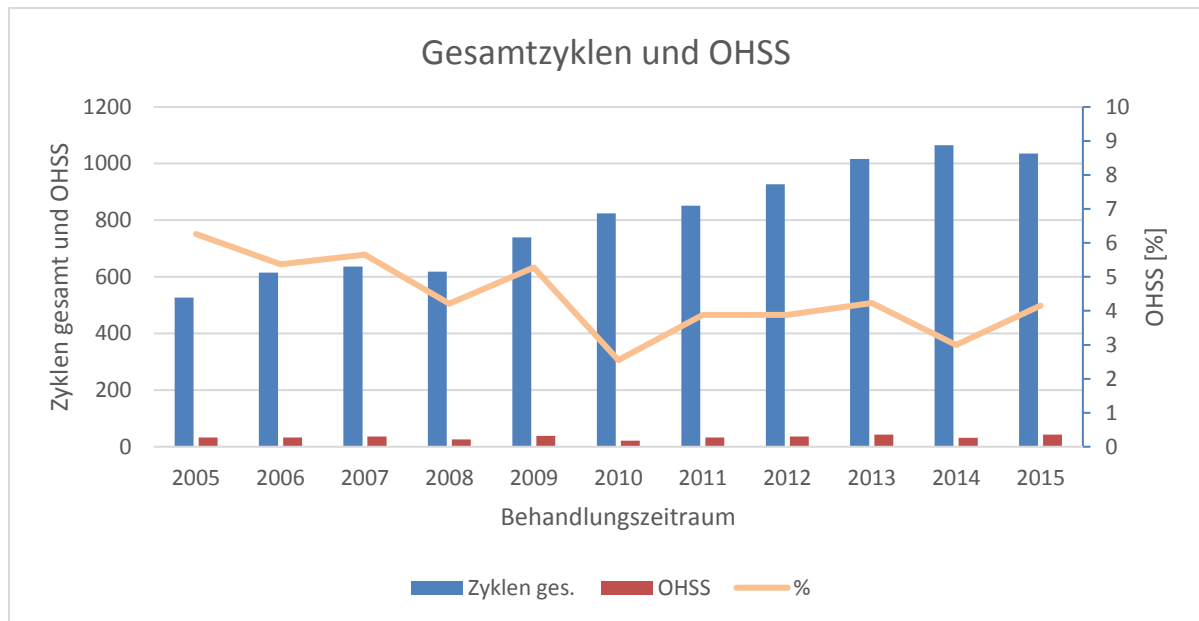


Abbildung 19: Anzahl der Stimulationszyklen (n = 8.854) und OHSS (n = 375) bezogen auf den Behandlungszeitraum 2005 bis 2015

Daraus ergibt sich eine relative Abnahme der Inzidenz des OHSS von 6,3 % im Jahr 2005 auf 4,2 % im Jahre 2015. Im Jahre 2010 war die Inzidenz des OHSS mit 2,6 % der stimulierten Patientinnen am niedrigsten. Die genauen Angaben zur Häufigkeit des OHSS in den einzelnen Behandlungsjahren finden sich in der Tabelle 19 im Anhang.

### 3.2.2 Protokoll

Ausgehend von der Gesamtzahl der Patientinnen mit OHSS (n = 375) wurde das Antagonistenprotokoll bei 110 Patientinnen (= 29,3 %) und das long protocol bei 202 Patientinnen (= 53,9 %), also dem überwiegenden Anteil der Patientinnen, angewandt. Das ultralong protocol fand bei sieben Patientinnen (= 1,9 %) Anwendung, während im short protocol 48 Patientinnen (= 12,8 %) und in anderen Protokollen acht Patientinnen (= 2,1 %) mit OHSS stimuliert wurden.

## Ergebnisse

Während im Jahr 2005 in 69,9 % der Frauen das long protocol zum Einsatz kam, spielte das Antagonistenprotokoll noch eine sehr untergeordnete Rolle. Am häufigsten wurde das long protocol 2009 mit insgesamt 89,7 % eingesetzt. Eine signifikante Änderung der Stimulation erfolgte ab 2010, der Anteil der Antagonistenprotokolle stieg langsam. Während 2010 zunächst in 9,2 % das Antagonistenprotokoll genutzt wurde, kam es 2014 mit 81,3 % am Häufigsten zum Einsatz (Abbildung 20).

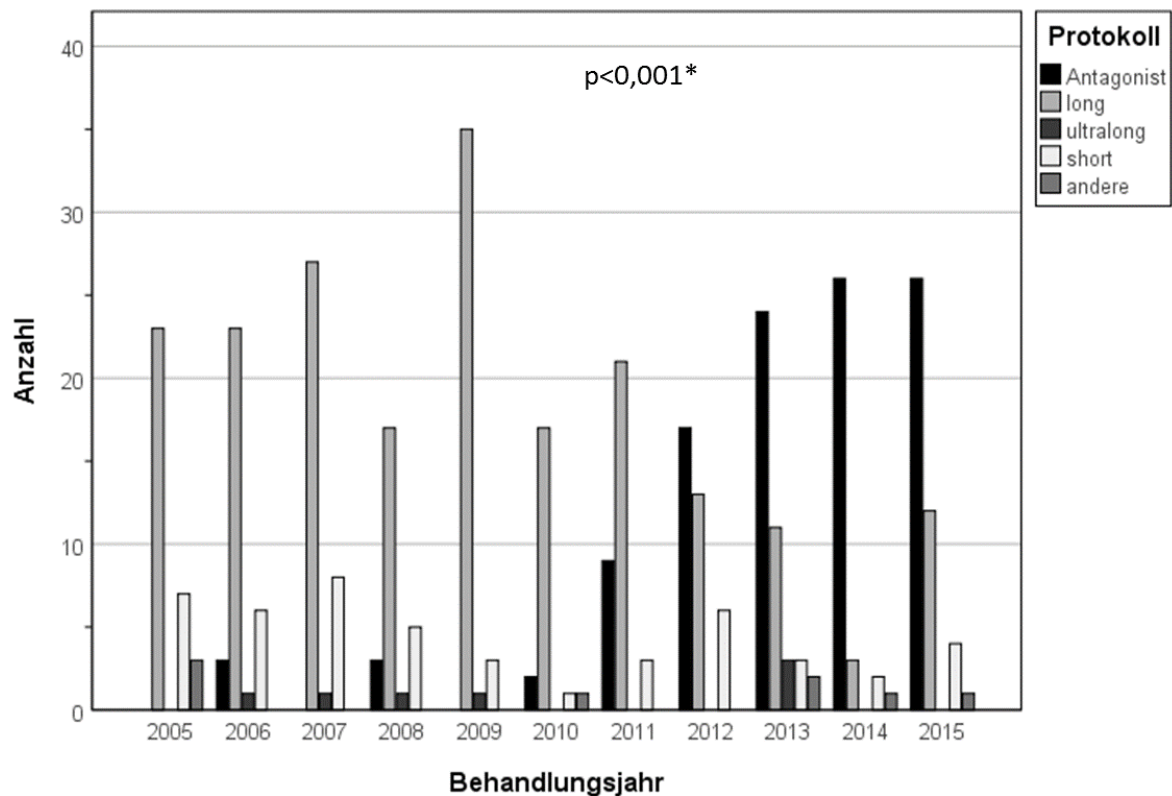


Abbildung 20: Verwendete Stimulationsprotokolle in % im gesamten Behandlungszeitraum

### 3.2.3 Reproduktionsmedizinische Maßnahmen

Betrachtet man die den 375 OHSS-Patientinnen zugrundeliegenden reproduktionsmedizinischen Maßnahmen, unterzog sich mehr als die Hälfte der Patientinnen ( $n = 203$ ; 54,1 %) einer ICSI, bei 29,3 % ( $n = 110$ ) wurde eine IVF durchgeführt, in 10,9 % erfolgte der VZO und bei 0,05 % der Patientinnen eine IUI. Aus Abbildung 21 geht hervor, dass im Verlauf des zu untersuchenden Behandlungszeitraumes die Anzahl der ICSI-Behandlungen bei den Patientinnen mit OHSS zunahm. Während im Jahr 2005 17 ICSI-Behandlungen durchgeführt wurden, lag die Zahl dieser Behandlungen im Jahr 2015 bei 26. Im Jahr 2011 erkrankten jeweils 15 Patientinnen mit IVF und ICSI-Behandlungen an einem OHSS.

## Ergebnisse

Im weiteren untersuchten Zeitraum wurden häufiger ICSI- als IVF-Behandlungen durchgeführt. (siehe Abbildung 21).

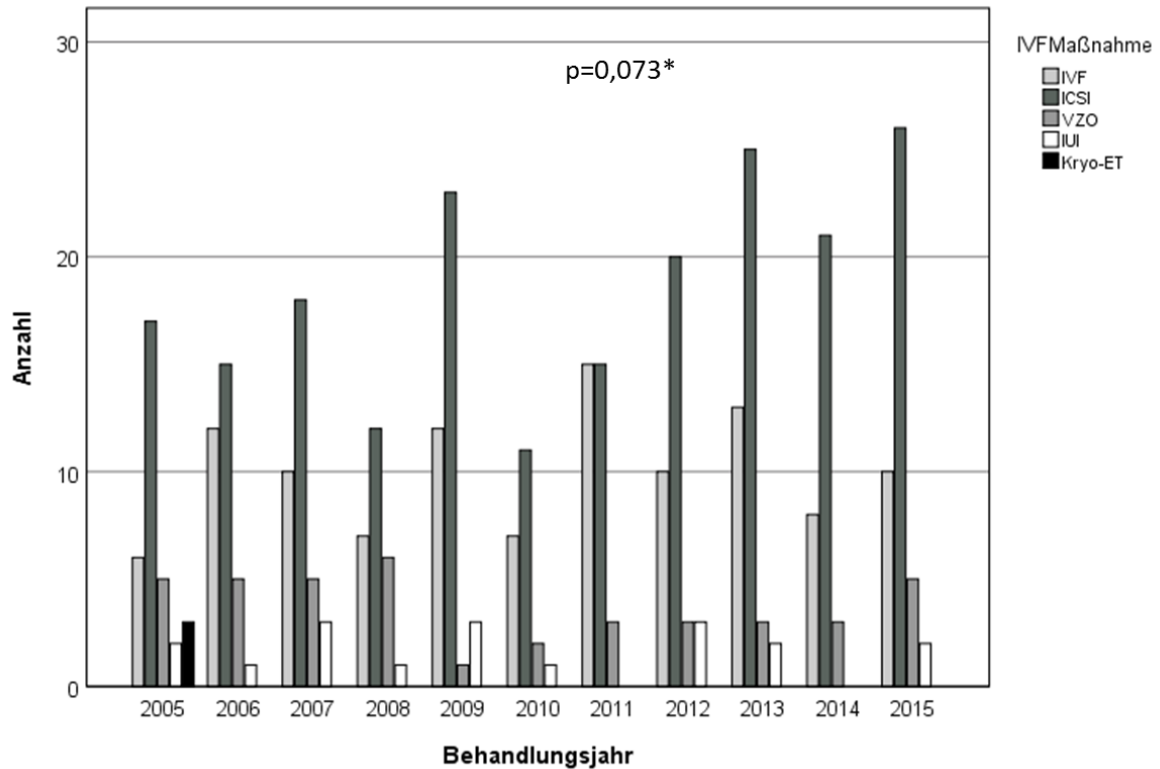


Abbildung 21: Entwicklung verschiedener reproduktionsmedizinischer Maßnahmen im Behandlungszeitraum 2005-2015

Bei den an OHSS erkrankten Patientinnen im VZO- oder IUI-Zyklus waren über dem gesamten Untersuchungszeitraum nur minimale Schwankungen darstellbar. Im KET-Zyklus erkrankten nur drei Patientinnen im Jahr 2005 an einem OHSS. Im übrigen Zeitraum war in dieser Gruppe keine OHSS Erkrankung nachzuweisen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Anzahl verschiedener reproduktionsmedizinischer Maßnahmen der 375 OHSS-Patientinnen im Behandlungszeitraum 2005-2015

	<b>IVF</b>	<b>ICSI</b>	<b>VZO</b>	<b>IUI</b>	<b>KET</b>	<b>gesamt</b>
<b>2005</b>	6	17	6	1	3	33
<b>2006</b>	12	15	5	1	0	33
<b>2007</b>	10	18	5	3	0	36
<b>2008</b>	7	12	6	1	0	26
<b>2009</b>	12	23	1	3	0	39
<b>2010</b>	7	11	2	1	0	21
<b>2011</b>	15	15	3	0	0	33
<b>2012</b>	10	20	3	3	0	36
<b>2013</b>	13	25	3	2	0	43
<b>2014</b>	8	21	3	0	0	32
<b>2015</b>	10	26	5	2	0	43
<b>gesamt</b>	110	203	41	18	3	375

### 3.2.4 Schweregrad

An einem OHSS 1. Grades erkrankten 187 Patientinnen (= 49,9 %), ein OHSS 2. Grades lag bei 149 Patientinnen (= 39,7 %) und 3. Grades bei neun Patientinnen (= 10,4 %) vor.

Im Untersuchungszeitraum 2005 bis 2015 verringerte sich der Anteil von Patientinnen mit OHSS 1. Grades von 73,1 % im Jahr 2008 auf 30,2 % im Jahr 2015. Dagegen stieg der Anteil der Patientinnen, welche an Grad 2 eines OHSS erkrankten von 11,5 % 2008 auf 58,1 % im Jahre 2015. Die Anzahl der an Grad 3 erkrankten Patientinnen blieb relativ stabil. Im Jahr 2007 war der niedrigste Wert bei 8,3 % und 2006 der höchste Anteil mit 18,2 % zu verzeichnen (siehe Tabelle 20 im Anhang). Die Abnahme von OHSS Grad I und Zunahme von OHSS Grad II ist statistisch signifikant ( $p < 0,001^*$ ) (siehe Abbildung 22).

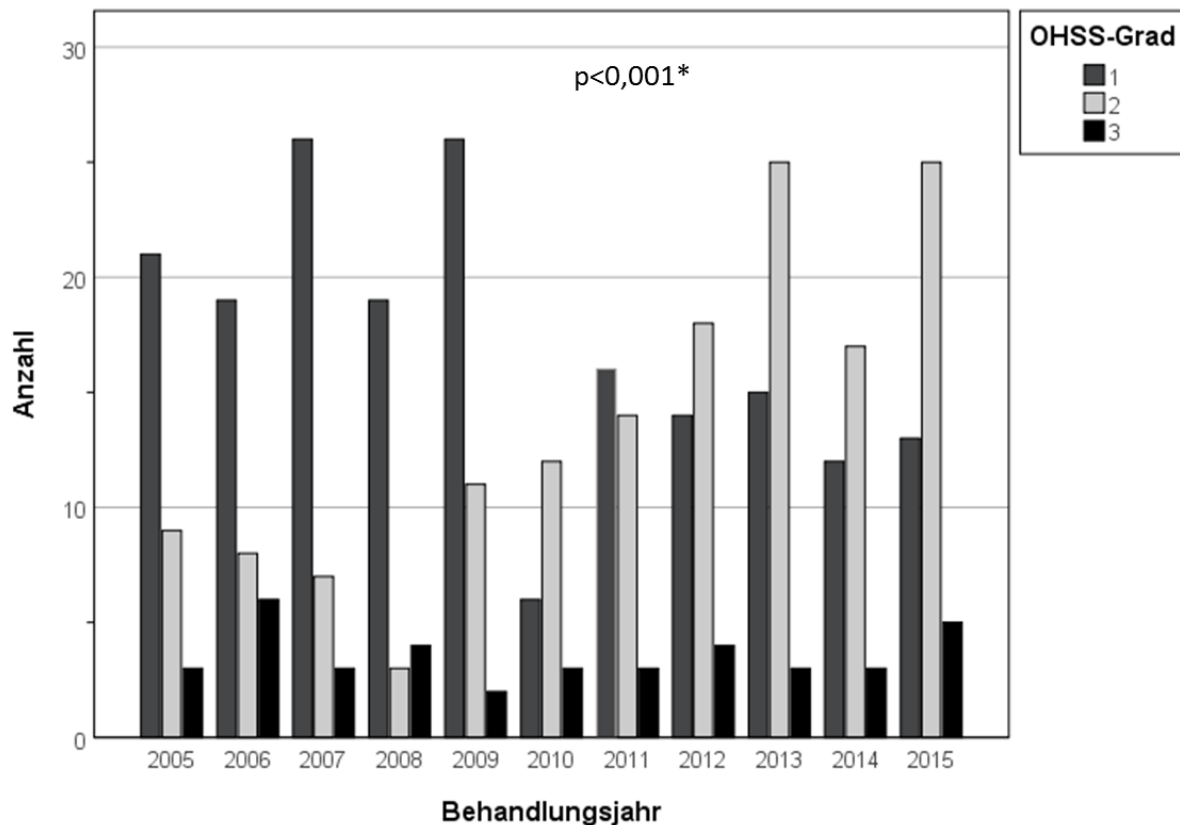


Abbildung 22: OHSS Grade in Prozent pro Jahr (\*Pearson-R)

### 3.2.5 Klassifikation nach Einsetzen der Symptomatik (early onset vs. late onset OHSS)

Während das early onset OHSS im Jahr 2005 mit 88,5 % im gesamten Untersuchungszeitraum am häufigsten auftrat, spielte das late onset OHSS in diesem Jahr mit 11,5 % der Patientinnen fast eine untergeordnete Rolle. Im Jahr 2006 waren 2/3 der Patientinnen an einem early onset OHSS erkrankt, 1/3 hatten ein late onset OHSS (66,7 vs. 33,3 %). In den Jahren 2005 bis 2009 war das early onset OHSS deutlich häufiger als das late onset OHSS vertreten. Im Jahr 2010 waren die Anzahl early onset und late onset OHSS-Fälle gleich (early onset 50 %, late onset 50 %). Ab 2011 stieg die Anzahl der late onset OHSS-Fälle stark an. Bereits 2011 waren 60 % der Patientinnen an einem late onset OHSS erkrankt, in der early onset OHSS Gruppe 40 %. Im Jahr 2015 lag der Anteil der late onset OHSS Patientinnen bei 77,8 % während 22,2 % der Patientinnen ein early onset OHSS aufwiesen. Das Auftreten eines early onset OHSS nahm im Laufe des untersuchten Behandlungszeitraumes deutlich ab und das late onset OHSS nahm stetig zu. Dieser Trend ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 23).

## Ergebnisse

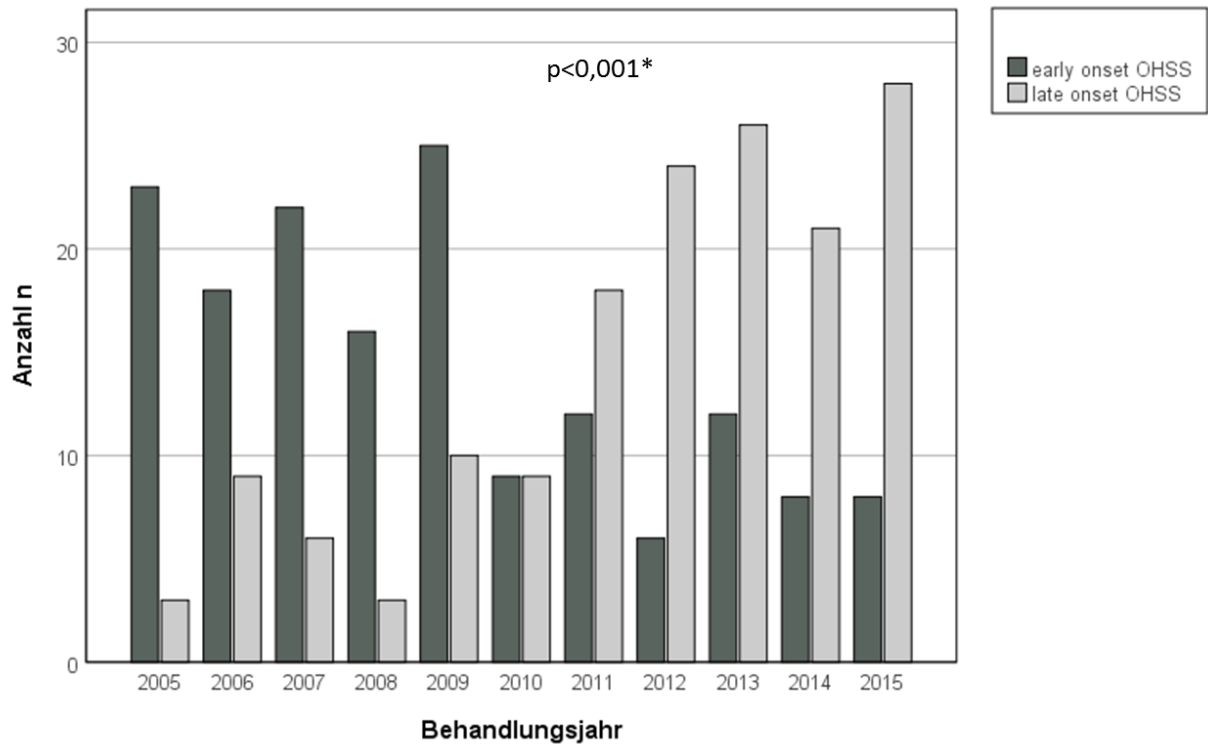


Abbildung 23: Early- und late onset OHSS im zeitlichen Verlauf 2005-2015

### 3.2.6 Hospitalisation

Bei 109 Patientinnen (= 29,1 %) der insgesamt 375 an OHSS erkrankten Patientinnen war ein stationärer Aufenthalt notwendig. Im Jahr 2005 lag die Anzahl der stationär behandelten Patientinnen bei neun von 33 Patientinnen (= 27,3 %), 2015 waren es 15 Patientinnen (= 34,4 %) von insgesamt 43 Patientinnen, welche stationär behandelt wurden. 2009 war die Anzahl der stationär behandelten Patientinnen mit Sieben (= 17,9 %) am geringsten. Die höchste Anzahl stationär betreuter Patientinnen im untersuchten Behandlungszeitraum war im Jahr 2010 mit insgesamt 11 Patientinnen (= 52,4 %) zu verzeichnen. 266 Patientinnen (= 70,9 %) konnten ambulant betreut werden. Diese Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 24).



## Ergebnisse

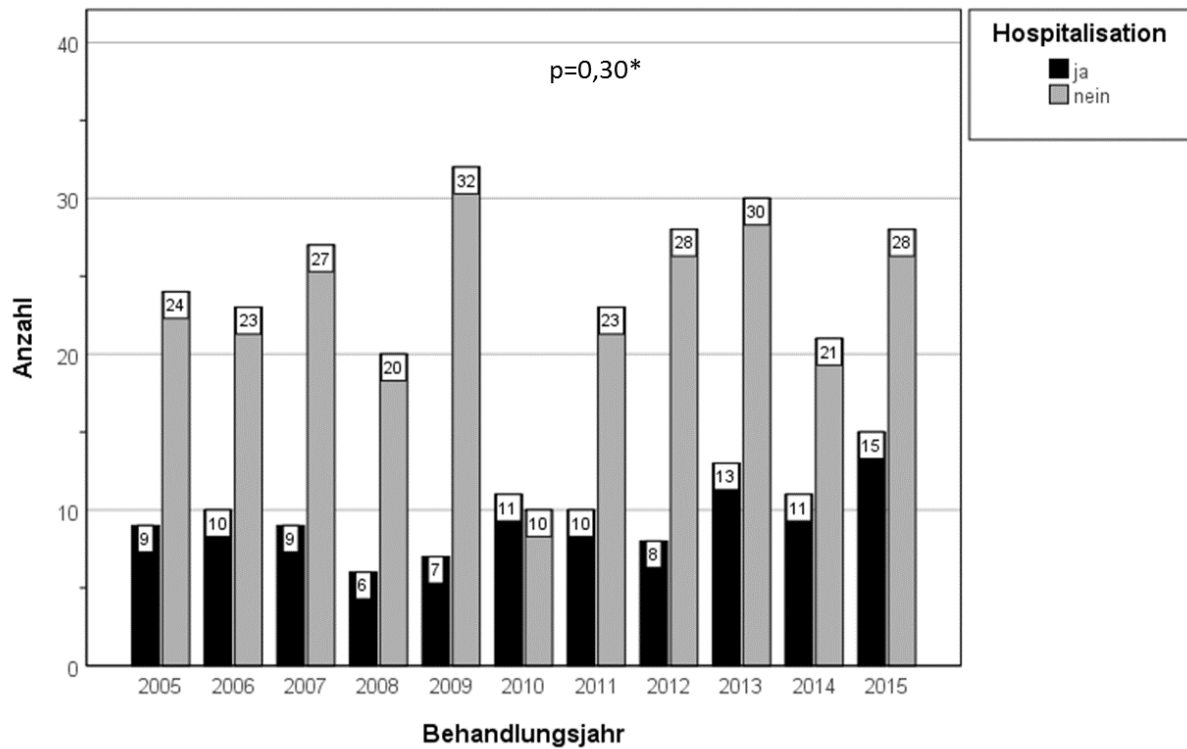


Abbildung 24: Vergleich stationäre/ambulante Behandlung bezogen auf das Behandlungsjahr

### 3.2.7 Häufigkeit einer Schwangerschaft bei OHSS-Patientinnen im zeitlichen Verlauf

Die Anzahl der eingetretenen Schwangerschaften bei Patientinnen mit OHSS stieg im Laufe des Beobachtungszeitraumes kontinuierlich an. Während diese im Jahr 2005 bei 36,4 % (n= 12/33) lag, betrug sie im Jahre 2015 76,6 % (n= 33/43). 2014 war die Schwangerschaftsrate mit 84,4 % am höchsten. Somit hat sich die Schwangerschaftsrate mehr als verdoppelt. Die Zunahme der Schwangerschaftsrate ist hoch signifikant ( $p < 0.001$ ) (siehe Abbildung 25).

## Ergebnisse

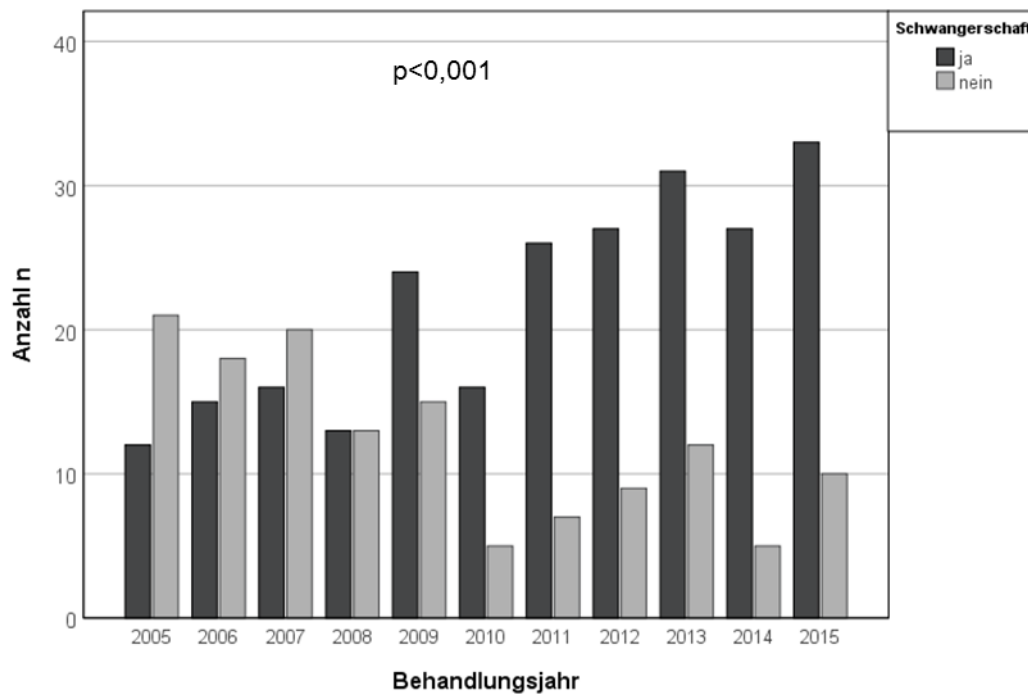


Abbildung 25: Zyklusausgang der Patientinnen mit OHSS (n=375)

### 3.2.8 Baby-take-home-Rate

Von den 375 Frauen mit OHSS haben 186 Patientinnen (= 49,6 %) erfolgreich die Schwangerschaft beendet. Die Baby-take-home-Rate stieg von 18,2 % im Jahr 2005 auf 65,1 % im Jahr 2015 ( $p < 0,001$ ) und ist somit statistisch signifikant (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Baby-take-home-Rate bei Patientinnen mit OHSS im Verlauf des Behandlungszeitraumes 2005-2015

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2015	2016	gesamt
<b>OHSS gesamt</b>	33	33	36	26	39	21	33	36	43	32	43	375
<b>Geburten (n)</b>	6	12	11	12	20	11	15	22	27	22	28	186
<b>Baby-take-home Rate (%)</b>	18,2	36,4	30,6	46,2	51,3	52,4	45,5	61,1	62,8	68,8	65,1	49,6

## Ergebnisse

Bezüglich des Geburtsmodus betrug der Anteil der per Sectio entbundenen Frauen mit OHSS insgesamt 46,2 %. Dabei war ein nicht signifikanter Trend zugunsten der vaginalen Spontangeburt ab 2011 zu beobachten ( $p = 0,094$ ) (siehe Abbildung 26).

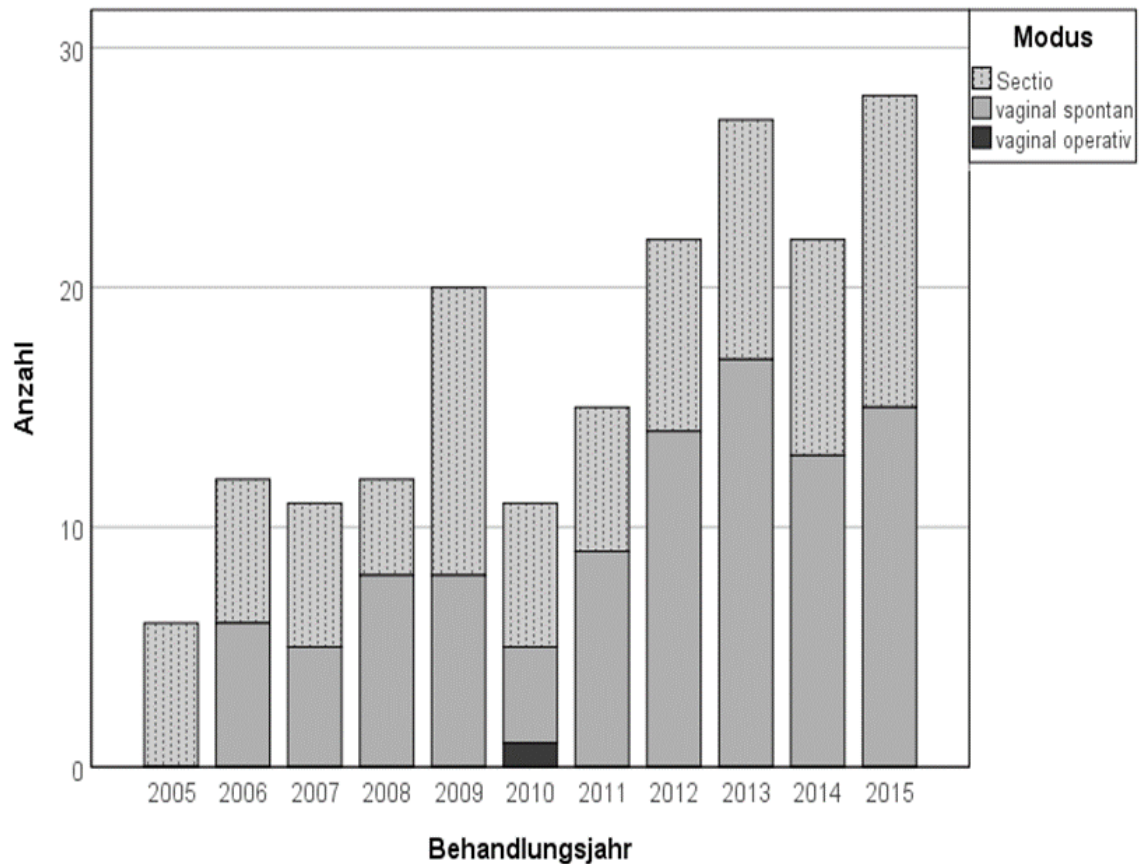


Abbildung 26: Entwicklung des Geburtsmodus bei Frauen mit OHSS im Behandlungszeitraum 2005-2015 (n=186)

### 3.3 Vergleich early onset OHSS und late onset OHSS im IVF-Kollektiv

Von den 375 Patientinnen mit OHSS unterzogen sich 316 Frauen einer IVF-Therapie (reine IVF:  $n = 110$ , ICSI:  $n = 203$ , Kryo-ET:  $n = 3$ ). Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf dieses Patientenkollektiv. Nicht berücksichtigt wurden im Folgenden Patientinnen mit VZO-Zyklus ( $n = 42$ ) und IUI ( $n = 17$ ), da es sich hierbei nicht um eine In-vitro-Fertilisation handelt.

### **3.3.1 Klinische und anamnestische Parameter**

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 31 Jahre (Minimum: 23 Jahre, Maximum 41 Jahre, SD 3,8 Jahre). Im Vergleich der Gruppen mit early und late onset OHSS waren die Frauen mit early onset OHSS etwas jünger als die Frauen mit late onset OHSS (Mittelwert 30,7 vs. 31,4 Jahre;  $p = 0,065$ ).

Der Mittelwert des BMI im IVF-Kollektiv betrug  $23,6 \text{ kg/m}^2$  (SD  $4,04 \text{ kg/m}^2$ ), dabei lag der geringste BMI bei  $17,6 \text{ kg/m}^2$  und das Maximum bei  $39,4 \text{ kg/m}^2$ . Zwischen early und late onset OHSS zeigte sich kein Unterschied im BMI (Mittelwert  $23,3$  vs.  $23,78 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0,36$ ).

Die Menarche trat im IVF-Kollektiv durchschnittlich im Alter von 13,1 Jahren ein. Dabei fanden sich keine Unterschiede bei Frauen mit early- und late onset OHSS (Mittelwert der Menarche 13 vs. 13,2 Jahre;  $p = 0,37$ ).

Im IVF-Kollektiv gaben 199 Frauen (= 63 %) anamnestisch keine vorherige Gravidität an, während 117 Frauen (= 37 %) bereits ein- oder mehrmals schwanger waren. Im Gruppenvergleich wiesen Frauen mit late onset OHSS in der Anamnese häufiger eine vorherige Gravidität auf (siehe Tabelle 6, Abbildung 27).

## Ergebnisse

Tabelle 6: Anzahl der vorherigen Schwangerschaften im IVF-Kollektiv bei Frauen mit early und late onset OHSS

Gravidität	Gesamt n (%)	Early onset OHSS n (%)	Late onset OHSS n (%)
0	199 (63,0)	107 (67,3)	92 (58,6)
1	68 (21,5)	31 (19,5)	37 (23,6)
2	31 (9,8)	15 (9,4)	16 (10,2)
3	14 (4,4)	4 (2,5)	10 (6,4)
4	3 (0,9)	2 (1,3)	1 (0,6)
5	1 (0,3)	0	1 (0,6)
<b>Gesamt</b>	<b>316</b>	<b>159</b>	<b>157</b>

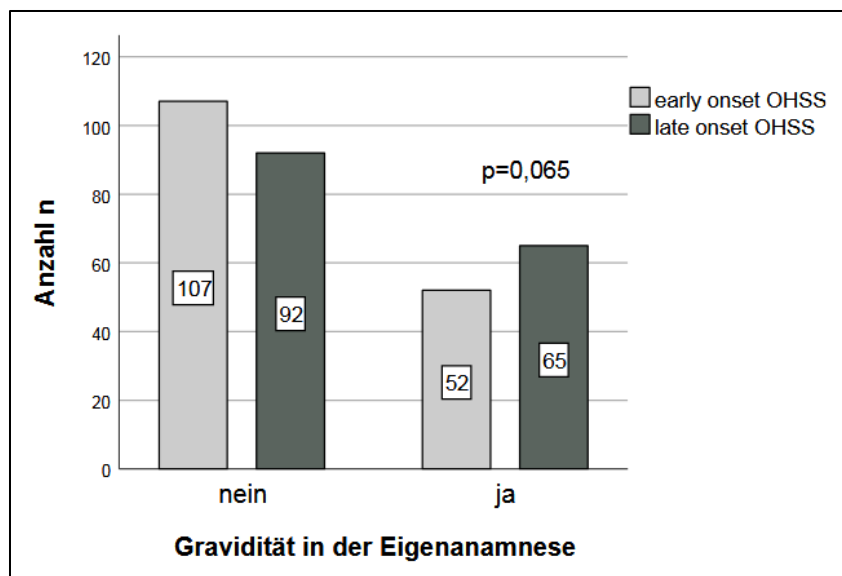


Abbildung 27: Vergleich der anamnestischen Angaben zu einer vorherigen Gravidität bei Frauen mit early und late onset OHSS

Von den 316 Frauen hatten 85,1 % noch keine Kinder geboren. Der Anteil von Frauen, die bereits ein oder mehrere Kinder geboren haben, war in der Gruppe mit late onset OHSS höher als in der early onset OHSS-Gruppe (18,5 % vs. 11,3 %;  $p = 0,051$ ) (siehe Tabelle 7, Abbildung 28).

## Ergebnisse

Tabelle 7: Vergleich der Anzahl vorheriger Geburten im IVF-Kollektiv bei Frauen mit early- und late onset OHSS

Parität	Gesamt n (%)	Early onset OHSS n (%)	Late onset OHSS n (%)
0	269 (85,1)	141 (88,7)	128 (81,5)
1	38 (12,0)	14 (8,8)	24 (15,3)
2	7 (2,2)	4 (2,5)	3 (1,9)
3	1 (0,3)	0	1 (0,3)
4	1 (0,3)	0	1 (0,3)
<b>Gesamt</b>	<b>316</b>	<b>159</b>	<b>157</b>

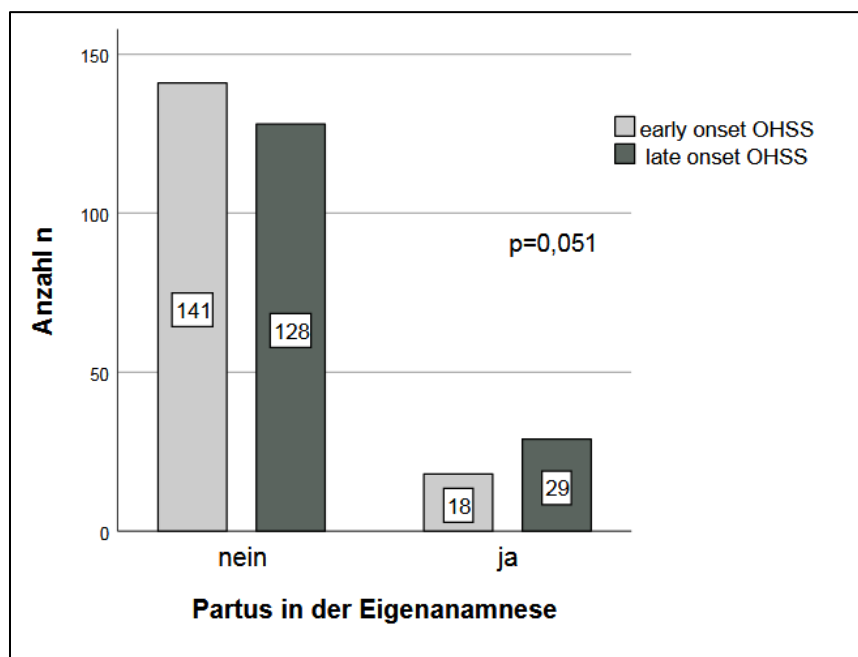


Abbildung 28: Vergleich der anamnestischen Angaben zu einer vorherigen Geburt bei Frauen mit early und late onset OHSS

Von den 316 IVF-Patientinnen mit OHSS wiesen 46,5 % gynäkologische Vorerkrankungen auf, bei 25,6 % bestand eine Autoimmunthyreoiditis, 17,4 % hatten ein PCO-Syndrom in der Anamnese, bei 15,5 % war eine MTHFR-Mutation nachgewiesen, 5,5 % wiesen laborchemisch

## Ergebnisse

eine Gerinnungsstörung auf und bei 4,7 % fand sich eine Hypothyreose. Ein OHSS in der Vorgeschichte fand sich nur bei 8,5 % der Patientinnen. Im Vergleich von early onset OHSS und late onset OHSS zeigte sich in der Gruppe mit early onset OHSS häufiger ein PCO-Syndrom, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 29). Alle übrigen anamnestischen Vorerkrankungen waren in beiden Gruppen gleich verteilt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anamnestische Vorerkrankungen im IVF-Kollektiv (Mehrfachnennungen möglich)

<b>Eigenanamnese</b>	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>Early onset OHSS n (%)</b>	<b>Late onset OHSS n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>OHSS</b>	27 (8,5)	13 (8,2)	14 (8,9)	0,49
<b>PCO-Syndrom</b>	55 (17,4)	33 (20,8)	22 (13,8)	0,076
<b>MTHFR-Mutation*</b>	47 (28,8)	11 (23,9)	36 (30,8)	0,25
<b>Gerinnungsstörung</b>	18 (5,7)	8 (5,0)	10 (6,4)	0,39
<b>Hypothyreose</b>	15 (4,7)	5 (3,1)	10 (6,4)	0,14
<b>AIT</b>	81 (25,6)	37 (23,3)	44 (28,0)	0,43
<b>Gyn. Erkrankungen</b>	147 (46,5)	73 (45,9)	74 (47,1)	0,46
<b>Gesamt</b>	<b>316</b>	<b>159</b>	<b>157</b>	

\* n<sub>gesamt</sub>=163, da MTHFR-Mutation erst ab 2011 routinemäßig erfasst wurde

## Ergebnisse

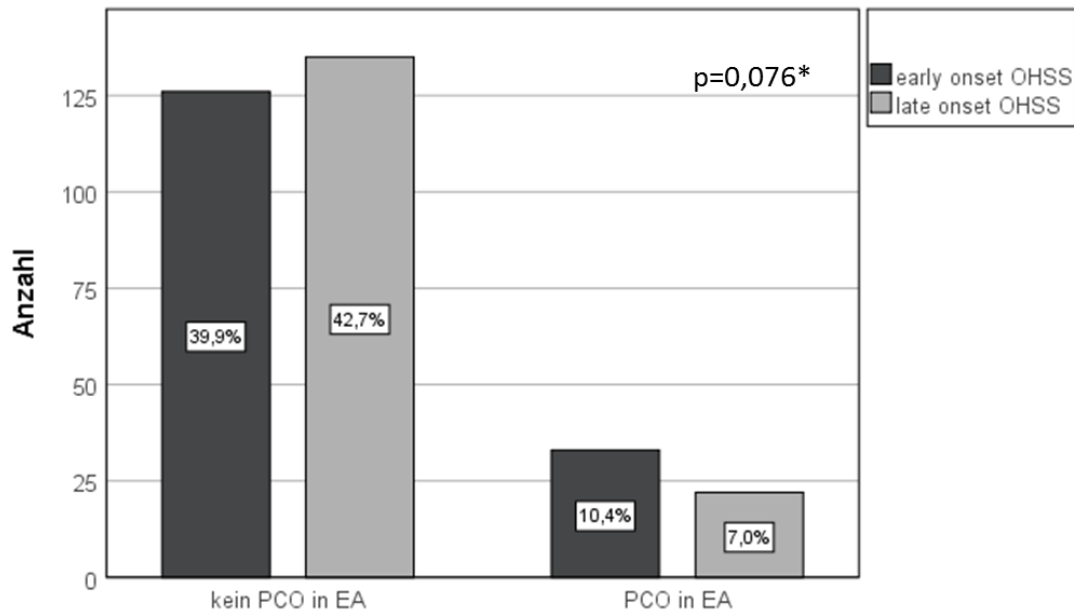


Abbildung 29: Anamnestischer Nachweis eines PCO-Syndroms bei early- und late onset OHSS; \*Chi-Quadrat-Test

### 3.3.2 Reproduktionsmedizinische Parameter

#### 3.3.2.1 Anti- Müller- Hormon (AMH)

Der AMH Wert war in der Gruppe der Patientinnen mit early onset OHSS statistisch signifikant höher als in der late onset OHSS Gruppe (Median 5,66 vs. 3,66;  $p < 0.001$ ), (siehe Abbildung 30).



## Ergebnisse

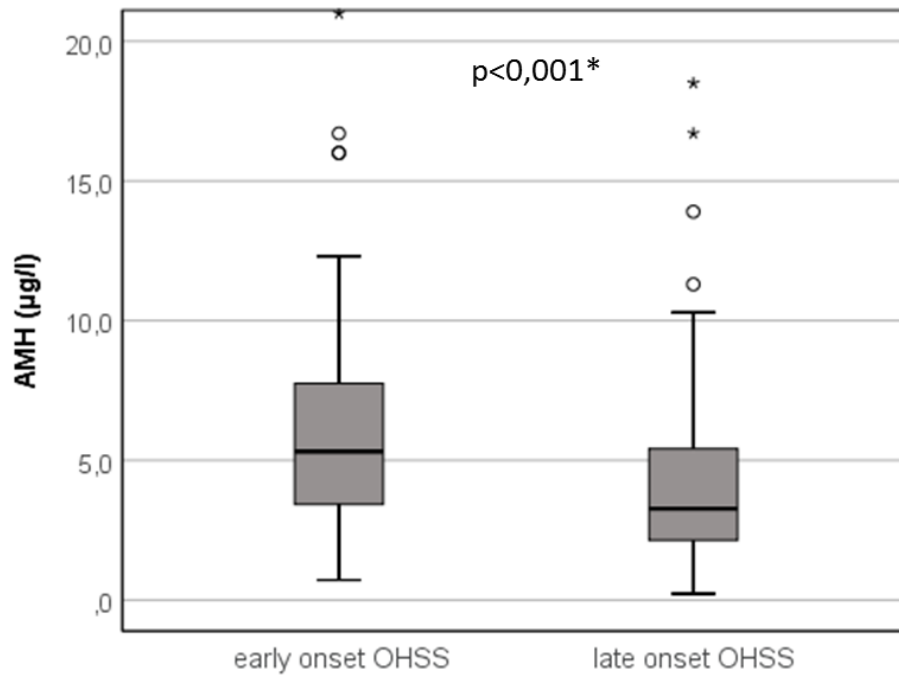


Abbildung 30: AMH im Vergleich early onset und late onset OHSS

Bei genauer Betrachtung des AMH Wertes in den verschiedenen Altersgruppen zeigt sich in der Gruppe der 20 bis 24-jährigen Patientinnen kein late onset OHSS. Bei den Patientinnen zwischen 25 bis 29 (early onset OHSS 5,5; late onset OHSS 3,9) und 30 bis 34 Jahren (early onset OHSS 5,5, late onset OHSS 4,0) sind die Medianwerte des AMH ähnlich. Nur in der Gruppe 35 bis 39 Jahre gab es größere Unterschiede. Die Patientinnen mit early onset OHSS (Median 7,1; Range 0,4-11,5) hatten höhere AMH-Medianwerte als Patientinnen der late onset OHSS Gruppe (late onset OHSS Median 2,3; Range 0,2-8,2) (siehe Abbildung 31).

## Ergebnisse

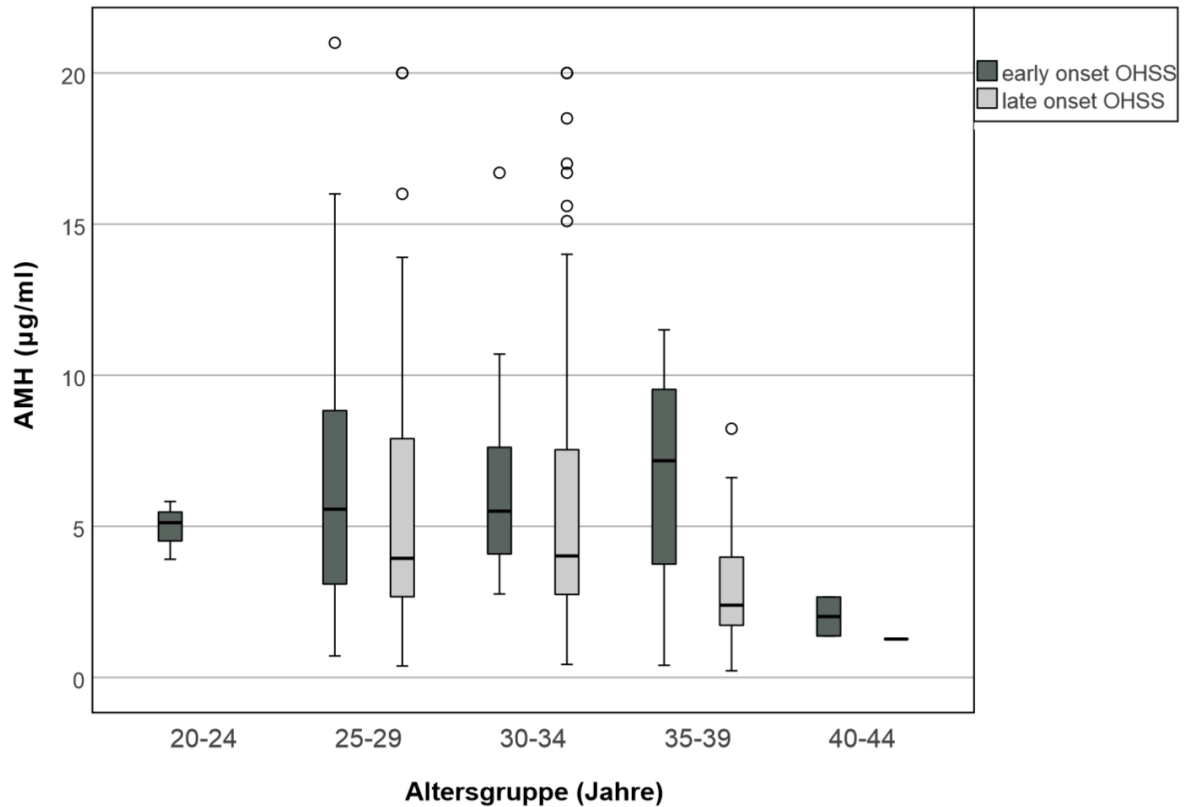


Abbildung 31: Boxplotdiagramm mit Darstellung von Quartilen und Medianwerten von AMH in den verschiedenen Altersklassen im Vergleich von early und late onset OHSS

### 3.3.2.2 Protokoll

Bei den 316 IVF-Zyklen kam das long protocol mit 62,4 % (n = 197) am häufigsten zur Anwendung. Das Antagonistenprotokoll wurde bei 109 Patientinnen (= 34,5 %) angewendet, während das ultralong protocol bei 1,9 % (n = 6), das short protocol bei 0,6 % (n = 2) sowie andere Protokolle ebenfalls bei 0,6 % (n = 2) der Frauen eingesetzt wurden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Anwendung verschiedener IVF-Protokolle bei early onset und late onset OHSS

		<b>Early onset n (%)</b>	<b>Late onset n (%)</b>	<b>Gesamt n (%)</b>
<b>Protokoll</b>	<b>Antagonist</b>	31 (19,5)	78 (49,7)	109 (34,5)
	<b>long</b>	120 (75,5)	77 (49,0)	197 (62,4)
	<b>ultralong</b>	4 (2,5)	2 (0,3)	6 (1,9)
	<b>short</b>	2 (1,25)	0	2 (0,6)
	<b>andere</b>	2 (1,25)	0	2 (0,6)
<b>Gesamt</b>		159	157	316

Die verwendeten Protokolle zeigen im Vergleich von early onset und late onset OHSS hoch signifikante Unterschiede. Das Antagonistenprotokoll wurde häufiger bei late onset OHSS als bei early onset OHSS eingesetzt. Hingegen führte das long protocol eher zu early onset OHSS als zu late onset OHSS. Die übrigen Protokolle zeigten bei geringer Fallzahl keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 32).

## Ergebnisse

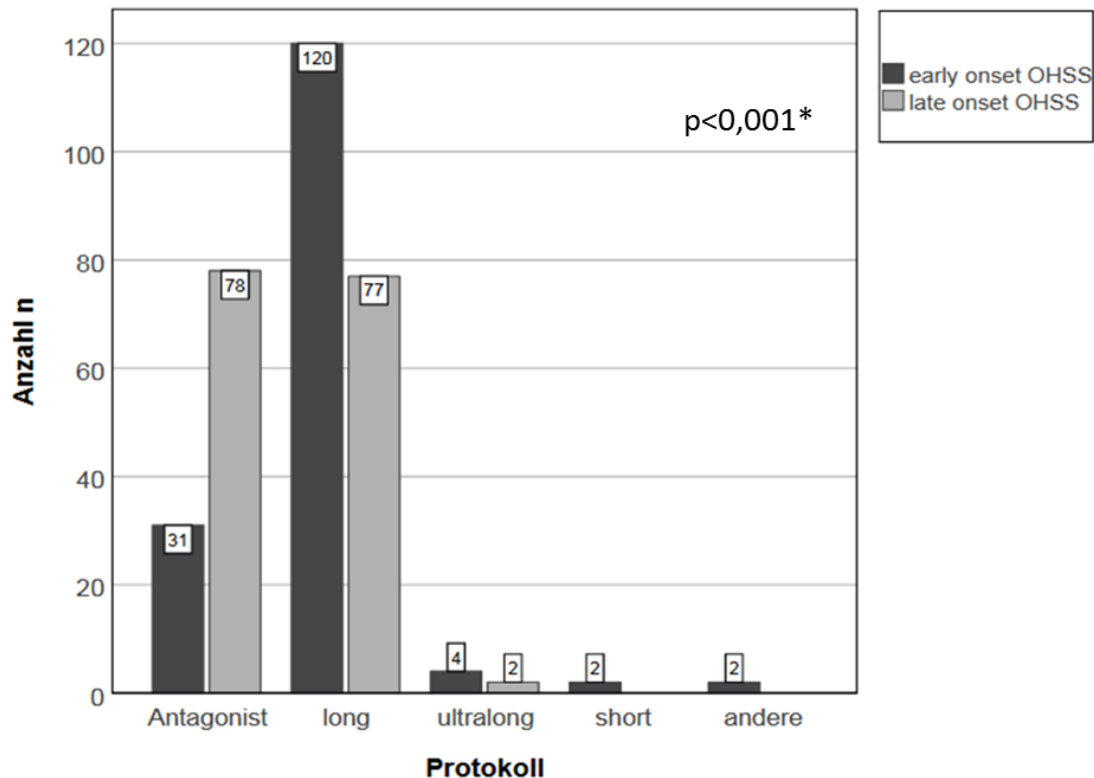


Abbildung 32: Einfluss des Stimulationsprotokolls bei early onset und late onset OHSS

### 3.3.2.3 IVF-Maßnahme

Von den 316 Patientinnen erhielten 203 Patientinnen (= 64,2 %) eine ICSI, bei 110 Patientinnen (= 34,8 %) erfolgte eine reine IVF, während bei drei Patientinnen (= 0,9 %) ein Kryo-ET durchgeführt wurde. Es fand sich kein Unterschied im Auftreten von early onset und late onset OHSS bei den einzelnen IVF Maßnahmen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Anwendung verschiedener IVF-Maßnahmen in Bezug auf das Auftreten von early onset bzw. late onset OHSS

	Early onset n (%)	Late onset n (%)	Gesamt n (%)
<b>ICSI</b>	100 (62,9)	103 (65,6)	203 (64,2)
<b>IVF</b>	56 (35,2)	54 (34,4)	110 (34,8)
<b>Kryo-ET</b>	3 (1,9)	0 (0)	3 (1,0)
<b>Gesamt</b>	<b>159 (100)</b>	<b>157 (100)</b>	<b>316 (100)</b>

### 3.3.2.4 *Stimulationsdauer*

Die Stimulationsdauer betrug in der Gruppe mit early onset OHSS im Median 13 Tage (Minimum: 5, Maximum: 30 Tage) und unterschied sich somit signifikant von der Anzahl der Tage bis zur Ovulationsinduktion bei Frauen mit late onset OHSS, die einen Median von 12 Tagen aufwiesen (Minimum: 8, Maximum 20 Tage;  $p < 0,001^*$ ) (siehe Abbildung 33).

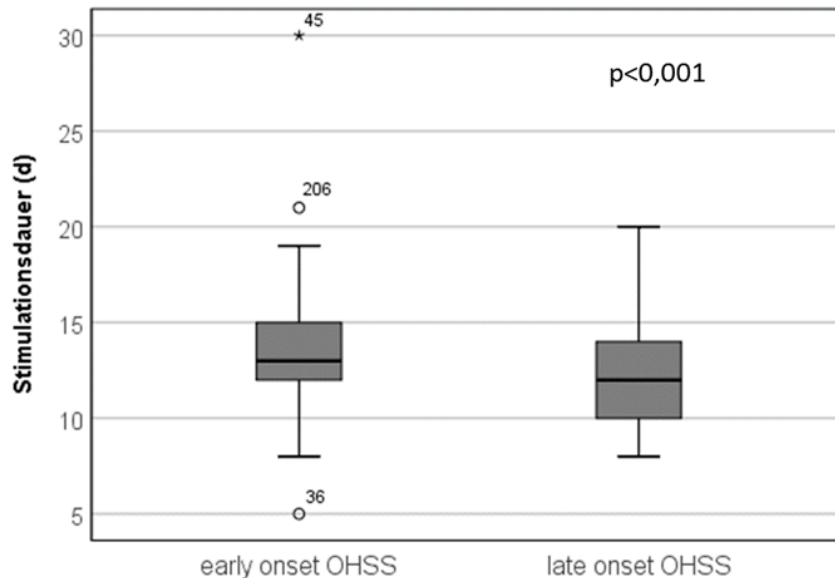


Abbildung 33: Vergleich der Stimulationsdauer bei Patientinnen mit early onset OHSS und late onset OHSS

### 3.3.2.5 *Protokollmodifikation*

Bei 299 der 316 Patientinnen (= 94,6 %) fand keine Protokollmodifikation statt. Bei 10 Frauen wurde ein erniedrigter hCG-Trigger zur Ovulationsinduktion eingesetzt, bei drei Frauen wurde die FSH-Dosis reduziert und bei vier Frauen erfolgte die Gabe von Decapeptyl® zur Ovulationsinduktion. In den Gruppen mit early onset bzw. late onset OHSS fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer Protokollmodifikation.

### 3.3.2.6 *Gonadotropindosis (FSH-Startdosis)*

Die mediane FSH-Startdosis im IVF-Kollektiv betrug 150 IE, dabei wurden minimal 25 IE und maximal 375 IE verwendet. In der Gruppe mit early onset OHSS betrug die mediane FSH-Startdosis 137 IE (Minimum 25 IE, Maximum 300 IE) und war damit signifikant geringer als bei late onset OHSS, wo im Median 150 IE (Minimum 100 IE, Maximum 375 IE) appliziert wurden ( $p < 0,001^*$ ) (siehe Abbildung 34)

## Ergebnisse

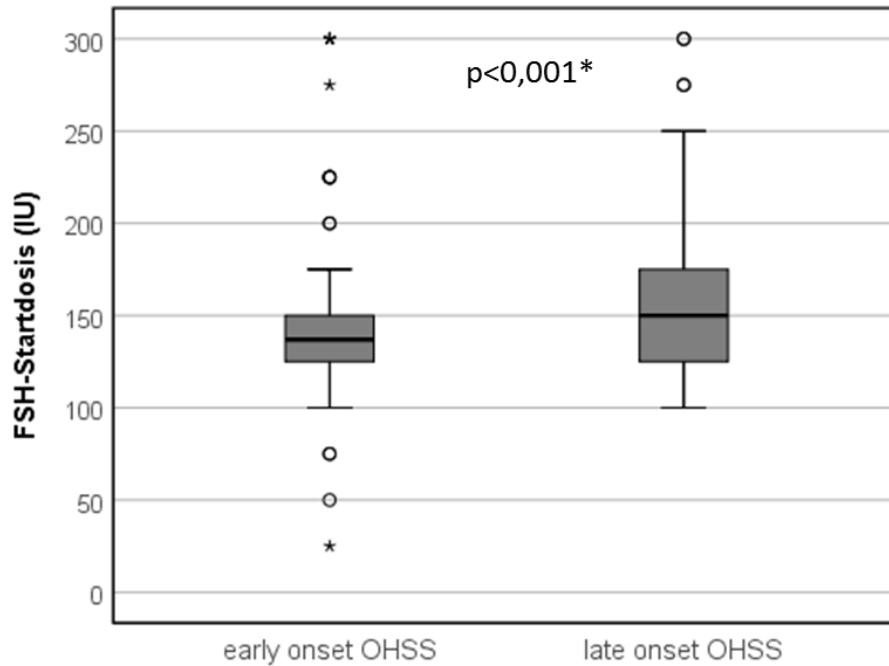


Abbildung 34: Boxplotdiagramm der FSH-Startdosis in der Gruppe mit early onset OHSS bzw. late onset OHSS; \*Mann-Whitney-U-Test

### 3.3.2.7 Follikelzahl $\geq 11$ mm

Die Anzahl von Follikeln einer Größe  $\geq 11$  mm betrug zum Zeitpunkt der Sonographiekontrolle vor der Ovulationsinduktion minimal zwei und maximal 22 bei einem Median von 10 Follikeln. In der Gruppe mit early onset OHSS reiften signifikant mehr Follikel als in der Gruppe mit late onset OHSS (Median 10,5 vs. 8;  $p < 0,001^*$ ), (siehe Abbildung 35).

## Ergebnisse

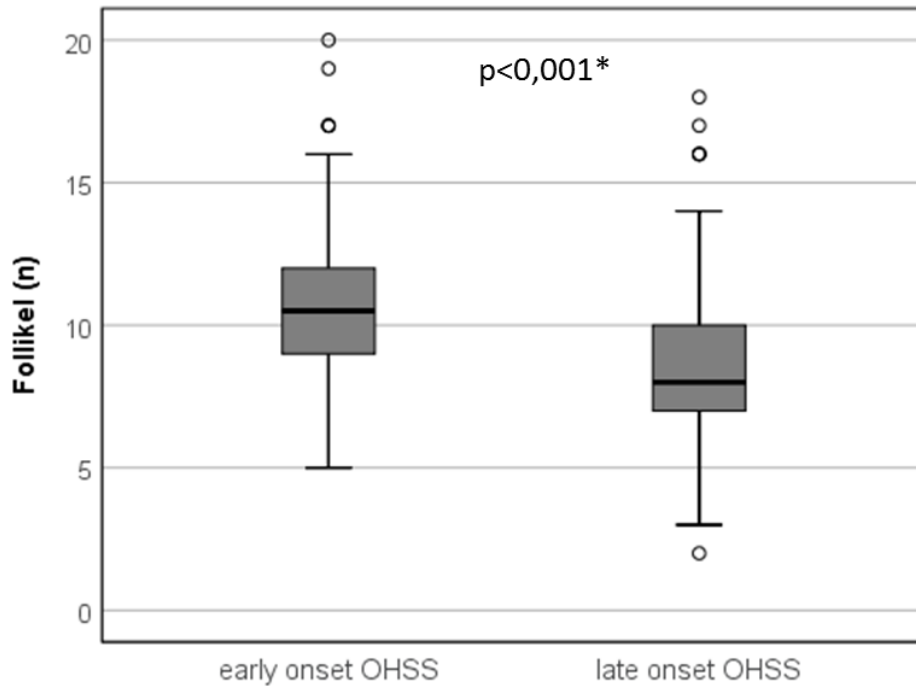


Abbildung 35: Anzahl der Follikel ( $\geq 11$  mm) zum Zeitpunkt der Sonografiekontrolle bei Frauen mit early onset bzw. late onset OHSS; \*Mann-Whitney-U-Test

### 3.3.2.8 Serum-Estradiolspiegel zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion

Der Serum-Estradiolspiegel zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion weist im IVF-Kollektiv eine große Spannweite auf. Die minimale Serum-Estradiolkonzentration betrug 150 pg/ml, maximal wurden 15.687 pg/ml gemessen. Der Median des Serum-Estradiolspiegels lag bei 1.986,5 pg/ml. Der mediane Serum-Estradiolspiegel war in der Gruppe mit early onset OHSS signifikant höher als in der Gruppe mit late onset OHSS 2.814 pg/ml vs. 1.494 pg/ml ( $p < 0,001^*$ ), (siehe Abbildung 36).

## Ergebnisse

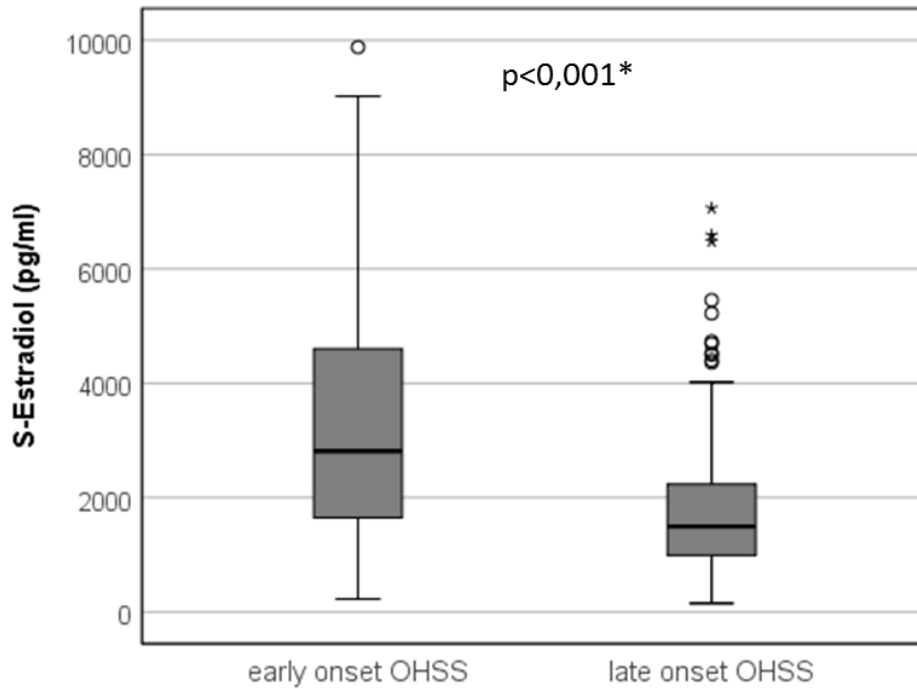


Abbildung 36: Boxplotdiagramm des Serum-Estradiolspiegels zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion bei Patientinnen mit early onset OHSS und late onset OHSS; \*Mann-Whitney-U-Test

### 3.3.2.9 Eizellgewinnung

Bei der Follikelpunktion wurden minimal null und maximal 56 Eizellen gewonnen. Der Median der entnommenen Eizellen lag bei 18 Eizellen. Bei den Frauen mit early onset OHSS wurden signifikant mehr Eizellen entnommen als bei Frauen mit late onset OHSS (Median 22 vs. 15 Eizellen;  $p < 0,001^*$ ), (siehe Abbildung 37).



## Ergebnisse

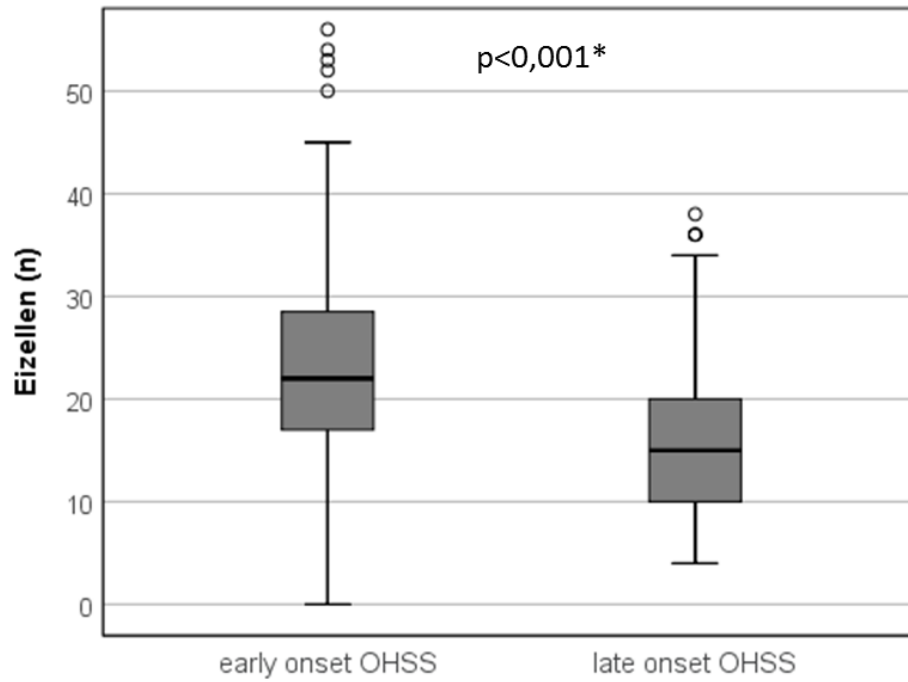


Abbildung 37: Boxplotdiagramm zum Vergleich von early onset und late onset OHSS im Hinblick auf die Anzahl der entnommenen Eizellen; \*Mann-Whitney-U-Test

### 3.3.2.10 MII-Stadium

Bei den Patientinnen mit ICSI ( $n = 214$ ) fanden sich im Median 14,5 Eizellen im MII-Stadium (Minimum: 0, Maximum: 40 Zellen). Die mediane Zahl der MII-Stadien war bei early onset OHSS mit  $n = 19$  signifikant höher als bei late onset OHSS ( $n = 12$ ;  $p < 0,001^*$ ), (siehe Abbildung 38).

## Ergebnisse

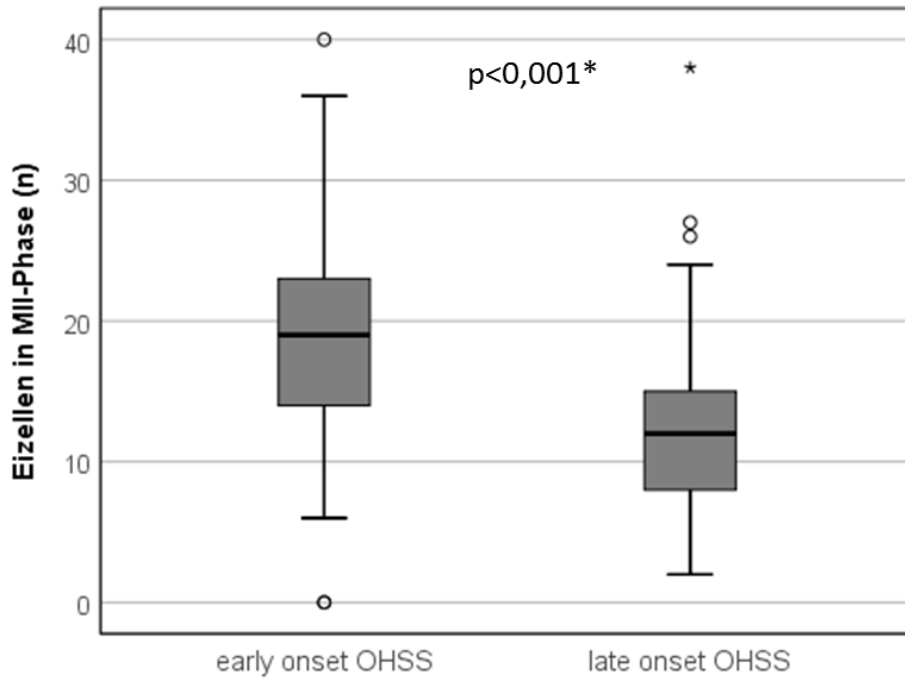


Abbildung 38: Boxplotdiagramm zum Vergleich von early- und late onset OHSS in Bezug auf die Anzahl der Eizellen im MII-Stadium; \*Mann-Whitney-U-Test

### 3.3.2.11 PN-Stadium

Zu Eizellen im Pronucleus-Stadium (PN) lagen von 313 Patientinnen Angaben vor. Minimal wurden null und maximal 26 Eizellen im PN Stadium gezählt, der Median lag bei acht Zellen. In der Gruppe mit early onset OHSS war die mediane Anzahl von Eizellen im Pronucleus-Stadium signifikant höher als beim late onset OHSS (10 vs. 6 Zellen;  $p < 0,001^*$ ), (siehe Abbildung 39).

## Ergebnisse

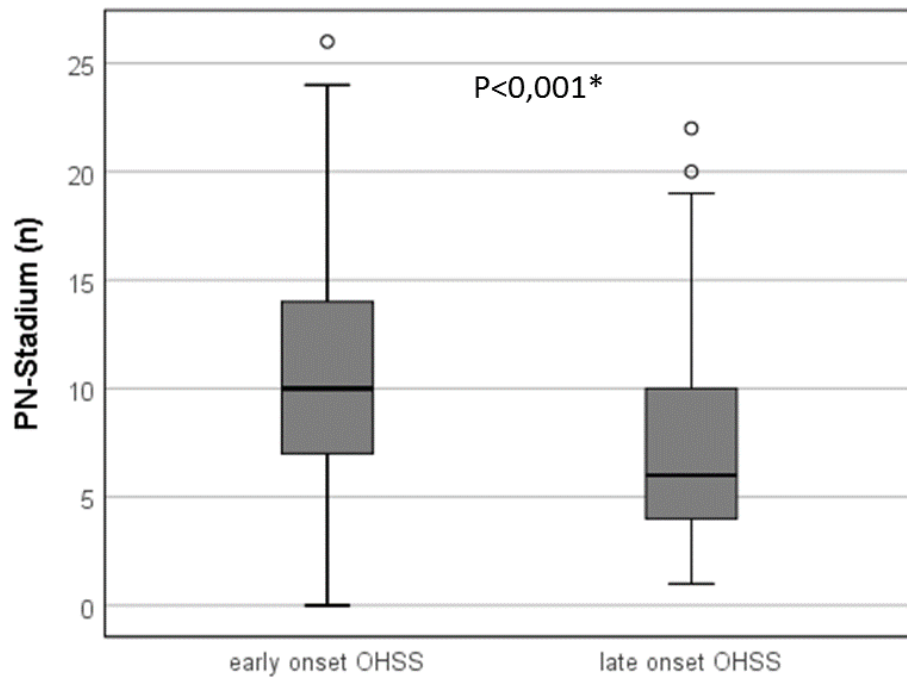


Abbildung 39: Boxplot-Diagramm zum Vergleich von early onset OHSS und late onset OHSS in Bezug auf die Anzahl der Zellen im Pronucleus-Stadium; \*Mann-Whitney-U-Test

### 3.3.2.12 Embryotransfer

Bei 308 der 316 Patientinnen (= 97,5 %) fand ein Embryotransfer statt. Eine Kryokonservierung wurde bei einer Frau durchgeführt, ein Abbruch der IVF-Maßnahme erfolgte bei sieben Patientinnen. Während sich die Rate der Embryotransfers in der Gruppe mit early onset OHSS (n= 151/159) nicht von der mit late onset OHSS (n= 157/157) unterschied, waren Kryokonservierung und IVF-Abbruch nur in der Gruppe mit early onset OHSS zu verzeichnen (p = 0,017) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnis der IVF-Maßnahme hinsichtlich eines Embryotransfers bei Frauen mit early onset bzw. late onset OHSS

		<b>Early onset OHSS</b> <b>n (%)</b>	<b>Late onset OHSS</b> <b>n (%)</b>	<b>Gesamt</b> <b>n</b>
<b>Verlauf</b>	<b>Embryotransfer</b>	151 (95)	157 (100)	308 (97,5)
	<b>Kryokonservierung</b>	1 (0,6)	0	1 (0,3)
	<b>Abbruch</b>	7 (4,4)	0	7 (2,2)
<b>Gesamt</b>		159 (100)	157 (100)	316 (100)

### 3.3.3 Schwangerschafts-Outcome

#### 3.3.3.1 Positiver $\beta$ -hCG

Ein positiver  $\beta$ -HCG nach 14 Tagen war bei 65,8 % der Patientinnen zu verzeichnen. Jedoch fanden sich erwartungsgemäß deutliche Unterschiede zwischen early onset OHSS und late onset OHSS: während bei letzterer Gruppe alle Patientinnen (= 100 %) einen positiven  $\beta$ -hCG aufwiesen, waren es in der Gruppe mit early onset OHSS nur 51 von 159 Patientinnen (= 32 %). Demzufolge wurden bei Patientinnen mit early onset OHSS auch nur 33 Schwangerschaften ausgetragen (= 20,7 %), davon 24 Einlings- und neun Mehrlingsschwangerschaften. Bei late onset OHSS waren es 135 (= 85,9 %) Schwangerschaften, von denen 88 als Einlingsschwangerschaft und 47 als Mehrlingsgravidität auftraten (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Outcome hinsichtlich Schwangerschaft und Geburt bei Patientinnen mit early onset bzw. late onset OHSS; \* bezogen auf Gesamtzahl  $\beta$ -hCG positiv

Schwangerschaft	Early onset n=159 (%)	Late onset n=157 (%)	Gesamt n=316 (%)	p-Wert
nein	108 (67,9)	0	108 (34,1)	<0,001
hCG positiv	51 (32,0)	157 (100)	208 (65,8)	<0,001
Subklin. SS	3 (5,9)	3 (1,9)	6 (2,9)	<0,001
Abort*	13 (25,5)	18 (11,4)	31 (14,9)	0,023
EUG*	2 (3,9)	1 (0,6)	3 (1,4)	n.s.
Geburt*	33 (64,7)	135 (85,9)	168 (80,7)	0,002
Einling-SS*	24 (47,0)	88 (56,0)	112 (53,8)	n.s.
Mehrlings-SS*	9 (17,6)	47 (29,9)	56 (26,9)	n.s.

## Ergebnisse

Bei der Anzahl der Fruchtanlagen in der Frühschwangerschaft zeigten sich zwischen early onset OHSS und late onset OHSS signifikante Unterschiede. Während beim early onset OHSS nur 10 Mehrlingsschwangerschaften (= 19,6 %) auftraten, war in der Gruppe mit late onset OHSS bei 66 Patientinnen (= 42,0 %) eine Mehrlingsschwangerschaft nachweisbar. Bei dem überwiegenden Anteil der Patientinnen in beiden Gruppen wurde eine Einlingsschwangerschaft diagnostiziert (early onset 35 Patientinnen, 68,6 % vs. late onset OHSS 87 Patientinnen, 55,4 %), (siehe Abbildung 40).

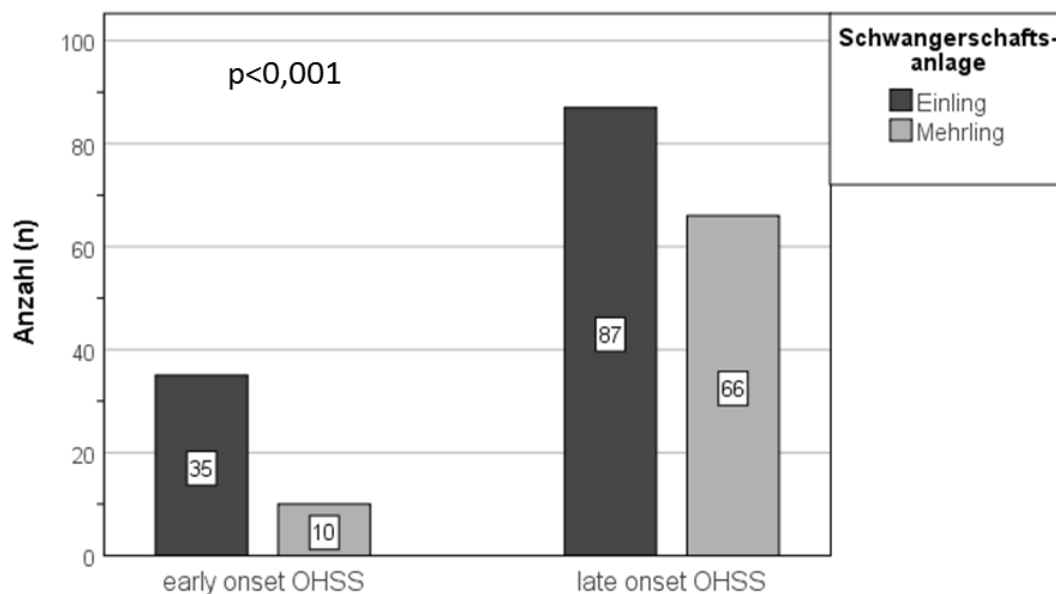


Abbildung 40: Anzahl Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften early und late onset OHSS, Chi-Quadrat-Test

### 3.3.3.2 Gestationsalter bei Geburt, Geburtsmodus, Geburtsgewichte

Von 160 Patientinnen lagen Angaben zum Geburtsverlauf vor. Eine Frühgeburt (Geburt vor vollendeter 37. SSW) lag bei 40 von 160 Patientinnen (= 25 %) vor. Von den Neonaten hatten 34,1 % (n= 55/160) ein Geburtsgewicht unter 2500 g. Die Sectio-Rate betrug im IVF-Kollektiv mit OHSS 45,5 %. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsmodus im Vergleich von early onset OHSS und late onset OHSS.

### 3.3.4 Schweregrad und Verlauf des OHSS

#### 3.3.4.1 Schweregrad

Im Gesamtkollektiv (n = 316) war das OHSS bei etwa der Hälfte der Patientinnen (51,2 %; n = 162) gering ausgeprägt. Ein OHSS mittleren Grades fand sich bei 120 Frauen (= 38 %), während bei 10,8 % (n = 34) ein OHSS dritten Grades auftrat. Im Vergleich der Gruppen mit early onset und late onset OHSS zeigte sich bei early onset OHSS signifikant häufiger ein OHSS ersten Grades (63,6 % vs. 36,4 %), während insbesondere das OHSS zweiten Grades signifikant häufiger in der Gruppe mit late onset OHSS auftrat (65,8 % vs. 34,2 %) (p < 0,001) (siehe Tabelle 13 und Abbildung 41).

Tabelle 13: Schweregrad OHSS bei early und late OHSS

	<b>Schweregrad</b>	<b>Early onset n (%)</b>	<b>Late onset n (%)</b>	<b>Gesamt n</b>
<b>OHSS</b>	<b>I°</b>	103 (64,8)	157 (37,6)	162 (51,2)
	<b>II°</b>	41 (25,8)	79 (50,3%)	120 (38,0)
	<b>III°</b>	15 (9,4)	19 (12,1%)	34 (10,8)
<b>Gesamt</b>		<b>159</b>	<b>157</b>	<b>316</b>

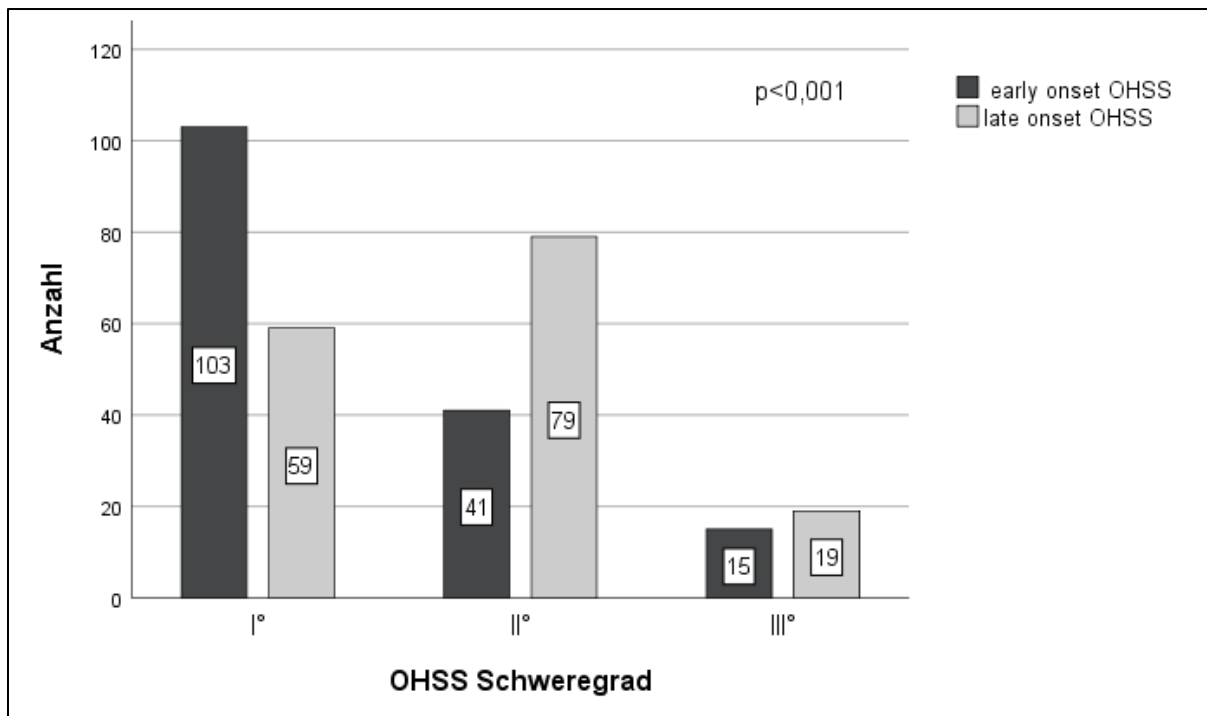


Abbildung 41: Ausprägung des Schweregrades des OHSS bei IVF-Patientinnen (n = 316) mit early onset (n = 159) bzw. late onset OHSS (n = 157)

### 3.3.4.2 Anteil stationärer Behandlungen

Von den 316 Patientinnen mussten 92 Patientinnen (= 29,1 %) stationär behandelt werden. Bei Frauen mit late onset OHSS erfolgte häufiger eine stationäre Therapie (n= 53/157) im Vergleich zu Frauen mit early onset OHSS (n= 39/159) (p = 0,046).

Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad des OHSS und der Notwendigkeit stationärer Behandlung (p < 0,001), während die Verteilung early onset vs. late onset OHSS nur tendenziell mit der Notwendigkeit stationärer Behandlung korrelierte (p = 0,071). In der bivariaten logistischen Regression zeigte sich lediglich ein höherer Schweregrad des OHSS als unabhängiger Parameter für die Notwendigkeit stationärer Behandlung (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Darstellung zur bivariaten logistischen Regression

		<b>Variablen in der Gleichung</b>					
		Regressions koeffizientB	Standardfehler r	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 <sup>a</sup>	early/late	-,437	,364	1,443	1	,230	,646
	OHSS-Grad	3,894	,528	54,302	1	,000	49,094
	Konstante	-7,213	1,080	44,590	1	,000	,001

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: early/late, OHSS-Grad.

### 3.4 Subgruppenanalyse von Patientinnen mit early onset OHSS

Von den 159 Patientinnen mit early onset OHSS wurde bei n = 151 ein Embryotransfer durchgeführt. Bei 41 Patientinnen (= 25,8 %) wurde nachfolgend eine Schwangerschaft festgestellt, 110 Frauen wurden nicht schwanger (= 69,2 %). Bei acht Patientinnen (= 5 %) erfolgte kein Embryotransfer.

Bezüglich des Schweregrades des OHSS zeigten sich in der Gruppe mit Abbruch des IVF-Zyklus signifikant mehr OHSS höheren Grades (II-III°, p = 0,033) (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Schweregrad des OHSS in Abhängigkeit vom IVF outcome bei Patientinnen mit early onset OHSS (n = 159)

	<b>Schweregrad</b>	<b>ET + SS n (%)</b>	<b>ET ohne SS n (%)</b>	<b>Abbruch n (%)</b>	<b>Gesamt n</b>
<b>OHSS</b>	I°	26 (63,4)	74 (67,3)	3 (37,5)	103
	II°	7 (17,1)	30 (27,3)	4 (50)	41
	III°	8 (19,5)	6 (5,5)	1 (12,5)	15
<b>Gesamt</b>		<b>41</b>	<b>110</b>	<b>8</b>	<b>159</b>

Die anamnestischen und klinischen Faktoren Alter, BMI, Menarche, PCO-Syndrom, OHSS in vorherigen IVF-Zyklen und Mittelwert des AMH waren in den Gruppen gleich verteilt (siehe Tabelle 16).



## Ergebnisse

Tabelle 16: Anamnestische Parameter in Abhängigkeit vom IVF outcome bei Patientinnen mit early onset OHSS (n = 159)

	<b>ET + SS n =41</b>	<b>ET ohne SS n =110</b>	<b>Abbruch n =8</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b> in J. (Mittelwert ± SD)	30,7 ± 3,5	30,7 ± 4,3	29,8 ± 4,2	0,64
<b>BMI</b> kg/m <sup>2</sup> (Mittelwert ± SD)	23,5 ± 4	23,2 ± 3,7	25 ± 5,6	0,76
<b>Menarche</b> in J. (Mittelwert ± SD)	13 ± 1,5	13 ± 1,2	12,2 ± 1,5	0,28
<b>PCO-Syndrom</b> in EA: Anzahl n (%)	9 (22)	21 (19,1)	3 (37,5)	0,45
<b>OHSS in Vorzyklen</b>	4 (9,8)	8 (7,3)	1 (12,5)	0,8
Anzahl <b>Vorzyklen</b> (Mittelwert ± SD)	1,6 ± 2,2	1,9 ± 2,2	2,2 ± 1,6	0,3
<b>AMH</b> ng/ml (Mittelwert ± SD)	5,9 ± 2,5	6,9 ± 3,9	7,4 ± 7,3	0,81

Bezüglich der IFV-Parameter zeigte sich eine Tendenz zu einer höheren FSH-Startdosis in der Gruppe mit IVF-Abbruch. Frauen mit Abbruch des IVF-Zyklus hatten einen höheren Serum-Estradiolspiegel. Alle genannten Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 42 und Tabelle 17).

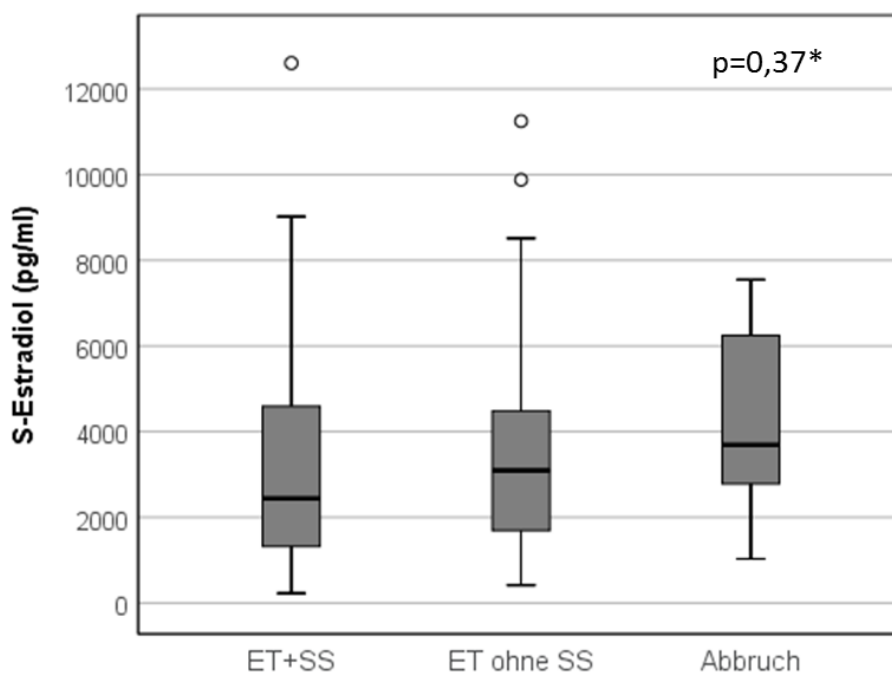


Abbildung 42: Serum-Estradiolspiegel bei Frauen mit early onset OHSS in Abhängigkeit vom IVF-Outcome (ET Embryotransfer, SS Schwangerschaft)

Tabelle 17: IVF-Parameter bei Frauen mit early onset OHSS in Abhängigkeit vom IVF outcome

IVF-Parameter	ET + SS n =50	ET ohne SS n =103	Abbruch n =6	p-Wert*
<b>S-Estradiol pg/ml Median (Range)</b>	2.485 (227-12.604)	2.814 (416-15.687)	4.803 (1.028-7.547)	0,18
<b>FSH-Startdosis in IE (Mittelwert ± SD)</b>	142,7 ± 33,1	143,0 ± 43,3	150,0 ± 18,8	0,423
<b>Stimulationsdauer (Median +</b>	313,5 ± 2,2	13 ± 2,9	12,5 ± 1,9	0,40
<b>Follikel ≥ 11 mm (Mittelwert ± SD)</b>	10 ± 2,5	11,2 ± 2,9	12 ± 2,6	0,27
<b>Eizellen Median (Range)</b>	23,5 (8-54)	21,5 (6-56)	25 (0-50)	0,61
<b>PN-Stadien</b>	11,5 ± 5,1	10,6 ± 5,5	3,6 ± 5,9	0,01

ET Embryotransfer; SS Schwangerschaft; FSH Follikel Stimulierendes Hormon; PN Pronucleus-Stadium; \*Kruskal-Wallis-Test

Trotz gleicher Anzahl entnommener Eizellen war die Anzahl von Eizellen im Pronucleus-Stadium in der Abbruchgruppe signifikant niedriger als in den anderen beiden Gruppen (Abbildung 43).

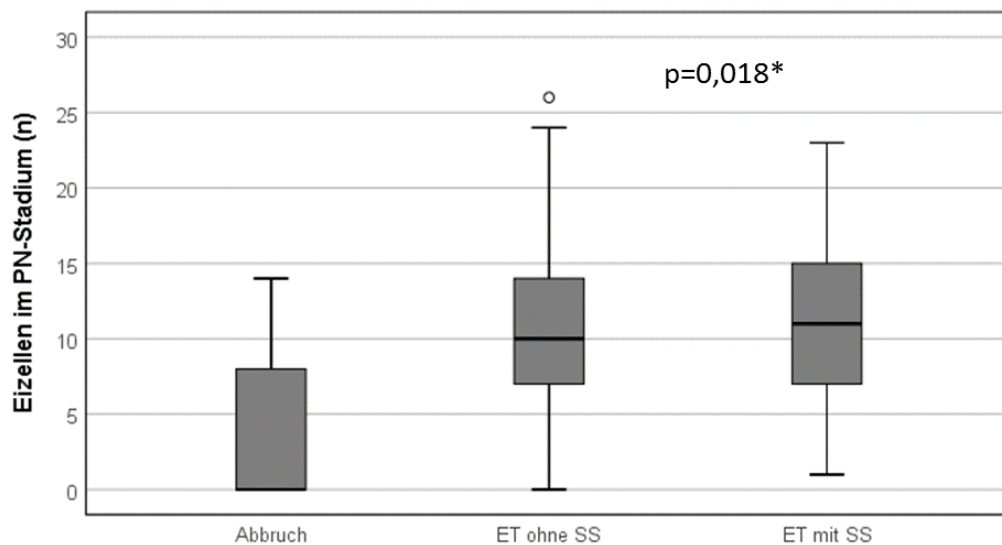


Abbildung 43: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Anzahl von Eizellen im Pronucleus-Stadium bei Frauen mit early onset OHSS in Abhängigkeit vom IVF outcome; \*Kruskal-Wallis-Test

## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war, die Patientinnen mit einem OHSS hinsichtlich der Klassifikation, Risikofaktoren, Stimulationen und Schwangerschaftsausgang im Untersuchungsintervall von 11 Jahren (2005 bis 2015) in der Praxis für Fertilität in Rostock zu untersuchen.

### 4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

#### **Alter:**

In der überwiegenden Anzahl von Studien wurde gezeigt, dass Patientinnen mit OHSS signifikant jünger sind als Patientinnen ohne OHSS [56–59, 60, 61]. Delvigne et al. nennen als plausible Erklärung, dass die Eierstöcke jüngerer Frauen stärker auf Gonadotropine ansprechen, da sie eine höhere Dichte an Gonadotropin-Rezeptoren oder eine größere Anzahl von Follikeln besitzen, die auf Gonadotropine reagieren können [40, 24]. Eine weitere Erklärung könnte eine altersbedingte Variation der FSH-Bindungsinhibitoren sein [62].

In der vorliegenden Arbeit betrug das mittlere Alter der 375 Patientinnen mit OHSS 31 Jahre (Standardabweichung (SD) 3,8 Jahre) und ist somit vergleichbar mit den Daten in der Literatur. Jedoch lag das mittlere Alter der Patientinnen in dieser Studie unterhalb des mittleren Alters der Patientinnen mit OHSS im Deutschen IVF-Register in den Jahren 2005 (34,4 Jahre) bis 2015 (35,2 Jahre) [63].

#### **BMI:**

Für einige Autoren zählt ein niedriger BMI zu den Risikofaktoren zur Entstehung eines OHSS. Ursächlich hierfür könnte sein, dass diese Patientinnen ebenfalls signifikant jünger waren und somit eine höhere Ansprechbarkeit auf Gonadotropine zeigten [26, 58, 64–66]. In einer Übersichtsarbeit von Delvigne et al. aus dem Jahr 2009 war eine positive Korrelation zwischen niedrigem BMI und Entstehung eines OHSS ersichtlich, jedoch erscheint der BMI kein nützlicher Marker für die Vorhersage auf ein erhöhtes Risiko zum Auftreten eines OHSS zu sein [67]. Diese Korrelation ist auch in der vorliegenden Studie sichtbar, der überwiegende Anteil der Patientinnen war schlank, der Mittelwert des BMI betrug 23,6 kg/m<sup>2</sup>.

Im Gegensatz dazu postulierten Seyhan et al. einen erhöhten BMI in der Gruppe der Patientinnen, welche an einem schweren OHSS erkrankten. Dies wurde auf eine erhöhte Gonadotropindosis bei höherem BMI als mögliche Erklärung zurückgeführt [65].

### **Menarche, Parität und Gravidität in der Eigenanamnese**

Der Zusammenhang zwischen Menarche, Parität, Gravidität und OHSS wurde in der Literatur nur wenig untersucht. Matalliotakis et al. beschreiben in einer retrospektiven Studie keinen Zusammenhang zwischen der Menarche und dem IVF-Outcome [68]. Eine erst kürzlich erschienene Kohortenstudie von Vogiatzi et al., in der 426 IVF/ICSI Zyklen erfasst wurden, beschreibt eine starke Assoziation zwischen dem Alter bei der Menarche mit dem IVF Outcome hinsichtlich der klinischen Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate. Bei Eintritt der Menarche vor dem 12. Lebensjahr war ein negativer Effekt auf das IVF-Outcome sichtbar [69]. In dieser Untersuchung trat die Menarche durchschnittlich mit 13,1 Jahren ein, somit vergleichbar mit Frauen ohne OHSS. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen early und late onset OHSS.

Wie bei einer Untersuchung an einem reproduktionsmedizinischen Patientenkollektiv zu erwarten, war in dieser Studie der überwiegende Teil der Patientinnen (63 %) vor der Behandlung noch nie schwanger. Diese Daten decken sich mit Studien aus der Literatur [59, 70, 71, 72]. Bei Kahnberg et al. hatten 25 % der Frauen mit einem OHSS bereits eine frühere Schwangerschaft, in der Kontrollgruppe von Patientinnen ohne OHSS waren 32 % der Frauen in der Vergangenheit bereits schwanger [73].

### **MTHFR Mutation:**

Ob eine Mutation der Methylentetrahydrofolatreductase (MTHFR) mit der Entstehung oder im Zusammenhang mit einem OHSS steht, wurde in einigen Studien untersucht. Schneider et al. beschrieben 1998 die Prävalenz für eine MTHFR Mutation (MTHFR 677T) in der europäischen Bevölkerung mit 24-40 %, in der japanischen Bevölkerung mit 26-37 % und der afrikanisch-amerikanischen Population mit 11 % [74]. Delvigne et al. fanden keine Unterschiede für die Prävalenz einer MTHFR-Mutation zwischen den Patientinnen mit oder ohne OHSS [75]. Dulitzky et al. konnten zeigen, dass eine homozygote MTHFR Mutation mit einem fast fünffach erhöhtem Risiko für ein schweres OHSS assoziiert ist [47]. In einer aktuellen Studie von Ghaderian et al. war eine signifikante Assoziation zwischen MTHFR Mutation und Entwicklung eines schweren OHSS vorhanden. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine MTHFR Mutation als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines OHSS angesehen werden kann [76]. In der vorliegenden Studie war bei insgesamt 28,8 % der Patientinnen eine MTHFR-Mutation nachweisbar. Jedoch muss hier angemerkt werden, dass erst seit dem Jahr

2011 die MTHFR Diagnostik als Routineparameter in die Untersuchungen aufgenommen wurde und es sich hier um eine geringere Fallzahl (n = 163) handelt.

### **PCO-Syndrom:**

Die Prävalenz des PCO-Syndroms bei Frauen im reproduktiven Alter liegt bei 8-12 %, wobei eine jüngere dänische Arbeit sogar eine Rate von 16,6 % angibt [77]. Insgesamt 17,4 % der Patientinnen dieser vorliegenden Arbeit hatten ein PCO-Syndrom. Das PCO-Syndrom stellt einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines OHSS dar [78, 79, 64, 80]. Bei Patientinnen mit dem sonographischen Nachweis eines PCO-Syndroms ist eine Assoziation mit einer exzessiven ovariellen Antwort und einem größeren Risiko für ein OHSS auch in Abwesenheit von klinischen Eigenschaften eines PCO-Syndroms gezeigt worden [20]. In einer Meta-Analyse von Tummon et al. ist das Risiko für das Auftreten eines OHSS bei Vorliegen eines PCO-Syndroms um das Siebenfache erhöht [80]. Danninger et al. und Moohan et al. beschrieben eine signifikante Korrelation zwischen sonographisch PCO-ähnlichen Ovarien, LH/FSH Ratio, Hyperandrogenämie sowie größerem Ovarvolumen und der Entwicklung eines schweren OHSS [81, 66]. In dieser vorliegenden Studie wurden deshalb unter dem Begriff PCO-Syndrom nicht nur Patientinnen mit dem Vollbild eines PCO-Syndroms, sondern auch Patientinnen mit PCO-ähnlichen Merkmalen (Hyperandrogenämie, Anovulation, LF/FSH Ratio > 2) inkludiert. Wu et al. untersuchten und identifizierten diagnostische Biomarker, welche eine Vorhersage eines schweren OHSS bei PCO Patientinnen geben können. Stoffwechselstörungen, so spekulieren die Autoren, könnten bei schlanken Patientinnen mit PCO-Syndrom ein Hauptrisikofaktor für ein OHSS sein. Es wurden die Proteine Haptoglobin, Fibrinogen und Lipoproteinlipase identifiziert, die eine höhere Empfindlichkeit und Spezifität bei OHSS zeigen [82]. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden, um gegebenenfalls weitere prädiktive Faktoren zu definieren.

### **Hypothyreose und Autoimmunthyreoiditis (AIT):**

Eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose), insbesondere die latente oder subklinische Hypothyreose, eine milde Form der Hypothyreose, ist eine häufige Diagnose bei Frauen mit Kinderwunsch [83]. Ashrafi et al. wiesen die Hypothyreose als einen Risikofaktor für das Auftreten eines moderaten bis schweren OHSS bei Patientinnen ohne PCO-Syndrom auf. Patientinnen mit einer Hypothyreose aus der Gruppe ohne PCO-Syndrom hatten ein fünffach erhöhtes Risiko für ein OHSS [24]. Fumarola et al. postulierten in einer der ersten Studien über den Einfluss der Schilddrüsenfunktion und Antikörper, dass Schilddrüsenfunktionsstörungen,

## Diskussion

auch subklinische, die Kontrolle des Follikelwachstums beeinträchtigen und somit den Erfolg einer ART-Therapie reduzieren [84]. Im Patientenkollektiv dieser Studie konnte bei nur 15 Patientinnen (5,4 %) eine Hypothyreose diagnostiziert werden. Die Ursache für die geringe Anzahl von Patientinnen mit Hypothyreose in der vorliegenden Studie könnte damit erklärt werden, dass bei der Datenaufnahme nur der TSH-Wert und nicht die Diagnose Hypothyreose eingebunden wurde. Somit kann es eine Verzerrung geben, da Patientinnen unter Substitution von Schilddrüsenhormonen im günstigen Fall optimal eingestellt sind.

Frauen mit einer AIT mit normalen Schilddrüsenhormonwerten haben ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten. Ebenso sind bei Frauen mit gynäkologischen Ursachen für eine Unfruchtbarkeit (Endometriose, Eileitererkrankungen, Ovulationsstörungen) häufiger Schilddrüsenantikörper nachweisbar [85, 86]. Ein Viertel der Frauen in dieser Studie hatte eine Autoimmunthyreoiditis. Fumarola et al. sowie Magri et al. wiesen nach, dass sich das Vorhandensein von Schilddrüsenantikörpern negativ auf das frühe Ergebnis einer hormonellen Stimulation auswirkte [84, 87]. Eine andere Studie zeigt bei positiven Schilddrüsenantikörpern ein geringeres Geburtsgewicht [88].

### **Gerinnungsstörung (Thrombophilie):**

Uneinigkeit besteht beim Zusammenhang zwischen einer Gerinnungsstörung (z. B. Faktor V Leiden Mutation, Protein S Mangel, Antithrombin III Mangel) und einem OHSS. Dulitzky et al. beschrieben 2002 in einer prospektiven Studie, dass die Häufigkeit einer Thrombophilie bei Frauen, die ein schweres OHSS entwickeln, signifikant höher war als bei Patientinnen ohne OHSS [47]. Mor und Schenker et al. untersuchten die Beziehung zwischen Patientinnen mit OHSS und Gerinnungsstörungen im Zeitraum von 1965 bis 2013 und detektierten insgesamt 140 Fälle, darunter waren 43 % in der early onset OHSS Gruppe vertreten und 57 % im late onset OHSS Kollektiv [89]. Auch in dieser vorliegenden Studie waren in der late onset OHSS Gruppe mehr Patientinnen mit dem Nachweis einer Gerinnungsstörung (10 vs. 8), jedoch nicht statistisch signifikant. Im gesamten Kollektiv hatten nur 18 Frauen eine Gerinnungsstörung.

### **OHSS in der Vorgeschichte:**

Zu den primären Risikofaktoren für die Entstehung eines OHSS gehören Frauen, die zuvor in Stimulationszyklen mit Gonadotropinen ein OHSS entwickelt haben [20, 26, 90, 24]. Im Gesamtkollektiv dieser Studie hatten 8,5 % der Patientinnen bereits ein OHSS in der Vorgeschichte, was sich mit den Daten aus der Literatur deckt.

### **Gynäkologische Vorerkrankungen:**

Die häufigste gynäkologische Vorerkrankung bei Frauen, die sich einer IVF/ICSI Therapie unterziehen, welche in der Literatur erwähnt wird, ist die Eileitererkrankung (Tubenfaktor). Einige Autoren konnten keine Korrelation zwischen einem Tubenfaktor und der Entstehung eines OHSS nachweisen [57, 59]. Wiederum in einer retrospektiven Studie von Ashrafi et al. aus dem Jahr 2015 war der Tubenfaktor prädiktiv für ein OHSS Risiko. Für Patientinnen ohne PCO-Syndrom mit einem Tubenfaktor ergab sich das höchste Risiko für ein OHSS [24]. In der vorliegenden Studie wiesen 46,5 % der Patientinnen mit IVF/ICSI-Behandlung gynäkologische Vorerkrankungen auf. Hierunter sind die Eileitererkrankungen und Endometriose zusammengefasst. Vergleicht man diese Zahl mit der Indikationsverteilung des Deutschen IVF-Registers aus dem Jahr 2015, liegt die Anzahl der Erkrankungen in dieser Studie unter der Gesamtzahl an gynäkologischen Vorerkrankungen im Jahr 2015 in Deutschland (Tubenfaktor und Endometriose zusammen) (46,5 % vs. 66,4%) [91]. Im Jahr 2005 lag der Anteil von Patientinnen mit Eileitererkrankungen und Endometriose laut Deutschem IVF-Register bei 49,2 %. Somit scheinen gynäkologische Vorerkrankungen im beobachteten Zeitraum in Deutschland sogar zugenommen zu haben [92].

### **4.2 Zeitlicher Verlauf**

Generell entsteht ein OHSS überwiegend im Zusammenhang mit einer multifollikulären Stimulation der Eierstöcke im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung bei IVF- und ICSI-Therapien. Bei allen Frauen, die sich einer kontrollierten ovariellen Stimulation unterziehen, tritt nach dem Auslösen des Eisprungs ein gewisser Grad einer ovariellen Überstimulation auf [93]. Klemetti et al. zeigten, dass auch bei monofollikulärer Ovulationsinduktion mit oder ohne IUI oder bei Verwendung von Clomifencitrat als Stimulationsmedikament ein OHSS auftreten kann [94].

Erfreulicherweise ist die Anzahl der OHSS Erkrankungen trotz steigender Behandlungsfallzahlen gesunken. Während in Deutschland die Rate eines OHSS 3. Grades pro Stimulationszyklus im Jahr 2005 noch 0,5 % betrug, lag sie 2015 bei nur noch 0,29 %. Die OHSS-Rate halbierte sich somit nahezu im Beobachtungszeitraum von 11 Jahren [52].

Auch in der vorliegenden Studie ist eine Senkung der OHSS Rate im zeitlichen Verlauf sichtbar. Es erfolgte eine relative Abnahme der Inzidenz des OHSS von 6,3 % im Jahr 2005 auf 4,2 % im Jahr 2015. Hier sind alle Schweregrade des OHSS inkludiert. Der Anteil der

## Diskussion

Patientinnen mit einem OHSS 1. Grades verringerte sich im Behandlungszeitraum von 73,1 % (2005) auf 30,2 % (2015). Jedoch stieg die Anzahl der Patientinnen mit OHSS 2. Grades von 11,5 % (2008) auf 58,1% (2015). Stabil blieb hingegen die Anzahl der Patientinnen mit einem OHSS 3. Grades. Somit zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme des OHSS 1. Grades und Zunahme des OHSS 2. Grades. Eine Ursache dafür könnte die Änderung des Stimulationsprotokolls sein, welche in der zeitlichen Entität des OHSS signifikante Unterschiede ergab (siehe Kapitel 4.3.). Im Jahr 2010 war die Inzidenz des OHSS mit 2,6 % der Stimulationszyklen in der Praxis für Fertilität in Rostock am niedrigsten. Auch in Deutschland war laut Deutschem IVF-Register im Jahr 2010 der niedrigste Anteil von OHSS Fällen 3. Grades mit 0,23 % der Zyklen im Beobachtungszeitraum 2005 bis 2015 nachzuweisen [52]. Dies könnte damit erklärt werden, dass die Risikofaktoren bei Planung einer Stimulation größeren Einfluss fanden und eine Veränderung des Behandlungsregimes erfolgte. Unter anderen erfolgte ein Wandel in der Art der Stimulationen durch die größere Auswahl an Stimulationspräparaten. Außerdem vollzogen sich Veränderungen im Bereich der Stimulationsprotokolle. Das long protocol als am häufigsten verwendetes Stimulationsprotokoll wurde vom Antagonistenprotokoll abgelöst.

In dieser vorliegenden Arbeit wurde die Stimulation am häufigsten im long protocol mit insgesamt 53,9 % durchgeführt, das Antagonistenprotokoll wurde in 29,3 % genutzt. Bis zum Jahr 2011 erfolgten die Stimulationen überwiegend im long protocol, 2012 waren der Anteil long protocol und Antagonistenprotokoll gleich, ab 2013 wurde dann überwiegend das Antagonistenprotokoll angewandt. Dies deckt sich mit den Zahlen des Deutschen IVF-Registers im Vergleichszeitraum 2005 bis 2015. Während auch in Deutschland bis 2010 überwiegend das long protocol genutzt wurde, war ab 2011 das Antagonistenprotokoll das am Häufigsten verwendete [52]. Das Antagonistenprotokoll fand weltweit immer größere Anwendung. Im ersten Cochrane Review aus dem Jahr 2002 konnte noch keine statistisch signifikante Verringerung der Inzidenz für ein OHSS sowohl im long protocol als auch im Antagonistenprotokoll nachgewiesen werden (OR 0.51; 95 % CI 0.22-1.18) [95]. 2006 zeigten Kolibianakis et al. in einer Metaanalyse eine signifikant niedrigerer Rate für das Auftreten eines OHSS bei Nutzung eines Antagonistenprotokolls (OR 0.46; 95 % CI 0.26-0.8;  $p < 0.01$ ) [96]. Auch Al-Inany et al. und Wang et al. postulierten eine signifikante Reduktion der Inzidenz für ein schweres OHSS mit stationärer Aufnahme bei Nutzung eines Antagonistenprotokolls. Der Grund hierfür könnte sein, dass bei einer Stimulation im Antagonistenprotokoll weniger



## Diskussion

Eizellen gewonnen werden und die Serum-Estradiol-Konzentration am Tag der Ovulationsinduktion niedriger ist als im long protocol [97, 98].

Im untersuchten Behandlungszeitraum wurden im Patientenkollektiv dieser Untersuchung häufiger ICSI- als IVF-Behandlungen durchgeführt. Während im Jahr 2005 17 ICSI-Behandlungen erfolgten, erhöhte sich diese Zahl auf 26 im Jahr 2015. Vom Gesamtkollektiv dieser Studie erhielten 63,9 % eine ICSI-Therapie und 35,1 % eine IVF- Behandlung. Dieses Verteilungsverhältnis spiegelt sich auch in den Zahlen des Deutschen IVF-Registers wider. 2005 wurden in Deutschland mehr als doppelt so viele ICSI- wie IVF-Behandlungen durchgeführt (25.532 vs. 11.098). Im Jahr 2015 waren es sogar mehr als dreimal so viele ICSI-Zyklen im Vergleich zu den IVF-Behandlungen (48.958 vs. 14.900) [52]. Diese Tendenz ist auch in Europa sichtbar. In einer Analyse der europäischen Daten von ART-Behandlungen zwischen 1997 und 2015 durch Geyter et al. nahm sowohl die Anzahl der Behandlungszyklen als auch der Anteil der ICSI Behandlungen im Vergleich zu IVF-Zyklen zu. Dabei bilden auch in aktuellen Arbeiten ICSI-Behandlungen den überwiegenden Anteil an reproduktionsmedizinischen Maßnahmen [99]. Calhaz-Jorge et al., welche die Ergebnisse des europäischen Registers (ESHRE) von 1997 bis 2013 untersuchten, postulierten, dass 2/3 aller ART-Zyklen eine ICSI-Behandlung war [100]. Ein Grund scheint die höhere Fertilisierungsrate bei der ICSI im Vergleich zur IVF zu sein [52].

Insgesamt wurde bei 29,1 % der gesamten Patientinnen dieser Studie mit OHSS ein stationärer Aufenthalt notwendig. Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch stieg die Zahl der stationären Aufnahmen leicht: von 2005 27,3 % der Patientinnen auf 34,4 % im Jahr 2015. Dies ist mit der Zunahme der Patientinnen mit einem OHSS höheren Schweregrades insbesondere beim late onset OHSS zu erklären, diese Patientinnen wurden alle schwanger. Luke et al. wiesen nach, dass eine Schwangerschaft nicht nur das Risiko für ein OHSS erhöht sondern auch die Schwere der Erkrankung beeinflusst [59]. Dieser Zusammenhang wurde bereits in früheren Untersuchungen beschrieben [24, 59, 61].

Verschiedene Autoren berichten über eine höhere Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit OHSS nach einer IVF Behandlung im Vergleich zu Patientinnen ohne OHSS [26, 57, 71, 101].

Insgesamt stieg die Schwangerschaftsrate im Beobachtungszeitraum in dieser Studie kontinuierlich an. Es zeigt sich eine hoch signifikante Zunahme der Schwangerschaftsrate von 2005 bis 2015, sie hat sich im Beobachtungszeitraum mehr als verdoppelt von initial 36,4 %

## Diskussion

auf 76,7 % im Jahr 2015. Dieser Trend ist auch in Deutschland in diesem Beobachtungszeitraum sichtbar. Während im Jahr 2005 die Schwangerschaftsrate aller IVF- und ICSI-Zyklen pro Transfer 28,6 % betrug, lag sie im Jahr 2015 bereits bei 32,4 % [52]. Mehrere Faktoren scheinen hierfür ursächlich zu sein. Die Entwicklung der Kulturmedien, die verbesserten Methoden der Kryokonservierung sowie das Entwicklungsstadium des Embryos zum Zeitpunkt des Transfer verbesserten die Erfolgsraten von IVF-Zyklen [102–104].

Bei 199 der insgesamt 316 Patientinnen dieser Studie, die sich einer IVF- bzw. ICSI-Therapie unterzogen, konnte eine klinische Schwangerschaft nachgewiesen werden (62,9 %). Im Vergleich dazu betrug für Patientinnen mit IVF- und ICSI-Behandlungen in Deutschland die klinische Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer im Jahr 2015 31,9 % [105]. Somit war die klinische Schwangerschaftsrate der Patientinnen dieser Studie 71 % höher im Vergleich mit den Zahlen des deutschen IVF-Registers. Dies könnte an dem jüngeren Alter der Patientinnen dieser Studie im Vergleich zum Altersdurchschnitt laut Deutschem IVF-Register liegen. Die hohe Zahl der Schwangerschaften in dieser Studie deckt sich somit mit Studienergebnissen der Literatur: die klinische Schwangerschaftsrate ist bei Patientinnen mit OHSS signifikant höher als bei Patientinnen ohne OHSS oder bei Patientinnen mit unauffälligen IVF-Zyklen [59, 106, 107]. Hier muss berücksichtigt werden, dass gerade Patientinnen, bei denen eine Schwangerschaft eingetreten ist, häufig ein late onset OHSS entwickelten, somit eine Verzerrung stattfindet und so eine Selektion von Schwangeren in der OHSS Gruppe vorliegt.

Eines der wichtigsten Parameter zur Beurteilung des Erfolges einer ART-Behandlung ist die Baby-take-home-Rate. Bei insgesamt 49,6 % der Patientinnen dieser Arbeit kam es zur Geburt und damit zur erfolgreichen Beendigung der Schwangerschaft. Die Baby-take-home-Rate stieg signifikant von 18,2 % (2005) auf 65,1 % (2015), verdreifachte sich also fast. Im Vergleich dazu lag die Baby-take-home-Rate laut Deutschem IVF Register im Jahr 2015 bei 20,9 % für IVF- und 20,8 % für ICSI-Zyklen [108]. Somit besteht für eine Patientin mit OHSS eine gute Chance auf die erfolgreiche Beendigung einer Schwangerschaft nach einem Behandlungszyklus mit OHSS. Zareen et al., die das Schwangerschaftsergebnis bei Patientinnen mit OHSS untersuchten, verzeichneten eine Baby-take-home-Rate von 21,7 % [109]. Da insgesamt nur wenige Daten zu diesem Thema in der Literatur zu finden sind, sollten weitere Studien folgen.

### **4.3 Vergleich early/late onset OHSS**

Lyons et al. unterbreiteten 1994 den Vorschlag, das OHSS in eine frühe und späte Form als unterschiedliche klinische Einheiten mit unterschiedlichen Risikofaktoren einzuteilen [18]. Mathur et al. waren wiederum die ersten Autoren, welche einen genauen Zeitpunkt zur Differenzierung zwischen early und late onset OHSS benannten. Sie unterschieden zwischen late onset OHSS, welches 10 oder mehr Tage nach der Eizellentnahme auftrat und early onset OHSS, welches weniger als 10 Tage nach der Eizellentnahme entstand [19].

Da in den meisten Studien nur Patientinnen mit einer IVF- und ICSI-Behandlung eingebunden sind, erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit mit der Literatur eine Subgruppenanalyse. Diese Gruppe beinhaltet nur die OHSS Fälle aus den IVF- und ICSI-Behandlungen des Beobachtungszeitraumes, insgesamt 316 Patientinnen. Die VZO- und IUI-Zyklen wurden in diese Subgruppenanalyse nicht eingebunden.

In den Studien von Mathur et al. sowie Kyung et al. bestanden Unterschiede bei dem Vergleich early und late onset OHSS. Die Patientinnen mit late onset OHSS waren bei Mathur et al. signifikant jünger als Patientinnen mit early onset und Patientinnen der Kontrollgruppe ohne OHSS [19]. Bei Kyung et al. hatten die Patientinnen mit late onset OHSS ebenfalls ein niedrigeres Alter als die Patientinnen mit early onset OHSS, jedoch nicht signifikant [110]. Andere Studien fanden keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen early onset und late onset OHSS [59, 61].

Analog zur Studie von Pau et al. waren die Patientinnen in der vorliegenden Studie mit early onset OHSS etwas jünger als die Patientinnen mit late onset OHSS. Pau et al. vermuten eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Gonadotropinen durch eine höhere Dichte an Gonadotropinrezeptoren bei den jüngeren Patientinnen [111]. Somit scheint ein jüngeres Alter der Patientinnen generell ein Risikofaktor für die Entstehung eines OHSS zu sein, jedoch kann dies nicht als prädiktiver Faktor zur Vorhersage der zeitlichen Entität des OHSS, also eines early onset oder late onset OHSS, genutzt werden. Da jedoch nur wenige Studien die zeitliche Entität des OHSS berücksichtigen, sollten hier weitere Studien mit größeren Fallzahlen folgen.

Die Frauen mit late onset OHSS wiesen im Gruppenvergleich early onset und late onset OHSS häufiger eine vorherige Schwangerschaft auf, sie hatten bereits ein oder mehrere Kinder geboren. Die Ursache dafür könnte darin liegen, dass insgesamt häufiger Stimulationen bei primärer Sterilität durchgeführt wurden. Außerdem scheint die Chance auf das Eintreten einer

## Diskussion

Schwangerschaft nach vorheriger Schwangerschaft erhöht zu sein [112]. Jedoch sollten aufgrund der geringen Datenlage zum Zusammenhang Alter und klinische Entität des OHSS noch weitere Untersuchungen folgen.

Patientinnen mit einem early onset OHSS waren häufiger von einem PCO-Syndrom betroffen als Patientinnen mit einem late onset OHSS. Dies deckt sich mit einer Multicenterstudie von Delevigne et al., in der Patientinnen mit early onset OHSS signifikant häufiger ein PCO-Syndrom hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne OHSS [57]. Papanikolaou et al. berichten über eine Prävalenz eines PCO-Syndroms in der early onset OHSS Gruppe von 18,5 % während nur 11,5 % der Patientinnen mit einem late onset OHSS ein PCO-Syndrom aufwiesen [61]. Dass bei Patientinnen mit einem early onset OHSS die Diagnose PCO-Syndrom höher als bei Patientinnen ohne OHSS war, zeigten auch Mathur et al [19]. Die höhere Inzidenz des PCO-Syndroms in der early onset OHSS Gruppe könnte mit der bekannten höheren Empfindlichkeit der Eierstöcke auf Gonadotropine bei Frauen mit PCO-Syndrom zu erklären sein. Dies wiederum geht bekanntermaßen mit einer höheren Anzahl Follikel und Eizellen einher, was bei einer Ovulationsinduktion mit hCG das Risiko für ein early onset OHSS erhöht. Dieser Zusammenhang mit dem Pathomechanismus wurde bereits in Kapitel 4.1 diskutiert. Hieraus kann man schlussfolgern, dass bei Patientinnen mit PCO-Syndrom bzw. PCO-ähnlichen Symptomen eine niedrigere Stimulationsdosis zur Prävention der Entstehung eines OHSS in Erwägung gezogen werden sollte.

Die Patientinnen dieser Arbeit mit einem late onset OHSS wiesen einen signifikant niedrigeren AMH Wert auf als Patientinnen aus dem early onset OHSS Kollektiv. Eine Erklärung dafür wäre, dass in der Gruppe der early onset OHSS Patientinnen mehr Patientinnen mit einem PCO-Syndrom vorhanden sind. Es wird vermutet, dass die AMH-Expression in PCO-Granulosazellen überexprimiert ist. Wegen der erhöhten Anzahl kleiner Follikel und einer erhöhten Sekretion in jedem dieser kleinen Follikel sind der Serum- und intrafollikuläre AMH-Spiegel bei PCO-Patientinnen erhöht [113]. Ein weiterer Grund ist das jüngere Alter der Patientinnen im early onset OHSS Kollektiv. Der AMH-Spiegel fällt mit zunehmendem Alter und kann somit zur Risikobewertung für das Auftreten eines OHSS vor Änderung anderer altersabhängiger Variablen bestimmt werden [114]. Patientinnen mit einer hohen Eizellreserve haben ein erhöhtes Risiko für eine exzessive ovarielle Antwort, was zu einem OHSS führen kann [115, 116].

## Diskussion

Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen der Art des Stimulationsprotokolls und der zeitlichen Entität des OHSS gibt es in der Literatur wenige vergleichbare Studien mit Differenzierung der zeitlichen Entität. Papanicolaou et al. untersuchten Patientinnen mit early onset und late onset OHSS hinsichtlich des Schwangerschaftsergebnisses. Dabei zeigten sich nicht signifikant im long protocol mehr late onset als early onset OHSS Fälle (53,3 % vs. 39,6 %). Im Antagonistenprotokoll wiederum waren mehr early onset OHSS Fälle als late onset OHSS Fälle zu verzeichnen (60,4 % vs. 46,7 %) [61].

In der vorliegenden Studie konnte diese Korrelation nicht dargestellt werden, das Verhältnis war genau umgekehrt. Es waren mehr Patientinnen von einem late onset OHSS als einem early onset OHSS im Antagonistenprotokoll betroffen. Wiederum häufiger trat das early onset OHSS bei Verwendung des long protocol auf, verglichen mit dem Antagonistenprotokoll (60,9 % vs. 39,1 %,  $p < 0,001$ ).

Rizk et al. beschrieben bereits 1992 den Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und Entstehung eines OHSS. In Zyklen, welche zu einer Schwangerschaft führten, war die Entwicklung eines OHSS viermal häufiger, was indirekt die hohe Schwangerschaftsrate bei OHSS Patientinnen erklärt [117]. Auch in nachfolgenden Studien konnte der Zusammenhang zwischen dem Risiko eines OHSS und eingetretener Schwangerschaft gezeigt werden [19, 26, 59, 71, 118].

Aboulghar et al. postulierten 2009, dass die Vorbeugung eines OHSS bei Patientinnen mit einem Risiko für die Entstehung eines OHSS aufgrund des engen Spielraumes zwischen der Dosis, die erforderlich ist, um eine angemessene Stimulation zu induzieren, und der Dosis, die zur Entwicklung eines Überstimulationssyndroms führen kann, sehr schwierig ist [93]. Homburg und Insler et al. erklärten eine FSH-Startdosis von 150 IE für die Patientinnen mit einem möglichen Risiko für ein Überstimulationssyndrom als optimale Dosis [119]. In dieser vorliegenden Studie war die mittlere FSH-Startdosis in der Gruppe der Patientinnen mit early onset OHSS signifikant geringer als in der Gruppe der late onset OHSS Patientinnen. Eine Erklärung könnte sein, dass in der Gruppe des early onset OHSS die Patientinnen etwas jünger waren und somit das Ansprechen der Ovarien auf Gonadotropine erhöht ist, was bereits in vorherigen Studien publiziert wurde [20, 57]. Angaben über die FSH-Startdosis im Vergleich zur zeitlichen Entität des OHSS sind in der Literatur nicht zu finden und sollten in kommenden Studien deshalb untersucht werden.

## Diskussion

Wie unsere Arbeit zeigt, war die Stimulationsdauer bei early onset OHSS signifikant länger als bei den Patientinnen mit late onset OHSS. Eine mögliche Erklärung wäre, dass überwiegend Antagonistenprotokolle in der late onset OHSS Gruppe und häufiger das long protocol bei den early onset OHSS Patientinnen eingesetzt wurde. Mehrere Studien in der Literatur zeigten, dass die Stimulationsdauer bei Einsatz eines Antagonistenprotokolls kürzer als bei Nutzung eines long protocol war [97, 120]. Toftager et al. konnten hier sogar einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Antagonisten- und der Agonistengruppe (long protocol) postulieren (Mittelwert 8,9 (SD 1,9) vs. 11,1 (SD 2,0);  $p < 0,01$ ) [121]. Die Ergebnisse dieser Studie widersprechen jedoch den Ergebnissen von Papanikolaou et al. sowie Lee et al., die keine signifikanten Unterschiede in der Stimulationsdauer zwischen early und late onset OHSS nachweisen konnten [61, 110]. Dies könnte gegebenenfalls an der geringeren Anzahl der eingebundenen Patientinnen liegen. Hierzu sollten weitere Untersuchungen folgen, welche insbesondere einen Schwerpunkt auf den Zusammenhang zur zeitlichen Entität legen.

Ein hoher Serum-Estradiolspiegel korreliert mit dem Risiko der Entstehung eines Überstimulationssyndroms. Lyons et al. berichteten schon 1994 über eine höhere Serum-Estradiolkonzentration am Tag der hCG-Gabe zur finalen Reifung der Eizellen bei Patientinnen mit early onset im Vergleich zum late onset OHSS Kollektiv [18]. Auch Mathur et al. zeigten, dass das Risiko für die Entstehung eines early onset OHSS mit dem Anstieg des Serum-Estradiolspiegels stieg. Die Serum-Estradiolkonzentration am Tag der hCG-Gabe zur Ovulationsinduktion war bei Patientinnen mit early onset OHSS signifikant höher als in der Kontroll- und late onset OHSS Gruppe. Die Inzidenz eines late onset OHSS jedoch zeigte keine Beziehung zum Serum-Estradiolspiegel [19]. Signifikante Assoziationen zwischen der Serum-Estradiolkonzentration und dem Risiko für die Entstehung eines OHSS bestätigten weitere Studien [24, 60, 122]. Dieser Zusammenhang konnte auch in der vorliegenden Studie dargestellt werden. Der mittlere Serum-Estradiolspiegel war im early onset OHSS Kollektiv signifikant höher als in der late onset OHSS Gruppe (3.411,6 IE vs. 1.807,1 IE;  $p < 0.001$ ). Die Autoren um Orvito et al. wiederum postulierten in ihrer klinisch-experimentellen Untersuchung zur Rolle des Serum-Estradiolspiegels, dass dieser eine unzuverlässige Rolle zur Vorhersage eines schweren OHSS spielt. Sie gehen von verschiedenen, nicht verwandten Ovarialmechanismen auf eine kontrollierte ovarielle Stimulation aus: zum einen, dass die Ovarvergrößerung eine übermäßige Steroidsynthese und die Freisetzung von Faktoren erklären, so dass es zur Erhöhung der Kapillarpermeabilität kommt. Dies steht im Einklang mit der

## Diskussion

klinischen Erfahrung, dass Patientinnen mit OHSS eine ausgeprägte multiple Follikelentwicklung mit hohen Serum-Estradiolwerten zeigen. Zum anderen fördert hCG die Ovarialsekretion von vasoaktiven Substanzen, die ein OHSS hervorrufen. Dies passt zu den Beobachtungen, dass ein OHSS fast immer nach hCG-Gabe, in der Frühschwangerschaft oder sogar bei Patientinnen auftreten kann, die spontan schwanger werden sowie bei Patientinnen mit einem niedrigen oder hohen Serum-Estradiolspiegel am Tag der hCG-Verabreichung [123]. Letztlich sind hier zusätzliche Studien notwendig, um den Pathomechanismus weiter aufzuklären.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine große Anzahl Follikel mit einer Größe  $> 11$  mm als ein unabhängiger Prädiktor für ein OHSS gilt [28, 66, 124]. In der Studie von Jayaprakasan et al. zeigte sich, dass die Entwicklung von 20 oder mehr Follikeln während der Stimulation für eine ART-Behandlung das Risiko für ein OHSS signifikant erhöht [125]. Kahnberg et al. führten in einer schwedischen prospektiven Kohortenstudie mit 624 Patientinnen im 1. IVF-Zyklus eine multivariante Analyse durch und identifizierten ein Modell zur Vorhersage des Auftretens eines OHSS mit 82 % Sensitivität und 90 % Spezifität, wenn folgende Schwellenwerte vorliegen:  $> 25$  Follikel,  $> 19$  große und mittelgroße Follikel vor der hCG-Gabe und  $> 24$  gewonnene Eizellen [73]. Die amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) publizierte 2016 in ihrer Richtlinie zur Verhütung und Behandlung eines mäßigen und schweren OHSS, dass die Entwicklung von 25 und mehr Follikeln, ein Estradiolspiegel  $> 3.500$  pg/ml oder mehr als 24 entnommene Eizellen besonders mit einem steigenden Risiko des Auftretens eines OHSS assoziiert sind [126]. Konsequenz daraus wäre ein Abbruch des Behandlungszyklus zur Vorbeugung eines OHSS sowie die Kryokonservierung der Eizellen bzw. Embryonen (sog. "freeze all").

Im Kollektiv dieser vorliegenden Arbeit betrug zum Zeitpunkt der hCG-Gabe zur Ovulationsinduktion die minimale Follikelanzahl mit einer Größe  $> 11$  mm zwei und die maximale Anzahl 22 Follikel bei einem Mittelwert von 9,8 Follikeln. Signifikant mehr Follikel mit einer Größe  $> 11$  mm reiften in der Gruppe der early onset OHSS Gruppe im Vergleich zur late onset OHSS Gruppe heran. Außerdem wurden bei den Patientinnen mit early onset OHSS signifikant mehr Eizellen gewonnen als bei Patientinnen im late onset OHSS Kollektiv. Ebenfalls mehr MII-Eizellen waren in der early onset OHSS Gruppe vorliegend. Auch bei der Anzahl der befruchteten Eizellen (PN-Stadium) ist die mittlere Anzahl im early onset OHSS Kollektiv signifikant höher als in der late onset OHSS Gruppe (10,7 vs. 7,4;  $p < 0,001$ ). Dies

## Diskussion

deckt sich mit den Ergebnissen verschiedener Autoren. Lee et al. fanden eine statistisch signifikant höhere Anzahl entnommener Eizellen bei Patientinnen mit early onset OHSS im Vergleich zu den Patientinnen aus der late onset OHSS Gruppe ( $21,9 \pm 9,7$  vs.  $13,2 \pm 5,9$ ). Des Weiteren waren in der early onset OHSS Gruppe mehr Follikel über 11 mm zu verzeichnen ( $15,9 \pm 6,0$  vs.  $13,0 \pm 4,0$ ; n. s.) [110]. Papanikolaou et al. beschrieben eine signifikant höhere Anzahl Follikel  $> 11$  mm am Tag der Ovulationsinduktion mit hCG in der Gruppe der Patientinnen mit einem early onset OHSS im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne OHSS ( $22,7 \pm 0,8$  vs.  $10,6 \pm 0,2$ ;  $p > 0,001$ ) sowie im Vergleich late onset OHSS zur Patientengruppe ohne OHSS ( $17,1 \pm 0,9$  vs.  $10,6 \pm 0,2$ ). Auch die Anzahl der gewonnenen Eizellen war signifikant höher im Kollektiv der early onset OHSS Patientinnen im Vergleich zur Gruppe ohne OHSS und der late onset Gruppe ( $22,4 \pm 1$  vs.  $10,6 \pm 0,2$  vs.  $15 \pm 0,9$ ) [61]. Ashrafi et al. untersuchten prädiktive Faktoren für ein frühes mäßiges bis schweres OHSS in einer Patientengruppe ohne PCO-Syndrom. Dabei waren sowohl die Anzahl der Follikel  $> 12$  mm ( $24,4 \pm 7,3$  vs.  $11,2 \pm 3,8$ ,  $p < 0,001$ ) als auch die Anzahl der entnommenen Eizellen ( $22,2 \pm 6,9$  vs.  $9,9 \pm 3,4$ ;  $p < 0,001$ ) sowie die M II Oozyten ( $15,7 \pm 7,2$  vs.  $8,3 \pm 3,2$ ;  $p < 0,001$ ) signifikant höher in der OHSS Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne OHSS [24]. Diese Ergebnisse decken sich mit der Tatsache, dass die Patientinnen der early onset OHSS Gruppe jünger waren und häufiger an einem PCO-Syndrom litten. Die Konsequenz aus diesen Ergebnissen ist, dass bei einer Stimulation, gerade bei gefährdeten Patientinnen, die Stimulationsdosis angepasst werden sollte. Ziel sollte es sein, die Anzahl der Eizellen zu reduzieren, um das Risiko für ein OHSS zu senken.

Im überwiegenden Anteil (94,6 %) des Gesamtkollektivs dieser Studie fand keine Protokollmodifikation statt. Bei 10 der 316 Patientinnen erfolgte eine verminderte hCG Dosis zur Ovulationsinduktion, vier Patientinnen erhielten einen GnRH-Agonisten (Decapeptyl 0,2 mg) zur Ovulationsinduktion und bei drei Frauen wurde die FSH Dosis reduziert. Aufgrund der längeren Halbwertszeit von hCG im Vergleich zu LH ist hCG mit der Entwicklung vieler Corpora lutea sowie der Östradiol- und Progesteronkonzentration in der Lutealphase gekoppelt. Dieser Umstand stellt für einige Autoren die Ursache für die Entwicklung eines OHSS dar [93].

Segal und Casper et al. zeigten, dass bei Einsatz eines GnRH-Agonisten die kürzere Dauer der LH-ähnlichen Aktivität im Vergleich zur hCG-Gabe zur Ovulationsinduktion tatsächlich die Stimulation der Lutealphase verringert werden kann [127]. Auch Empeaire et al. erklären die Senkung des OHSS Risikos durch die Gabe eines GnRH Agonisten mit der kürzeren



## Diskussion

Halbwertszeit des endogenen LH-Anstieges und die anschließende Unterdrückung der Hypophyse, was zu einer frühen Luteolyse und einer verringerten Steroidsynthese in der Lutealphase führt [128]. Viele Studien, welche danach folgten, zeigten die signifikante Reduktion des OHSS Risikos bei Einsatz eines GnRH-Agonisten zur Ovulationsinduktion [120, 97, 121, 126].

Die geringe Anzahl Patientinnen ( $n = 4$ ), bei denen die Ovulationsinduktion mit einem GnRH Agonisten in dieser Studie erfolgte, lässt sich damit erklären, dass GnRH-Agonisten zur Ovulationsinduktion erst zu einem späteren Zeitpunkt in der Praxis für Fertilität etabliert wurden.

Alle Patientinnen dieser Studie, welche ein late onset OHSS entwickelten, hatten einen positiven  $\beta$ -hCG. Von den Patientinnen mit late onset OHSS konnten 86 % eine Schwangerschaft austragen. Im Gegensatz dazu wiesen nur 32 % der Patientinnen mit einem early onset OHSS einen positiven  $\beta$ -hCG Wert auf. Der Anteil an ausgetragenen Schwangerschaften betrug in der Gruppe der early onset OHSS Patientinnen 20,7 %. Simon et al. beschrieben, dass hohe Serum-Estradiolspiegel am Tag der Ovulationsinduktion mit hCG die Uterusrezeptivität beeinträchtigen, was zu einer niedrigeren Schwangerschaftsrate führt [129].

Bei Frauen mit einem late onset OHSS erfolgte häufiger eine stationäre Behandlung als bei den Patientinnen mit einem early onset OHSS (33,7 % vs. 24,5 %). Dies ist laut bivariater logistischer Regression aber auf den Einfluss des bei late onset OHSS häufig beobachteten höheren Schweregrades zurückzuführen. Vergleichbare Ergebnisse sind auch in der Literatur zu finden. Papanikolaou et al. beschrieben, dass die late onset OHSS Fälle signifikant wahrscheinlicher ein schweres OHSS entwickelten als die Patientinnen der early onset OHSS Gruppe ( $p < 0.05$ ). Außerdem war der stationäre Aufenthalt signifikant länger in der late onset OHSS Gruppe [61]. Auch Mathur et al. konnten zeigen, dass Patientinnen mit late onset OHSS eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung eines schweren OHSS hatten im Vergleich zum early onset OHSS. Das late onset OHSS war signifikant häufiger früh schwerwiegender als das early onset OHSS [19]. Die anhaltende Wirkung des hCG könnte die höhere Schwere des late onset OHSS erklären [61, 110]. Einige Autoren publizierten in Studien, dass das early onset OHSS durch die Verwendung des Antagonistenprotokolls eliminiert werden konnte [130, 131]. Dies könnte erklären, warum sich in der Gruppe des early onset

## Diskussion

OHSS häufiger ein OHSS 1. Grades zeigte, da die Verwendung eines Antagonistenprotokolls im Beobachtungszeitraum zunahm.

Signifikant häufiger traten in der late onset OHSS Gruppe Mehrlingsschwangerschaften als im early onset OHSS Kollektiv auf (47 vs. 9 Patientinnen;  $p < 0,001$ ). Die zwei Drillingsschwangerschaften waren nur im late onset OHSS Kollektiv vertreten. Bereits Mathur et al. beschrieben einen Anstieg des Risikos für ein OHSS mit steigender Fruchthöhlenanzahl, was ein größeres Ausmaß und eine längere Dauer der Granulosazellstimulation beim late onset OHSS widerspiegelt. Außerdem waren signifikant häufiger Mehrlingsschwangerschaften in der late onset OHSS Gruppe nachweisbar im Vergleich zur Gruppe der Patientinnen mit early onset OHSS und der Kontrollgruppe ohne OHSS [19]. Auch Papanicolaou et al. postulierten eine statistisch höhere Inzidenz für Mehrlingsschwangerschaften bei Patientinnen mit late onset OHSS im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne OHSS (45,5 % vs. 29,1 %) [61]. Lee et al. konnten ebenfalls in einer retrospektiven Studie nachweisen, dass der Schweregrad eines OHSS abhängig von der Anzahl der Fruchthöhlen ist [110]. Hier besteht ein großes Potenzial zur Reduktion eines OHSS-Risikos, vor allem eines late onset OHSS, durch die Reduzierung der Mehrlingsschwangerschaften. Länder wie Schweden, Belgien oder Finnland konnten zeigen, dass durch den gezielten Einsatz des Single-Embryo-Transfer (SET) die Rate an Mehrlingsschwangerschaften unter 10 % gesenkt wurde. In Schweden beträgt der Anteil von SET 69,9 % [132]. Kallen et al. postulierten in einer Studie im Jahr 2010 eine signifikante Senkung von Tod und Morbidität bei Neugeborenen durch den Einsatz des Single-Embryo-Transfer [133].

Bezüglich des Schwangerschaftsausganges bei Patientinnen, welche im Vorfeld an einem OHSS erkrankten, gibt es divergente Aussagen. Mehrere Autoren berichten über eine erhöhte Rate an Frühgeburten bei Patientinnen mit OHSS im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne OHSS [107, 134, 106, 135, 136]. Auch Chung et al. und Luke et al. postulieren ein schlechtes perinatales Ergebnis hinsichtlich Totgeburt, niedrigem Geburtsgewicht oder Frühgeburt [59, 137]. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 125 Frauen, die wegen eines schweren OHSS stationär aufgenommen wurden, berichten Haas et al. ebenfalls über ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten mit kleineren Babys im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne OHSS [138]. Diese Aussage bestätigt sich auch in der vorliegenden Studie. Bei einem Viertel der Patientinnen (25 %) dieser Studie kam es zu einer Frühgeburt, also einer Geburt vor der 37. SSW. Im Gegensatz dazu

## Diskussion

konnten Courbiere et al. keine massiven Unterschiede bezüglich eines Frühgeburtsrisikos zwischen der Gruppe mit OHSS im Vergleich zur Kontrollgruppe finden [136].

In einer früheren Studie wurde gezeigt, dass ein hoher mütterlicher Serum-Estradiolwert im ersten Schwangerschaftsdrittel zu einem verminderten Geburtsgewicht (LBW) führt [139]. 34,4 % der geborenen Kinder dieser vorliegenden Studie wiesen ebenfalls ein Gewicht von weniger als 2.500 g auf, die Sectio-Rate lag bei 45,9 %. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich der zeitlichen Entitäten hinsichtlich des Gestationsalter, Geburtsgewichtes und des Geburtsmodus war nicht ersichtlich.

Während Abramov et al. 1998 bei den Patientinnen mit OHSS eine erhöhte Sectio-Rate (44 %) aufgezeigt hat, konnten in einer chinesischen retrospektiven Kohortenstudie von 2015 zum Schwangerschafts-Outcome von Patientinnen mit und ohne OHSS keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Frühgeburt, LBW und der Sectio-Rate gesehen werden [107, 71].

Aus den unterschiedlichen Pathomechanismen der zeitlichen Entität eines OHSS entstanden verschiedene Therapieansätze zur Prävention eines OHSS bzw. Verminderung der Schwere eines OHSS. Die besondere Vorsicht bei der Behandlung von Patientinnen mit primären Risikofaktoren, wozu junge Frauen, ein niedriger BMI, ein PCO-Syndrom bzw. PCO-ähnliche Faktoren, OHSS Ereignisse in der Vorgeschichte sowie ein höherer AMH-Wert gehören, kann bereits das Risiko eines OHSS senken. Dies wurde in einer Vielzahl von Publikationen dargestellt (siehe Kapitel 4.1).

Die sekundäre Prävention umfasst eine Reihe von Maßnahmen zur Senkung des Risikos eines OHSS. Der zurückhaltende Umgang mit hCG ist die mit am häufigsten verwendete Methode zur Vorbeugung eines OHSS [93, 117]. Durch die Veränderung der Dosis von hCG zur Ovulationsinduktion kann das Risiko für ein OHSS ebenfalls gesenkt werden [140, 141]. Driscoll et al. konnten zeigen, dass bei geringer Dosis eines rekombinanten hCG (250 µg) zur Ovulationsinduktion im Vergleich zu urinärem hCG (10.000 IE) keine Unterschiede in den Schwangerschafts-, Implantations- und OHSS-Raten darstellbar waren [142]. Durch die kürzere Halbwertszeit des rekombinanten hCG wird somit das OHSS Risiko gesenkt. Viele Studien haben nachgewiesen, dass die Verwendung eines Antagonistenprotokolls zur Stimulation das Risiko für ein OHSS senkt. Es konnten signifikant mehr Eizellen bei der Follikelpunktion gewonnen werden und eine signifikant höhere Anzahl qualitativ guter

## Diskussion

Embryonen gewonnen werden [93, 143]. Daraus resultiert die Empfehlung bei Hochrisikopatientinnen ein Antagonistenprotokoll zu nutzen [126, 31].

Eine weitere Möglichkeit der Prävention eines OHSS besteht insbesondere bei Patientinnen mit einem PCO-Syndrom mit Insulinresistenz in der Gabe von Metformin [93, 126, 144, 145]. Alvarez et al. konnten in einer randomisierten, doppelblinden Studie eine signifikante Reduktion für die Entstehung eines mittelschweren OHSS durch die Gabe eines Dopaminagonisten (z. B. Cabergolin) nachweisen [146]. In einem Review aus dem Jahr 2016 verglichen Tang et al. die Gabe eines Dopaminagonisten mit einer Placebo Substitution bzw. ohne Intervention, wobei Cabergolin effektiv bei der Prävention eines mäßigen und schweren OHSS zu wirken schien [43]. Ebenso beschreibt die ASRM eine gute Evidenz, dass die Gabe eines Dopaminagonisten zum Zeitpunkt der hCG-Gabe zur Ovulationsinduktion für mehrere Tage die Inzidenz für ein OHSS reduziert [126].

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Kryokonservierung aller Embryonen und die Beendigung des Zyklus ohne Embryotransfer die Schwere eines early onset OHSS senken und ein late onset OHSS sogar verhindern kann [28, 147, 148]. Laut Wada et al. kann die Schwere eines OHSS, jedoch nicht die Inzidenz zur Entstehung eines OHSS gesenkt werden [147]. D'Angelo et al. sehen einen mehrstufigen Ansatz zur Prävention durch Identifizierung von Hochrisikopopulationen unter Verwendung neuer biochemischer Marker für die Reaktion der Eierstöcke wie das Anti-Müller-Hormon, die Anpassung der Stimulation durch weniger aggressive Protokolle und die Blastozystenkultur [42].

### **4.4 Subgruppe early onset OHSS**

Von den insgesamt 316 Patientinnen mit OHSS aus dem IVF/ICSI-Kollektiv hatten 42,4 % ein early onset OHSS (n = 159). Da diese Subgruppe mehrere heterogene Gruppen umfasst erfolgt hier eine explizite Analyse.

Von diesen 159 Patientinnen hatten insgesamt 51 Patientinnen (= 32 %) einen positiven Schwangerschaftstest, von denen drei Patientinnen einen Frühestabort (= 5,8 %), 13 Patientinnen (= 25,4 %) einen Abort und zwei Patientinnen eine Eileiterschwangerschaft aufwiesen. Somit konnten nur 33 der 159 Patientinnen (= 20,7 %) eine Schwangerschaft austragen. Diese Schwangerschaftsrate liegt deutlich unter der Schwangerschaftsrate des Jahres

## Diskussion

2015 in Deutschland, welche laut Deutschem IVF-Register 32,4 % betrug [105]. Einen Abfall der klinischen Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit early onset OHSS konnten auch Papanikolaou et al. sowie Bourgain und Devroey et al. in Beobachtungsstudien nachweisen. Die stark veränderte endokrine und parakrine Umgebung, welche bei einem early onset OHSS vorliegt, scheint ein hohes Risiko für eine präklinische Fehlgeburt zu sein, was wiederum mit einer veränderten Empfänglichkeit der Gebärmutter Schleimhaut in Stimulationszyklen verbunden zu sein scheint [61, 149]. Auch Ng et al. erklären die niedrigere Schwangerschaftsrate beim early onset OHSS damit, dass die hämodynamischen Störungen und das Vorhandensein von hochentzündlichen Mediatoren eher die Implantationsrate als die Schwangerschaft beeinflussen [150]. Courbiere et al. und Jiang et al. sehen wiederum eher systemische Gefäßfunktionsstörungen und mikrothromboembolische Ereignisse als Ursache, die die trophoblastische Invasion beeinflussen und zu einer Plazentainsuffizienz führen können [71, 136]. Auch frühere Studien zeigten ebenfalls erhöhte Fehlgeburtsraten nach OHSS [79, 107].

Ein Abbruch der Behandlung wurde nur im early onset OHSS Kollektiv, bei insgesamt 8 Patientinnen (= 4 %), vollzogen. Gründe hierfür sind hauptsächlich das ersichtliche Risiko zur Entstehung eines OHSS sowie in einem Fall die nicht korrekt durchgeführte Ovulationsinduktion. Hier erfolgte kein Embryotransfer und die Schwere des OHSS war signifikant höher (Grad 2 und Grad 3) im Vergleich zum early onset OHSS mit Embryotransfer. Außerdem zeigte sich auch ein höherer Serum-Estradiolspiegel als im Kollektiv der early onset OHSS Patientinnen mit Embryotransfer (nicht signifikant). Diese Aussagen decken sich zum Teil mit den Studiendaten von Lee et al., denn in der Gruppe der Patientinnen mit abgebrochenem Zyklus war ein OHSS höheren Schweregrades, ein frühes Einsetzen des OHSS sowie ein hoher Serum-Estradiolwert zu beobachten. Insbesondere war bei den Patientinnen, die schwanger wurden, ein OHSS höheren Schweregrades nachweisbar. Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass ein Embryotransfer bei Verdacht auf das Auftreten eines OHSS nicht durchgeführt werden sollte [110]. Bereits 1990 konnten Salat-Baroux et al. in einer Studie mit 33 Hochrisikopatientinnen für ein OHSS nachweisen, dass das Risiko durch den Abbruch des Zyklus und die Kryokonservierung der Embryonen gesenkt werden konnte [148]. Wada et al., welche eine elektive Kryokonservierung der Embryonen bei Frauen mit einem Serum-Estradiolwert von  $> 3.500$  pg/ml durchführten, senkten damit das Risiko für ein late onset OHSS [147]. Griesinger et al. postulierten ebenfalls, dass ein Abbruch des Behandlungszyklus

## Diskussion

und die Kryokonservierung der Embryonen das Risiko für ein late onset OHSS, welches mit der endogenen Sekretion von hCG korreliert, eliminiert werden kann [35]. Eine Kryokonservierung der befruchteten Eizellen oder Embryonen zieht jedoch weiterhin eine geringere Schwangerschaftsrate nach sich, im Vergleich zu einem Embryotransfer im Behandlungszyklus [52]. Jedoch konnten durch die Optimierung der Verfahren zur Kryokonservierung (Vitrifikation), die Überlebensraten der Embryonen und auch die Schwangerschaftsraten verbessert werden [151, 152]. Jahromi et al. beschreiben in ihrem Review, dass es noch unzureichende Beweise für den routinemäßigen Einsatz der Kryokonservierung aller Embryonen zur Reduktion eines OHSS Risikos gibt [31].

Sher et al. postulierten, dass die Follikelanzahl und die Serum-Estradiolkonzentration Parameter für die Praxis sind, um über einen Abbruch des Zyklus oder die Verzögerung der Ovulationsinduktion mit hCG zu entscheiden [153]. In der vorliegenden Studie zeigten 63,4 % der Patientinnen mit early onset OHSS und Embryotransfer überwiegend eine milde Überstimulation (Grad 1). Papanikolaou et al. gingen in ihrer Arbeit der Frage nach, warum nicht alle Frauen mit early onset OHSS eine weitere Verschärfung des OHSS haben, wenn sie schwanger werden. Möglicherweise könnten unterschiedliche Anfälligkeiten, Empfindlichkeiten oder Phänotypen für die beiden Formen des OHSS ursächlich sein. Eine andere Erklärung wäre, dass das biochemische Kompartiment der Zelle, das unter der Wirkung von hCG den pathogenen vasoaktiven Faktor produziert, eine andere Kapazität aufweist als das Kompartiment, das Progesteron und Östradiol produziert, und daher die vasoaktive Reaktion allmählich abnimmt [61]. Hierzu sollten in Zukunft weitere Studien mit größeren Fallzahlen folgen.

Die Anzahl der Eizellen im Pronukleus-Stadium (PN), also die befruchteten Eizellen, waren signifikant niedriger in der Gruppe der Patientinnen, bei denen ein Abbruch der Behandlung erfolgte, obwohl die Gesamtzahl der befruchteten Eizellen, also der Eizellen im PN-Stadium, in allen drei Gruppen ähnlich hoch war. Ein Vergleich mit der Literatur ist wegen fehlender Studien nicht möglich. Eine Erklärung wäre, dass ein frühzeitiger Abbruch erfolgte, um das Ausmaß des OHSS zu reduzieren. Schließlich hatten 1/3 dieser Patientinnen ein PCO-Syndrom. Steward et al. postulierten, dass in der Gruppe der high-Responder ein hoher Grad an Eizellverschwendung vorlag. Die vorgeschlagenen Theorien beinhalten einen höheren Prozentsatz an unreifen Eizellen, eine direkte Schädigung der Eizellen durch übermäßige Hormonspiegel während der Stimulation oder möglicherweise, weil viele dieser Eizellen

natürlich für eine Atresie ausgewählt worden wären und eine intrinsisch verringerte Fähigkeit zur Befruchtung haben [154].

In Zusammenschau dieser Daten ist es empfehlenswert, bei drohendem early onset OHSS auf den Embryotransfer im Behandlungszyklus zu verzichten. Stattdessen sollte die Kryokonservierung der Pronukleus-Zellen bzw. der Embryonen und ein Kryo-Embryotransfer zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Zumindest sollte die Durchführung eines Embryotransfers kritisch abgewogen werden, da das ungünstige Milieu beim early onset OHSS mit hohem Serum-Estradiolwert, erhöhten Entzündungsparametern sowie verminderter Endometrium-Rezeptivität generell zu einer verminderten Schwangerschaftsrate führt.

### **4.5 Methodenkritik**

Diese Studie ist durch ihr retrospektives Design limitiert. Über einen Zeitraum von 11 Jahren wurden in dieser Studie retrospektiv alle OHSS Fälle der Praxis für Fertilität Rostock untersucht. Dadurch erfolgte möglicherweise eine teils nur unvollständige Datenerhebung auf Grund fehlender Angaben. Die Fallauswahl erfolgte anhand der ICD 10 Diagnoseverschlüsselung (N98.1G), wodurch gegebenenfalls nicht alle Fälle mit OHSS detektiert wurden. Außerdem wurden die sonographischen Untersuchungen von mehreren Personen durchgeführt, was gegebenenfalls eine unterschiedliche Interpretation von Ultraschallbefunden nach sich ziehen könnte. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass wegen des großen Einzugsgebietes und der langen Anfahrtswege der Patientinnen die sonographischen Untersuchungen nicht immer unmittelbar am Tag der Ovulationsinduktion erfolgten.

Des Weiteren erfolgte in dieser Studie kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Fall-Kontroll-Studien haben den Vorteil, dass Patienten mit Vorliegen einer seltenen Erkrankung am einfachsten eingeschlossen werden können. Somit ist es möglich, einen Vergleich von Fällen und Kontrollen vorzunehmen [155]. Hier wäre für einen Vergleich der untersuchten Parameter eine Kontrollgruppe mit Patientinnen mit IVF/ICSI-Behandlungszyklen ohne OHSS zur Auswertung und Vergleichbarkeit erleichternd gewesen. Somit war die Analyse von Risikofaktoren nur durch den Vergleich mit Studien der Literatur, welche vergleichbare Ergebnisse hatten, möglich. Zur Einschätzung der vorliegenden Ergebnisse erfolgte ebenfalls ein Vergleich mit den Ergebnissen der ART-Behandlungen in Deutschland im untersuchten Zeitraum, welche in den Jahressbüchern des Deutschen IVF-Registers einzusehen sind.

## Diskussion

Als eine Stärke dieser Studie kann die große Fallzahl genannt werden. Dadurch ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen early onset und late onset OHSS herausarbeiten, die auf unterschiedliche Pathomechanismen in der Entstehung des OHSS hindeuten und somit wertvolle Ansätze für die Prävention liefern.

Durch den langen Untersuchungszeitraum können Veränderungen bei reproduktionsmedizinischen Maßnahmen und deren Auswirkungen auf die Entstehung des OHSS sichtbar gemacht werden. Hinzu kommt, dass diese Studie repräsentativ für die Region ist, da dieses Kinderwunschzentrum das einzige reproduktionsmedizinische Zentrum im Umkreis von 100 km ist.



## 5 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden 375 Patientinnen untersucht, die an einem ovariellen Überstimulationssyndrom infolge reproduktionsmedizinischer Maßnahmen im Zeitraum 2005 bis 2015 erkrankten. Ein Ziel der Arbeit war die Analyse des OHSS innerhalb eines größeren Behandlungszeitraumes, um die Auswirkungen von geänderten reproduktionsmedizinischen Maßnahmen auf die Entstehung des OHSS zu untersuchen. Durch den Vergleich von early onset und late onset OHSS sollten Unterschiede im Pathomechanismus detektiert werden, um Erkenntnisse über mögliche präventive Strategien zu gewinnen. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Analyse der Subgruppe early onset OHSS gelegt, da dieses den Erfolg der reproduktionsmedizinischen Maßnahmen limitiert.

Im Ergebnis dieser Studie zeigt sich eine relative Abnahme der Inzidenz des OHSS über den beobachteten Untersuchungszeitraum. Außerdem konnte eine Zunahme der ICSI als Behandlungsmethode sowie eine Zunahme des OHSS mäßigen Schweregrades gezeigt werden. Dieses Ergebnis scheint mit der Zunahme des late onset OHSS in Zusammenhang zu stehen. Durch Zunahme der höhergradigen OHSS nahm auch die Zahl der Hospitalisationen zu. Die Schwangerschaftsrate im OHSS-Kollektiv stieg im Beobachtungszeitraum und war deutlich höher im Vergleich zu den Daten des Deutschen IVF-Registers. Die Änderung des Stimulationsprotokolls zugunsten des Antagonistenprotokolls ab 2010 ging mit einer Zunahme der Schwangerschaftsrate einher. Auch die Baby-take home-Rate erhöhte sich signifikant von 18,2 % im Jahr 2005 auf 65,1 % im Jahr 2015. Damit verbunden stieg die Rate der late onset OHSS signifikant an, während das early onset OHSS in der Häufigkeit abnahm. Das Auftreten eines late onset OHSS scheint somit keinen negativen Einfluss auf den Ausgang der Schwangerschaft zu haben.

Während bei Patientinnen mit late onset OHSS im Vergleich zum early onset OHSS tendenziell häufiger vorausgegangene Schwangerschaften bzw. Geburten zu verzeichnen waren, wiesen Patientinnen mit early onset OHSS häufiger ein PCO-Syndrom auf. Des Weiteren fanden sich bei Frauen mit early onset OHSS signifikant höhere AMH-Werte. Daraus ergeben sich Ansätze zur Prävention, welche das Risiko für die Entstehung eines OHSS senken können. So sollten Patientinnen mit einem PCO-Syndrom bzw. PCO-ähnlichen Symptomen und Patientinnen mit einem hohen AMH-Wert mit einer niedrigeren FSH-Dosis stimuliert werden, um die Anzahl der Follikel und Eizellen zu senken. Das early onset OHSS trat häufiger im long protocol auf,

## Zusammenfassung und Ausblick

welches ab 2010 zunehmend weniger genutzt wurde. Bei den Patientinnen der early onset OHSS Gruppe waren trotz einer signifikant geringeren FSH Startdosis signifikant mehr Follikel > 11 mm und ein signifikant höherer Serum-Estradiolspiegel nachweisbar. Es wurden signifikant mehr Eizellen entnommen und auch die mittlere Anzahl von Eizellen im Pronucleus-Stadium war signifikant höher als in der Gruppe der late onset OHSS Patientinnen. Nur in der early onset OHSS Patientengruppe gab es Therapieabbrüche. Diese resultierten aus bereits vor Ovulationsinduktion sichtbarem hohem Risiko für die Entstehung eines OHSS bzw. aus einer fehlenden Befruchtung der Eizellen. Die Schwangerschaftsrate war deutlich niedriger in der early onset OHSS- Gruppe als bei den Patientinnen mit late onset OHSS. Die Patientinnen mit late onset OHSS wurden alle schwanger und es waren statistisch signifikant mehr Mehrlingsschwangerschaften eingetreten. Die Abortrate war niedriger als in der early onset OHSS Gruppe.

In Zusammenschau dieser Ergebnisse ist es sinnvoll eine Patientin mit dem Risiko für ein OHSS nicht mit einer Standardtherapie zu behandeln, sondern die Therapie individuell zu gestalten. Dies beinhaltet die individuelle ovarielle Stimulation anhand der jeweiligen im Vorfeld identifizierten Risikofaktoren wie Alter, Körpergewicht, AMH, AFC, OHSS bei Vorbehandlungen. Mithilfe von zusätzlichen Faktoren (genetische, hormonelle und funktionelle) kann die Therapie optimiert werden. Durch das Hinzuziehen neuerer Marker, wie zum Beispiel die Proteine Haptoglobin, Fibrinogen und Lipoproteinlipase bei PCO-Patientinnen, ist ebenso die Senkung eines OHSS-Risikos wahrscheinlich möglich und dies wird voraussichtlich in Zukunft eine größere Rolle spielen. Bekannte sekundäre Präventionsmaßnahmen wie das Coasting, Metformineinsatz bei PCO-Patientinnen, die Gabe eines Dopaminagonisten, Einsatz eines GnRH-Agonisten zur Ovulationsinduktion im Antagonistenprotokoll oder auch das sogenannte „freeze all“ sind weiterhin mögliche Maßnahmen zur Senkung des OHSS-Risikos.

Ziel sollte es in jedem Fall sein, das OHSS Risiko so weit wie möglich zu minimieren bzw. sogar im besten Fall komplett zu eliminieren. Natürlich sind eine Schwangerschaft und die Baby-take-Home-Rate als Endpunkt der Behandlung ebenso sehr wichtige Parameter. Aufgrund der geringeren Schwangerschaftsrate beim early onset OHSS sollte die Durchführung eines Embryotransfers kritisch abgewogen oder sogar nicht durchgeführt werden. Stattdessen ist es ratsam, eine Kryokonservierung (sog. „freeze all“) durch Vitrifikation und danach im Intervall einen Kryotransfer, also einen Embryotransfer mit kryokonservierten Embryonen

## Zusammenfassung und Ausblick

durchzuführen. Außerdem ist bei Patientinnen mit dem Risiko für ein late onset OHSS und Patientinnen, die bereits schwanger waren, ein Embryotransfer mit nur einem Embryo (SET) zu empfehlen.

## 6 Thesen:

- (1) Im zeitlichen Verlauf des Untersuchungszeitraumes 2005 bis 2015 ist bei steigender Anzahl an Stimulationszyklen die relative Häufigkeit des OHSS gesunken.
- (2) Das early onset OHSS tritt häufiger bei Stimulation im long protocol auf, während das late onset OHSS signifikant häufiger mit Verwendung eines Antagonistenprotokolls assoziiert ist.
- (3) Die Inzidenz des early onset OHSS kann durch den Wechsel der Stimulationsprotokolle von long protocol zu Antagonistenprotokoll gesenkt werden.
- (4) Das Risiko für ein early onset OHSS kann im Gegensatz zum late onset OHSS durch Anamnese eines PCO-Syndroms, einen hohen AMH-Wert, eine hohe Follikelanzahl, Eizellanzahl und den Serum-Estradiolwert abgeschätzt werden.
- (5) Ein hoher AMH-Wert sowie high Responder der Stimulation (geringere Stimulationsdauer, hoher Serum-Estradiolwert) sind prädiktiv für das Entstehen eines OHSS und führen häufiger zu einem Abbruch des Stimulationszyklus.
- (6) Der Abbruch der Stimulationsbehandlung mit Kryokonservierung der Eizellen bzw. Embryonen ist eine Maßnahme der sekundären Prävention des early onset OHSS.
- (7) Das late onset OHSS weist bedingt durch die endogene hCG-Produktion häufiger einen mittleren bis hohen Schweregrad auf und führt häufiger zur Hospitalisation.
- (8) Die Schwangerschaftsrate und Baby take home-Rate sind in der Gruppe der late onset OHSS signifikant höher als bei early onset OHSS.
- (9) Das Risiko für ein late onset OHSS ist bei Vorhandensein einer Mehrlingsschwangerschaft erhöht.
- (10) Eine Maßnahme zur Prävention des late onset OHSS ist der Single-Embryo-Transfer (SET).

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 *Deutsches IVF-Register*. DIR Jahrbuch 2017.  
AppData/Local/Microsoft/Windows/Temporary%20Internet%20Files/Content.IE5/52B8PX05/dir-jahrbuch-2017-deutsch-final-4.pdf, [Stand 18.04.2020]
- 2 *Deutsches IVF- Register*. DIR Jahrbuch 1991, 1991. <http://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch1991-1.pdf>, [Stand 11.07.2020]
- 3 *Dieterich M, Bolz M, Reimer T, Costagliola S, Gerber B*. Two different entities of spontaneous ovarian hyperstimulation in a woman with FSH receptor mutation. *Reproductive biomedicine online* 2010; 20(6): 751 – 758
- 4 *Gil Navarro N, Garcia Grau E, Pina Pérez S, Ribot Luna L*. Ovarian torsion and spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a twin pregnancy: A case report. *International journal of surgery case reports* 2017; 34: 66 – 68
- 5 *Binder H, Dittrich R, Einhaust F et al*. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: part 2--clinical signs and treatment. *International journal of fertility and women's medicine* 2007; 52(2-3): 69 – 81
- 6 *Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S et al*. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified 'coasting' strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients. *Human reproduction (Oxford, England)* 2001; 16(1): 24 – 30
- 7 *Alper MM, Smith LP, Sills ES*. Ovarian hyperstimulation syndrome: current views on pathophysiology, risk factors, prevention, and management. *Journal of experimental & clinical assisted reproduction* 2009; 6: 3
- 8 *Naredi N, Talwar P, Sandeep K*. VEGF antagonist for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: Current status. *Medical journal, Armed Forces India* 2014; 70(1): 58 – 63
- 9 *Whelan JG, Vlahos NF*. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility* 2000; 73(5): 883 – 896
- 10 *Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VMS, Martins WP*. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2015; 45(4): 377 – 393
- 11 *Chen C-D, Chen S-U, Yang Y-S*. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 2012; 26(6): 817 – 827
- 12 *Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C*. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the

- role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertility and sterility* 1999; 71(3): 482 – 489
- 13 *Hollemaert S, Wautrecht JC, Capel P, Abramowicz MJ, Englert Y, Delbaere A.* Thrombosis associated with ovarian hyperstimulation syndrome in a carrier of the factor V Leiden mutation. *Thrombosis and haemostasis* 1996; 76(2): 275 – 277
- 14 *Herr D, Bekes I, Wulff C.* Local Renin-Angiotensin system in the reproductive system. *Frontiers in endocrinology* 2013; Jahrgang 4;150; DOI 10.3389/fendo.2013.00150
- 15 *Kasum M.* New insights in mechanisms for development of ovarian hyperstimulation syndrome. *Collegium antropologicum* 2010; 34(3): 1139 – 1143
- 16 *Topdagi Yilmaz EP, Yapca OE, Topdagi YE, Kaya Topdagi S, Kumtepe Y.* Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome with FSH Receptor Gene Mutation: Two Rare Case Reports. *Case reports in obstetrics and gynecology* 2018; 2018: 9294650
- 17 *Di Carlo C, Bruno P, Cirillo D, Morgera R, Pellicano M, Nappi C.* Increased concentrations of renin, aldosterone and Ca125 in a case of spontaneous, recurrent, familial, severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* 1997; 12(10): 2115 – 2117
- 18 *Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV.* Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Human reproduction (Oxford, England)* 1994; 9(5): 792 – 799
- 19 *Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM.* Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility* 2000; 73(5): 901 – 907
- 20 *Navot D, Bergh PA, Laufer N.* Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertility and sterility* 1992; 58(2): 249 – 261
- 21 *Keck C, Segeher S.* Das ovarielle Überstimulationssyndrom – OHSS. *Frauenheilkunde up2date* 2015; 9(02): 153 – 164
- 22 *Mourad S, Brown J, Farquhar C.* Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 1: CD012103
- 23 *Lee T-H, Liu C-H, Huang C-C et al.* Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Human reproduction (Oxford, England)* 2008; 23(1): 160 – 167
- 24 *Ashrafi M, Bahmanabadi A, Akhond MR, Arabipoor A.* Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: a statistical model. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015; 292(5): 1145 – 1152

- 25 *Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H et al.* Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2009; 92(5): 1586 – 1593
- 26 *Delvigne A, Dubois M, Battheu B et al.* The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Human reproduction (Oxford, England)* 1993; 8(9): 1361 – 1366
- 27 *Binder H, Flegel WA, Emran J et al.* Blood group A: an overseen risk factor for early-onset ovarian hyperstimulation syndrome? *Reproductive biomedicine online* 2008; 17(2): 185 – 189
- 28 *Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM et al.* Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility* 2006; 85(1): 112 – 120
- 29 *Mathur RS, Tan BK.* British Fertility Society Policy and Practice Committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human fertility (Cambridge, England)* 2014; 17(4): 257 – 268
- 30 *Delvigne A, Rozenberg S.* Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Human reproduction update* 2003; 9(1): 77 – 96
- 31 *Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z et al.* Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iranian journal of medical sciences* 2018; 43(3): 248 – 260
- 32 *Aboulghar M.* Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Seminars in reproductive medicine* 2010; 28(6): 532 – 539
- 33 *He Y, Yao L, Zhu Q et al.* Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2019;
- 34 *Chen X, Chen S-L, He Y-X, Ye D-S.* Minimum dose of hCG to trigger final oocyte maturation and prevent OHSS in a long GnRHa protocol. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban* 2013; 33(1): 133 – 136
- 35 *Griesinger Georg DK.* GnRH-Agonist versus GnRH-Antagonist. *Frauenarzt* 2007;(9): 840 – 844
- 36 *Griesinger G, Schultz L, Bauer T, Broessner A, Frambach T, Kissler S.* Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist

- protocol in combination with a "freeze-all" strategy: a prospective multicentric study. *Fertility and sterility* 2011; 95(6): 2029-33, 2033.e1
- 37 *Bosch E, Ezcurra D.* Individualised controlled ovarian stimulation (iCOS): maximising success rates for assisted reproductive technology patients. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011; 9: 82
- 38 *Homburg R.* Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 2004; 18(5): 773 – 788
- 39 *Seyam E, Hefzy E.* Laparoscopic ovarian drilling versus GnRH antagonist combined with cabergoline as a prophylaxis against the re-development of ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2018; 34(7): 616 – 622
- 40 *Delvigne A, Rozenberg S.* Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Human reproduction update* 2002; 8(6): 559 – 577
- 41 *Griesinger G.* Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: use of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Seminars in reproductive medicine* 2010; 28(6): 493 – 499
- 42 *D'Angelo A.* Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: cryopreservation of all embryos. *Seminars in reproductive medicine* 2010; 28(6): 513 – 518
- 43 *Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai S-D, Sheng X, Hart RJ.* Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;(2): CD008605
- 44 *Várnagy A, Bódis J, Mánfai Z, Wilhelm F, Busznyák C, Koppán M.* Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility* 2010; 93(7): 2281 – 2284
- 45 *van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Am Kremer J, Metwally M.* Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011;(10): CD009154
- 46 *Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S et al.* Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human reproduction update* 2015; 21(3): 378 – 387
- 47 *Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A et al.* Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility* 2002; 77(3): 463 – 467
- 48 *La Marca A, Sighinolfi G, Radi D et al.* Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human reproduction update* 2010; 16(2): 113 – 130



- 49 *da Silva A-LB, Even M, Grynberg M, Gallot V, Frydman R, Fanchin R.* Hormone antimüllérienne: acteur et marqueur de la folliculogénèse. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2010; 38(7-8): 471 – 474
- 50 *Dewailly D, Andersen CY, Balen A et al.* The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update* 2014; 20(3): 370 – 385
- 51 *Lan Wang, Hemei Li, Jihui Ai, Jing Yue.* Attenuated AMH signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome 2015;(7 (10)): 1925 – 1938
- 52 *Deutsches IVF- Register.* Jahrbuch- Archiv; URL: <https://www.deutsches-ivf-register.de/jahrbuch-archiv.php> [Stand 12.04.2020]
- 53 *Ludwig M.* Kinderwunschsprechstunde. Mit 45 Tabellen Heidelberg: Springer, 2005
- 54 *Matta WH, Shaw RW, Hesp R, Evans R.* Reversible trabecular bone density loss following induced hypo-oestrogenism with the GnRH analogue buserelin in premenopausal women. *Clinical endocrinology* 1988; 29(1): 45 – 51
- 55 *Griesinger G, Diedrich K.* Neue Entwicklungen bei der hormonellen Stimulation. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 2009; 49(2): 55 – 61
- 56 *Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E.* Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstetrical & gynecological survey* 1989; 44(6): 430 – 440
- 57 *Delvigne A, Demoulin A, Smitz J et al.* The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Human reproduction (Oxford, England)* 1993; 8(9): 1353 – 1360
- 58 *Aramwit P, Pruksananonda K, Kasettrat N, Jammeechai K.* Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome in Thai patients using gonadotropins for in vitro fertilization. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2008; 65(12): 1148 – 1153
- 59 *Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington CC, Stern JE.* Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertility and sterility* 2010; 94(4): 1399 – 1404
- 60 *Sousa M, Cunha M, Teixeira da Silva J et al.* Ovarian hyperstimulation syndrome: a clinical report on 4894 consecutive ART treatment cycles. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2015; 13: 66
- 61 *Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W et al.* Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005; 20(3): 636 – 641

- 62 *Krishnan KA, Vijayalakshmi S, Sheth AR.* Presence of low molecular weight LH/hCG & FSH binding inhibitors in human & sheep ovaries. *Indian journal of experimental biology* 1983; 21(5): 229 – 236
- 63 *Deutsches IVF-Register, DIR Jahrbuch 2015.* DIR Jahrbuch 2015; URL: <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dir-2015.pdf> [Stand 04.04.2020]
- 64 *Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ.* Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology* 1988; 159(1): 210 – 215
- 65 *Seyhan A, Ata B, Polat M, Son W-Y, Yarali H, Dahan MH.* Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. *Human reproduction (Oxford, England)* 2013; 28(9): 2522 – 2528
- 66 *Danninger B, Brunner M, Obruca A, Feichtinger W.* Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome by ultrasound volumetric assessment corrected of baseline ovarian volume prior to stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)* 1996; 11(8): 1597 – 1599
- 67 *Delvigne A.* Symposium: Update on prediction and management of OHSS. *Epidemiology of OHSS. Reproductive biomedicine online* 2009; 19(1): 8 – 13
- 68 *Matalliotakis I, Cakmak H, Arici A, Goumenou A, Fragouli Y, Sakkas D.* Epidemiological factors influencing IVF outcome: Evidence from the Yale IVF program. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2008; 28(2): 204 – 208
- 69 *Vogiatzi P, Pouliakis A, Bettocchi S, Daskalakis G, Vrantza T, Siristatidis C.* Age at menarche and clinical outcomes following medically assisted reproduction (MAR): a cohort study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2019; 35(5): 448 – 452
- 70 *Magnusson Å, Wennerholm U-B, Källén K, Petzold M, Thurin-Kjellberg A, Bergh C.* The association between the number of oocytes retrieved for IVF, perinatal outcome and obstetric complications. *Human reproduction (Oxford, England)* 2018; 33(10): 1939 – 1947
- 71 *Jiang X, Deng C-Y, Sun Z-Y et al.* Pregnancy Outcomes of In Vitro Fertilization with or without Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Retrospective Cohort Study in Chinese Patients. *Chinese medical journal* 2015; 128(23): 3167 – 3172
- 72 *Rova K, Passmark H, Lindqvist PG.* Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertility and sterility* 2012; 97(1): 95 – 100

- 73 *Kahnberg A, Enskog A, Brännström M, Lundin K, Bergh C.* Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing in vitro fertilization. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2009; 88(12): 1373 – 1381
- 74 *Schneider JA, Rees DC, Liu YT, Clegg JB.* Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *American journal of human genetics* 1998; 62(5): 1258 – 1260
- 75 *Delvigne A, Kostyla K, Leener A de et al.* Metabolic characteristics of women who developed ovarian hyperstimulation syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002; 17(8): 1994 – 1996
- 76 *Ghaderian SMH, Akbarzadeh R, Mohajerani F, Khodaii Z, Salehpour S.* The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome. *Molecular reproduction and development* 2019; 86(8): 964 – 971
- 77 *Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A et al.* The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone. *Human reproduction (Oxford, England)* 2014; 29(4): 791 – 801
- 78 *Amso NN, Ahuja KK, Morris N, Shaw RW.* The management of predicted ovarian hyperstimulation involving gonadotropin-releasing hormone analog with elective cryopreservation of all pre-embryos. *Fertility and sterility* 1990; 53(6): 1087 – 1090
- 79 *MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS.* In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* 1992; 7(5): 597 – 600
- 80 *Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D.* Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review\*. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2005; 84(7): 611 – 616
- 81 *Moohan JM, Curcio K, Leoni M, Healy D, Hurley V.* Low intraovarian vascular resistance: a marker for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility* 1997; 67(4): 728 – 732
- 82 *Wu L, Sun Y, Wan J, Luan T, Cheng Q, Tan Y.* A proteomic analysis identifies candidate early biomarkers to predict ovarian hyperstimulation syndrome in polycystic ovarian syndrome patients. *Molecular medicine reports* 2017; 16(1): 272 – 280
- 83 *Abalovich M, Mitelberg L, Allami C et al.* Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2007; 23(5): 279 – 283
- 84 *Fumarola A, Grani G, Romanzi D et al.* Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* 2013; 70(4): 336 – 341

- 85 *Poppe K, Glinoer D, Tournaye H et al.* Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004; 89(8): 3808 – 3812
- 86 *Poppe K, Glinoer D, Tournaye H et al.* Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88(9): 4149 – 4152
- 87 *Magri F, Capelli V, Gaiti M et al.* Impaired outcome of controlled ovarian hyperstimulation in women with thyroid autoimmune disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2013; 23(10): 1312 – 1318
- 88 *Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E.* The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2016; 22(6): 775 – 790
- 89 *Mor YS, Schenker JG.* Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombotic events. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* 2014; 72(6): 541 – 548
- 90 *Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG.* Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertility and sterility* 2010; 94(2): 389 – 400
- 91 *Deutsches IVF-Register, DIR Jahrbuch 2015.* DIR Jahrbuch 2015. Indikationsverteilung 2015 IVF und ICSI; 2015: 23; URL: <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch2005.pdf>, [Stand 11.04.2020]
- 92 *Deutsches IVF-Register 2005.* DIR Jahrbuch 2005. Indikationsverteilung 2005 IVF und ICSI: 9; 9:URL: <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch2005.pdf> [Stand 11.04.2020]
- 93 *Aboulghar M.* Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Prevention of OHSS. *Reproductive biomedicine online* 2009; 19(1): 33 – 42
- 94 *Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E.* Complications of IVF and ovulation induction. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005; 20(12): 3293 – 3300
- 95 *Al-Inany H, Aboulghar M.* GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002; 17(4): 874 – 885
- 96 *Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G.* Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2006; 12(6): 651 – 671
- 97 *Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M et al.* Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011;(5): CD001750

- 98 *Wang L, Li H, Ai J et al.* Attenuated AMH signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *American journal of translational research* 2015; 7(10): 1925 – 1938
- 99 *Geyter C de, Calhaz-Jorge C, Kupka MS et al.* ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Human reproduction open* 2020; 2020(1): hoz038
- 100 *Calhaz-Jorge C, Geyter C de, Kupka MS et al.* Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction (Oxford, England)* 2017; 32(10): 1957 – 1973
- 101 *Golan A, Ron-el R, Herman A, Weinraub Z, Soffer Y, Caspi E.* Ovarian hyperstimulation syndrome following D-Trp-6 luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules and menotropin for in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 1988; 50(6): 912 – 916
- 102 *Wade JJ, MacLachlan V, Kovacs G.* The success rate of IVF has significantly improved over the last decade. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2015; 55(5): 473 – 476
- 103 *Edgar DH, Gook DA.* A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Human reproduction update* 2012; 18(5): 536 – 554
- 104 *Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, Bardach A.* Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;(7): CD002118
- 105 *Deutsches IVF- Register.* Jahrbuch 2015. Zusammenfassung der Kurzstatistik 2015. <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dir-2015d.pdf>, [Stand 01.05.2020]
- 106 *Raziel A, Schachter M, Friedler S, Ron-El R.* Outcome of IVF pregnancies following severe OHSS. *Reproductive biomedicine online* 2009; 19(1): 61 – 65
- 107 *Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG.* Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertility and sterility* 1998; 70(6): 1070 – 1076
- 108 *Deutsches IVF- Register.* Jahrbuch 2015. Klinische SS, Aborte, EUs und Totgeburten 2014. Baby take home Rate, 2015. <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dir-2015d.pdf>, [Stand 30.05.2020]
- 109 *Zareen N.* Management and obstetric outcome of ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* 2008; 18(2): 86 – 90
- 110 *Lee KH, Kim SH, Jee BC et al.* Comparison of clinical characteristics between early and late patterns in hospitalized patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility* 2010; 93(7): 2274 – 2280

- 111 *Pau E, Alonso-Muriel I, Gómez R et al.* Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* 2006; 21(6): 1453 – 1460
- 112 *Professor Jan Krüssel.* Auswertung für das Jahrbuch 2018 des deutschen IVF Registers DIR, 2020. [msdconnect.de](http://msdconnect.de), [Stand 31.05.2020]
- 113 *Stracquadiano M, Ciotta L, Palumbo MA.* Relationship between serum anti-Mullerian hormone and intrafollicular AMH levels in PCOS women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2018; 34(3): 223 – 228
- 114 *Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J.* Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive biomedicine online* 2015; 31(4): 486 – 496
- 115 *La Marca A, Argento C, Sighinolfi G et al.* Possibilities and limits of ovarian reserve testing in ART. *Current pharmaceutical biotechnology* 2012; 13(3): 398 – 408
- 116 *Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM.* AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update* 2011; 17(1): 46 – 54
- 117 *Rizk B, Smitz J.* Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Human reproduction (Oxford, England)* 1992; 7(3): 320 – 327
- 118 *Schmidt LL, Asch RH, Frederick JL, Rojas FJ, Stone SC, Balmaceda JP.* The predictive value of a single beta human chorionic gonadotropin in pregnancies achieved by assisted reproductive technology. *Fertility and sterility* 1994; 62(2): 333 – 338
- 119 *Homburg R, Insler V.* Ovulation induction in perspective. *Human reproduction update* 2002; 8(5): 449 – 462
- 120 *Borm G, Mannaerts B.* Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Human reproduction (Oxford, England)* 2000; 15(7): 1490 – 1498
- 121 *Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T et al.* Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Human reproduction (Oxford, England)* 2016; 31(6): 1253 – 1264
- 122 *Johnson MD, Williams SL, Seager CK, Liu JH, Barker NM, Hurd WW.* Relationship between human chorionic gonadotropin serum levels and the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2014; 30(4): 294 – 297

- 123 *Orvieto R.* Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome. Challenging the estradiol mythos. *Human reproduction (Oxford, England)* 2003; 18(4): 665 – 667
- 124 *Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R et al.* Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertility and sterility* 2012; 98(3): 657 – 663
- 125 *Jayaprakasan K, Herbert M, Moody E, Stewart JA, Murdoch AP.* Estimating the risks of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): implications for egg donation for research. *Human fertility (Cambridge, England)* 2007; 10(3): 183 – 187
- 126 Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and sterility* 2016; 106(7): 1634 – 1647
- 127 *Segal S, Casper RF.* Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin for triggering follicular maturation in in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 1992; 57(6): 1254 – 1258
- 128 *Emperaire JC, Parneix I, Ruffie A.* Luteal phase defects following agonist-triggered ovulation: a patient-dependent response. *Reproductive biomedicine online* 2004; 9(1): 22 – 27
- 129 *Simón C, Cano F, Valbuena D, Remohí J, Pellicer A.* Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Human reproduction (Oxford, England)* 1995; 10(9): 2432 – 2437
- 130 *Bodri D, Guillén JJ, Galindo A, Mataró D, Pujol A, Coll O.* Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertility and sterility* 2009; 91(2): 365 – 371
- 131 *Atkinson P, Koch J, Ledger WL.* GnRH agonist trigger and a freeze-all strategy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective study of OHSS risk and pregnancy rates. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2014; 54(6): 581 – 585
- 132 *Harbottle S, Hughes C, Cutting R, Roberts S, Brison D.* Elective Single Embryo Transfer: an update to UK Best Practice Guidelines. *Human fertility (Cambridge, England)* 2015; 18(3): 165 – 183
- 133 *Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren K-G, Otterblad Olausson P.* Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Human reproduction (Oxford, England)* 2010; 25(4): 1026 – 1034
- 134 *Wiser A, Levron J, Kreizer D et al.* Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005; 20(4): 910 – 914

- 135 *Raziel A, Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Mordechai E, Ron-El R.* Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002; 17(1): 107 – 110
- 136 *Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparoir A, Noizet A, Gamberre M.* Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Fertility and sterility* 2011; 95(5): 1629 – 1632
- 137 *Chung K, Coutifaris C, Chalian R et al.* Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2006; 86(6): 1634 – 1641
- 138 *Haas J, Baum M, Meridor K et al.* Is severe OHSS associated with adverse pregnancy outcomes? Evidence from a case-control study. *Reproductive biomedicine online* 2014; 29(2): 216 – 221
- 139 *Hu X-L, Feng C, Lin X-H et al.* High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; 99(6): 2217 – 2224
- 140 *Abdalla HI, Ah-Moye M, Brinsden P, Howe DL, Okonofua F, Craft I.* The effect of the dose of human chorionic gonadotropin and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an in vitro fertilization program. *Fertility and sterility* 1987; 48(6): 958 – 963
- 141 *Nargund G, Hutchison L, Scaramuzzi R, Campbell S.* Low-dose HCG is useful in preventing OHSS in high-risk women without adversely affecting the outcome of IVF cycles. *Reproductive biomedicine online* 2007; 14(6): 682 – 685
- 142 *Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT, Fisher PR, Birdsall MA, Knight DC.* A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)* 2000; 15(6): 1305 – 1310
- 143 *Gustofson RL, Segars JH, Larsen FW.* Ganirelix acetate causes a rapid reduction in estradiol levels without adversely affecting oocyte maturation in women pretreated with leuprolide acetate who are at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* 2006; 21(11): 2830 – 2837
- 144 *Khattab S, Fotouh IA, Mohees IA, Metwally M, Moaz M.* Use of metformin for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a novel approach. *Reproductive biomedicine online* 2006; 13(2): 194 – 197
- 145 *Moll E, van der Veen F, van Wely M.* The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Human reproduction update* 2007; 13(6): 527 – 537
- 146 *Alvarez C, Alonso-Muriel I, Garcia G et al.* Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation



- syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Human reproduction* (Oxford, England) 2007; 22(12): 3210 – 3214
- 147 *Wada I, Matson PL, Troup SA, Morroll DR, Hunt L, Lieberman BA.* Does elective cryopreservation of all embryos from women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome reduce the incidence of the condition? *British journal of obstetrics and gynaecology* 1993; 100(3): 265 – 269
- 148 *Salat-Baroux J, Alvarez S, Antoine JM et al.* Treatment of hyperstimulation during in-vitro fertilization. *Human reproduction* (Oxford, England) 1990; 5(1): 36 – 39
- 149 *Bourgain C, Devroey P.* The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Human reproduction update* 2003; 9(6): 515 – 522
- 150 *Ng SP, Rashid Mr Z, Kumar J, Ng SC.* In vitro fertilization outcome in severe ovarian hyperstimulation syndrome: An age-matched contemporaneous control study. *Reproductive medicine and biology* 2005; 4(3): 207 – 211
- 151 *Cobo A, Castellò D, Vallejo B, Albert C, los Santos JM de, Remohí J.* Outcome of cryotransfer of embryos developed from vitrified oocytes: double vitrification has no impact on delivery rates. *Fertility and sterility* 2013; 99(6): 1623 – 1630
- 152 *Cobo A, los Santos MJ de, Castellò D, Gámiz P, Campos P, Remohí J.* Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertility and sterility* 2012; 98(5): 1138-46.e1
- 153 *Sher G, Zouves C, Feinman M, Maassarani G.* 'Prolonged coasting': an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in-vitro fertilization. *Human reproduction* (Oxford, England) 1995; 10(12): 3107 – 3109
- 154 *Steward RG, Lan L, Shah AA et al.* Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility* 2014; 101(4): 967 – 973
- 155 *Amboss.* Fachwissen für Mediziner. im ärztlichen Alltag und Studium, 2020.  
[http://www.amboss.com/de/wissen/Studientypen\\_der\\_medizinischen\\_Forschung#xid=1j02zf&anker=Z0d9087a413ee3937e8698015f3dc5](http://www.amboss.com/de/wissen/Studientypen_der_medizinischen_Forschung#xid=1j02zf&anker=Z0d9087a413ee3937e8698015f3dc5), 17.05.2020

## 8 Anhang

### 8.1 Tabellen

Tabelle 18: Anzahl der Vorzyklen aller Patientinnen mit OHSS

<b>Vorzyklen</b>	<b>Anzahl Patientinnen</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
<b>0</b>	152	40,5
<b>1</b>	68	18,2
<b>2</b>	51	13,6
<b>3</b>	34	9,1
<b>4</b>	31	8,3
<b>5</b>	16	4,3
<b>6</b>	7	1,9
<b>7</b>	5	1,3
<b>8</b>	3	0,8
<b>9</b>	6	1,6
<b>10</b>	1	0,3
<b>11</b>	1	0,3
<b>Gesamt</b>	<b>375</b>	<b>100</b>

Tabelle 19: Häufigkeit (Anzahl und %) von OHSS Grad 1 bis 3 bezogen auf das Behandlungsjahr

Jahr		Grad 1	Grad 2	Grad 3	gesamt
2005	Anzahl	21	9	3	33
	%	63,64	27,27	9,09	
2006	Anzahl	19	8	6	33
	%	57,58	24,24	18,18	
2007	Anzahl	26	7	3	36
	%	72,22	19,44	8,33	
2008	Anzahl	19	3	4	26
	%	73,08	11,54	15,38	
2009	Anzahl	26	11	2	39
	%	66,67	28,21	5,13	
2010	Anzahl	6	12	3	21
	%	28,57	57,14	14,29	
2011	Anzahl	16	14	3	33
	%	48,48	42,42	9,09	
2012	Anzahl	14	18	4	36
	%	38,89	50,00	11,11	
2013	Anzahl	15	25	3	43
	%	34,88	58,14	6,98	
2014	Anzahl	12	17	3	32
	%	37,50	53,13	9,38	
2015	Anzahl	13	25	5	43
	%	30,23	58,14	11,63	

Tabelle 20: Häufigkeit (Anzahl und Prozent des OHSS Schweregrades im Verlauf der Behandlungsjahre

<b>Jahr</b>		<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>gesamt</b>
<b>2005</b>	Anzahl	21	9	3	33
	%	63,64	27,27	9,09	
<b>2006</b>	Anzahl	19	8	6	33
	%	57,58	24,24	18,18	
<b>2007</b>	Anzahl	26	7	3	36
	%	72,22	19,44	8,33	
<b>2008</b>	Anzahl	19	3	4	26
	%	73,08	11,54	15,38	
<b>2009</b>	Anzahl	26	11	2	39
	%	66,67	28,21	5,13	
<b>2010</b>	Anzahl	6	12	3	21
	%	28,57	57,14	14,29	
<b>2011</b>	Anzahl	16	14	3	33
	%	48,48	42,42	9,09	
<b>2012</b>	Anzahl	14	18	4	36
	%	38,89	50,00	11,11	
<b>2013</b>	Anzahl	15	25	3	43
	%	34,88	58,14	6,98	
<b>2014</b>	Anzahl	12	17	3	32
	%	37,50	53,13	9,38	
<b>2015</b>	Anzahl	13	25	5	43
	%	30,23	58,14	11,63	

Tabelle 21: Klassifikation nach Golan et al. (1989)

<b>Grad</b>	<b>Symptomatik</b>
<b>Mild</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grad 1 Abdominelles Spannungsgefühl Unwohlsein</li> <li>- Grad 2 Vergrößerung der Ovarien (5-12 cm) Grad-1-Symptomatik plus Übelkeit und Erbrechen</li> </ul>
<b>Mäßig</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grad 3 Siehe Grad 2, und: frei im Bauch befindliche Flüssigkeit (Ascites), Nachweis mit Ultraschall, aber auch körperliche Untersuchung möglich</li> </ul>
<b>Schwer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grad 4 Siehe Grad 3 plus klinische Hinweise auf Ascites und /oder Hydrothorax und Dyspnoe</li> <li>- Grad 5 Siehe Grad 4 plus erhöhte Blutgerinnungsneigung, schwere Dehydratation, Blutviskositätssteigerung, Durchblutungsstörung der Niere</li> </ul>

Tabelle 22: Klassifikation nach Navot et al. 1992

<b>Parameter</b>	<b>Schweres OHSS</b>	<b>Lebensbedrohliches OHSS</b>
Durchmesser der Eierstöcke	Variabel vergrößert	Variabel vergrößert
Ascites	Massiv, mit/ohne Hydrothorax	Spannungsascites, mit/ohne Hydrothorax
Hämatokrit	45-55-%	>55 %
Gesamtleukozytenzahl	15000/mm <sup>3</sup> - 35000 mm <sup>3</sup>	>35000 /mm <sup>3</sup>
Kreatinin	90-140 mmol/l	>140 mmol/l
Kreatininclearance	>50 ml/min	<50 ml/min
Oligurie (Urin<500 ml/d)	Evtl. vorhanden	vorhanden
Leberfunktionsstörung	Vorhanden	vorhanden
Anasarka	Vorhanden	vorhanden
Nierenversagen	Nein	ja
Thromboembolische Ereignisse	Nein	ja
Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	Nein	ja

Tabelle 23: Klassifikation nach Rizk und Aboulghar (1999)

<b>Form</b>	<b>Symptomatik</b>
<b>Moderate Form</b>	Unwohlsein und leichte Schmerzen, Übelkeit, Gefühl von Blähungen, Ultraschall-Nachweis von Ascites und vergrößerten Eierstöcken, normale Blutwerte
<b>Schwere Form</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A: Atemnot, Oligurie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen, klinischer Nachweis von Ascites, merkliche Spannung des Bauches und Hydrothorax, Ultraschall zeigt vergrößerte Eierstöcke und deutlichen Ascites, normales biochemisches Profil</li> <li>• B: Grad A plus massiver Spannungsascites, ausgesprochen stark vergrößerte Eierstöcke, starke Dyspnoe und Oligurie, erhöhter Hämatokrit, angestiegenes Serumkreatinin und Leberfunktionsstörung</li> <li>• C: Komplikationen wie ARDS, Nierenversagen oder Venenthrombosen</li> </ul>

Tabelle 24: Datenlage AMH der Fa. Roche

	Anzahl Pat.	5. Perz.	Median	95. Perz.
Alter				
20-24	150	1,52	4	9,95
25-29	150	1,2	3,31	9,05
30-34	138	0,71	2,81	7,59
35-39	138	0,41	2	6,96
40-44	142	0,06	0,88	4,44
45-50	169	0,01	0,19	1,79

Tabelle 25: Anzahl der Patientinnen mit PCO-Syndrom in der Eigenanamnese (EA)

		Early onset	Late onset	Gesamt
Kein PCO	Anzahl	130	146	276
	Prozent	47,1	52,9	100
PCO	Anzahl	49	50	99
	Prozent	49,5	50,5	100
Gesamt	Anzahl	179	196	375
	Prozent	47,7	52,3	100

Tabelle 26: Test auf Normalverteilung in der Gruppe mit early onset OHSS (n=159)

	AMH	FSH-Startd.	d bis OIS-Estradiol	Follikel (n)	EZ	M II	PN	
N Gültig	224	316	316	316	313	313	214	313
Fehlend	92	0	0	0	3	3	102	3
Mittelwert	4,9086	152,45	3,77	2614,804	9,81	19,67	15,17	9,02
Median	3,84	150,00	4,00	1986,5	10	18	14,5	8
Varianz	12,054	1861,607	2,176	4459690,057	8,944	88,183	54,022	26,961
Minimum	,22	25	0	150,0	2	0	0	0
Maximum	21,00	375	10	15687,0	22	56	40	26

Tabelle 27: Test auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Alter	,122	155	,000	,968	155	,001
BMI	,127	155	,000	,915	155	,000
Menarche	,196	155	,000	,939	155	,000
Gravida	,398	155	,000	,638	155	,000
Para	,520	155	,000	,366	155	,000
FSH-Startd.	,267	155	,000	,758	155	,000
S-Estradiol	,105	155	,000	,878	155	,000
Follikel (n)	,141	155	,000	,948	155	,000
EZ	,116	155	,000	,946	155	,000
PN	,066	155	,094	,987	155	,179

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors



## 8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AFC	Antraler Follikel Count
AMH	Anti-Müller-Hormon
ANT	Antagonistenprotokoll
ART	assistierte reproduktionsmedizinische Techniken
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
DIR	Deutsches IVF Register
ESHRE	European Society of human Reproduction and Embryology
EUG	extrauterine Gravidität
ET	Embryotransfer
E2	Serum-Estradiolwert
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten Version 10
IE	internationale Einheit
IUI	intrauterine Insemination
IVF	in-vitro-Fertilisation
KET	Kryo-Embryotransfer
kg	Kilogramm
l	Liter
LH	luteinisierendes Hormon
Max.	Maximum
Min.	Minimum
ml	Milliliter
MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
M II	Mitose-II-Eizellen
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
n	Anzahl
ng	Nanogramm
OHSS	ovarielles Überstimulationssyndrom
Pat.	Patientinnen
PCO	polyzystische Ovarien
Perz	Perzentile
pg	Pikogramm
PN	Pronukleus-Eizelle
RAS	Renin-Angiotensin-System
SD	Standardabweichung
SS	Schwangerschaft
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VZO	Verkehr zum optimalen Zeitpunkt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZT	Zyklustag
µg	Mikrogramm

### 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Pathogenese, Klinik und interventionelle Maßnahmen bei OHSS (Prof. Keck, S. Seegerer, Thieme Verlag, 2015)	8
Abbildung 2:	Sonografischer Befund eines late onset OHSS, links mit vergrößerten Ovarien und rechts mit Nachweis von Ascites (PF Rostock)	11
Abbildung 3:	Intrauterine Insemination (Firma Merck, Calimera4you)	17
Abbildung 4:	In-vitro-fertilisation (Firma MSD, Kinderwunsch Leitfaden)	18
Abbildung 5:	Intracytoplasmatische Spermieninjektion (Fa. Pfizer, Leitfaden Kinderwunsch)	19
Abbildung 6:	langes-luteales Protokoll (long protocol), GnRH-Agonist (Quelle: UK-SH Universitäres Kinderwunschzentrum, Prof. Griesinger, Frauenarzt 48(2007) Nr.9)	21
Abbildung 7:	kurzes Protokoll, GnRH-Agonist (Quelle UK-SH Universitäres Kinderwunschzentrum, Prof. Griesinger)	21
Abbildung 8:	Mehrfachdosis Protokoll, GnRH-Antagonist (Quelle: UK-SH Universitäres Kinderwunschzentrum, Prof. Griesinger)	22
Abbildung 9:	Einfachdosis Protokoll, GnRH-Antagonist (Quelle: UK-SH Universitäres Kinderwunschzentrum, Prof. Griesinger)	22
Abbildung 10:	Häufigkeit vorheriger Schwangerschaften im OHSS Kollektiv	26
Abbildung 11:	Häufigkeit vorheriger Geburten im OHSS Gesamtkollektiv	27
Abbildung 12:	Anzahl der Vorzyklen der Patientinnen mit OHSS	28
Abbildung 13:	Alterspezifische Medianwerte des AMH bei OHSS im Vergleich mit Referenzwerten des Testkits der Fa. Roche	29
Abbildung 14:	Schilddrüsenfunktion anhand des TSH Wertes ermittelt in Prozent	30
Abbildung 15:	AFC-Wert (n=35)	31
Abbildung 17:	Boxplotdiagramm der Serum-Estradiolspiegel	32
Abbildung 16:	Boxplotdiagramm der FSH-Startdosis	32
Abbildung 18:	Outcome der reproduktionsmedizinischen Behandlungen Gesamtkollektiv (n = 375)	34
Abbildung 19:	Anzahl der Stimulationszyklen (n = 8.854) und OHSS (n = 375) bezogen auf den Behandlungszeitraum 2005 bis 2015	35
Abbildung 20:	Verwendete Stimulationsprotokolle in % im gesamten Behandlungszeitraum	36

## Anhang

Abbildung 21: Entwicklung verschiedener reproduktionsmedizinischer Maßnahmen im Behandlungszeitraum 2005-2015	37
Abbildung 22: OHSS Grade in Prozent pro Jahr (*Pearson-R)	39
Abbildung 23: Early- und late onset OHSS im zeitlichen Verlauf 2005-2015	40
Abbildung 24: Vergleich stationäre/ambulante Behandlung bezogen auf das Behandlungsjahr	41
Abbildung 25: Zyklusausgang der Patientinnen mit OHSS (n=375)	42
Abbildung 26: Entwicklung des Geburtsmodus bei Frauen mit OHSS im Behandlungszeitraum 2005-2015 (n=186)	43
Abbildung 27: Vergleich der anamnestischen Angaben zu einer vorherigen Gravidität bei Frauen mit early- und late onset OHSS	45
Abbildung 28: Vergleich der anamnestischen Angaben zu einer vorherigen Geburt bei Frauen mit early- und late onset OHSS	46
Abbildung 29: Anamnestischer Nachweis eines PCO-Syndroms bei early- und late onset OHSS; *Chi-Quadrat-Test	48
Abbildung 30: AMH im Vergleich early onset und late onset OHSS	49
Abbildung 31: Boxplotdiagramm mit Darstellung von Quartilen und Medianwerten von AMH in den verschiedenen Altersklassen im Vergleich von early und late onset OHSS	50
Abbildung 32: Einfluss des Stimulationsprotokolls bei early onset und late onset OHSS	52
Abbildung 33: Vergleich der Stimulationsdauer bei Patientinnen mit early onset OHSS und late onset OHSS	53
Abbildung 34: Boxplotdiagramm der FSH-Startdosis in der Gruppe mit early onset OHSS bzw. late onset OHSS; *Mann-Whitney-U-Test	54
Abbildung 35: Anzahl der Follikel ( $\geq 11$ mm) zum Zeitpunkt der Sonografiekontrolle bei Frauen mit early onset bzw. late onset OHSS; *Mann-Whitney-U-Test	55
Abbildung 36: Boxplotdiagramm des Serum-Estradiolspiegels zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion bei Patientinnen mit early onset OHSS und late onset OHSS; *Mann-Whitney-U-Test	56
Abbildung 37: Boxplotdiagramm zum Vergleich von early onset und late onset OHSS im Hinblick auf die Anzahl der entnommenen Eizellen; *Mann-Whitney-U-Test	57

## Anhang

Abbildung 38: Boxplotdiagramm zum Vergleich von early- und late onset OHSS in Bezug auf die Anzahl der Eizellen im MII-Stadium; *Mann-Whitney-U-Test	58
Abbildung 39: Boxplot-Diagramm zum Vergleich von early onset OHSS und late onset OHSS in Bezug auf die Anzahl der Zellen im Pronucleus-Stadium; *Mann-Whitney-U-Test	59
Abbildung 40: Anzahl Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften early und late onset OHSS, Chi-Quadrat-Test	61
Abbildung 41: Ausprägung des Schweregrades des OHSS bei IVF-Patientinnen (n = 316) mit early onset (n = 159) bzw. late onset OHSS (n = 157)	63
Abbildung 42: Serum-Estradiolspiegel bei Frauen mit early onset OHSS in Abhängigkeit vom IVF-Outcome (ET Embryotransfer, SS Schwangerschaft)	65
Abbildung 43: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Anzahl von Eizellen im Pronucleus-Stadium bei Frauen mit early onset OHSS in Abhängigkeit vom IVF outcome; *Kruskal-Wallis-Test	66

**8.4 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	WHO-Klassifikation des OHSS [21].....	10
Tabelle 2:	Gewichtsverteilung bei Patientinnen mit OHSS anhand des Body Mass Index (BMI).....	26
Tabelle 3:	Eizellanzahl, M-II-Oozyten und PN-Stadium im IVF/ICSI-Kollektiv (n=316) .....	33
Tabelle 4:	Anzahl verschiedener reproduktionsmedizinischer Maßnahmen der 375 OHSS-Patientinnen im Behandlungszeitraum 2005-2015 .....	38
Tabelle 5:	Baby-take-home-Rate bei Patientinnen mit OHSS im Verlauf des Behandlungszeitraumes 2005-2015.....	42
Tabelle 6:	Anzahl der vorherigen Schwangerschaften im IVF-Kollektiv bei Frauen mit early- und late onset OHSS .....	45
Tabelle 7:	Vergleich der Anzahl vorheriger Geburten im IVF-Kollektiv bei Frauen mit early- und late onset OHSS .....	46
Tabelle 8:	Anamnestiche Vorerkrankungen im IVF-Kollektiv (Mehrfachnennungen möglich) .....	47
Tabelle 9:	Anwendung verschiedener IVF-Protokolle bei early onset und late onset OHSS .....	51
Tabelle 10:	Anwendung verschiedener IVF-Maßnahmen in Bezug auf das Auftreten von early onset bzw. late onset OHSS.....	52
Tabelle 11:	Ergebnis der IVF-Maßnahme hinsichtlich eines Embryotransfers bei Frauen mit early onset bzw. late onset OHSS .....	60
Tabelle 12:	Outcome hinsichtlich Schwangerschaft und Geburt bei Patientinnen mit early onset bzw. late onset OHSS; * bezogen auf Gesamtzahl $\beta$ -hCG positiv .....	60
Tabelle 13:	Schweregrad OHSS bei early und late OHSS .....	62
Tabelle 14:	Darstellung zur bivariaten logistischen Regression.....	64
Tabelle 15:	Schweregrad des OHSS in Abhängigkeit vom IVF outcome bei Patientinnen mit early onset OHSS (n = 159) .....	64
Tabelle 16:	Anamnestiche Parameter in Abhängigkeit vom IVF outcome bei Patientinnen mit early onset OHSS (n = 159) .....	65
Tabelle 17:	IVF-Parameter bei Frauen mit early onset OHSS in Abhängigkeit vom IVF outcome .....	66
Tabelle 18:	Anzahl der Vorzyklen aller Patientinnen mit OHSS .....	106

## Anhang

Tabelle 19:	Häufigkeit (Anzahl und %) von OHSS Grad 1 bis 3 bezogen auf das Behandlungsjahr .....	107
Tabelle 20:	Häufigkeit (Anzahl und Prozent des OHSS Schweregrades im Verlauf der Behandlungsjahre .....	108
Tabelle 21:	Klassifikation nach Golan et al. (1989) .....	109
Tabelle 22:	Klassifikation nach Navot et al. 1992 .....	109
Tabelle 23:	Klassifikation nach Rizk und Aboulghar (1999) .....	110
Tabelle 24:	Datenlage AMH der Fa. Roche .....	110
Tabelle 25:	Anzahl der Patientinnen mit PCO-Syndrom in der Eigenanamnese (EA) .....	111
Tabelle 26:	Test auf Normalverteilung in der Gruppe mit early onset OHSS (n=159).....	111
Tabelle 27:	Test auf Normalverteilung .....	112

## **8.5 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen. Ohne sie hätte diese Arbeit in dieser Form nicht realisiert werden können.

Besonders danken möchte ich Frau PD Dr. med. Angrit Stachs für die Vergabe des Themas, die hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Sie zeigte stets großes Verständnis für meine Fragestellungen, motivierte mich und führte mich mit ihrer Hilfestellung auf den richtigen Weg.

Meinen Kollegen sowie dem Team der Praxis für Fertilität danke ich ebenfalls für die zielführenden Gespräche und die Zuarbeit.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, für ihre Unterstützung während meines gesamten Lebensweges. Ohne sie wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.

Ich danke außerdem meiner Familie und meinen Freunden für die Geduld, zahlreichen Hilfestellungen und aufmunternden Worte.

## **8.6 Selbständigkeitserklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Direkt oder indirekt übernommene Stellen, sowie Zitate und gedankliche Übernahmen, welche aus fremden Quellen stammen, wurden als solche kenntlich gemacht.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht oder die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Rostock, den 31.08.2020

Anja Bossow