

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

Kryotherapie in der Reproduktionsmedizin – Erfolgsfaktoren und aktueller Stand

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

Vorgelegt von

Wihelmina Wiliem
aus Surabaya, Indonesien

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

27.02.2023

Abstrakt

Hintergrund: Die Reproduktionsmedizin nimmt in den letzten Dekaden eine zunehmend wichtige Rolle ein. Die Zahl der Kryozyklus nimmt stetig zu. Dies ist auf einen geringen Kostenaufwand und auch eine gute Verträglichkeit zurückzuführen. Einen klaren Konsens über das effektivste KET-Protokoll in Bezug auf Erfolgsraten gibt es bisher jedoch nicht.

Zielsetzung: Das Ziel dieser Arbeit ist es, die unterschiedlichen Protokollarten der Kryotherapie zu analysieren. Die Erfolgsraten, also die klinischen Schwangerschaftsraten (CPR) und die Lebendgeburtsraten (LBR) sollen optimiert werden.

Methodik: Die Daten dieser retrospektiven Arbeit wurden im TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden von Januar 2014 bis Juni 2019 erhoben. Bei jeder Patientin wurde der erste Kryozyklus analysiert (modifizierter Spontanzyklus, N = 197; FSH-Zyklus, N = 725; HRT-Zyklus, N = 458). Weiteren Parameter wie Progesterongabe, mütterliche Faktoren (das Alter der Frauen zum Zeitpunkt des Kryozyklus, der BMI, vorausgegangene Gravidität und Parität, die Endometriumdicke, die ART-Therapienummer, die Dauer der Kinderlosigkeit und die Art der Versicherung) und Embryonenfaktoren (die Anzahl, das Alter, das Grading, das Stadium und die Qualität) wurden analysiert.

Ergebnisse:

Es besteht kein Unterschied zwischen den Protokollarten in Bezug auf die Schwangerschaftsraten. Der HRT-Zyklus deutet niedrige Lebendgeburtsrate (modifizierter Spontanzyklus vs. HRT-Zyklus; OR 0.526 KI 95%, 0.276-1.005, P = 0.052; FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus; OR 0.530 KI 95%, 0.345-0.813, P = 0.004) und höhere Fehlgeburtsrate (modifizierter Spontanzyklus vs. HRT-Zyklus; OR 1.899 KI 95%, 0.995-3.627, P = 0.052; FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus; OR 1.888 KI 95%, 1.229-2.900, P = 0.004).

Es zeigt sich ein Unterschied zwischen den drei Protokollarten in Bezug auf das Alter der Patientinnen (P < 0.001). Die vorausgegangenen Graviditäten (P < 0.001). In den vorausgegangenen Paritäten zeigt sich ein Unterschied (P < 0.001). Die Endometriumdicke unterscheidet sich in allen drei Zyklen (P = 0.004). Weitere Unterschiede bestehen in vorausgegangenem ART-Zyklus (P = 0.044), Privatversicherung (P = 0.011) und die Progesterongabe (P < 0.001). In alle drei Zyklen sind in den Embryonenfaktoren wie Embryonenanzahl, Embryonenstadium und Embryonenqualität Unterschiede zu beobachten. Die Embryonenanzahl (P = 0.008), Embryonenstadium (P < 0.001) und Embryonenqualität (P < 0.001).

Progesterongabe beeinflusst die Schwangerschaftsraten, insbesondere beim FSH-Zyklus ($P = 0.012$), hat jedoch keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten ($P = 0.214$). Ein steigendes Alter, insbesondere über 40 Jahren, korreliert mit einer negativen Auswirkung auf die Schwangerschaftsraten in allen Protokollarten ($P = 0.031$), aber hat keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten ($P = 0.323$). Der BMI beeinflusst die Schwangerschaftsraten nicht ($P = 0.606$). Ein BMI über 35 kg/m^2 oder die BMI-Klasse Adipositas II° hat jedoch einen negativen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten (modifizierter Spontanzyklus, $P = 0.050$). Eine vorausgegangene Gravidität beeinflusst sowohl die Schwangerschaftsraten (modifizierter Spontanzyklus $P = 0.028$ vs. FSH-Zyklus, $P = 0.012$) als auch die Lebendgeburtsraten ($P = 0.005$). Eine vorausgegangene Parität beeinflusst nur die Lebendgeburtsraten beim FSH-Zyklus ($P = 0.010$) und HRT-Zyklus ($P = 0.006$). Die Anzahl an Fehlgeburten ist ein negativer Prädiktor für die Lebendgeburtsraten insbesondere beim FSH-Zyklus ($P = 0.002$) und HRT-Zyklus ($P = 0.000$). Die Embryonenqualität beeinflusst die Schwangerschaftsraten bei allen Protokollarten ($P = 0.000$), die Lebendgeburtsraten jedoch nicht ($P = 0.426$). Die Embryonenanzahl hat einen positiven Einfluss auf die Lebendgeburtsraten ($P = 0.021$).

Fazit: Kryozyklus sind sichere und effektive Verfahren der Reproduktionsmedizin, wobei der Art der Endometriumsvorbereitung kaum Einfluss auf die Schwangerschaftsrate, aber HRT-Zyklen Nachteile in Bezug auf Konzeptionen in der Schwangerschaft haben und dies bei Patientinnen mit unregelmäßigem Zyklus berücksichtigt werden sollte.

Schlüsselwörter: KET - Protokoll, klinische Schwangerschaftsraten, Lebendgeburtsraten

Abstract

Background: In the last decade the number of reproduction medicine has increased exponentially, especially frozen-thawed embryo transfer (FET) due to cost effectiveness and lower adverse effect such as ovarian hyper-stimulation syndrome in other assisted reproduction therapy. However, there is no clear consensus on the most effective protocol for frozen-thawed embryo transfer yields to a better pregnancy and labour outcome.

Objective: This study identifies the effectiveness of frozen-thawed embryo transfer protocols (modified natural cycle/mNC-FET, stimulated cycle with recombinant FSH/FSH-FET and medicated artificial/ HT-FET) and other potential factors that contribute to clinical pregnancy rate (CPR) and live-birth rate (LBR).

Method: This retrospective analysis included frozen-thawed embryo transfer cycles between January 2014 until June 2019 in a TFP Kinderwunsch-Wiesbaden. To minimize the patient 's bias, only the first cycle for each patient be included in the study (N = 1.380). This sample divided into three types of frozen-thawed embryo transfer protocols (mNC-FET, N = 147; FSH-FET, N = 728; HT-FET, N = 458). The potential factors including administered progesterone therapy/luteal phase support and maternal 's factors (like age, Body Mass Index, previous pregnancies and labours, endometrial thickness, number of previous therapies, length of infertility and insurance type) and as well as embryo 's factors (i.e., the number of embryos, grading, stadium, and quality of embryos). Some of these confounders would be profoundly and detailed analysed.

Results: There are no conclusive significance differences between the type of frozen-thawed embryo transfer protocols to CPR, but artificial cycle has a negative impact on the LBR (mNC vs. HRT-FET; OR 0.526 KI 95%, 0.276-1.005, P = 0.052; FSH-FET vs. HRT-FET; OR 0.530 KI 95%, 0.345-0.813, P = 0.004) with a higher (mNC-FET vs. HRT-FET, OR 1.899 KI 95%, 0.995-3.627, P = 0.052; FSH-FET vs. HRT-FET, OR 1.888 KI 95%, 1.229-2.900, P = 0.004).

There are significant differences between the protocols regarding female age (P < 0.001), previous pregnancy (P < 0.001) and labour (P < 0.001), endometrial thickness (P = 0.004), the number of previous therapies (P = 0.044), private insurance (P = 0.011); embryonal quantity (P = 0.008), embryonal stadium (P < 0.001), embryonal quality (P < 0.001) and luteal phase support (P < 0.001).

LPS also support the CBR especially in the FSH-KET (P = 0.012) without affecting LBR (P = 0.214). Female age over 40 also has a negative effect on CPR in all three protocols (mNC-

FET, $P = 0.011$ vs. FSH-FET, $P = 0.035$ vs. HT-FET, $P = 0.031$), but no influence over LBR ($P = 0.323$). BMI over 35 shows no effects on the CPR ($P = 0.606$) but has a significant negative impact on LBR in mNC-FET ($P = 0.050$). Former Pregnancy indicate successful CPR in mNC-FET ($P = 0.028$) and FSH-FET ($P = 0.012$) and LBR ($P = 0.005$), moreover former pregnancy loss expresses a negative effect on the LBR in FSH-FET ($P = 0.002$) and HRT-FET ($P = 0.000$). Former labour affects LBR in FSH-FET ($P = 0.010$) and HRT-FET ($P = 0.006$). Embryo's quality influence CPR in all three protocols (mNC-FET, $P = 0.003$ vs. FSH-FET, $P = 0.000$ vs. HRT-FET, $P = 0.000$) but shows no impact on LBR ($P = 0.426$). The number of Embryo transferred subjects significantly to LBR especially in mNC-FET ($P = 0.044$) and HRT-FET ($P = 0.021$).

Conclusion: The use of medicated artificial FET cycles must be cautiously reconsidered considering the potential negative effect on LBR when compared with modified natural cycle FET and ovarian stimulation FET.

Keywords: Frozen-thawed embryo protocols, transfer, clinical pregnancy rate, live birth rate.

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	i
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	v
1. Einleitung	1
1.1. Kryokonservierung	2
1.2. Embryonenschutzgesetz	4
1.3. Kryozyklus Protokollarten	5
1.3.1. Spontanzzyklus	6
1.3.2. FSH-Zyklus	7
1.3.3. HRT-Zyklus	8
1.4. Progesterongabe	9
1.5. Mütterliche Faktoren.....	9
1.5.1. Alter	9
1.5.2. BMI	10
1.5.3. Gravidität und Parität	10
1.5.4. Endometriumdicke	10
1.5.5. Andere Parameter	10
1.6. Embryonenfaktoren	11
1.6.1. Embryonenquantität	11
1.6.2. Embryonenqualität	11
1.7. Der Begriff des Erfolgs.....	14
1.8. Zielsetzung und Fragestellung	14
2. Methoden	15
2.1. Studienkollektiv	15
2.2. Statistisches Verfahren	16
3. Ergebnisse	17
3.1. Schwangerschaftsraten und Geburtsraten	17
3.2. Protokollarten	19
3.2.1. Modifizierter Spontanzzyklus	19
3.2.2. FSH - Zyklus	20
3.2.3. HRT - Zyklus	21
3.3. Progesterongabe	21
3.4. Mütterliche- und Embryonenfaktoren	22
3.4.1. Alter	23
3.4.2. BMI	24

3.4.3.	Gravidität und Parität	26
3.4.4.	Endometriumdicke	28
3.4.5.	Andere mütterliche Parameter	29
3.4.6.	Embryonenfaktoren	32
4.	Diskussion	38
4.1.	Protokollarten	39
4.1.1.	Modifizierter Spontanzyklus	39
4.1.2.	FSH-Zyklus	41
4.1.3.	HRT-Zyklus	42
4.2.	Progesterongabe	43
4.3.	Mütterliche Faktoren	45
4.3.1.	Alter	45
4.3.2.	BMI	46
4.3.3.	Gravidität und Parität	48
4.3.4.	Endometriumdicke	49
4.4.	Embryonenfaktoren	51
4.4.1.	Embryonalalter	51
4.4.2.	Embryonenquantität	53
4.4.3.	Embryonenqualität	54
5.	Zusammenfassung	59
6.	Abbildungsverzeichnis	62
7.	Tabellenverzeichnis	63
8.	Literaturverzeichnis	64
9.	Danksagung	76
10.	Lebenslauf	77

Abkürzungsverzeichnis

mit allen in der Arbeit verwendeten Abkürzungen

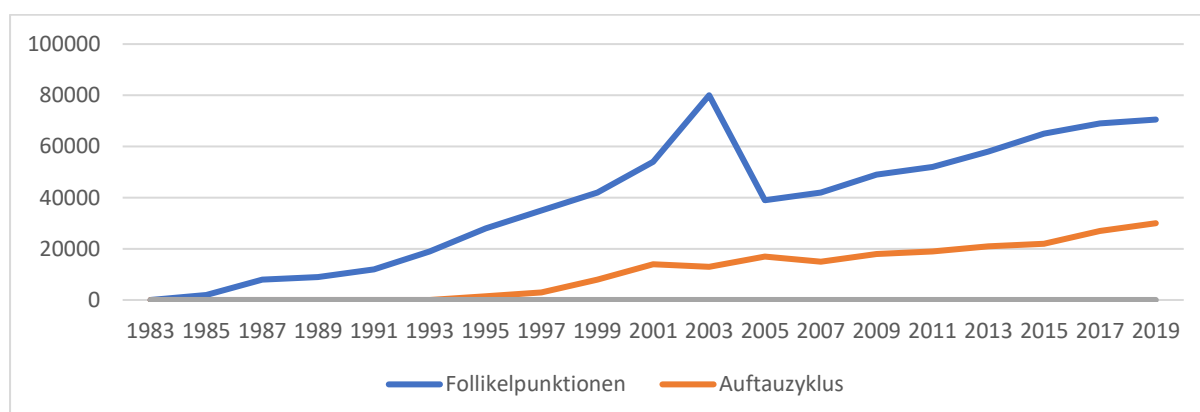
Abkürzung	Erklärung
ANOVA	Analysis of variance
ART	assistierter Reproduktionstechniken
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BÄK	Bundesärztekammer
β-hCG	β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
BMI/KMI	Body-Mass-Index / Körpermasseindex
bspw. / i.e.	Beispielsweise / id est
C	Celsius
CDC	Central for Disease Control und Prevention
CI / KI	Konfidenz Intervall (engl.: confidence interval)
CPA	Cyproteronacetat
CPR	Klinische Schwangerschaftsrate (engl.: Clinical Pregnancy Rate)
D	Day (Tag/T)
DET / eDET	(elektiver) Double-Embryonentransfer (engl.: elective-double embryo transfer)
DIR	Deutsches IVF-Register
DMW	Deutscher Mittelweg (engl.: German Midway)
E2	Estradiol
ESchG	Embryonenschutzgesetz
ET	Embryotransfer = Embryonenübertragung
etc.	et cetera (dt.: usw.)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GKV	Gesetzlich Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HRT	Hormonersatztherapie (engl.: hormon replacement therapy)
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
I.E. / I.U.	Internationale Einheit (engl.: International Unit)
IVF	In-Vitro-Fertility
KET / FET	Kryoembryonentransfer (engl.: frozen-thawed embryo transfer)
kg / g / ng / µg	Kilogramm / Gramm / Nanogramm / Mikrogramm
LBR	Lebendgeburtsrate (engl.: Live Birth Rate)
LH	Luteinisierendes Hormon
LPS	Lutealphasenunterstützung (engl.: lutealphase support)
mNC	Modifizierter Spontanzyklus (engl.: modified natural cycle)

MII–Oozyten	Metaphase–II–Eizelle
m, cm, mm	Meter, Centimeter, Millimeter
min. / max.	minimal / maximal
mNC	Modified Natural Cycle (modifizierter Spontanzyklus)
N	Anzahl
(a)OR	Wahrscheinlichkeitsverhältnis (engl.: adjusted – odds ratio)
P	Wahrscheinlichkeit
PID / PGT	Präimplantationsdiagnostik (engl.: Preimplantation Genetic Testing)
PGT–A	Präimplantationsdiagnostik für Aneuploidien
PKV	Privat Krankenversicherung
PN	Vorkernstadium (engl.: pronucleus)
SET / eSET	(elektiver) Single-Embryonentransfer (engl.: elective-single embryo transfer)
SS / SSW	Schwangerschaft / Schwangerschaftswoche
TET	Triple-Embryonentransfer (engl.: triple embryo transfer)
tNC	purere Spontanzyklus (engl.: true natural cycle)
US	Ultraschall
USA	United State of America
vs.	Versus
WHO	Welt-Gesundheits-Organisation (engl.: World Health Organisation)
WOI	Window of Implantation (das Implantation Window)

1. Einleitung

Die Kryokonservierung (sog. „Kryozyklus“) nimmt eine bedeutsame Rolle in der Reproduktionsmedizin ein. Zu Beginn dieser konnten nur ein bis zwei Eizellen im IVF-Zyklus durch einen spontanen Zyklus gewonnen werden. Aufgrund der geringen Eizellzahlen waren die Schwangerschaftsraten ebenfalls sehr niedrig (Steptoe und Edwards, 1978). Mit der Entwicklung der ovariellen Stimulation konnten mehr Embryonen für den IVF-Zyklus gewonnen werden, weshalb häufig mehrere Embryonen in einem Zyklus transferiert wurden und der Rest nicht verwendet wurden (Trousseau und Mohr, 1983). Trousseau und Mohr fanden eine Lösung dafür, publizierten die erste erfolgreiche Schwangerschaft durch Kryozyklus und berichteten ein Jahr später über die Geburt (Zeilmaker et al., 1984).

Zwischen 2002 - 2019 stieg die Zahl der Auftauzyklen in Deutschland von 14.923 auf 30.666 an (siehe Abbildung 1). Aktuell beträgt der Frischzyklen-Anteil (ICSI, IVF und IVF / ICSI) bei 58 Prozent und der Auftauzyklen-Anteil liegt bei 29,5 Prozent. Damit stehen zwei Frischzyklen einem Auftauzyklus gegenüber (DIR, 2020).



	1982	1986	1990	2002	2003	2004	2015	2016	2017	2018	2019
Follikelpunktionen	742	4.201	8.653	62.306	80.434	37.633	67.438	68.469	68.634	69.757	69.337
IVF	742	3.806	7.343	23.936	28.058	11.848	15.164	15.879	15.606	17.285	17.690
ICSI				37.692	51.389	25.339	49.897	49.893	48.641	48.043	46.711
Durchgeführter Auftau				14.923	14.265	16.883	23.226	25.045	27.234	28.698	30.666
Registerteilnehmer	5	28	53	112	116	120	130	128	127	131	131

Abbildung 1: Anzahl an Follikelpunktionen für Frischzyklen von 1982 bis 2019 und Anzahl an Auftauzyklen von 1994 bis 2019 (DIR, 2019) ©. Werte für 1991 - 2001 und 2005 - 2014: [www. Deutsches-ivf-register.de](http://www.Deutsches-ivf-register.de).

Der Kryotransfer maximiert die kumulativen Lebendgeburtsraten im IVF-Zyklus (DIR, 2019). Die Freeze-All-Technik reduziert das Risiko auf OHSS und ermöglicht single-Embryotransfer oder SET, daraufhin werden auch die Mehrlingsschwangerschaftsraten in IVF-Zyklus reduziert (Noble und Child 2019). Ursprünglich assoziierte man mit Kryotransfer eine geringe Überlebenschance des Embryos und eine niedrige Lebendgeburtsrate in Jahren. Die Durchführung der Kryotherapie-Techniken im IVF-Labor und die höhere Überlebensrate der

Embryonen im Oozyten, Mehrzell- und Blastozystenstadium beeinflussen die höhere Erfolgsrate der Kryotherapie (Lawrenz et al., 2020). Neue Fortschritte in der Embryologie und ein besseres Verständnis für die Endometriumsvorbereitungen während des Kryozyklus verbessern die klinischen Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten (Loutradi et al. 2008; Vuong et al. 2018).

Sowohl der Anteil an Schwangerschaften aus den Auftauzyklen als auch die Schwangerschaftsraten pro Auftautransfer haben zugenommen. Mit 29,3% nähert sich die Schwangerschaftsrate der Frischzyklen an (32,2%) - DIR, 2019 (siehe Abbildung 2).

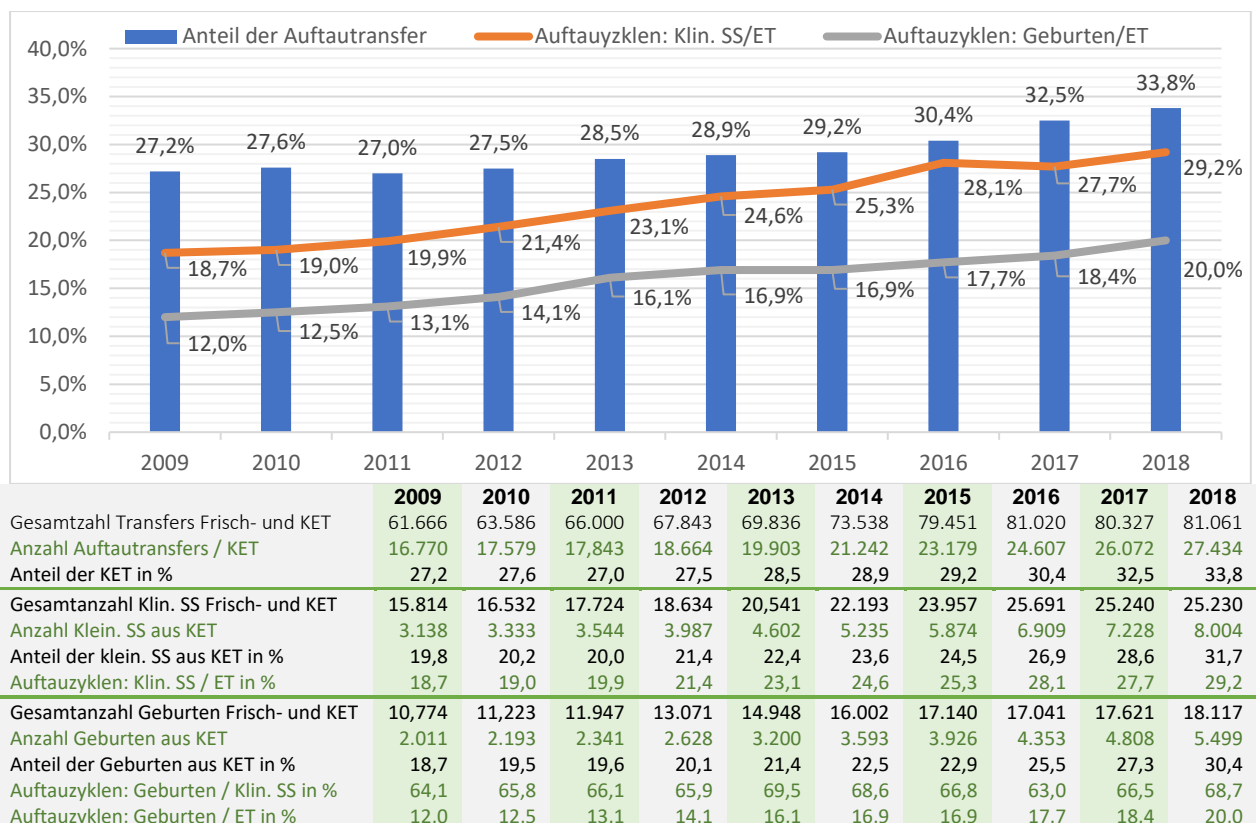


Abbildung 2: Longitudinale Auswertung Auftauzyklen über 10 Jahre (prospektive und retrospektive Daten, Analysezeitraum 2009-2018) DIR, 2019 ©.

1.1. Kryokonservierung

Das Ziel der Kryokonservierungsmethoden ist die Haltung der zellulären Überlebensfähigkeit Vorkernen und Embryonen, die dann auf späteren Zeitpunkt transferiert werden können. Die intra- und extrazellulären Viskositäten werden erhöht, sodass die molekulare Diffusion und die chemischen Prozesse angehalten werden können. Während des Kryokonservierungsprozesses können Eisformation (Mazur, 1963) sowie eine rasante Salzkonzentrationszunahme (Kleinhaus und Mazur, 2007) an den Zellen auftreten. Beide Phänomene können Zellschädigungen verursachen und führen zum Zelltod während der

Kryokonservierung. Damit die Zellschädigungen vermieden werden können, zielt das Kryokonservierungsprotokoll auf intrazelluläre Dehydrierung, Minimierung der Eisformation und behält zeitgleich eine niedrige intrazelluläre Salzkonzentration bei (Smith und Silva, 2004).

Die Kryokonservierungsmethode wird in zwei Verfahren unterteilt: Das **Slow Freezing** (langsame Einfrierungstechnik) und die **Vitrifikation** (ultraschnelle Einfrierungstechnik). Aus beiden Verfahren resultiert eine unterschiedliche Abkühl- und Einfriereschwindigkeit (Wong et al., 2014). Es werden zwar ähnliche Chemikalien verwendet, diese jedoch in unterschiedlicher Konzentration (siehe Tabelle 1). Der Grundsatz der Vitrifikationstechnik ist einen glasähnlichen Zellzustand ohne Eisformation zu erreichen (Rall et al., 1985; Shaw et al., 1992). Die Slow Freezing Technik verwendet eine relative niedrige kryoprotektive Konzentration, sowie langsame Kühlungs- aber schnelle Abkühlraten. Dagegen liegt bei der Vitrifikationstechnik eine höhere kryoprotektive Konzentration und eine ultraschnelle Kühlungs- und Abkühlrate vor (Wong et al., 2014). Ein offener Embryonenträger (wie das Elektronenmikroskop Grid, offene Straw, Cryoloop, McGill Cryoleaf, Hemi-Straw, Cryotop und Cryolock) ermöglicht einen direkten Mediumkontakt mit flüssigem Stickstoff, um während der Vitrifikation eine ultraschnelle Kühlung zu erreichen (Vatja et al., 1998; 2006).

Faktoren	Slow Freezing	Vitrifikation
Kryoprotektant	DMSO/Ethylene Glycol/Propanediol	DMSO/Ethylene glycol
Konzentration initiale Kryoprotektant	Niedrig (1,5 mol/L)	Hoch (2-5 mol/L)
Inkubationszeit	Lang (3-5 Stunden)	Kurz (ein paar Minuten)
Kühlungsrate	Langsam (-0,3 bis 1° C/Min)	Schnell (-20°C/Min)
Osmotikstress	Ja	Eingeschränkt
Toxikstress	Ja	Ja
Kühlungschädigung	Ja	Eingeschränkt
Mechanischer Stress (Kristallformation)	Ja	Nein
Programmierbare Freezingsausrüstung	Ja	nein
Träger	Ampulle/Straw („closed“)	Elektron Mikroskop grid / Cryoloop / Cryotip / Cryotop (semiclosed) / high-security Straw (“closed”)
Direkter Kontakt mit LN ₂	Nein	Ja/Nein (bei high-security Straw)

LN₂
DMSO = Dimethylsulfoxide; EM = Elektron Mikroskop; LN₂ = Liquid Nitrogen

Tabelle 1. Unterschiede und Ähnlichkeiten zwischen Slow Freezing und Vitrifikationsprotokoll (Wong et al., 2014).

Systematische Analysen (Loutradi et al., 2008; Kolibianakis et al., 2009) zeigten höhere Überlebensraten in allen embryonalen Entwicklungstadium (PN-Stadium, 1. Tag; Cleavage-Stadium, 2.-4. Tag und Blastozyste-Stadium, 5.-6. Tag) nach Auftauen mit Vitrifikationsprotokoll. Obwohl in beiden Protokollarten (Vitrifikationsprotokoll und Slow

Cooling-Protokoll) keine Unterschiede zwischen den Schwangerschaftsraten bei 2.-6. Tag Embryonen im Cleavage-Stadium und Blastozystenstadium (Loutradi et al., 2008; Kolibianakis et al., 2009; Wilding et al., 2010; Abdel-Hafez et al., 2010). In dieser Arbeit wurden das Vitrifikationsprotokoll bei allen Frauen durchgeführt.

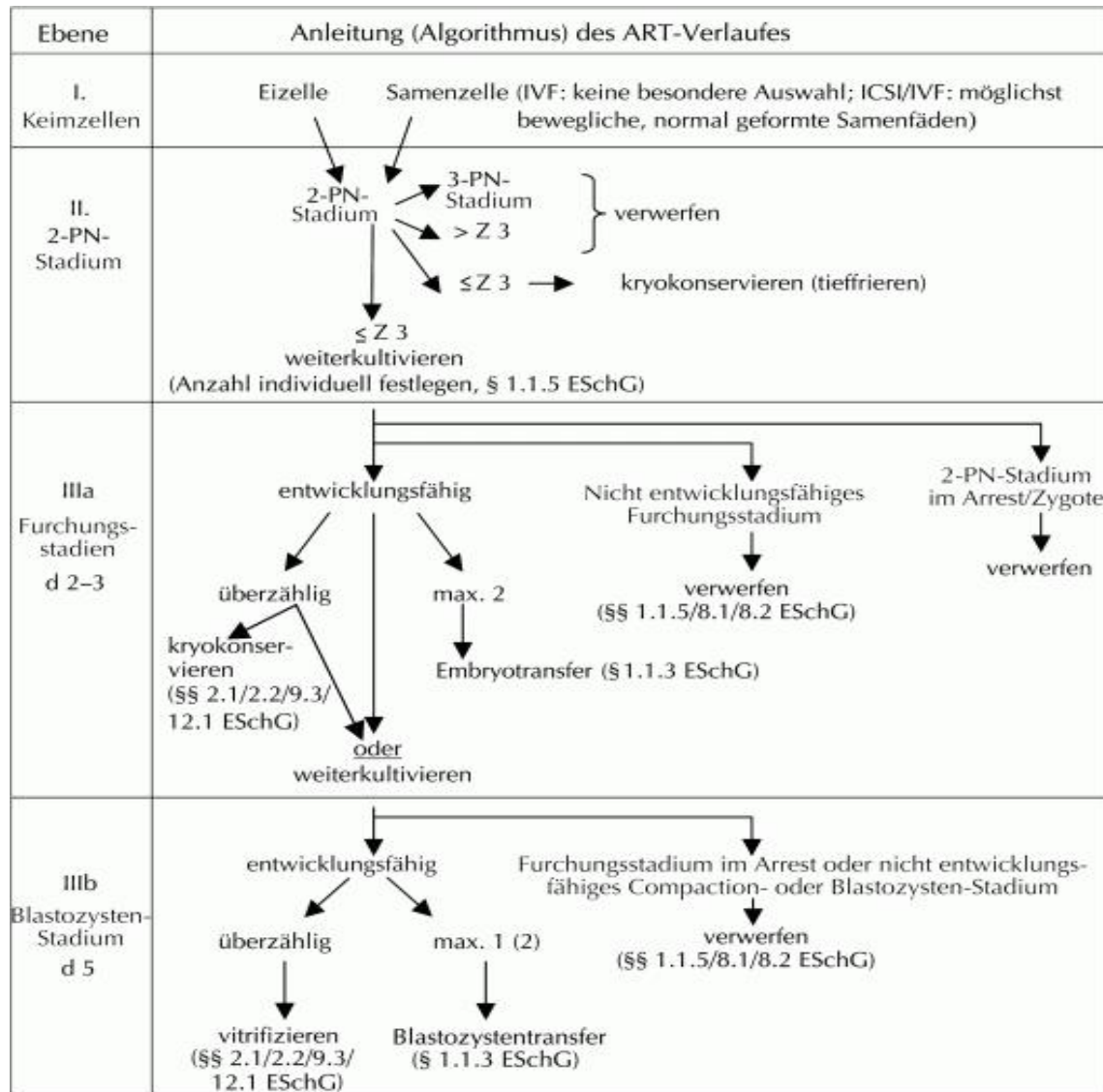
1.2. Embryonenschutzgesetz

In Deutschland ist am 1. Januar 1991 das Embryonenschutzgesetz (ESchG) in Kraft getreten (ESchG § 13). Es bildet den rechtlichen Rahmen für die Reproduktionsmedizin und den Umgang mit Kryokonservierung. Es ist vorgegeben, dass innerhalb eines Zyklus höchstens drei Embryonen transferiert, werden dürfen. Eine geplante Vorratshaltung an Embryonen ist verboten (ESchG § 1). Ebenso gilt ein Verbot der Eizellspende oder Leihmutterchaft und das Verbot einer zielgerichteten Erzeugung von überzähligen Embryonen. Die Geschlechtswahl, das sogenannte „Social Sexing“ (ESchG § 3) ist nur im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik, wie zum Beispiel bei einer schwerwiegenden geschlechtsgebundenen Erbkrankheit wie Muskeldystrophie von Typ Duchenne oder ähnlich schwerwiegenden Erbkrankheiten erlaubt. Die künstliche Befruchtung ohne Einwilligung der Gametenspender sowie Post-Mortem Befruchtung sind nicht erlaubt (ESchG § 4). Die künstliche Veränderung der Erbinformation menschlicher Keimbahnzeller und der Versuch einer künstlichen Veränderung der Erbinformation sind ebenfalls rechtskräftig untersagt (ESchG § 5). Die gleiche Strafe gilt für das Klonen und den Versuch des Klonens (ESchG § 6). Die Regelungen zum Arztvorbehalt, künstlichen Befruchtung, des Embryotransfers und der Kryokonservierung sind festgesetzt (ESchG § 9). Der Verstoß gegen den Arztvorbehalt wird mit einer Freiheitsstrafe von bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe geahndet (ESchG § 11).

Das deutsche Embryonenschutzgesetz erlaubt die Übertragung von bis zu 3 Embryonen und es gilt als sehr restriktiv (Bundesärztekammer, BÄK). Das Embryonenschutzgesetz sei seit über 30 Jahren in wichtigen Punkten nicht mehr zeitgemäß. Die Deutsche Kinderwunschpatienten wurden wegen der strengen Embryonenschutzgesetzesrichtlinien und des Embryonenselektionsverbot im internationalen Vergleich benachteiligt (Kliebisch et al., 2016). Die Lösung zur Vermeidung überzähliger Embryonen ist *de lege lata* der „deutsche Mittelweg“ (Geisthövel, 2006).

Von 2008 bis 2009 begann die liberale Embryonenschutzgesetzesinterpretation. Hier wurde mehr als 2 Vorkern-Stadium oder PN-Stadien kultiviert, um mehr als zwei Embryonen zu wählen, wie in Abbildung 3 dargestellt (Bals-Pratsch und Frommel, 2010). Die Fortpflanzung der 2PN-Eizellen, entwickelt sich nicht automatisch zu einer entwicklungsfähigen Eizelle

(Embryo, vgl. § 8 Absatz 1 ESchG). Diese entwicklungsfähigen Eizellen müssen zunächst festgestellt werden. Der Deutsche Mittelweg (DMW) ermöglicht die Vorkernstadien-Zellen (PN-Zellen) während der Dauer von zwei bis maximal fünf Tagen das Blastozystenstadium zu erreichen (Kliebisch et al., 2016). Dies erlaubt das bessere Implantationschance, trotzdem sollten die Vorratsbefruchtungen vermieden werden.



Bals-Pratsch M et al. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology 2010; 7 (2): 87-95 ©

ART: IVF, ICSI-IVF, etc.; **2-PN-Z:** 2-Pronuklei-Zelle (= Eizelle im Befruchtungsstadium vor Vereinigung der beiden Vorkernen von Frau und Mann); **Z:** Qualitätsnachweis der 2-PN-Zelle: Z 1 > Z 2 > Z 3 > Z 4 (höchste zu niedrigste Qualität), **d 2-3:** Tag 2 bis 3 der Kultur; **d 5:** Tag 5 der Kultur; **2-PN-Z-Arrest:** Stehenbleiben in der Weiterentwicklung der 2-PN-2 Zellen; **Vitrifizieren:** Speziellen Methoden der Tiefrierung.

Abbildung 3: Anleitung (Algorithmus) des ART-Verlaufes.

1.3. Protokollarten

Die Vorbereitung des Endometriums ist ein wesentlicher Bestandteil vor dem Embryonentransfer. Das optimale Protokoll für die Vorbereitung des Endometrium im

Rahmen eines Kryotransfers bleibt weiterhin umstritten. Es gibt drei Methoden für die Endometriumvorbereitung (Noble und Child, 2019). In dieser Arbeit wird der modifizierte Spontanzyklus mit dem Follikelstimulierenden Hormon-Zyklus (FSH-Zyklus) und der Hormonersatz-Therapie (HRT-Zyklus) verglichen. Ein Überblick über die Vor- und Nachteile für alle Protokollarten wird in Tabelle 2 dargestellt.

Spontanzyklus		FSH - Zyklus		HRT - Zyklus	
Vorteile	Nachteile	Vorteile	Nachteile	Vorteile	Nachteile
Keine Medikamente notwendig	Höherer Therapieaufwand	Möglich bei anovulatorischen Frauen	Intensive Kontrolle notwendig	Möglich bei anovulatorischen Frauen	Längere Therapieverlauf
Geringere Kosten	Abbruchrate (8 - 15 Prozent)	Therapieverlauf kürzer als HRT-Zyklus	Medikationen haben Nebenwirkungen	Embryotransfer planbar	Medikationen haben Nebenwirkungen
			Höhere Kosten	Endometriumsvorbereitung mit Östrogen möglich bei „dünnem Endometrium“	Mäßige Kosten
				Geringe Abbruchrate (1 - 2 Prozent)	

Tabelle 2: Charakteristik zwischen unterschiedlichen Protokollen für die Endometriumsvorbereitung bei Kryotransfer (Noble und Child, 2019).

1.3.1. Spontanzyklus

Bei dem Spontanzyklus wird zwischen einem reinen Spontan- (tNC) oder einem modifizierten Spontanzyklus (mNC) unterschieden (Montagut et al., 2016; Ghobara et al., 2017; Nobel und Child, 2019; Elsharkawy et al., 2019). Der Therapieausgang beider Methoden ist fast ähnlich, wobei der modifizierte Spontanzyklus deutlich patientenfreundlicher ist. In diesem Zyklus werden wesentlich weniger US-Kontrollen benötigt (Weissmann et al., 2011). Ein weiterer Vorteil sind niedrige Kosten im Vergleich zu den anderen Protokollarten (siehe Tabelle 2).

Der modifizierte Spontanzyklus wird in dieser Arbeit mit Ovulationsinduktion mittels hCG-Gabe mit oder ohne Progesterongabe durchgeführt. Die Ovulationsinduktion ermöglicht einen genauen Zeitpunkt der Ovulation (Weissmann et al., 2011). Der Therapieaufwand fällt dabei sehr gering aus. Am zehnten Tag erfolgt eine US-Kontrolle und zusätzlich eine Laborkontrolle. Im Serum wurden E2-, Progesteron-Werte und LH-Spiegel gemessen, um einen Eisprung festzustellen und vorzeitigen Progesteronanstieg auszuschließen. Die US-Kontrolle wird gegebenenfalls am zwölften Tag wiederholt. Bei einer Follikelgröße von 18-20 mm wird die Ovulation mittels hCG-Gabe (5.000 I.E. Brevatid® oder 6.500 I.E. Ovitrelle®) ausgelöst. Der Eisprung wird nach Follikelreifung meistens 36-38h später erwartet

(Andersen et al., 1995). Am zwölften oder vierzehnten Zyklustag wird nochmals eine US-Kontrolle durchgeführt, um die Endometriumdicke zu kontrollieren. Meistens beginnt man 24-36 Stunden nach der HCG-Gabe die Progesterongabe (mit Utrogest luteal® 200 mg vaginal meistens dreimal pro Tag). Bei einer Endometriumdicke von mindestens 8 mm sollte am zweiten Tag nach Progesterongabe ein KET mit einem drei Tage alten Embryo oder am fünften Tag nach Progesterongabe ein KET mit Blastozysten erfolgen (siehe Abbildung 4-1). Nach dem Embryotransfer wird nach 14 Tagen eine β -hCG Bestimmung aus dem Patientinnenserum vorgenommen, um eine Schwangerschaft festzustellen. Eine Woche später wird eine erste vaginale US-Kontrolle zur Bestätigung der intrauterinen Schwangerschaft, sowie der Anzahl der Feten durchgeführt. Sobald die Herzaktivität nachweisbar ist, wird die Patientin für die weitere Betreuung an den niedergelassenen Frauenarzt übergeben. Der Schwangerschaftsausgang wird dokumentiert und nachverfolgt.

Tag	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Spontan	US		US							
HCG	L		OI			T3			T5	
Progesteron					X	X	X	X	X	X

US: Ultraschall - Kontrolle, OI: Ovulation-Induktion, T2: Embryonentransfer 3. Tag Embryo, T5: Embryotransfer Blastozystentransfer, L: Laborkontrolle

Abbildung 4-1: Schematischer modifizierter Spontanzklus bei Kryozyklus im TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden

1.3.2. FSH-Zyklus

Dieses Kryokonservierungsprotokoll kann bei anovulatorischen Frauen durchgeführt werden (Nobel und Child, 2019; 2011). Der FSH-Zyklus hat im Vergleich zum HRT-Zyklus einen kürzeren Therapieverlauf. Die Nachteile des FSH-Zyklus sind subkutane Arzneimittelapplikation mit möglichen Nebenwirkungen, höhere Kosten und eine intensivere Kontrolle (siehe Tabelle 2).

In dieser Arbeit wurden Follitropin-alpha (Gonal F Pen®), Follitropin- β (Puregon®), und hMG (Menogon HP®) mit oder ohne Progesterongabe verabreicht. Am dritten Tag des Zyklus wurde eine Low Dose-FSH mit 50-75 I.E. begonnen. Am achten und am zwölften Tag wurden US-Kontrollen durchgeführt, um einen Eisprung festzustellen. Bei einer Follikelgröße von 18-20 mm wurde die Ovulation mittels hCG-Gabe (5.000 I.E. Brevatid® oder 6.500 I.E. Ovitrelle®) ausgelöst. Der Eisprung wird 36 Stunden nach der hCG-Gabe erwartet. Daraufhin wurde Progesteron (Uterogest luteal® 200 mg vaginal meistens dreimal pro Tag) verabreicht. Bei einer Endometriumdicke von mindestens 8 mm sollte am zweiten Tag nach Progesterongabe ein KET mit einem drei Tage alten Embryo oder am fünften Tag nach Progesterongabe ein KET mit Blastozysten erfolgen (siehe Abbildung 4-2). Zwei Wochen nach einem Embryotransfer wurde ein Schwangerschaftsbluttest bzw. die hormonelle β -hCG

kontrolliert. Bei positivem Schwangerschaftstest wurden die weiteren hCG-Werte in regelmäßigen Abständen bestimmt. Bei eingetretener Schwangerschaft erfolgte im Abstand von einer Woche eine vaginale US-Kontrolle zur Bestätigung der intrauterinen Schwangerschaft und der Anzahl der eingenisteten Feten. Bei Feststellung der Herzaktivität wurde die weiteren Behandlungen durch den niedergelassenen Frauenarzt betreut. Bei allen Schwangerschaften wird der Schwangerschaftsausgang nachverfolgt und dokumentiert.

Zyklustag	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
FSH	US											
HCG	OI			T3			T5					
Progesterongabe		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

US: Ultraschall – Kontrolle, OI: Ovulation-Induktion, T3: Embryonentransfer 3. Tag Embryo, T5: Embryotransfer Blastozystentransfer, L: Laborkontrolle

Abbildung 4-2: Schematischer FSH-Zyklus bei Kryozyklus im TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden

1.3.3. HRT-Zyklus

Der HRT-Zyklus ermöglicht den Embryonentransfer bei Frauen mit Oligoovulation oder Anovulation. Die Vorteile in diesem Zyklus sind eine bessere Steuerungsmöglichkeit, ein sehr planbarer Embryonentransfer und eine sehr geringe Abbruchraten (Tabelle 2). Die Nachteile sind Nebenwirkungen und mäßige Kosten (Nobel und Child, 2019; Ghobara et al., 2011).

In diesem Zyklus wurden zunächst Östrogene verabreicht, um eine Endometriumproliferation anzuregen. Daraufhin erfolgte zusätzliche Progesterongabe, um wie im natürlichen Zyklus von Östrogendeckung zu Progesterondeckung das Endometrium vorzubereiten (Rittenberg et al., 2011). In dieser Arbeit während des HRT-Zyklus wurde nur in einigen wenigen Fällen kein Progesteron verabreicht. Die Östrogeneinnahme beginnt am zweiten Zyklustag. Es wurden 17-β-Estradiolpräparat per os (2 mg Progynova® oder 2 mg Estrifam® zwei bis dreimal pro Tag) verabreicht, um die Gebärmutterschleimhaut aufzubauen. Am zehnten Tag wird eine US-Kontrolle durchgeführt, um die Endometriumdicke zu bestimmen. Bei einer Endometriumdicke über 8 mm verwendet man die Progesterongabe (mit Utrogest luteal® 200 mg vaginal meistens dreimal pro Tag) mit Beginn des elften Tages. Am zweiten Tag sollte nach Progesterongabe ein Kryozyklus mit einem drei Tage alten Embryo erfolgen und fünf Tagen nach der Progesterongabe kann ein Kryozyklus mit Blastozysten erfolgen (siehe Abbildung 4-3). Die Schwangerschaft kann zwei Wochen nach Progesteronbehandlung getestet werden (Bals-Pratsch et al., 1999). Wenn eine Schwangerschaft besteht, müssen Östrogen- und Progesterongabe bis etwa zur zwölften Schwangerschaftswoche fortgeführt werden. Danach übernimmt die Plazenta ihre physiologischen Rollen im Schwangerschaftsgelbkörper. Zwei Wochen nach Embryotransfer

erfolgt eine β -hCG Messung aus dem Serum. Eine Woche darauf wird eine US-Kontrolle zur Bestätigung der intrauterinen Schwangerschaft und der Anzahl der eingenisteten Feten durchgeführt. Sobald die Herzaktion nachweisbar ist, wird die Patientin zur weiteren Betreuung an den niedergelassenen Frauenarzt übergeben. Der Schwangerschaftsausgang wird weiterhin dokumentiert.

Tag	1-9 Tag Intervall									10	11	12	13	14	15	16	X	
HRT										US			T3				T5	
Progesteron										L	x	x	x	x	x	x	x	x
Östrogen	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

US: Ultraschall - Kontrolle, T3: Embryonentransfer 3. Tag Embryo, T5: Embryonentransfer Blastozystentransfer, L: Laborkontrolle

Abbildung 4-3: Schematischer HRT-Zyklus bei Kryozyklus im TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden

1.4. Progesterongabe

Progesteron ist das natürliche vorkommende Gestagen während der Schwangerschaft und es hat keine weiteren unerwünschten Wirkungen bei Einnahme im ersten Trimester der Schwangerschaft während der ART-Behandlung (Mesen und Young, 2015). Gelbkörper, Embryonen und Plazenta tauschen untereinander und modulieren deren Antwort. Der Corpus luteum produziert ursprünglich das Schwangerschaftshormon und dies erreicht den höchsten Punkt zwischen der siebten bis zehnten Schwangerschaftswoche. Dann tritt die Luteoplazentarer-Shift auf, bei der die Plazenta die Rolle zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft übernimmt. (Versen-Hoeynck, 2022). Die Progesterongabe ist je nach individueller Betrachtung sicherlich empfohlen (Siemanns, 2022). Sie könnte die Implantation- und Schwangerschaftsraten erhöhen (van der Linden et al., 2015). Nach dem Luteoplazentarem-Shift wird die Progesterongabe ab der siebten Schwangerschaftswoche oft abgesetzt, aber wegen der hohen individuellen Progesteronschwankungen darf nicht zu früh ausgeschlichen werden (Griesinger, 2022).

1.5. Mütterliche Faktoren

Hier werden mütterliche Faktoren wie das Alter, der BMI, vorausgegangene Gravidität und Parität, die Endometriumdicke, die ART-Therapienummer, die Dauer der Kinderlosigkeit und die Art der Versicherung untersucht.

1.5.1. Alter

In dieser Arbeit wird das Alter der Patientin zum Zeitpunkt des Embryonentransfers erhoben. Es wird zwischen fünf Altersklassen unterschieden, „20-25“ Jahre, „26-30“ Jahre, „31-35“ Jahre, „36-40“ Jahre, und „>40“ Jahre.

1.5.2. BMI

Der BMI (Body-Mass-Index) oder KMI (Körpermasseindex) errechnet sich aus dem Quotient Gewicht zu Körpergröße.

Die Formel lautet: $BMI = \text{Körperma\ss e in kg} : (\text{Körpergr\ss e in m})^2$

Folgend wird der BMI laut Klassifikation der WHO eingeteilt (in kg/m²). BMI-Werte unter 18,5 kg/m² gelten als Untergewicht. Die Werte bei Normalgewicht liegen zwischen 18,5 und 25 kg/m². Übergewicht oder Prä-Adipositas zwischen 25 und 30 (in kg/m²), Adipositas Grad I zwischen 30 und 35 (in kg/m²), Adipositas Grad II zwischen 35 und 40 (in kg/m²) und Adipositas Grad III ≥ 40 kg/m². Die Werte des Körpergewichts und die Körpergröße wurden erhoben und der BMI mit obengenannter Formel berechnet.

1.5.3. Gravidität und Parität

Hier werden die vorausgegangene Gravidität und Parität auf „0 = Nulligravida oder Nullipara“ und „mehr als 1“ eingruppiert.

1.5.4. Endometriumdicke

Das menschliche Endometrium erlebt eine periodische Änderung während des menstrualen Zyklus. Die Aufnahmefähigkeit für die embryonale Implantation ändert sich, je nach Stadium des Zyklus. Dieser Umbauprozess ist von Progesteron angesteuert. Die Empfänglichkeit des Endometriums zeigt sich durch einen trilaminaren Aspekt im Ultraschall. In dieser Arbeit wird die Endometriumdicke in 0-3 mm, 4-6 mm, 7-10 mm, 11-13 mm und 14-16 mm unterschieden.

1.5.5. Andere Parameter (ART-Therapieanzahl, Dauer der Kinderlosigkeit, Art der Versicherung)

Zu den sonstigen Parametern zählen ART-Therapiennummer, die Dauer der Kinderlosigkeit und die Art der Versicherung.

ART-Therapiennummer beinhaltet alle Kryotherapien. In dieser Arbeit wurde die ART-Therapiennummer in fünf Kategorien eingeteilt „1-3“, „4-6“, „7-9“, „10-12“ und „13-15“.

Im Rahmen der Anamnese der gesamten Patientinnen wird die Dauer der Kinderlosigkeit zwischen „0-3“ Jahre, „4-6“ Jahre, „7-9“ Jahre und „ ≥ 10 “ Jahre eingestuft.

In Bezug auf die Art der Versicherung wurde zwischen private Versicherung oder PKV und gesetzliche Versicherung oder GKV unterschieden. Bei gesetzlicher Versicherung müssen alle Patienten als Selbstzahler betrachtet werden, da diese Kryozykluskosten von den gesetzlichen Krankenkassen bisher nicht abgedeckt werden (DIR, 2019).

1.6. Embryonenfaktoren

Das Ziel der Reproduktionsmedizin ist es, ein Embryo mit Implementationspotential zu identifizieren, um eine gesunde Lebendgeburt zu erzielen (Cimadomo et al., 2019). Zahlreiche Studien mit erzielter Embryonenselektion, um eine multiple Schwangerschaft zu reduzieren (Bhattacharya et al., 2013). Embryonen können im PN-Stadium (1. Tag), Cleavage-Stadium (2. - 4. Tag) oder im Blastozysten-Stadium (5. - 6. Tag) kryokonserviert werden (Edgar et al., 2012). Um höhere Schwangerschaftsraten mit höheren Lebendgeburtssraten zu erzielen, ist die Verwendung des Embryos mit dem höchsten Wachstumspotential von großer Bedeutung (Gardner und Balaban, 2016).

1.6.1. Embryonenquantität

Die Anzahl an transferierten Embryonen wurde zwischen „1 oder Single Embryotransfer / SET“, „2 oder Double Embryonentransfer / DET“ und „3 oder Triple Embryonentransfer / TET“ unterschieden. Ziel ist der Single-Embryotransfer, um eine möglichst kleine Mehrlingsrate zu erhalten.

1.6.2. Embryonenqualität

Im Allgemeinen gilt, dass sich unmittelbar nach der Befruchtung das PN-Stadium (Vorkern-Stadium) bildet. Am zweiten Tag sollte ein 2- bis 4-Zell-, am dritten Tag ein 8-Zell-, am vierten Tag das Morula- und am fünften Tag das Blastozystenstadium erreicht werden (Diedrich et al., 2013) -siehe Abbildung 5. Die Zelldifferenzierung führt ab dem 8-Zellstadium zu dem Morulastadium, wobei der Name aus Vergleichen mit der Brombeermorphologie herrührt. Am Ende dieses Stadiums tritt eine Embryonenkompaktierung auf. Am fünften Tag drängt die Flüssigkeit in den Hohlraum des Embryos. In diesem Stadium entstehen zwei Strukturen, die interne und externe Zellmasse. Aus der internen Zellmasse wird die embryonale Schicht gebildet aus denen sich die Organe des Fetus formen. Die externe Zellmasse (Trophoectoderm) entwickelt sich als Plazenta weiter. Im Blastozystenstadium kann eine morphologische Differenzierung zwischen optimalen oder suboptimalen Embryonen unterscheiden. Die Blastozyste expandiert und die umgebende Hülle dünnt (Zona pellucida) meistens aus. Am Ende dieses Stadiums schlüpft die Blastozyste aus der Eizellhülle, das sogenannte „Hatching“. Die Zone

pellucida ist sehr wichtig, damit ein frühzeitiges Embryonenanheften nach dem „Schlüpfen“ während der Eileiterwanderung vermieden werden kann. Sobald der Embryo nimmt direkten Kontakt mit der Endometrium auf, beginnt das Implantationsstadium. Wenn eine Anomalie wie eine dicke Zona pellucida auftritt, könnte dies den Embryoaustritt erschweren und mit einer niedrigen Implantationsrate verbunden sein. Optional wird das Assisted-Hatching (die sogenannte „Schlüpfhilfe“) mit einem präzisen Lasersystem durchgeführt und die Eihülle aktiv zu eröffnet.

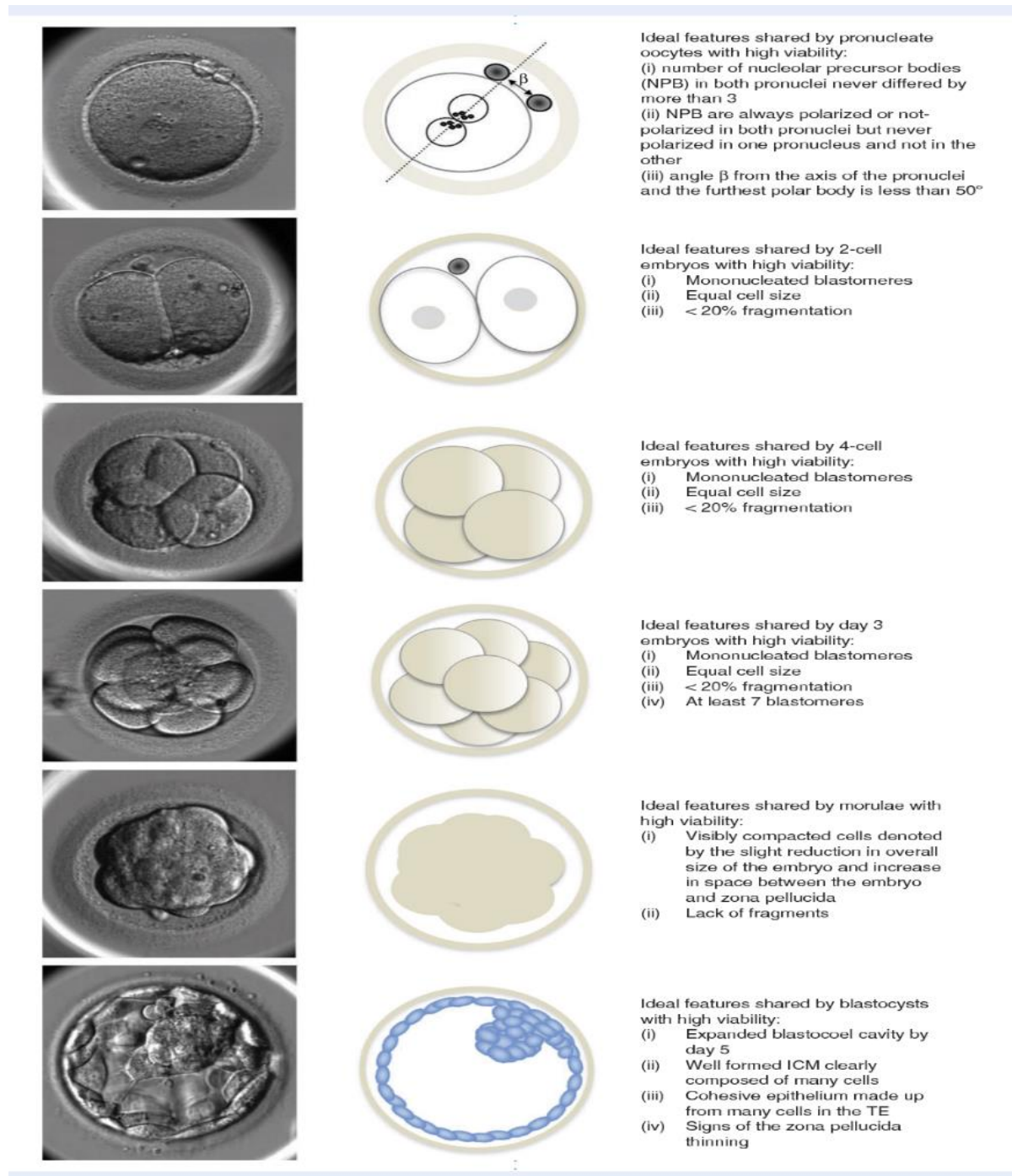


Abbildung 5: Entwicklung der Embryonen (Gardner et al., 2016 ©)

Bei Betrachtung der Embryonenqualität ist die Anzahl der Kulturtage von großer Bedeutung. Die Anzahl der Kulturtage im Kryozyklus wird wie folgt bestimmt:

$$\text{Anzahl Kulturtage} = (\text{Einfrierdatum} - \text{Punktionsdatum}) + (\text{Transferdatum} - \text{Auftaudatum})$$

Hier wird das Embryonalalter in drei Subgruppen klassifiziert 1. Tag, 2. - 4. Tag und 5. - 7. Tag.

Die Embryonenqualität besteht aus einer Kombination aus Embryonengrading und Embryonenstadium. Für das Embryonengrading werden die morphologischen Faktoren betrachtet. Das morphologische Grading der Embryonen (Steer et al., 1992; DIR, 2019) wird nach Norfolk-Schema in „ideale Embryonen“ (Norfolk A und B) und „nicht ideale“ Embryonen (Norfolk C und D) klassifiziert: Score 1, ideale Embryonen (A) mit gleich großen symmetrischen Zellgrößen entspricht dem jeweiligen Stadium, < 10 Prozent Fragmentation und keine Multinukleation; Score 2, gute Embryonen (B) mit 10-25 Prozent Fragmentation, normalen Zellgrößen, die dem jeweiligen Stadium entsprechend ohne Multinukleation; Score 3, nicht ideale Embryonen (C) mit deutlichen Fragmentationen (> 25 Prozent), Zellgrößen entsprechend nicht dem jeweiligen Stadium mit sichtbarer Multinukleation; Score 4, nicht ideale Embryonen (D): > 50 % Fragmentation der Blastomeren.

Das Embryonengrading wird von Grad D (schlecht) bis Grad A (gut) aufgelistet und der Embryonenstadium entsprechend nummeriert: 1 = Furchung/Cleavage (schlecht), 2 = Morula und 3 = Blastozyste (gut), daraufhin wird Embryonenqualität eingruppiert in D1 (schlecht) bis A3 (gut). Pro Versuch wurden ein bis drei Embryonen in unterschiedlichen Embryonenqualitäten transferiert. Bei Double- oder Tripletransfer wird in dieser Arbeit die Qualität des Embryos mit der höchsten Qualität bewertet. Die folgende Abbildung veranschaulicht die Vorgehensweise in der Abbildung 6.

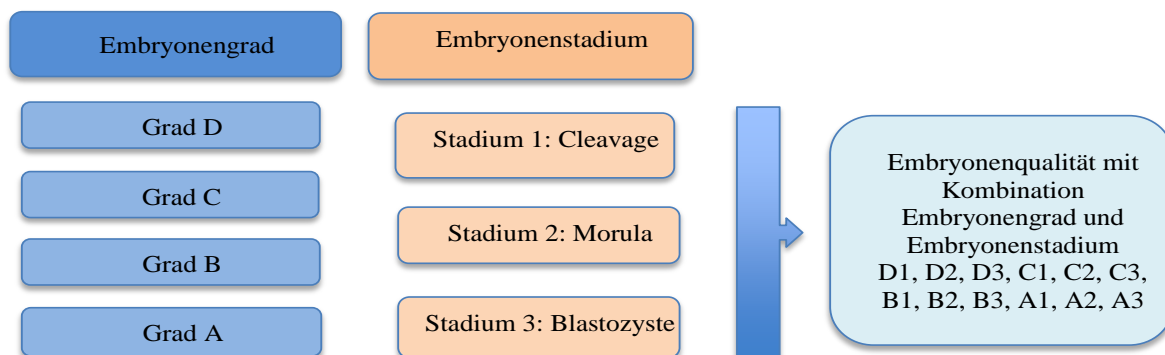


Abbildung 6: Schema der Embryonenqualität als Kombination aus Embryonengrading und Embryonenstadium

1.7. Der Begriff des Erfolgs

Wie in allen anderen Studien in der Reproduktionsmedizin werden Erfolgsraten verzeichnet. Als Erfolgsparameter in der vorliegenden Arbeit wird der Zyklusausgang als klinische Schwangerschaftsrate / CPR (definiert mit Nachweis des Gestationssackes mittels Ultraschall nach WHO) pro Transfer und der Schwangerschaftsausgang pro Transfer als Lebendgeburtsraten / LBR oder Fehlgeburtsraten verwendet. Die klinische Schwangerschaftsraten und die Lebendgeburtsraten zeigen als die längsschnitte Beobachtungen die ART-Erfolgsaussichten besser als die üblichen Querschnittsangaben pro Zyklus oder pro Embryotransfer auf.

1.8. Zielsetzung und Fragestellung

Trotz zunehmender Zahlen der Kryozyklen in der letzten Dekade, gibt es bisher keinen klaren Konsens über das effektivste Kryozyklus-Protokoll in Bezug auf die Erfolgsraten. Das Ziel der Arbeit ist herauszufinden, ob die unterschiedlichen Verfahren (modifizierter Spontanzyklus, FSH-Zyklus und HRT-Zyklus) die klinische Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten beeinflussen.

Zusätzlich werden die Progesterongabe, mütterliche Faktoren (wie das Alter der Frauen zum Zeitpunkt des Kryozyklus, der BMI, vorausgegangene Gravidität und Parität, die Endometriumdicke, die ART-Therapienummer, die Art der Versicherung und die Dauer der Kinderlosigkeit) und Embryonenfaktoren (die Anzahl, das Alter, das Grading, das Stadium und die Qualität) untersucht, mit der Frage, ob andere Faktoren ebenso einen Einfluss auf die klinischen Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten haben.

2. Methoden (Anwendung und Statistik)

2.1. Studienkollektiv

In dieser Arbeit geht es um eine retrospektive Fallkontrollstudie. Im TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden wurden zwischen Januar 2014 bis Juni 2019 insgesamt 1.380 Patientinnen mit 2.224 Kryobehandlungszyklen behandelt. Bei jeder Patientin wurde nur der erste Kryoversuch in die Studie einbezogen, um eine Verzerrung zu minimieren. Insgesamt werden 1.380 Fälle auf den folgenden Daten erhoben.

Die insgesamt 1380 Probandinnen wurden in drei Protokollarten aufgeteilt. Davon 197 Frauen mit modifiziertem Spontanzklus, 725 Probandinnen mit FSH-Zyklus und 458 Patientinnen mit HRT-Zyklus (siehe Abbildung 7). Die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten wurden analysiert. Anschließend wurden die Lebendgeburtsraten auf alle Schwangeren (N = 417) angerechnet.

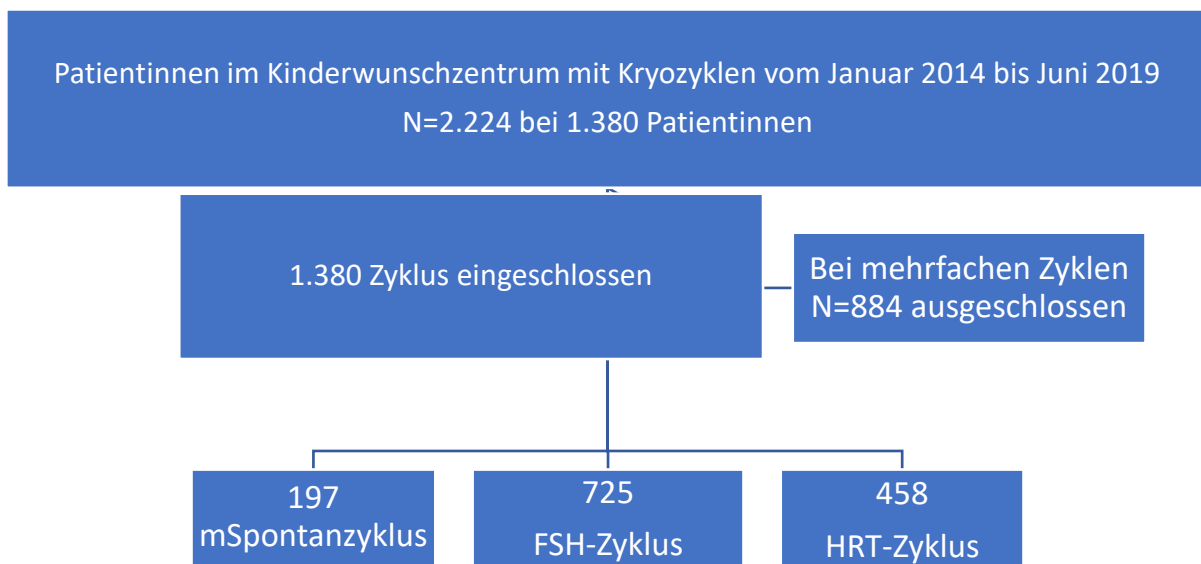


Abbildung 7: Flowchart Studienkollektiv im TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden von Januar 2014 bis Juni 2019, N entspricht Anzahl an Patientenzyklen

Die Daten wurden über das MediTEX-Program aus dem praxisinternen Dokumentationsprogramm exportiert und vollständig anonymisiert. Angaben zu Endometriumdicke, ART-Therapienummer, Embryonalalter und Protokollarten / Protokollarten wurden mithilfe des zweiten Dokumentationsprogramm M1, in die Excel-Tabelle manuell nachgetragen. Die statistischen Datenanalyse erfolgten mit Hilfe von SPSS-Programm für MacBook, Version 23.0 (SPSS Inc. U.S.A.) und wurde unter der fachlichen Expertise der Statistikberatung Y. H.-Freiburg durchgeführt.

2.2. Statistisches Verfahren

Die deskriptive Statistik wurde mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt und mit Diagrammen, Histogrammen und Balken veranschaulicht. Als Maßzahlen für deskriptive Verteilungen wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und Spannweite bestimmt. In dieser Arbeit werden drei unterschiedliche Protokollarten (modifizierter Spontanzzyklus, FSH-Zyklus und HRT-Zyklus). Die mütterlichen Faktoren (das Alter der Frauen zum Zeitpunkt des Kryozyklus, der BMI, vorausgegangene Gravidität und Parität, die Endometriumdicke, die ART-Therapienummer, die Dauer der Kinderlosigkeit und die Art der Versicherung), Embryonenfaktoren (die Anzahl, das Alter, das Grading, das Stadium und die Qualität) und Progesterongabe.

Die statistischen Methoden wie der exakte Test nach Fischer, der Chi-Quadrat-Test, Korrelationskoeffizient, logistische Regression, ANOVA-Test und Odd Ratio nach Mantel-Haenszel werden verwendet, um die Assoziationen zwischen den unterschiedlichen Protokollarten (modifizierter Spontanzzyklus, FSH-Zyklus und HRT-Zyklus), Einflussfaktoren und Zyklusausgang (die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten) zu bewerten.

Die Ergebnisse gelten als statistisch signifikant definiert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 0.05$ ist. Das verwendete Konfidenzintervall von 95 Prozent deutet, dass nur 5 Prozent der Probanden außerhalb des angezeigten Intervalls liegt (Ziegler et al., 2007). Unter dieser Grenze gilt ein Ergebnis als signifikant.

3. Ergebnisse

3.1. Schwangerschafts- und Geburtsraten

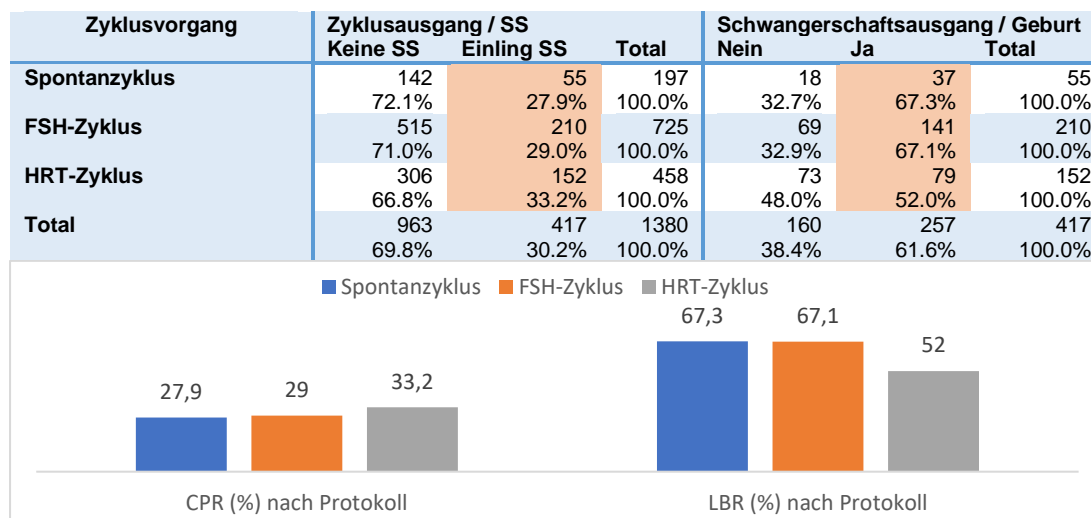


Abbildung 8: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Protokollarten mit Zyklusausgang (Schwangerschaft) und Schwangerschaftsausgang (Geburt)

In der Abbildung 8 wird der Zyklusausgang und der Schwangerschaftsausgang bei allen Protokollarten dargestellt. In der modifizierten Spontanzyklus-Gruppe waren 27.9 Prozent der Probandinnen (55/197) schwanger. Bei 67.3 Prozent (37/55) davon führte es zur Geburt. Der FSH-Zyklus hat die Schwangerschaftsrate von 29.0 Prozent (210/725) und hat die Lebendgeburtsrate von 67.1 Prozent (141/210). Der HRT-Zyklus hat die höchste Schwangerschaftsrate mit 33.2 Prozent (152/458), aber die niedrigste Lebendgeburtsrate von 52.0 Prozent (79/152).

Zyklusausgang (SS)	Schwangerschaftsausgang (Geburt)				Total
	Keine Geburt	Einlingsgeburt	Zwillingsgeburt	Drillingsgeburt	
Einling-SS	149 42.1%	203 57.6%	1 0.3%	0 0.0%	353 100.0%
Zwilling-SS	11 16.4%	9 14.8%	42 68.9%	0 0.0%	62 100.0%
Drilling-SS	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	2 100.0%	2 100.0%
Total	160 38.1%	212 51.1%	43 10.3%	2 0.5%	417 100.0%

Tabelle 3: Tabelle zwischen Zyklus- und Schwangerschaftsausgang

Der Zyklus- und Schwangerschaftsausgang werden in der Tabelle 3 dargestellt. 42.1 Prozent (149/353) der Einlingsschwangerschaften führten zu Fehlgeburten. 57.6 Prozent (203/353) beendeten die Schwangerschaft mit einer Einlingsgeburt und 0.3 Prozent (1/353) bekamen Zwillinge. 16.4 Prozent (11/62) der Zwillingschwangerschaften endeten als Fehlgeburt, 14.8 Prozent (9/62) bekamen Einlingsgeburt und der größte Anteil mit 68.9 Prozent (42/62) führten zur Zwillingsgeburt. 100.0 Prozent (2/2) der Drillingschwangerschaften endeten als Drillingsgeburt.

	Frequenz	Prozent	Kumulativer Prozent
Keine Angabe zum Geburtsmodus	37	12.1	12.1
Vaginal Operativ	10	3.3	15.4
Spontangeburt	111	36.4	51.8
Sectio	147	48.2	100.0
Total	305	100.0	
Abort	172	96.6	96.6
Spätabort	4	2.3	98.9
Induzierter Abort	2	1.1	100.0
Total	178	100.0	

Tabelle 4: Schwangerschaftsausgang

Der Schwangerschaftsausgang wird in Tabelle 4 dargestellt. Bei über fast zweidrittel der Frauen (63.1 Prozent) kam es zur Geburt und 36.9 Prozent (178/483) der Schwangerschaften endeten als Fehlgeburt. Zu einer Geburt kam es bei 305 der 4483 Embryonen-Schwangerschaften. Fast die Hälfte der Frauen mit 48.2 Prozent (147/305) hatten eine Sectio bekommen. 36.4 Prozent (111/305) hatten spontan entbunden und 3.3 Prozent (10/305) hatten eine operative Vaginalgeburt. Die restlichen 12.1 Prozent (37/305) gaben keine Angabe zum Geburtsmodus. 96.6 Prozent (172/178) hatten Frühabort, nur 2.3 Prozent (4/178) hatten Spätabort und 1.1 Prozent (2/178) bekamen induzierten Abort.

	Zyklusausgang / Schwangerschaft			Schwangerschaftsausgang / Geburt		
	Korrelations koeffizient	Sig. (2-seitig)	N	Korrelations koeffizient	Sig. (2-seitig)	N
Embryonenanzahl	,099	,000	1.380	,071	,146	417
Embryonalalter	,023	,399	1.380	-,027	,585	417
Embryonenstadium	,114	,000	1.378	-,037	,453	417
Embryonengrading	,211	,000	1.378	,069	,160	417
Embryonenqualität	,255	,000	1.378	,039	,426	417
Alter der Frau	-,084	,002	1.380	-,049	,323	417
BMI	,014	,606	1.378	-,125	,010	417
Gravidität	,065	,017	1.380	-,137	,005	417
Parität	,031	,254	1.380	,191	,000	417
Anzahl Fehlgeburt	,043	,108	1.380	-,312	,000	417
Endometriumdicke	,043	,177	978	-,027	,646	417
ART-Therapiennummer	-,025	,344	1.380	,028	,564	417
Dauer der Kinderlosigkeit	,003	,902	1.380	-,059	,230	417
Art der Versicherung	,005	,856	1.379	,044	,368	417
Progesterongabe	,050	,064	1.380	-,061	,214	417

Tabelle 5: Darstellung zwischen Einflussparameter mit Zyklusausgang (Schwangerschaft) und Schwangerschaftsausgang (Geburt)

Ein Überblick zwischen wichtigen Einflussparametern mit Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang wird in Tabelle 5 dargestellt. Embryonenfaktoren wie die Anzahl, das Stadium, der Grad und die Qualität beeinflussen die Schwangerschaftsraten, zeigen aber keinerlei Einfluss auf die Lebendgeburtsraten. Frauenparameter wie Alter haben einen negativen Einfluss auf die Schwangerschaftsraten. Ebenfalls zeigt der BMI auf eine negative Wirkung auf die Lebendgeburtsraten. Vorausgegangene Gravidität beeinflusst sowohl die Schwangerschaft- als auch die Lebendgeburtsraten. Vorausgegangene Parität hat eine positive Assoziation auf die Lebendgeburtsraten. Wobei Anzahl der Fehlgeburt als negativen

Prädiktor für die Lebendgeburtsraten angesehen ist. Die Progesterongabe erweist sich als tendenziell vorteilhaft für die Schwangerschaftsraten.

3.2. Protokollarten

	mSpontanzyklus n = 197	FSH-Zyklus n = 725	HRT-Zyklus n = 458	Mantel-Haenszel common OR (95% CI)	P-Value
Clinical pregnancy	55 (27.9%)	210 (29.0%)	152 (33.2%)	1.053 (0.742-1.494) 1.282 (0.888-1.851) 1.218 (0.947-1.568)	P ¹ = 0.773 P ² = 0.183 P ³ = 0.125
Live birth *	37 (67.3%)	141 (67.1%)	79 (52.0%)	0.994 (0.528-1.871) 0.526 (0.276-1.005) 0.530 (0.345-0.813)	P ¹ = 0.985 P ² = 0.052 P ³ = 0.004
Miscarriage rate *	18 (32.7%)	69 (32.9%)	73 (48.0%)	1.006 (0.534-1.894) 1.899 (0.995-3.627) 1.888 (1.229-2.900)	P ¹ = 0.985 P ² = 0.052 P ³ = 0.004

* (Percentages based on clinical pregnancy cases), P¹= modifizierter Spontanzyklus vs. FSH-Zyklus, P²=modifizierter Spontanzyklus vs. HRT-Zyklus, P³= FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus

Tabelle 6: Darstellung zwischen Zyklusausgang in alle Protokollarten

Der Zusammenhang zwischen allen Protokollarten, den Schwangerschafts-, den Lebendgeburts- und den Fehlgeburtsraten wird in der Tabelle 6 dargestellt. Die Schwangerschaftsraten zeigen keine Unterschiede zwischen allen Protokollarten (modifizierten Spontanzyklus mit 27.9 Prozent vs. FSH-Zyklus mit 29.0 Prozent vs. HRT-Zyklus mit 33.2 Prozent; modifizierten Spontanzyklus vs. FSH-Zyklus, OR 1.053, 95% KI 0.742-1.494, mit einem P-Wert 0.773; modifizierten Spontanzyklus vs. HRT-Zyklus, OR 1.282, 95% KI 0.888-1.851, mit einem P-Wert von 0.183; FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus, OR 1.218, 95% KI 0.947-1.568, mit einem P-Wert von 0.125). Die Lebendgeburtsrate ist beim modifizierten Spontanzyklus deutlich höher als beim HRT-Zyklus (67.1 Prozent vs. 52.0 Prozent, OR 0.526, 95% KI 0.276-1.005, mit einem P-Wert von 0.052 nach Chi-Quadrat-Test). Sowie beim FSH-Zyklus zeigt sich auch deutlich höhere Lebendgeburtsrate als beim HRT-Zyklus (67.1 Prozent vs. 52.0 Prozent, OR 0.530, 95% KI 0.345-0.813 mit einem P-Wert von 0.004 nach Chi-Quadrat-Test). Die Fehlgeburtsrate beim modifizierten Spontanzyklus ist eindeutig niedriger als beim HRT-Zyklus (32.7 Prozent vs. 48.0 Prozent, OR 1.899, 95% KI 0.995-3.627, mit einem P-Wert von 0.052 nach Chi-Quadrat-Test). Der HRT-Zyklus zeigt höhere Fehlgeburtsrate als der FSH-Zyklus (48.0 Prozent vs. 32.9 Prozent, OR 1.888, 95% KI 1.229-2.900, mit einem P-Wert von 0.004 nach Chi-Quadrat-Test).

3.2.1. Modifizierter Spontanzyklus

Die wichtigen Faktoren beim modifizierten Spontanzyklus mit dem Zyklusausgang und Geburtsausgang wird in Tabelle 7 dargestellt. Im modifiziertem Spontanzyklus zeigt sich, dass Alter eine negative Wirkung auf die Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von

0.011 nach logistischer Regression hat. Vorausgegangene Gravidität und die Embryonenqualität haben einen positiven Einfluss auf die Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.028 und 0.003 nach logistischer Regression. Die Embryonenanzahl und die Progesterongabe beeinflussen die Schwangerschaftsraten in diesem Zyklus nicht. Die Anzahl an Fehlgeburten und vorausgegangene Parität zeigen keinen Zusammenhang zu den Lebendgeburtsraten (P-Wert von 0.193 vs. 0.868 nach logistischer Regression). Zusätzlich zeigt der BMI eine negative Auswirkung auf die Geburtsraten mit einem P-Wert von 0.050 nach logistischer Regression. Die Embryonenanzahl zeigt eine positive Assoziation zur Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.044 nach logistischer Regression.

mSpontanzyklus N = 197	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-1.662	.651	6.509	1	.011	.190
Gravida	.778	.354	4.836	1	.028	2.177
Progesterongabe	-.138	.455	.092	1	.762	.871
Embryonenanzahl	.585	.421	1.926	1	.165	1.794
Embryonenqualität	.093	.031	8.994	1	.003	1.097
mSpontanzyklus N = 55	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Anzahl der Fehlgeburt	-.617	.474	1.693	1	.193	.540
Parität	.096	.579	.028	1	.868	1.101
BMI	-.145	.074	3.856	1	.050	.865
Embryonenanzahl	1.566	.779	4.047	1	.044	4.788

Tabelle 7: Darstellung wichtige Faktoren beim modifizierten Spontanzyklus mit Zyklus- und Schwangerschaftsausgang

3.2.2. FSH - Zyklus

FSH-Zyklus N = 725	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-.455	.215	4.463	1	.035	.635
Gravida	.467	.187	6.264	1	.012	1.595
Progesterongabe	.438	.174	6.350	1	.012	1.549
Embryonenanzahl	.190	.212	.803	1	.370	1.209
Embryonenqualität	.070	.015	22.705	1	.000	1.073
FSH-Zyklus N = 210	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Anzahl der Fehlgeburt	-.540	.170	10.021	1	.002	.583
Parität	.774	.302	6.565	1	.010	2.169
BMI	-.042	.040	1.107	1	.293	.959
Embryonenanzahl	.109	.340	.103	1	.748	1.115

Tabelle 8: Darstellung wichtige Faktoren beim FSH-Zyklus mit Zyklus- und Schwangerschaftsausgang

Die Darstellung der wichtigen Faktoren beim FSH-Zyklus mit dem Zyklus- und Geburtsausgang wird in Tabelle 8 dargestellt. Beim FSH-Zyklus zeigt sich das Alter eine negative Einwirkung zu der Schwangerschaftsrate hat mit einem P-Wert von 0.035 nach logistischer Regression, wobei vorausgegangene Gravidität, Progesterongabe und Embryonenqualität auf einen positiven Zusammenhang hinweist mit jeweils einem P-Wert von 0.012 und 0.000 nach logistischer Regression. Die Embryonenanzahl hat keine Assoziation zur Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.370 nach logistischer Regression. Je höher die Zahl der Fehlgeburten ist, desto niedriger ist die

Lebendgeburtsraten in diesem Zyklus mit einem P-Wert von 0.002 nach logistischer Regression, wobei vorausgegangene Parität sich als ein positiver Prädiktor auf die Lebendgeburtsraten zeigt mit einem P-Wert von 0.010 nach logistischer Regression. Die BMI-Klasse und die Embryonenanzahl deuten auf keinen Zusammenhang mit der Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.293 und 0.748 nach logistischer Regression.

3.2.3. HRT - Zyklus

HRT-Zyklus N = 458	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-.687	.318	4.660	1	.031	.503
Gravida	.185	.209	.791	1	.374	1.204
Progesterongabe	.162	.285	.324	1	.569	1.176
Embryonenanzahl	.477	.294	2.624	1	.105	1.611
Embryonenqualität	.086	.018	11.40	1	.000	1.090
HRT-Zyklus N = 152						
Anzahl der Fehlgeburt	-1.142	.286	15.926	1	.000	.319
Parität	1.125	.409	7.566	1	.006	3.081
BMI	-.040	.033	1.419	1	.234	.961
Embryonenanzahl	1.212	.523	5.5356	1	.021	3.359

Tabelle 9: Darstellung wichtigen Faktoren beim HRT-Zyklus mit Zyklus- und Schwangerschaftsausgang

Die wichtigen Faktoren im HRT-Zyklus mit dem Zyklusausgang und dem Geburtsausgang wird in Tabelle 9 dargestellt. Wie bei den zwei anderen Protokollarten, hat Alter auch im HRT-Zyklus eine negative Auswirkung auf die Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.031 nach logistischer Regression. Die Embryonenqualität hat einen positiven Zusammenhang mit der Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.000 nach logistischer Regression. Hier beeinflussen vorausgegangene Gravida, Progesterongabe und Embryonenanzahl die Schwangerschaftsrate nicht. In Hinsicht auf die Lebendgeburtsraten zeigt sich eine negative Wirkung mit der Anzahl der Fehlgeburt (mit einem P-Wert von 0.000 nach logistischer Regression), wobei vorausgegangene Parität und Embryonenanzahl einen positiven Effekt mit einen P-Werte von 0.006 und 0.021 nach logistischer Regression zeigen. Die BMI-Klasse hat keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.961 nach logistischer Regression.

3.3. Progesterongabe

In dieser Arbeit erfolgten den Spontanzzyklus und FSH-Zyklus mit oder ohne Progesterongabe. Darstellung zwischen Progesterongabe und allen Protokollarten wird in der Tabelle 11 gezeigt (siehe Seite 23). Beim FSH-Zyklus bekam 38.5 Prozent der Frauen (279/725) Progesteron. Hier erhielten beim modifizierten Spontanzzyklus und HRT-Zyklus fast ähnlich mit 83.2 Prozent der Probandinnen (164/197) und 84.3 Prozent (386/458) Progesterongabe. Hier deutet Unterschied zwischen Progesterongabe und allen Protokollarten mit einem P-Wert < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test. Hier liegen die P-Werte

zwischen Spontanzyklus und FSH-Zyklus vs. FSH-Zyklus und HRT-Zyklus bei jeweils < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test.

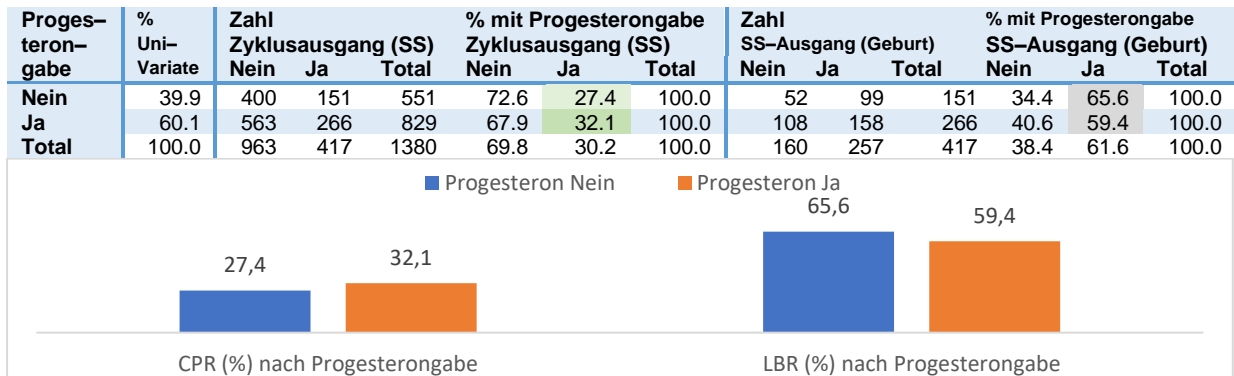


Abbildung 9: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Progesterongabe, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Im HRT-Zyklus wurde nur in einigen wenigen Fällen kein Progesteron verabreicht. In der Abbildung 9 wird die Progesterongabe, die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten als Balkendiagramm und Tabelle gezeigt. Die Progesterongabe in der Schwangerschaft ist bei der 60.1 Prozent der Probandinnen (829/1380) durchgeführt und die Schwangerschaftsrate lag bei 32.1 Prozent (266/829). Bei dem Rest, 39.9 Prozent (551/1380), erfolgte keine Progesterongabe. Hier betragen die Schwangerschaftsrate 27.4 Prozent (151/551) und die Lebendgeburtsrate 59.4 Prozent (158/266). Die Progesterongabe erweist sich als tendenziell vorteilhaft für die Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.064 nach Fisher's-Exact-Test, aber zeigt keinen Zusammenhang zu den Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.214 nach Korrelationskoeffizient.

3.4. Mütterliche- und Embryonenfaktoren

	N	Fehlend	Min.	Max.	Mean	Varianz	Spannweite
Embryonenanzahl	1380	0	1	3	1.82	0.489	2
Embryonalter	1380	0	2	7	4.81	0.617	5
Embryonengrading	1378	2			-	-	-
C+D			99				
B			638				
A			641				
Embryonenstadium	1378	2			-	-	-
Cleavage			115				
Morula			285				
Blastula			978				
Alter	1380	0	21	47	34.65	4.324	26
BMI	1378	2	13.4	48.4	23.114	4.3753	35
Vorausgegangene Gravidität	1380	0	0	8	0.94	1.081	8
Vorausgegangene Parität	1380	0	0	4	0.4	0.571	4
Endometriumdicke	978	402	0.3	15.5	9.412	1.9305	15.2
ART-Therapieanzahl	1380	0	1	15	3.79	2.521	14
Dauer der Kinderlosigkeit	1380	0	0	16	3.52	2.358	16
Art der Versicherung	1379	2	Privat	GKV	-	-	-
Progesterongabe	1380	0	Nein (551)	Ja (829)	-	-	-

Tabelle 10: Deskriptive Statistik des Kollektivs

Faktoren	Protokollarten			P-Wert	P-Werte		
	mSpontanzyklus (n = 197)	FSH-Zyklus (n = 725)	HRT-Zyklus (n = 458)		p ¹	p ²	p ³
Embryonenanzahl	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.4	P = 0.008	P ¹ = 0.007	P ² = 0.002	P ³ < 0.619
Embryonalalter	4.8 ± 0.6	4.8 ± 0.6	4.7 ± 0.7	P = 0.094			
Embryonengrading (%)				P = 0.388			
Ideal („A“)	78 (40.0%)	349 (48.1%)	214 (46.7%)				
Moderate („B“)	101 (51.8%)	325 (44.8%)	212 (46.3%)				
Nicht Ideal („C+D“)	16 (8.2%)	51 (7.0%)	32 (7.0%)				
Embryonenstadium (%)				P < 0.001	P ¹ < 0.001	P ² = 0.588	P ³ < 0.001
Cleavage	25 (12.8%)	42 (5.8%)	n = 48 (10.5%)				
Morula	27 (13.8%)	185 (25.5%)	n = 73 (15.9%)				
Blastozyste	143 (73.3%)	498 (68.7%)	n = 337 (73.6%)				
Embryonenqualität (%)				P < 0.001	P ¹ < 0.001	P ² = 0.634	P ³ < 0.001
Grad „C + D“							
Cleavage	7 (3.6%)	8 (0.8%)	14 (3.1%)				
Morula	4 (2.1%)	18 (2.5%)	11 (2.4%)				
Blastozyste	5 (2.6%)	27 (3.7%)	7 (1.5%)				
Grad „B“							
Cleavage	10 (5.1%)	14 (1.9%)	18 (3.9%)				
Morula	13 (6.7%)	92 (12.7%)	40 (8.7%)				
Blastozyste	78 (40.0%)	219 (30.2%)	154 (33.6%)				
Grad „A“							
Cleavage	8 (4.1%)	22 (3.0%)	16 (3.5%)				
Morula	10 (5.1%)	75 (10.3%)	22 (4.8%)				
Blastozyste	60 (30.8%)	256 (34.8%)	176 (38.4%)				
Alter der Frau (Jahre)	34.8 ± 4.3	35.2 ± 4.2	33.8 ± 4.5	P < 0.001	P ¹ = 0.198	P ² = 0.009	P ³ < 0.001
BMI (kg/m ²)	23.1 ± 4.4	22.9 ± 3.9	23.5 ± 4.4	P = 0.083			
Gravida > 0 (%)	93 (47.2%)	481 (66.3%)	233 (50.9%)	P < 0.001	P ¹ = 0.001	P ² = 0.925	P ³ < 0.001
Para > 0 (%)	57 (28.9%)	304 (41.9%)	131 (28.6%)	P < 0.001	P ¹ < 0.001	P ² = 0.396	P ³ < 0.001
Endometriumdicke (cm)	8.8 ± 1.8	9.5 ± 1.9	9.4 ± 2.0	P = 0.004	P ¹ = 0.001	P ² = 0.012	P ³ = 0.413
ART-Therapienummer	3.5 ± 2.1	3.9 ± 2.5	3.7 ± 2.7	P = 0.044	P ¹ = 0.016	P ² = 0.236	P ³ < 0.147
Kinderlösigkeit (Jahre)	3.9 ± 2.5	3.5 ± 2.3	3.5 ± 2.4	P = 0.086			
PKV (Ja/%)	22 (16.8%)	168 (23.2%)	76 (16.6%)	P = 0.011	P ¹ = 0.031	P ² = 0.526	P ³ = 0.004
Progesterongabe (Ja/%)	164 (83.2%)	279 (38.5%)	386 (84.3%)	P < 0.001	P ¹ < 0.001	P ² = 0.729	P ³ < 0.001

P¹ = modifizierter Spontanzyklus vs. FSH-Zyklus; P² = modifizierter Spontanzyklus vs. HRT-Zyklus; P³ = FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus, % P-Werte nach Chi-Quadrat-Test, P-Werte nach ANOVA-Test

Tabelle 11: Darstellung zwischen wichtigen Einflussparametern und aller Protokollarten.

3.4.1. Alter

Das Alter der Patientin in dieser Arbeit wird zum Zeitpunkt des Embryonentransfers erhoben. Zum Zeitpunkt der Kryozyklen liegt die Altersspanne der Frauen zwischen 21 bis 47 Jahren. Das durchschnittliche Alter beträgt 34.65 ± 4.32 Jahren (siehe Tabelle 10, Seite 22). In dieser Arbeit wird das Alter in fünf Altersklassen unterschieden, „20 - 25“ Jahre, „26 - 30“ Jahre, „31 - 35“ Jahre, „36 - 40“ Jahre, und „> 40“ Jahre. Korrelation zwischen Altersklasse und allen Protokollarten wird in der Tabelle 11 (siehe Seite 23) dargestellt. Bei HRT-Zyklus zeigt sich das Alter am niedrigsten mit 33.8 ± 4.5 Jahren. Hier beträgt ein deutlicher Unterschied mit einem P-Wert < 0.001 nach ANOVA-Test. Im Vergleich zum HRT-Zyklus liegt das durchschnittliche Alter beim modifizierten Spontanzyklus mit 34.8 ± 4.3 Jahren (mit einem P-Wert von 0.009 nach ANOVA-Test) höher. Im FSH-Zyklus ist das durchschnittliche Alter mit 35.2 ± 4.2 Jahren höher (im Vergleich zum modifizierten Spontanzyklus mit einem P-Wert < 0.001 nach ANOVA-Test).

Altersklassen	% Uni-variabel	Zahl Zyklusausgang (SS)			% mit Altersklassen Zyklusausgang (SS)			Zahl SS-Ausgang(Geburt)			% mit Altersklassen SS-Ausgang (Geburt)		
		Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total
20 – 25	1.6	16	6	22	72.7	27.3	100.0	1	5	6	22.7	77.3	100.0
26 – 30	16.3	146	79	225	64.9	35.1	100.0	25	54	79	31.6	68.4	100.0
31 – 35	40.0	375	177	552	67.8	32.1	100.0	69	108	177	39.0	61.0	100.0
36 – 40	33.6	330	133	463	71.3	28.7	100.0	56	77	133	42.1	57.9	100.0
> 40	8.5	96	22	118	81.4	18.6	100.0	8	13	22	36.4	63.6	100.0
Total	1380	963	417	1380	69.8	30.2	100.0	160	257	417	38.4	61.6	100.0

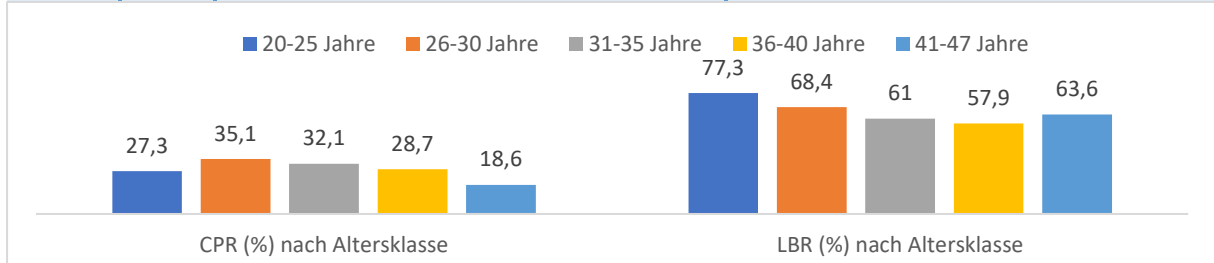


Abbildung 10: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Altersklasse, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Die Altersklassen, die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten werden als Balkendiagramm und Tabelle in der Abbildung 10 dargestellt. 1.6 Prozent der Frauen (22/1380) befanden sich im Alter von 20 - 25 Jahren, davon wurden 27.3 Prozent der Frauen (6/22) schwanger und bei 77.3 Prozent (5/6) hat die Schwangerschaft erfolgreich zur Geburt geführt. Insgesamt 16.3 Prozent der Frauen (225/1.380) waren zwischen 26 bis 30 Jahre alt. In dieser Altersklasse beträgt die Schwangerschaftsrate von 35.1 Prozent (79/225) und Lebendgeburtsrate von 68.4 Prozent (54/79). 40.0 Prozent der Patientinnen (552/1.380) waren im Alter von 31 - 35 Jahren. Die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtsrate betragen 32.1 Prozent (117/552) und 61.0 Prozent (108/177). 33.6 Prozent der Probandinnen (463/1380) sind zwischen 36 - 40 Jahre alt. Die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtsrate liegen bei 28.7 Prozent (133/463) und 57,9 Prozent (77/133). Die restlichen 8.5 Prozent der Patientinnen (118/1380) waren über 40 Jahre mit einer Schwangerschaftsrate von 18.6 Prozent (22/118) und einer Lebendgeburtsrate von 63.6 Prozent (13/22). Die klinische Schwangerschaftsrate in der Altersklasse 20 - 25 Jahre liegt bei 35.1 Prozent. Die Schwangerschaftsrate nimmt bereits ab der Altersklasse 26 - 30 Jahre langsam und kontinuierlich ab. In der Altersklasse über 40 Jahre liegt sie mit 18.6 Prozent am niedrigsten. Das Alter hat eine negative Auswirkung auf die Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.021 nach dem Chi-Quadrat-Test, aber zeigt keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.323 nach Korrelationskoeffizient.

3.4.2. BMI

Die Patientinnen weisen einen BMI zwischen 13.4 kg/m² und 48.4 kg/m² auf. Der Mittelwert des BMI liegt bei 23.01 ± 4.355 kg/m² (siehe Tabelle 10, Seite 22). Die Darstellung zwischen BMI-Klassen und allen Protokollarten wird in Tabelle 11 (siehe Seite 23) gezeigt. Hier liegt der BMI beim modifizierten Spontanzzyklus bei 23.1 ± 4.4 kg/m². Beim FSH-Zyklus beträgt

der durchschnittliche BMI $22.9 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$. Der durchschnittliche BMI beim HRT-Zyklus liegt bei $23.5 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$. Hier zeigt sich kein Unterschied im BMI zwischen allen Protokollarten mit einem P-Wert von 0.083 nach ANOVA-Test.

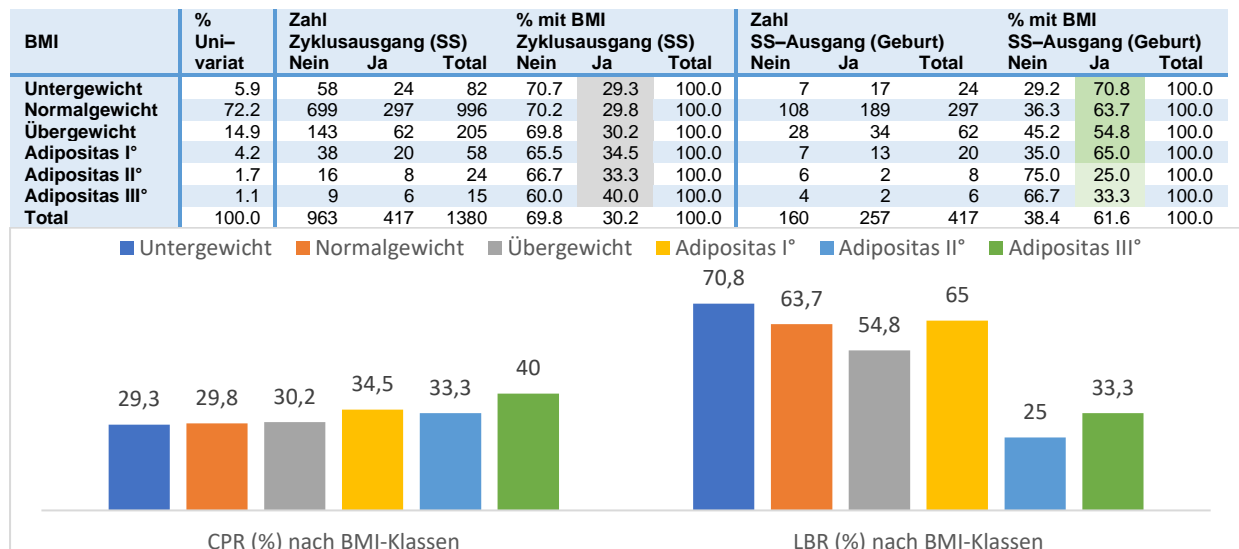


Abbildung 11: Tabelle und Balkendiagramm zwischen BMI-Klassen, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

In Abbildung 11 wird als Balkendiagramm und Tabelle zwischen dem BMI, den Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten dargestellt. Mit einem BMI-Wert von $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ sind 5.9 Prozent der Probandinnen (82/1380) untergewichtig. In dieser BMI-Klasse beträgt die Schwangerschaftsrate von 29.3 Prozent (24/82) und die Lebendgeburtsrate 70.8 Prozent (17/24). Über dreiviertel der Frauen waren normalgewichtig (996/1380 Frauen-72.2 Prozent). Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate bei den normalgewichtigen Frauen liegen bei 29.3 Prozent (297/996) und bei 63.7 Prozent (189/297). 14.9 Prozent der Patientinnen (205/1380) waren übergewichtig. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate in der übergewichtigen Gruppe betragen 30.2 Prozent (62/205) und 54.8 Prozent (34/62). 4.2 Prozent der Frauen (58/1380) wiesen eine Adipositas I° auf. In der Adipositas I° ergibt sich eine Schwangerschaftsrate von 34.5 Prozent (20/58) und eine Lebendgeburtsrate von 65.0 Prozent (13/20). Eine Adipositas II° wiesen 1.7 Prozent (24/1380) der Patientinnen auf. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate liegen bei 33.3 Prozent (8/24) und bei 25 Prozent (2/8). 1.1 Prozent der Probandinnen (15/1380) waren Adipositas III°. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate sind 40 Prozent (6/15) und 33.3 Prozent (2/6). *Der BMI beeinflusst die Schwangerschaftsraten nicht mit einem P-Wert von 0.924 nach Chi-Quadrat-Test. Allerdings nehmen die Lebendgeburtsraten ab Adipositas II° deutlich ab. Hier zeigt der BMI eine negative Wirkung auf die Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.010 nach Korrelationskoeffizient.*

3.4.3. Gravidität und Parität

Bei den Probandinnen liegt die Anzahl vorausgegangener Graviditäten zwischen 0 bis 8-mal. Die durchschnittliche Anzahl vorausgegangener Graviditäten beträgt 0.94 ± 1.081 (siehe Tabelle 10, Seite 22). Es zeigt sich ein eindeutiger Unterschied zwischen vorausgegangenen Graviditäten zwischen allen Protokollarten mit einem P-Wert < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test. Die Korrelation zwischen vorausgegangenen Graviditäten und allen Protokollarten wird in Tabelle 11 (siehe Seite 23) dargestellt. Hier liegt die vorausgegangenen Graviditäten beim FSH-Zyklus mit 66.3 Prozent (481/725) am höchsten und beim modifizierten Spontanzzyklus mit 47.2 Prozent (93/197) am niedrigsten mit einem P-Wert von 0.001 nach Chi-Quadrat-Test. Im Vergleich zum FSH-Zyklus beträgt die vorausgegangenen Graviditäten beim HRT-Zyklus mit 50.9 Prozent (233/458) mit einem P-Wert von < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test.

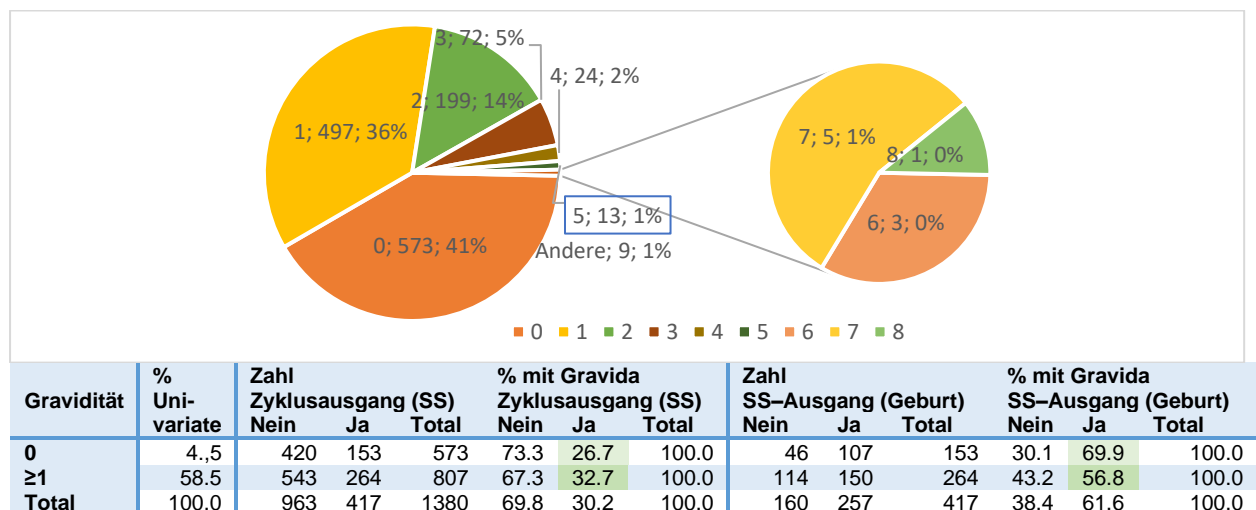
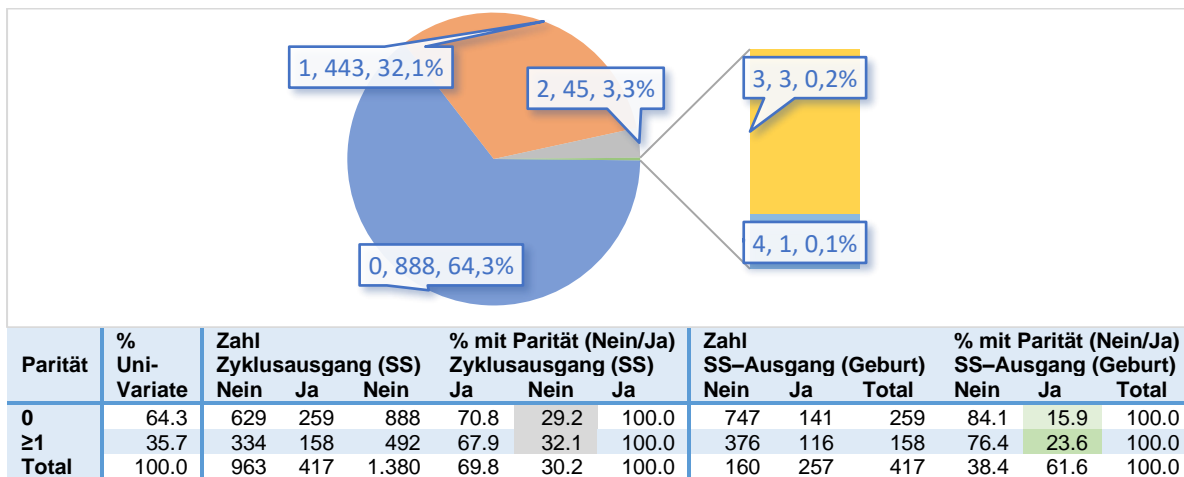


Abbildung 12: Tabelle und Kreisdarstellung zwischen vorausgegangene Gravidität, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Vorausgegangener Graviditäten, die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten werden als Balkendiagramm und Tabelle in Abbildung 12 dargestellt. Im Hinblick auf die Anamnese der 1380 Probanden ergibt sich, dass 41.5 Prozent der Patientinnen (573/1380) vor der Behandlung noch nie schwanger waren. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate betragen 26.7 Prozent (153/573) und 69.9 Prozent (107/153). 36.0 Prozent der Probandinnen (497/1380) waren bereits einmal schwanger. 14 Prozent davon (199/1.380) hatten früher zwei Schwangerschaften. 5 Prozent der Frauen (71/1.380) waren schon ein drittes Mal schwanger. Die restlichen 4 Prozent (46/1.380) hatten mehr als drei Schwangerschaften hinter sich. Insgesamt 58.5 Prozent der Frauen (807/1.380) hatten bereits eine oder mehr Schwangerschaften. Die Schwangerschafts- und die Geburtsrate liegen bei 32.7 Prozent (264/807) und bei 56.8 Prozent (150/264) - siehe Abbildung 13. Hier

weisen die Frauen mit bereits vorausgegangenen Graviditäten eine höhere Schwangerschaftsraten auf mit einem P-Wert von 0.017 nach Fisher's-Exact-Test. Die vorausgegangenen Graviditäten zeigt eine negative Wirkung auf die Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.005 nach Korrelationskoeffizient.

Auf der Anamnese basierend beträgt die Anzahl der vorausgegangenen Paritäten zwischen 0 bis 4-mal. Die durchschnittliche Anzahl vorausgegangener Paritäten liegt bei 0.4 ± 0.571 (siehe Tabelle 10, Seite 22). Die Korrelation zwischen vorausgegangenen Paritäten aller Protokollarten wird in der Tabelle 11 (siehe Seite 23) dargestellt. Beim modifizierten Spontanzklus und HRT-Zyklus liegen die vorausgegangenen Paritäten fast ähnlich mit fast 29 Prozent (57/197 beim Spontanzklus vs. 131/458 beim HRT-Zyklus). Hier zeigt sich die vorausgegangenen Paritäten beim FSH-Zyklus deutlich höher bei 41.9 Prozent (304/725) mit einem P-Wert < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test.



Parität	% Uni-Variate	Zahl Zyklusausgang (SS)			% mit Parität (Nein/Ja) Zyklusausgang (SS)			Zahl SS-Ausgang (Geburt)			% mit Parität (Nein/Ja) SS-Ausgang (Geburt)		
		Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total
0	64.3	629	259	888	70.8	29.2	100.0	747	141	259	84.1	15.9	100.0
≥1	35.7	334	158	492	67.9	32.1	100.0	376	116	158	76.4	23.6	100.0
Total	100.0	963	417	1.380	69.8	30.2	100.0	160	257	417	38.4	61.6	100.0

Abbildung 13: Tabelle und Kreisdarstellung vorausgegangener Parität, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Vorausgegangene Parität, die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten werden als Balkendiagramm und Tabelle in Abbildung 13 dargestellt. Der Großteil der Probandinnen (64.3 Prozent - 443/1380) war zum Zeitpunkt der Therapie noch kinderlos. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate liegen bei 29.2 Prozent und 15.9 Prozent (141/259). Hier hatten 32.1 Prozent der Frauen (443/1380) bereits ein Kind und 3.3 Prozent der Patientinnen (45/1380) haben zwei Kinder geboren. 0.2 Prozent (3/1380) und 0.1 Prozent (1/1380) der Frauen hatten drei oder vier Kinder (siehe Abbildung 14). 35.7 Prozent der Fälle (492/1380) mit mindestens Primipara oder Multipara. Hier betragen die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate 32.1 Prozent (158/492) und 23.6 Prozent (116/158). Diese Ergebnisse zeigen keinen Einfluss der vorausgegangenen Parität auf die Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.271 nach Fisher's-Exact-Test, aber deuten

eine positive Wirkung auf die Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.000 nach Korrelationskoeffizient.

3.4.4. Endometriumdicke

In dieser Arbeit wird die Endometriumdicke bei 978 Frauen untersucht. Bei der Ultraschallkontrolle wurde eine Endometriumdicke zwischen 0.3 mm bis 15.5 mm gemessen. Durchschnittlich beträgt die Endometriumdicke 9.4 ± 1.9305 mm (siehe Tabelle 10, Seite 22). Die Korrelation zwischen Endometriumdicke und allen Protokollarten wird in der Tabelle 11 (siehe Seite 23) dargestellt. Die durchschnittliche Endometriumdicke beim modifizierten Spontanzklus liegt mit 8.8 ± 1.8 mm am niedrigsten. Hier liegt der Unterschied zwischen allen Protokollarten mit einem P-Wert von 0.004 nach ANOVA-Test. Beim FSH-Zyklus beträgt die durchschnittliche Endometriumdicke 9.5 ± 1.9 mm, ähnlich wie beim HRT-Zyklus mit einer durchschnittlichen Endometriumdicke von 9.4 ± 2.0 mm (mit einem P-Wert von 0.001 vs. 0.012 nach ANOVA-Test).

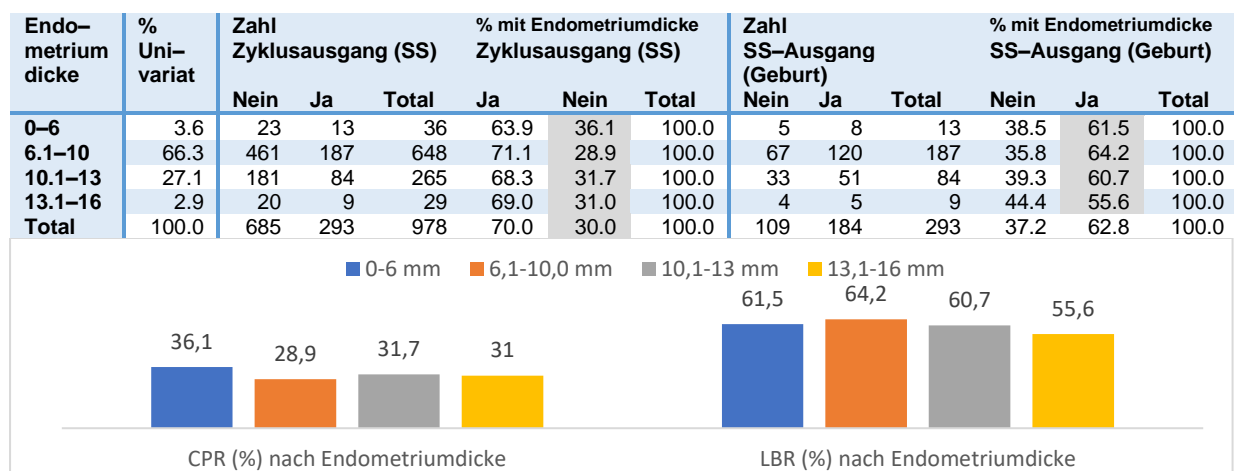


Abbildung 14: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Endometriumdicke, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Der Endometriumdicke, die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten werden als Balkendiagramm und Tabelle in der Abbildung 14 dargestellt. 3.6 Prozent der Frauen (36/978) hatten Endometriumdicke bis 6 mm. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate in dieser Gruppe betragen 36,1 Prozent (13/36) und 61.5 Prozent (8/13). Bei 66.3 Prozent der Probandinnen (648/978) lag die Endometriumdicke zwischen 6 bis 10 mm. Hier wurden 28.9 Prozent der Probandinnen (187/648) schwanger und bei 64.2 Prozent (120/187) führte es zur Geburt. Bei 27.1 Prozent der Frauen (265/978) wurde eine Endometriumdicke zwischen 10 bis 13 mm gemessen. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate liegen hier bei 31.7 Prozent (84/265) und 60.7 Prozent (51/84). 2.9 Prozent der Frauen (29/978) hatten eine Endometriumdicke zwischen 13 bis 16 mm. 31.0

Prozent (9/29) der Frauen wurden schwanger und bei 55.6 Prozent (5/9) davon führte es zur Geburt. Es kann kein Zusammenhang zwischen der Endometriumdicke, den Schwangerschafts- und den Lebendgeburtsraten bewiesen werden, mit einem P-Wert von 0.700 nach Chi-Quadrat-Test und einem P-Wert von 0.646 nach Korrelationskoeffizient.

3.4.5. Andere mütterliche Parameter

ART-Therapiennummer

Die Anzahl der ART-Behandlungen (mit IVF und ICSI) liegt zwischen 1 bis 15 und die durchschnittliche Anzahl von Therapien beträgt 3.79 ± 2.52 - mal (siehe Tabelle 10, Seite 22). Die Darstellung zwischen Therapiennummernklassen und allen Protokollarten wird in der Tabelle 11 (siehe Seite 23) gezeigt. Hier liegt der ein eindeutiger Unterschied zwischen allen Protokollarten mit einem P-Wert von 0.044 nach ANOVA-Test vor. Beim modifiziertem Spontanzyklus ist die durchschnittliche Therapiennummer am niedrigsten $3.5 \pm 2,1$ - mal. Beim FSH-Zyklus ist die durchschnittliche Therapiennummer am größten 3.9 ± 2.5 - mal (mit einem P-Wert von 0.016 nach ANOVA-Test). Beim HRT-Zyklus beträgt sie von 3.7 ± 2.7 - mal.

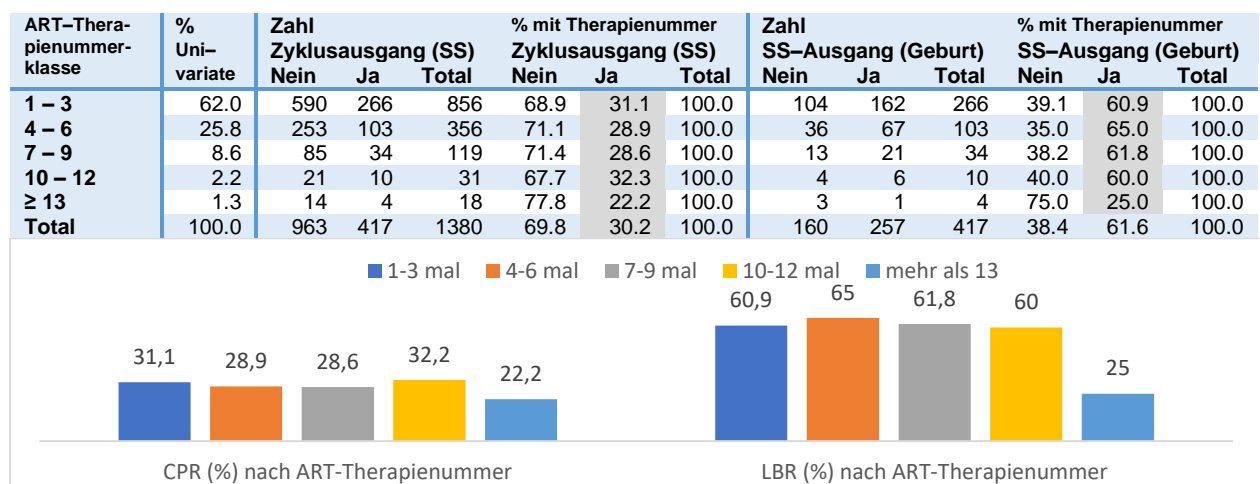


Abbildung 15: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Therapiennummerklasse, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

In der Abbildung 15 wird als Balkendiagramm und Tabelle über die Therapiennummernklassen, die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten gezeigt. 62.0 Prozent der Patientinnen (856/1380) hatten bereits vor dem Kryozyklus zwischen 1-3 ART-Behandlungen. 31.1 Prozent der Patientinnen (266/856) wurden schwanger und bei 60.9 Prozent davon (162/266) führte es zur Geburt. Bei 25.8 Prozent der Frauen (356/1380) lag die ART-Therapieanzahl zwischen vier- und sechsmal. Die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsrate in dieser Gruppe betragen 28.9 Prozent (103/356) und 65.0 Prozent

(67/103). Fast 9 Prozent der Probandinnen (119/1380) hatten bereits zwischen sieben bis neun Therapiezyklen erhalten. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate liegen bei 28.6 Prozent (34/119) und 61.8 Prozent (21/34). 2.2 Prozent der Frauen (31/1380) hatten zwischen 10 bis 12 Behandlungen. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate sind btragen 32.3 Prozent (10/31) und 60.0 Prozent (6/10). 1.3 Prozent der Probandinnen (18/1380) haben bereits zwischen 13-15 Therapien erhalten. 22,2 Prozent (4/18) davon wurden schwanger und bei 25 Prozent (1/4) führte es zur Geburt. Hier zeigte sich keine Assoziation zwischen ART-Nummer sowohl mit den Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.855 nach Chi-Quadrat-Test als auch mit den Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.564 nach Korrelationskoeffizient.

Die Dauer der Kinderlosigkeit

Die Dauer der Kinderlosigkeit in dieser Arbeit beträgt zwischen 0-16 Jahren mit einem durchschnittlichen Wert von 3.52 ± 2.358 Jahren (siehe Tabelle 10, Seite 22). Darstellung zwischen Dauer der Kinderlosigkeit und allen Protokollarten wird in der Tabelle 11 (siehe Seite 23) gezeigt. Hier liegt die durchschnittliche Dauer der Kinderlosigkeit beim modifizierten Spontanzyklus bei 3.9 ± 2.5 Jahren. Beim FSH-Zyklus und HRT-Zyklus ist die durchschnittliche Dauer der Kinderlosigkeit fast ähnlich, 3.5 ± 2.3 Jahre und 3.5 ± 2.4 Jahre. Es gibt keinen Unterschied zwischen der Dauer der Kinderlosigkeit und allen Protokollarten mit einem P-Wert von 0.086 nach ANOVA-Test.

Dauer der Kinderlosigkeit	% Uni-variate	Zahl Zyklusausgang (SS)			% mit Kinderlosigkeit Zyklusausgang (SS)			Zahl SS-Ausgang (Geburt)			% mit Kinderlosigkeit SS-Ausgang (Geburt)		
		Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total
0-3 Jahre	59.9	517	255	826	69.1	30.9	100.0	92	163	255	36.1	63.9	100.0
4-6 Jahre	29.8	290	121	411	70.6	29.4	100.0	50	71	121	41.3	58.7	100.0
7-9 Jahre	7.3	72	29	101	71.3	28.7	100.0	11	18	29	37.9	62.1	100.0
≥ 10 Jahre	3.0	30	12	42	71.4	28.6	100.0	7	5	12	58.3	41.7	100.0
Total	100.0	963	417	1380	69.8	30.2	100.0	160	257	417	38.4	61.6	100.0

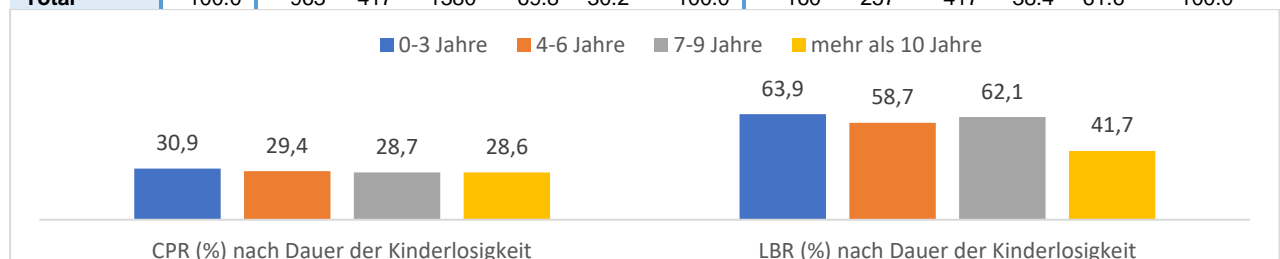


Abbildung 16: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Dauer der Kinderlosigkeit, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

In der Abbildung 16 wird als Balkendiagramm und Tabelle über die Dauer der Kinderlosigkeit, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten dargestellt. Die meisten Patientinnen sind zwischen 0-3 Jahre (59.9 Prozent) kinderlos. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate in dieser Gruppe betragen 30.9 Prozent (255/826) und 63.9 Prozent

(163/255). Darauf folgt die Gruppe mit 4-6 Jahren der Kinderlosigkeit (29.8 Prozent). Hier liegen die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate bei 29.4 Prozent (121/411) und 58.7 Prozent (71/121). Bei 7.3 Prozent der Frauen (101/1380) gibt es 7-9 Jahre Kinderlosigkeit. 28.7 Prozent (29/101) davon waren schwanger und 62.1 Prozent (18/29) führten zur Geburt. Bei über 10 Jahren der Kinderlosigkeit hingegen gab es lediglich 3.0 Prozent (42/1380). Hier betragen die Schwangerschaftsrate 28.6 Prozent (12/42) und die Lebendgeburtsrate 41.7 Prozent (5/12). Dauer der Kinderlosigkeit stellt keine Assoziation mit der Schwangerschafts- und der Lebendgeburtsraten fest, mit einem P-Wert von 0.439 nach Fisher's-Exact-Test vs. 0.230 nach Korrelationskoeffizient.

Die Versicherungsart

Die Art der Versicherung in allen Protokollarten wird in der Tabelle 11 (Seite 23) dargestellt. Der Anteil an Privatversicherten ist beim modifizierten Spontanzzyklus mit 16.8 Prozent der Probandinnen (22/197) fast ähnlich wie beim HRT-Zyklus mit 16.6 Prozent (76/458). Beim FSH-Zyklus sind 23.2 Prozent der Frauen (168/725) privat versichert. Hier gibt es einen eindeutigen Unterschied zwischen der Art der Versicherung in allen Protokollarten mit einem P-Wert von 0.011 nach Chi-Quadrat-Test. Hier liegen die P-Werte zwischen Spontanzzyklus und FSH-Zyklus vs. FSH-Zyklus und HRT-Zyklus bei 0.031 vs. 0.004 nach Chi-Quadrat-Test.

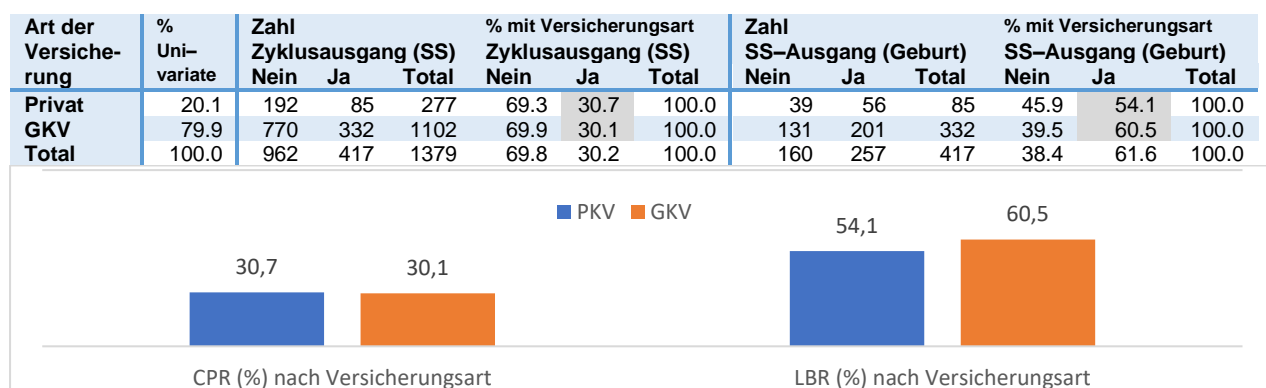


Abbildung 17: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Art der Versicherung, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Die Art der Versicherung, die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten werden als Tabelle und Balkendiagramm in der Abbildung 17 gezeigt. In Bezug auf die Art der Versicherung sind knapp über 20.1 Prozent (227/1380) der Probandinnen privat versichert. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate liegt bei jeweils 30.7 Prozent (85/277) und 54.1 Prozent (56/85). 79.9 Prozent der Frauen (1102/1380) sind gesetzlich versichert. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate in dieser Gruppe beträgt 30.1 Prozent (332/1102) und 60.5 Prozent (201/332). Bei der Analyse zeigt sich kein Zusammenhang

zwischen der Art der Versicherung und den Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.884 nach Fisher's-Exact-Test; als auch zwischen der Art der Versicherung und den Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.368 nach Korrelationskoeffizient.

3.4.6. Embryonenfaktoren

Die Anzahl (mit einem P-Wert von 0.000 nach Korrelationskoeffizient), der Grading (mit einem P-Wert von 0.000 nach Korrelationskoeffizient), das Stadium (mit einem P-Wert von 0.000 nach Korrelationskoeffizient) und die Qualität der Embryonen (mit einem P-Wert von 0.000 nach Korrelationskoeffizient) beeinflussen die Schwangerschaftsraten, aber haben keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten (siehe Tabelle 5, Seite 18).

Embryonalalter

Das Embryonalalter zum Zeitpunkt des Transfers liegt zwischen 2 - 7 Tagen. Das durchschnittliche Embryonalalter beträgt 4.8 ± 0.6 Tage (siehe Tabelle 10, Seite 22). In Korrelation zu den Protokollarten liegt das durchschnittliche Embryonalalter im modifizierten Spontanzyklus und FSH-Zyklus 4.8 ± 0.6 Tage. Im HRT-Zyklus beträgt das Embryonalalter 4.7 ± 0.7 Tage. Vergleichend deutet sich keine Differenz des Ergebnisses aufgrund des Alters der Embryonen in allen Protokollarten mit einem P-Wert von 0.094 im ANOVA-Test an (siehe Tabelle 11, Seite 23).

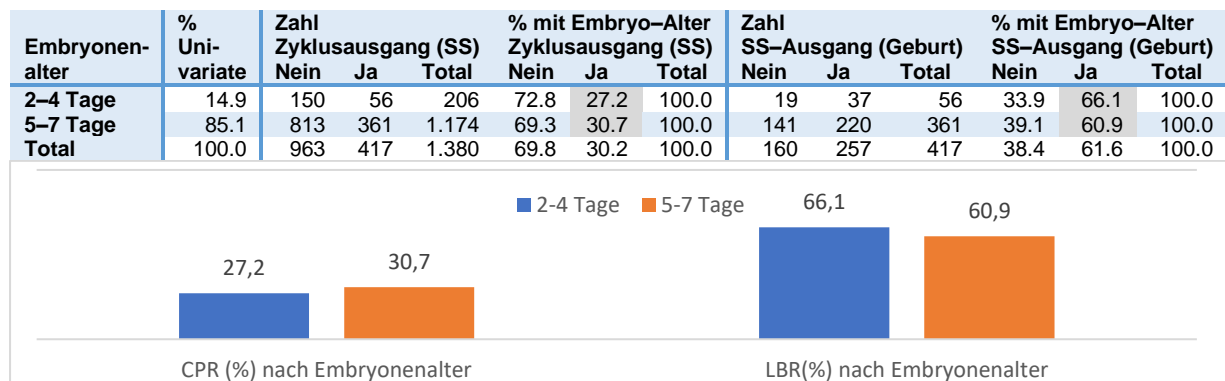


Abbildung 18: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Embryonalalter (Tage), Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtsraten

Die Embryonalalter, die Schwangerschaftsraten und die Lebendgeburtsraten werden als Balkendiagramm und Tabelle in der Abbildung 18 dargestellt. 14.9 Prozent der Embryonen (206/1380) waren zwischen 2 - 4 Tage alt. Die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtsrate betragen 27.2 Prozent (56/206) und 66.1 Prozent (37/56). Die restlichen 85.1 Prozent (1174/1380) waren zwischen 5 - 7 Tage alt. In dieser Gruppe betragen die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten 30.7 Prozent (361/813) und 60.9 Prozent

(220/361). Die Anzahl an transferierten Embryonen zeigt keinen eindeutigen Zusammenhang zu den Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.324 nach Fischer's-Exact-Test und zu den Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.555 nach Fischer's-Exact-Test.

Embryonenquantität

Bei diesen 1380 Versuchen wurden insgesamt 2505 Embryonen transferiert. Die transferierte Embryonenanzahl liegt zwischen 1 bis 3 Embryonen. Der Mittelwert der Embryonenanzahl beträgt 1.82 ± 0.489 (siehe Tabelle 10, Seite 22). In Korrelation mit den Protokollarten lag die durchschnittliche Embryonenanzahl beim Spontanzyklus am niedrigsten mit 1.7 ± 0.5 Embryonen. Hier deutet die Embryonenanzahl während des modifizierten Spontanzyklus auf einen deutlichen Unterschied zu anderen Zyklen mit einem P-Wert von 0.008 nach ANOVA-Test (siehe Tabelle 11, Seite 23). Beim FSH-Zyklus und HRT-Zyklus ist die durchschnittliche transferierte Anzahl an Embryonen mit 1.8 ± 0.5 Embryonen ähnlich (mit einem P-Wert von 0.007 nach ANOVA-Test) vs. 1.8 Embryonen mit einer Standardabweichung von 0.4 (mit einem P-Wert von 0.002 nach ANOVA-Test).

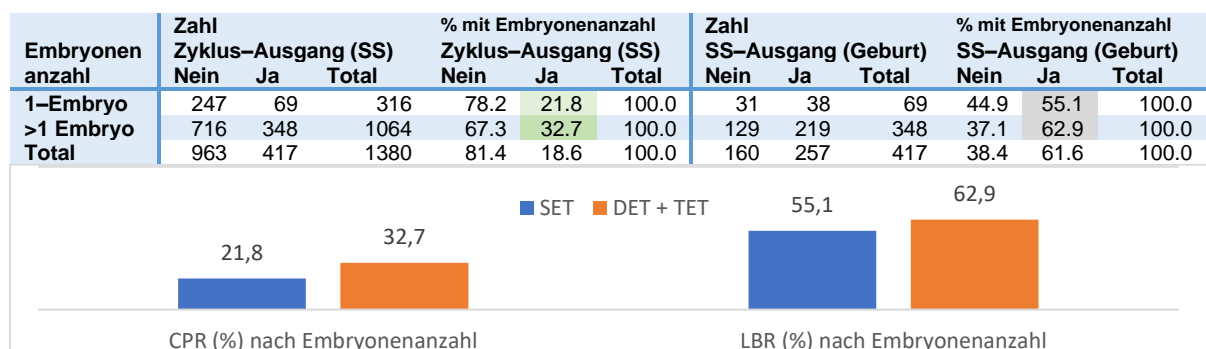


Abbildung 19: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Embryonenanzahl, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Die Embryonenanzahl, die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten werden als Balkendiagramm und Tabelle in Abbildung 19 dargestellt. In 316/1380 Fällen (22.9 Prozent) wurde ein Embryotransfer durchgeführt. Die Schwangerschaftsrate liegt bei 21.8 Prozent (69/316). Die Lebendgeburtsrate beträgt 55.1 Prozent (38/69). Am häufigsten, in 1003/1380 Fällen (72.7 Prozent) wurden zwei Embryonen transferiert und bei dem Rest (61/1380 oder 4.4 Prozent) wurden insgesamt drei Embryonen transferiert. Bei mehreren Embryonentransfer liegen die Schwangerschaftsrate bei 32.7 Prozent (348/1064). Die Lebendgeburtsrate beträgt bei 62.9 Prozent (219/348). Hier zeigt sich eine höhere Schwangerschaftsrate, je mehr Embryonen transferiert wurden mit einem P-Wert < 0.001 nach Fischer's-Exact-Test. Die Lebendgeburtsraten werden nicht von der Anzahl an

transferierten Embryonen beeinflusst, mit einem P-Wert von 0.146 nach Korrelationskoeffizient.

Embryonenqualität

Das Embryonengrading wird nach Norfolk als folgend in Grad D (schlecht), Grad C, Grad B, und Grad A (gut) unterschieden. Die Korrelation zwischen Embryonengrading und Protokollarten wird in Tabelle 11 (siehe Seite 23) dargestellt. Beim modifizierten Spontanzklus wurden 40.0 Prozent (78/197) der Embryonen mit Grad A, 51.8 Prozent (101/197) der Embryonen mit Grad B und die restlichen 8.2 Prozent (16/197) der Embryonen mit Grad C + D transferiert. Beim FSH-Zyklus wurden bei fast der Hälfte der Frauen (48.1 Prozent-349/725) Embryonengrad A transferiert. 44.8 Prozent (325/725) erhielten Embryonengrad B und der Rest-7.0 Prozent (51/725) der Probandinnen bekamen Embryonengrad C + D. Beim HRT-Zyklus erhielten 46.7 Prozent der Frauen (214/458) Embryonengrad A. 46.3 Prozent bekamen Embryonengrad B und der Rest (7.0 Prozent-32/458) Embryonengrad C + D. Zwischen Embryonengrad und angewendetem Protokoll lässt sich kein Zusammenhang mit einem P-Wert von 0.388 nach Chi-Quadrat-Test zeigen.

Embryonen grading	Zahl Zyklusaussgang (SS)			% mit Embryonengrad Zyklusaussgang (SS)			Zahl SS-Ausgang (Geburt)			% mit Embryonengrad SS-Ausgang (Geburt)		
	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total
C+D	92	7	99	92.9	7.1	100.0	3	4	7	42.9	57.1	100.0
B	483	155	638	75.7	24.3	100.0	66	89	155	42.6	57.4	100.0
A	386	255	641	60.2	39.8	100.0	91	164	255	35.7	64.3	100.0
Total	961	417	1378	69.7	30.3	100.0	160	257	417	38.4	61.6	100.0

Tabelle 12: Tabelle zwischen Embryonengrading, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Das Embryonengrading mit Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten wird in der Tabelle 12 dargestellt. 46.4 Prozent der gesamten Embryonen (641/1378) entsprachen Embryonengrad A. Die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtsrate liegen bei 39.8 Prozent (255/641) und bei 57.1 Prozent (4/7). 46.2 Prozent der gesamten Embryonen (638/1378) waren Embryonengrad B. Die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtsrate betragen 24.3 Prozent (155/638) und 57.4 Prozent (89/155). Der Rest, 7.2 Prozent (99/1378), der Embryonen waren Grad C + D. Die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtsrate liegen bei 7.1 Prozent (7/99) und 64.3 Prozent (164/255). Hier deutet der Embryonengrad A und B deutlich höher Schwangerschaftsraten im Vergleich zu dem Embryonengrad C + D mit einem P-Wert < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test. Die Lebendgeburtsraten werden nicht von dem Embryonengrading beeinflusst, mit einem P-Wert von 0.160 nach Korrelationskoeffizient.

Das Embryonenstadium wird in Cleavage- (schlecht), Morula-, und Blastozystenstadium (gut) eingeteilt. Die Korrelation zwischen Embryonenstadium und allen Protokollarten wird in Tabelle 11 (siehe Seite 23) dargestellt. Beim modifizierten Spontanzyklus wurden die Embryonen bei 12.8 Prozent der Fälle (25/197) im Cleavage-Stadium, 13.8 Prozent (27/197) im Morulastadium und 73.3 Prozent (143/197) im Blastozystenstadium transferiert. Beim FSH-Zyklus erhielten in 5.8 Prozent der Fälle (42/725) Embryonen im Cleavage-Stadium, 25.5 Prozent (185/725) Embryonen im Morulastadium und 68.7 Prozent (498/725) Embryonen im Blastozystenstadium. Beim HRT-Zyklus bekamen 10.5 Prozent der Probandinnen (48/458) Embryonen im Cleavage-Stadium, 15.9 Prozent (73/458) Embryonen im Morulastadium und 73.6 Prozent (337/458) Embryonen im Blastozystenstadium. In Korrelation zwischen allen Protokollarten zeigt sich ein deutlicher Unterschied der transferierten Embryonenstadien mit einem P-Wert < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test. Beim FSH-Zyklus gibt es im Vergleich zum modifizierten Spontanzyklus mehr Transfers im Morula- und weniger im Blastozystenstadium (Morulastadium: 25.5 Prozent beim FSH-Zyklus vs. 13.8 Prozent beim modifizierten Spontanzyklus mit einem P-Wert von < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test und Blastozystenstadium: 68.7 Prozent beim FSH-Zyklus vs. 73.3 Prozent beim modifizierten Spontanzyklus mit einem P-Wert von < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test). Bei dem FSH-Zyklus zeigt sich auch mehr Transfer im Morula- und weniger im Blastozystenstadium im Vergleich zu dem HRT-Zyklus (25.5 Prozent beim FSH-Zyklus vs. 15.9 Prozent beim HRT-Zyklus mit einem P-Wert von < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test und Blastozystenstadium: 68.7 Prozent beim FSH-Zyklus vs. 73.6 Prozent beim HRT-Zyklus mit einem P-Wert von < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test).

Embryonen-Stadium	Zahl Zyklusausgang (SS)			% mit Embryonenstadium Zyklusausgang (SS)			Zahl SS-Ausgang (Geburt)			% mit Embryonenstadium SS-Ausgang (Geburt)		
	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total
Cleavage	93	22	115	80.9	19.1	100.0	8	14	22	36.4	63.6	100.0
Morula	218	67	285	76.5	23.5	100.0	23	44	67	34.3	65.7	100.0
Blastozyste	650	328	978	65.5	33.5	100.0	129	199	328	39.3	60.7	100.0
Total	963	417	1378	69.7	30.3	100.0	160	257	417	38.4	61.6	100.0

Tabelle 13: Tabelle zwischen Embryonenstadium, Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtsraten

Das Embryonenstadium mit Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten wird in Tabelle 13 dargestellt. 0.08 Prozent der Embryonen (115/1378) wurden im Cleavage-Stadium transferiert. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate liegen bei 19.1 Prozent (22/115) und 63.6 Prozent (14/22). 20.7 Prozent davon (285/1378) wurden im Morulastadium transferiert. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate sind 23.5 Prozent (67/285) und bei 65.7 Prozent (44/67). Es wurden 978 von 1378 Embryonen (70.9 Prozent) im Blastozystenstadium transferiert. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsrate betragen 33.5 Prozent (328/978) und 60.7 Prozent (199/328). Lediglich 2

von 1378 Embryonentransfers erfolgten in unbekanntem Stadium. *Der Transfer in Blastozystenstadium zeigt eine höhere Schwangerschaftsrate als der Transfer im Morula- und Cleavage-Stadium mit einem P-Wert von 0.001 nach Chi-Quadrat-Test.* Wobei das Embryonenstadium keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.453 nach Korrelationskoeffizient zeigt.

Die Korrelation zwischen Embryonenqualität und allen Protokollarten wird in der Tabelle 11 (siehe Seite 23) dargestellt. Die Embryonenqualität der drei Protokoll-Gruppen zeigte einen deutlichen Unterschied mit P-Wert < 0.001 nach Chi-Quadrat-Test. Beim FSH-Zyklus wurden deutlich weniger im Cleavage-Stadium und gleichzeitig sehr viel mehr im Morulastadium transferiert, dadurch weist dieser Zyklus eine bessere Embryonenqualität gegenüber den anderen Protokoll-Gruppen vor. Beim modifizierten Spontanzyklus wurden die Embryonengrad C + D in 3.6 Prozent der Fälle (7/197) im Cleavage-Stadium, 2.1 Prozent (4/197) im Morulastadium und 2.6 Prozent (5/197) im Blastozystenstadium transferiert. Der Embryonengrad B wurde bei 5.1 Prozent (10/197) im Cleavage-Stadium, 6.7 Prozent (13/197) im Morulastadium und 40.0 Prozent (78/197) im Blastozystenstadium transferiert. Die Embryonen in Grad A wurden bei 4.1 Prozent (8/197) im Cleavage-Stadium, 5.1 Prozent (10/197) im Morulastadium und 30.8 Prozent (60/197) im Blastozystenstadium eingepflanzt. Beim FSH-Zyklus wurden Embryonengrad C + D in 0.8 Prozent der Fälle (8/725) im Cleavage-Stadium, 2.5 Prozent (18/725) im Morulastadium und 3.7 Prozent (27/725) im Blastozystenstadium transferiert. Die Embryonengrad B wurden bei 1.9 Prozent (14/725) im Cleavage-Stadium, 12.7 Prozent (92/725) im Morulastadium und 30.2 Prozent (219/725) im Blastozystenstadium eingepflanzt. Die Embryonengrad A wurden bei 3.5 Prozent (16/725) im Cleavage-Stadium, 4.8 Prozent (22/725) im Morulastadium und 38.4 Prozent (256/725) im Blastozystenstadium transferiert. Beim HRT-Zyklus erhielten 3.1 Prozent der Probandinnen (14/458) Embryonengrad C + D im Cleavage-Stadium, 2.4 Prozent (11/458) im Morulastadium und 1.5 Prozent (7/458) im Blastozystenstadium. Die Embryonengrad B wurden bei 3.9 Prozent (18/458) im Cleavage-Stadium, 8.7 Prozent (40/458) im Morulastadium und 33.6 Prozent (154/458) im Blastozystenstadium transferiert. Die Embryonengrad A wurden bei 3.5 Prozent (16/458) im Cleavage-Stadium, 4.8 Prozent (22/458) im Morulastadium und 38.4 Prozent (176/458) im Blastozystenstadium transferiert. Die Embryonenqualität, die Schwangerschaftsraten und die Lebendgeburtsraten wird als Tabelle und Balkendiagramm in der Abbildung 10 dargestellt. Embryonenqualität C+D Blastozystenstadium hat eine höhere Schwangerschaftsrate mit 10.3 Prozent (4/39), 3.0 Prozent (1/33) Morulastadium mit 7.4 Prozent (2/27) Cleavage-Stadium. Hier zeigt die Lebendgeburtsrate 100 Prozent (4/4) für Embryoqualität C + D Blastozystenstadium. Die Schwangerschaftsraten liegen zwischen 26.4 Prozent (119/451) Embryonenqualität B

Blastozystenstadium, 20.7 Prozent (30/145) Morulastadium und 14.3 Prozent (6/42) Cleavage-Stadium. Die Lebendgeburtsraten betragen zwischen 55.5 Prozent (66/119) Embryonenqualität B Blastozyste, 63.3 Prozent (19/30) Morula und 66.7 Prozent (4/6) Cleavage. Die Schwangerschaftsraten betragen zwischen 42.0 Prozent (205/488) Embryonenqualität A Blastozysten, 33.6 Prozent (36/107) Morulastadium und 30.4 Prozent (14/46) Cleavage-Stadium. Die Lebendgeburtsraten liegen zwischen 62.9 Prozent (129/205) Embryonenqualität A Blastozysten, 69.4 Prozent (25/36) Morula und 71.4 Prozent (10/14) Cleavage-Stadium. Die Embryonenqualität zeigt einen starken Zusammenhang zu den Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.000 nach Chi-Quadrat-Test, aber zeigt keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.426 nach Korrelationskoeffizient (siehe Abbildung 20).

Embryonenqualität		Zahl			% mit Embryonenqualität			Zahl			% Embryonenqualität mit		
		Zyklusausgang (SS)			Zyklusausgang (SS)			SS-Ausgang (Geburt)			SS-Ausgang (Geburt)		
		Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total	Nein	Ja	Total
C+D	Cleavage	25	2	27	92.6	7.4	100.0	2	0	2	100.0	0.0	100.0
	Morula	32	1	33	97.0	3.0	100.0	1	0	1	100.0	0.0	100.0
	Blastozyste	35	4	39	89.7	10.3	100.0	0	4	4	0.0	100.0	100.0
	Total	92	7	99	92.9	7.1	100.0	3	4	7	42.9	57.1	100.0
B	Cleavage	36	6	42	85.7	14.3	100.0	2	4	6	33.3	66.7	100.0
	Morula	115	30	145	79.3	20.7	100.0	11	19	30	36.7	63.3	100.0
	Blastozyste	332	119	451	73.6	26.4	100.0	53	66	119	44.5	55.5	100.0
	Total	483	155	638	75.7	24.3	100.0	66	89	155	42.6	57.4	100.0
A	Cleavage	32	14	46	69.6	30.4	100.0	4	10	14	28.6	71.4	100.0
	Morula	71	36	107	66.4	33.6	100.0	11	25	36	30.6	69.4	100.0
	Blastozyste	283	205	488	58.0	42.0	100.0	76	129	205	37.1	62.9	100.0
	Total	386	255	641	60.2	39.8	100.0	91	164	255	35.7	64.3	100.0
Gesamt	Cleavage	93	22	115	80.9	19.1	100.0	8	14	22	36.4	63.6	100.0
	Morula	218	67	285	76.5	23.5	100.0	23	44	67	34.3	65.7	100.0
	Blastozyste	650	328	978	66.5	33.5	100.0	129	199	328	39.3	60.7	100.0
	Total	961	417	1378	69.7	30.3	100.0	160	257	417	38.4	61.6	100.0

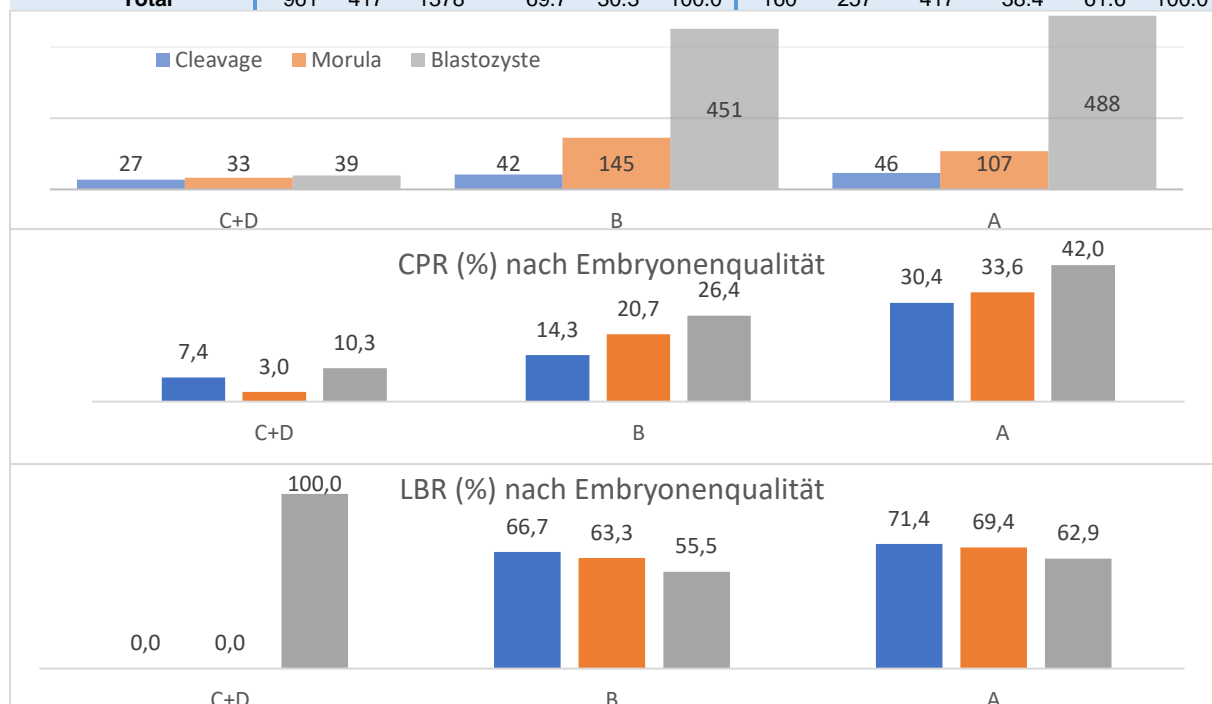


Abbildung 20: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Embryonenqualität, Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtsraten

4. Diskussion

Kryozyklen ermöglichen die üblichen gewonnenen Embryonen während der IVF- und ICSI-Behandlung für die weitere Behandlung aufzubewahren und für die spätere Zeitpunkt zu verwenden. Hierbei wird die Ovarialstimulation als eine weitere Möglichkeit für die Gewinnung der Eizellen gesehen (Gerris et al., 2003; Pandian et al., 2005). In den letzten Jahren nimmt die Anzahl der Kryozyklen stetig zu und laut DIR (2020) lag der Anteil der Frischzyklus zu einem Auftauzyklus bei zwei zu eins. Nichtsdestotrotz gibt es bisher keinen klaren Konsens über das effektivste Kryozyklusprotokoll in Bezug auf die Erfolgsraten. Hier wurden insgesamt 1380 Probandinnen in drei Protokollarten aufgeteilt. Diese Gruppe beinhaltet 197 Patientinnen mit modifiziertem Spontanzklus, 725 Frauen mit FSH-Zyklus und 458 Probandinnen mit HRT-Zyklus. Als Erfolgsparameter in der vorliegenden Arbeit ist der Zyklusausgang als eine klinische Schwangerschaftsrate (definiert mit Nachweis des Gestationsacks mittels Ultraschall nach WHO) und Schwangerschaftsausgang als Lebendgeburtsraten oder Fehlgeburtsraten angesetzt. Die drei unterschiedlichen Protokollarten werden hier verglichen, ob diese Stimulationsschema einen Einfluss auf die Schwangerschaftsraten und die Lebendgeburtsraten haben. Die Lebendgeburtsraten wurden auf alle Schwangeren (N = 417) angerechnet.

Multivariate Faktoren wie die Embryonenkriterien für die Kryokonservierung (Med A.S.I.R., 2012), die Einfrierungs- und Auftau-Methode der Embryonen (Edgar und Gook, 2012), das Synchronisieren zwischen Embryonen- und Endometriumswachstum (van der Auweral et al., 1994), hormonale Supplementation während des Kryozyklus (Groenewoud et al., 2013), Patientenfaktoren wie Alter der Patienten (Society for ART, 2012 und CDC ASRM, 2011) beeinflusst die Effektivität des Kryokonservierungsprogramm (Wong et al., 2014). Deshalb werden in dieser Arbeit auch die mütterlichen Faktoren (das Alter, der BMI, vorausgegangene Gravidität und Parität, die Endometriumdicke, die ART-Therapiennummer, die Art der Versicherung), Embryonenfaktoren (die Anzahl, das Alter, der Grad, das Stadium, die Qualität), und Progesterongabe untersucht.

Eine schlechte Embryonenqualität und eine schlechte endometriale Aufnahmefähigkeit könnte einen höheren Implantationsfehler verursachen (Diedrich et al., 2007). Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Vorbereitung der Embryonen und des Endometriums notwendig für eine erfolgreiche Implantation (Norwitz et al., 2001; Cha et al., 2012; Quenby et al., 2013; Wong et al., 2014).

4.1. Protokollarten

4.1.1. Modifizierter Spontanzzyklus

Die Voraussetzung für den Spontanzzyklus ist ein ovulatorischer und regelmäßiger Zyklus (Weig, 2009). In diesem Zyklus zeigt sich eine negative Wirkung des Alters auf die Schwangerschaftsraten (P-Wert = 0.011), wobei vorausgegangene Gravidität (P-Wert = 0.028) und Embryonenqualität (P-Wert = 0.003) einen positiven Einfluss auf die Schwangerschaftsraten haben. Die Anzahl der Fehlgeburten (P-Wert = 0.193) und vorausgegangene Parität weisen (P-Wert = 0.868) keinen Zusammenhang mit den Lebendgeburtsraten auf. Darüber hinaus zeigt sich das BMI eine negative auf die Lebendgeburtsraten (P-Wert = 0.050). Ein weiteres Ergebnis im modifizierten Spontanzzyklus deutet auf eine positive Assoziation der Embryonenanzahl zu den Lebendgeburtsraten (P-Wert = 0.044).

Die Embryonenanzahl und Progesterongabe beeinflussen die Schwangerschaftsraten in diesem Zyklus nicht. Andere retrospektive Studien (Kryou et al., 2010) fanden keinen Einfluss zwischen den Schwangerschafts- (20 Prozent vs. 21. Prozent, P-Wert = 0.8; OR 0.9, 95 % KI 0.54-1.47, P-Wert = 0.64) und den Implantationsraten (22.6 Prozent vs. 24.4 Prozent) zwischen zwei modifizierten Spontanzzyklus-Gruppen mit und ohne Progesterongabe. Kim et al. (2019) fand keinen Zusammenhang zwischen der Schwangerschafts- (40.7 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus mit Progesteron vs. 34.9 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus ohne Progesteron), der Implantationsr- (18.2 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus mit Progesteron vs. 13.5 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus ohne Progesteron) und der Mehrlingschwangerschaft- (15.3 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus mit Progesteron vs. 6.9 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus ohne Progesteron), aber niedrige Fehlgeburtsraten (8.5 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus mit Progesteron vs. 24.1 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus ohne Progesteron, P-Wert = 0.041). Auch Horowitz et al. (2020) unterstützt das Ergebnis, dass die Progesterongabe keinen Zusammenhang zu den Schwangerschafts- (32.3 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus mit Progesteron vs. 21.4 Prozent beim modifizierten Spontanzzyklus ohne Progesteron, P-Wert = 0.35), den Lebendgeburts- (19.4 Prozent vs. 17.9 Prozent, P-Wert = 0.88) und den Fehlgeburtsraten (12.9 Prozent vs. 3.6 Prozent, P-Wert = 0.35) aufweist.

In dieser Arbeit zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Schwangerschaftsraten in allen Protokollarten (Spontanzzyklus mit 27.9 Prozent vs. HRT-Zyklus mit 33.2 Prozent; Spontanzzyklus vs. HRT-Zyklus, OR 1.282, 95% KI 0.888-1.851, P-Wert = 0.183). Dagegen berichtete Kadour-Peero et al. (2022) über höhere Schwangerschaftsraten beim

modifizierten Spontanzyklus mit 46.1 Prozent als beim HRT-Zyklus mit 33.3 Prozent (P-Wert = 0.003). Givens et al. (2009) unterstützte dieses Ergebnis, obwohl es keine Unterschiede in Lebendgeburtsraten gab. Isikoglu et al. (2020) fand das gleiche Ergebnis mit höheren Schwangerschafts- (65.2 Prozent vs. 33.3 Prozent, P-Wert = 0.199) und ähnlichen Fehlgeburtsraten.

Dagegen berichtete Ghobara et al. (2008, 2017) in einem Cochrane review über Studien von Groenewoud et al. (2016), in denen keine Unterschiede zwischen dem modifizierten Spontanzyklus vs. HRT-Zyklus zu den Schwangerschafts- (OR 1.21, 95% KI 0.80-1.83, 1 RCT, N = 959) und den Lebendgeburtsraten (OR 1.34, 95% KI 0.88-2.05, 1 RCT, N = 959) bewiesen werden konnten. Zwischen diesen zwei Protokollarten fehlten die Daten für Fehl- oder Mehrlingsgeburten. Agha-Hosseini et al. (2018) unterstützte dies. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Schwangerschafts-, Lebendgeburts- und Fehlgeburtsraten beim modifizierten Spontan- und dem HRT-Zyklus (38.9 Prozent vs. 35.3 Prozent, P-Wert > 0.05; 35.3 Prozent vs. 31.8 Prozent, P-Wert > 0.05; und 1.2 Prozent vs. 1.2 Prozent, P-Wert > 0.005). Elsharkawy et al. (2021) bestärkte ebenfalls dieses Ergebnis mit Schwangerschaftsraten in Höhe von 65 Prozent beim modifizierten Spontanzyklus vs. 45 Prozent beim HRT-Zyklus (P-Wert = 0.204) und Lebendgeburtsraten in Höhe von 40.0 Prozent beim modifizierten Spontanzyklus vs. 40 Prozent beim HRT-Zyklus (P-Wert = 1.000).

In der Studie von Tomás et al. (2012) zeigte sich auch kein Unterschied zwischen modifizierter Spontanzyklus und HRT-zyklus auf die Schwangerschafts- (35.5 Prozent vs. 34.3 Prozent beim HRT-Zyklus) und die Geburtsraten (23.5 Prozent vs. 20.1 Prozent beim HRT-Zyklus), dafür aber höhere Fehlgeburtsraten (33.6 Prozent vs. 41.5 Prozent beim HRT-Zyklus, P-Wert < 0.0001). Veleva et al. (2008) zeigte, dass der HRT-Zyklus einen Zusammenhang mit 1.7-fach höherer Fehlgeburtsraten im Vergleich zum Spontanzyklus. Der Grund für die höhere Fehlgeburtsraten im HRT-Zyklus bleibt weiterhin unklar, vermutlich hängt dies mit PCO-Syndrom als vorliegenden Grund der Infertilität zusammen (Tomás et al., 2012). Bei der Studie von Morozov et al. (2007) zeigte sich ein höherer Östradiolspiegel im HRT-Zyklus im Vergleich zum Spontanzyklus. Dieser übermäßige Östrogenspiegel oder eine suboptimale Ratio zwischen Östrogen und Progesteron (Tomás et al., 2012) könnte eine andere Erklärung für die höheren Fehlgeburtsraten im HRT-Zyklus. Laut Morozov et al. (2007) beeinträchtigt dies den Endometriumrezeptor während des Implantation Window und vermindere daraufhin die Schwangerschaftsraten.

Wobei die Lebendgeburtsraten beim modifizierten Spontanzyklus deutlich höher als beim HRT-Zyklus sind (67.3 Prozent beim modifizierten Spontanzyklus vs. 52.0 Prozent beim

HRT-Zyklus, OR 0.526, 95% KI 0.276-1.005, P-Wert = 0.052). Unser Ergebnis hier wird auch von Kadour-Peero et al. (2022) unterstützt mit 38.3 Prozent beim modifiziertem Spontanzyklus vs. 20.9 Prozent beim HRT-Zyklus (P-Wert < 0.0001). Mensing et al. (2022) verstärkte diesen Befund auch. Im Vergleich zum HRT-Zyklus hatte der modifizierte Spontanzyklus eine deutlich höhere Lebendgeburtsrate (OR 0.6, 95 % KI 1.0-1.9, P-Wert < 0.01).

4.1.2. FSH-Zyklus

Beim FSH-Zyklus zeigt sich, dass ein negativer Einfluss des Alters auf die Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.035. Vorausgegangene Graviddität, Progesterongabe und Embryonenqualität deuten hingegen auf einen positiven Zusammenhang auf die Schwangerschaftsraten mit P-Werten von 0.012 und 0.000. Die Embryonenanzahl hat keine Assoziation auf die Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.370. Je höher die Anzahl der Fehlgeburten ist, desto niedriger sind die Lebendgeburtsraten in diesem Zyklus (P-Wert = 0.002). Vorausgegangene Parität zeigt sich als ein positiver Prädiktor auf die Lebendgeburtsraten (P-Wert = 0.010). Die BMI-Klasse und Embryonenanzahl deuten auf keinerlei Zusammenhang zur Schwangerschafts- (P-Wert = 0.293) und Lebendgeburtsrate (P-Wert = 0.748).

Bu et al. (2016) zeigte, dass eine Endometriumdicke zwischen 9-13 mm beim FSH-Zyklus die Schwangerschafts- (aOR 1.39, 95% KI 1.1-1.77, P-Wert < 0.01) und die Lebendgeburtsraten beeinflussen (aOR 1.5, 95% KI 1.16-1.95, P-Wert < 0.01).

Die Fehlgeburtsraten beim HRT-Zyklus sind deutlich höher im Vergleich zu den beiden anderen Protokollarten (48.0 Prozent beim HRT-Zyklus vs. 32.7 Prozent beim modifizierten Spontanzyklus, OR 1.899, 95% KI 0.995-3.627, mit einem P-Wert von 0.052; 32.9 Prozent beim FSH-Zyklus vs. 48.0 Prozent beim HRT-Zyklus, OR 1.888, 95% KI 1.229-2.900, P-Wert von 0.004). Im FSH-Zyklus zeigen sich aber dafür deutlich höhere Lebendgeburtsraten als im HRT-Zyklus (67.1 Prozent vs. 52.0 Prozent, OR 0.530, 95% KI 0.345-0.813 mit einem P-Wert von 0.004).

Wright et al. (2006) konnten keinen Unterschied zwischen FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus in Bezug auf die Implantations- (7.3 Prozent beim FSH-Zyklus vs. 8.5 Prozent beim HRT-Zyklus), die Schwangerschafts- (13 Prozent beim FSH-Zyklus vs. 16 Prozent beim HRT-Zyklus; OR 1.09, 95% KI 0.45-2.62, 1 RCT, N = 175) und die Abbruchraten (OR 0.99, 95% KI 0.49-2.00, 1 RCT, N = 175) feststellen. In der Endometriumdicke zeigte kein Unterschied zwischen FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus (MD 0.0 mm, 95% KI -0.31-0.31, 1 RCT, N = 175).

Essenzielle histologische Änderungen am Endometrium für die Implantation traten früher im FSH-Zyklus als im Spontanzyklus auf (Lass et al. 1998; Nikas et al. 1999; Zapantis et al. 2013). Lass et al. (1998) postulierte, dass das supraphysiologische Hormonlevel im FSH-Zyklus die Endometriumsrezeptoren verändert, die Schwangerschaftsraten vermindert und perinatalen Ausgang beeinflusst.

4.7.3. HRT-Zyklus

Wie bei den zwei anderen Protokollarten, hat das Alter beim HRT-Zyklus auch eine negative Auswirkung auf die Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.031. Die Embryonenqualität hat einen positiven Zusammenhang zu den Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.000. Vorausgegangene Gravida, die Progesterongabe und die Embryonenanzahl beeinflussen die Schwangerschaftsraten nicht. Dagegen fand Sifer und Grynberg (2019), dass die Progesteronwert im Serum > 10 ng/ml als positiver Prognostikfaktor für die Schwangerschafts- (34 Prozent vs. 48 Prozent, P-Wert = 0.04) und die Lebendgeburtsraten gilt (17 Prozent vs. 31 Prozent, P-Wert = 0.01, OR 2.75, 95% KI 1.40-5.43).

In Hinblick auf die Lebendgeburtsraten zeigt sich, dass die Anzahl an Fehlgeburten eine negative Wirkung (P-Wert = 0.000) aufweist. Vorausgegangene Parität (P-Wert = 0.006) und die Embryonenanzahl deuten hingegen auf einen positiven Effekt (P-Wert = 0.21). Die BMI-Klasse zeigt keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten (P-Wert = 0.961).

Beim oralen Östrogen-Präparat wird ein Teil von Estradiol-Valerat umgewandelt zu Östron im Darmtrakt (van Keep et al., 1982). Estradiol und Östron wird zur Leber transportiert durch Portalsystem, hier wird weiterhin umgewandelt als Östriol, dadurch wird die Aktivität in der systemischen Zirkulation um 30 % vermindert (Shufelt et al., 2014). Bei transdermalem Östrogen findet kein Metabolismus in der Leber statt, deshalb ist die Estradiol (E2)-Konzentration deutlich höher als die Östron-Konzentration. Die Estradiol/Östron Ratio bei transdermalem Östrogen liegt bei 1, sehr ähnlich vereinbar mit physiologischem Wert (Chetkowski et al., 1986). Wobei bei dem oralen Präparat die Estradiol/Östron Ratio bei 0.2, deutlich niedriger als der physiologische Wert steht (Powers et al., 1985). Dagegen fand Davar et al. (2006) keine Unterschiede zwischen oralem und transdermalem Estradiol mit Serum-Estradiolspiegel und Endometriumdicke. Wright et al. (2006) stellten fest, dass die Umstellung auf vaginales Estradiol nach oraler Gabe die Schwangerschaftsraten (31 Prozent) im Vergleich zu denen mit ausschließlich oralem Östradiol ohne allein verbessert (13 Prozent, P-Wert = 0.005).

Shaodi et al. (2020) fand, dass eine Endometriumdicke zwischen 8.7 - 14.5 mm für eine optimale Lebendgeburtswahrscheinlichkeit benötigt wird. Die Endometriumdicke beim HRT-Zyklus beeinflusst die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit (aOR 1.10, 95 % KI 1.07 - 1.14, P-Wert < 0.0001) und die Lebendgeburtswahrscheinlichkeit (aOR 1.09, 95% KI 1.06 - 1.12, P-Wert < 0.0001). Laut Shaodi et al. (2021) waren die Cut-Off-Wert für die Endometrialdicke bei 8.7 mm. Bei 1 mm weiterer Endometriumdicke werden die Implantationsraten auf 32 Prozent erhöht, die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit auf 36 Prozent gebessert und die Lebendgeburtswahrscheinlichkeit auf 45 Prozent erhöht.

Der HRT-Zyklus geht mit erhöhten Schwangerschaftskomplikationen wie Abortus imminens (Spontanzyklus 3.5%, Stimulationszyklus 4.3 %, HRT-Zyklus 8.4%, P-Wert < 0.001; aOR 1.92, 95% KI 1.30 - 2.81), Frühabort (Spontanzyklus 19.0%, Stimulationszyklus 19.7%, HRT-Zyklus 29.1%, P-Wert < 0.001; aOR 1.82, 95% KI 1.51 - 2.19) und niedriges Geburtsgewicht (Spontanzyklus 78.0%, Stimulationszyklus 77.2%, HRT-Zyklus 68.2%, P-Wert < 0.001) einher (Pape et al., 2022).

4.2. Progesterongabe

Progesteron ist das überwiegend vorkommende Gestagen während der Schwangerschaft und hat keine andere Nebenwirkung während der Gabe in dem ersten Trimester der Schwangerschaft während der ART-Behandlung; hinzukommt, dass eine vaginale Progesterongabe evidenzbasiert sicher verabreicht werden kann (Mesen und Young, 2015). Genügend Lutealphaseneunterstützung (LPS) ist zwingend notwendig für die ART-Zyklen, um höhere Implantations- und Schwangerschaftswahrscheinlichkeit zu erreichen (van der Linden et al., 2015).

Die aktuellen Studien zeigten breite Schwankungen im Menstruationszyklus mit Schwankungen an der Lutealphasenlänge (Bull et al., 2019; Soumpasis et al., 2020). Progesteron vermindert die Uteruskontraktion und hindert die Aktivität der subendometrialen Welle. Auf Grund dessen verbessert die Progesterongabe die Erfolgsraten des Zyklus (Casper und Yanushpolsky, 2016). Der immunologische Regulationseffekt von Progesteron am Endometrium deutete die Embryonenimplantation an und beugte so eine Fehlgeburt bei Abortus imminens (Wahabi et al., 2018) und habituellen Abort (Haas et al., 2018) vor.

Es gibt keine klaren Leitlinien für die Progesterongabe und die regelmäßige Anwendung fällt weltweit sehr unterschiedlich aus (Anon, 2021). Es gibt viele Varianzmöglichkeiten zwischen der Verabreichungsart, der Dauer der Progesterongabe und dem Zeitpunkt zum Beginn der

Progesterongabe. Es gibt keine Unterschiede zwischen Verabreichungsart (vaginal vs. i.m. Gabe vs. orale Progesterongabe), Dosierung (niedrige Dosierung vaginal vs. hohe Dosierung vaginal) oder Protokoll (kurz Protokoll vs. lang Protokoll) und Schwangerschaftsraten (Anon, 2021).

Es gab keine Unterschiede zwischen Fehlgeburts, Mehrlingsschwangerschafts- und Lebendgeburtsraten mit oraler-, IM-, vaginaler- und rektaler Anwendung der Progesterongabe (Daya und Gunby, 2008; Fatemi et al., 2007; van der Linden et al., 2015; Zarutskie und Philips, 2009). Trotz der vergleichbaren Wirksamkeit der unterschiedlichen Progesterongabe ist die IM-Gabe häufig nicht die erste Wahl der Patienten (Polyzos et al., 2010; Propst et al., 2001). Orale Progesterongabe ist mit höherem First-Pass-Effekt verbunden und daraus resultiert ein teratogenes Leberabbauprodukt (Carmichael et al., 2005). Rektale Gabe erhöht die uterinen Progesteronwerte mehr als eine orale Gabe, wobei die vaginale Verabreichung zeigte, dass hohe uterine Progesteronwerte mit niedriger systemischer Wirkung einhergehen (Kleinstei, 2005).

Glujovsky et al. (2010) zeigte höhere Schwangerschaftsraten, wenn die Progesterongabe am Tag der Ovulation oder nach der Ovulation gegeben wird statt vor der Ovulation. Nawroth und Ludwig (2005) fanden die wichtige Rolle der Progesterongabe vor dem Embryonentransfer. Der Embryonentransfer sollte mindesten ab dem dritten Tag der Progesterongabe erfolgen oder es sonographisch mindestens ein acht-Millimeter dreischichtiges Endometrium vorhanden sein (Nawroth und Ludwig, 2005). Nach Mackens et al. (2017) wurde die Lutealphasenunterstützung mit nachfolgendem Schema empfohlen: am ersten Tag nach LH-Anstieg bei spontanem Kryotransfer oder am zweiten Tag nach hCG-Injektion im modifizierten spontanen Kryotransfer. Im modifizierten spontanen Kryotransfer beginnt die Lutealphasenunterstützung am zweiten Tag nach hCG-Gabe (Greco et al., 2016; Schwartz et al., 2019; Horowitz et al., 2020). Im natürlichen Zyklus wurde die Lutealphasenunterstützung ab dem ersten Tag nach LH-Anstieg begonnen (Montagut et al., 2016; Shi et al., 2018), wobei dies ab dem zweiten Tag (Mikhijani et al., 2020) oder ab dem dritten Tag (Johal et al., 2021) nach LH-Anstieg oder nach Embryotransfer begonnen wurde (Bjuresten et al., 2011; Bortoletto et al., 2021).

In dieser Arbeit gibt es einen Unterschied zwischen Progesterongabe und allen Protokollarten (P-Wert < 0.001). Das meiste Progesteron wurde beim HRT-Zyklus bei 84.3 Prozent der Frauen verabreicht. Beim Spontanzyklus bei 83.2 Prozent der Probandinnen, wobei beim FSH-Zyklus nur in 38,5 Prozent der Fälle Progesterongabe erfolgte. Hier liegen die P-Werte zwischen Spontanzyklus und FSH-Zyklus vs. FSH-Zyklus und HRT-Zyklus beim jeweils < 0.001.

In dieser Arbeit erwies sich die Progesterongabe als tendenziell vorteilhaft für die Schwangerschaftsraten (P-Wert = 0.064), deutet aber auf keinen Zusammenhang zu den Lebendgeburtsraten (P-Wert = 0.214) hin.

Eine aktuelle Meta-Analyse mit einer randomisierten kontrollierten Studie (Bjresten et al.) und weiteren Studien (Seol et al., 2021) zeigten auch keine Assoziation zwischen Progesterongabe mit den Schwangerschaftsraten. Gaggiotti-Marre et al. (2020) berichtete, dass die Frauen mit dem folgenden Anteil an Progesteron im Serum < 10 ng/ml am Vortag des Kryozykluses eine höhere Schwangerschaftswahrscheinlichkeit (48.6 Prozent vs. 33 Prozent, RD 15.6 Prozent, 95% KI, 4:27) und höhere Lebendgeburtsraten (41.1 Prozent vs. 25.7 Prozent, RD 15.4 Prozent, 95% KI, 5:26) aufwiesen (OR 1.05, 95% KI, 1.02-1.09). Der vorhandene oder fehlende Gelbkörper könnte den Geburtsausgang beeinflussen (Streuli et al., 2021). Es gibt Studien, die den Einsatz von Progesteron zur Verbesserung der Lebendgeburtenrate in Spontanzyklen vorschlagen (Bjresten et al., 2011).

4.3. Mütterliche Faktoren

4.3.1. Alter

Das Alter der Frauen bei der Eizellentnahme ist als wesentlicher Faktor für die Erfolgsraten angesehen (DIR, 2019). Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem zunehmenden Verlust von Eizellqualität und Quantität (von Otte, 2007). Das Alter der Frau zum Zeitpunkt der angestrebten Schwangerschaft hat wahrscheinlich einen geringeren Einfluss (Veeck et al., 1993; Queenan et al., 1994). Laut Sher et al. (1991) beeinflusst das Alter die Endometriumsvorbereitung in der späten proliferativen Phase. Das Alter der Patientin in dieser Arbeit wird zum Zeitpunkt des Embryonentransfers erhoben.

Das mittlere Frauenalter steigt kontinuierlich an und das mittlere Alter des Partners liegt gleichbleibend bei 38,5 Jahren (DIR, 2019). In dieser Arbeit beträgt das durchschnittliche Alter 34.65 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von 4.32 Jahren.

Das mittlere Alter liegt am niedrigsten im HRT-Zyklus 35.8 ± 4.5 Jahre vs. modifizierter Spontanzyklus 34.8 ± 4.3 Jahre (P-Wert = 0.009). Tomás et al. (2012) fand auch eindeutige Unterschied zwischen modifizierter Spontanzyklus mit 32.3 ± 3.9 Jahre und HRT-Zyklus mit 35.1 ± 5.6 Jahre (P-Wert < 0.0001). Tomás et al. (2012) zeigte auch einen Unterschied zwischen diesen zwei Zyklen (32.2 ± 3.9 vs. 35.1 ± 5.6 beim HRT-Zyklus, P-Wert < 0.0001). Kadour-Peero et al. (2022) fand dagegen, keinen Unterschied zwischen modifiziertem Spontanzyklus mit 34.4 ± 3.8 Jahre und dem HRT-Zyklus mit 34.1 ± 4.18 Jahre (P-Wert = 0.55).

Die klinische Schwangerschaftsrate in der Altersklasse 20-25 Jahre liegt bei 35.1 Prozent. Dann nimmt die Schwangerschaftsrate in einer Altersklasse 26-30 Jahre langsam und kontinuierlich ab. In der Altersklasse über 40 Jahre liegt sie am niedrigsten bei 18.6 Prozent. Das Alter hat eine negative Einwirkung auf die Schwangerschaftsraten (P-Wert = 0.021). Wobei die Altersklassen keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten (P-Wert = 0.323) zeigen.

Der dramatische Erfolgswrückgang bei Frauen über 40 Jahre wurde in zahlreichen Studien hervorgehoben (Van Disseldorp et al., 2007; Malizia et al., 2009; Pinborg et al., 2009; Sundstorm und Saldeen, 2009; Stern et al., 2010; Cai et al., 2011; Garrido et al., 2011; Pouly et al., 2012). Die Aneuploidierate wird bei Frauen zwischen 40-45 Jahren mit ca. 30-80% angegeben (Dailey et al., 1996; Battaglia et al., 1996). Nach Zhang et al. (2021) verminderte sich mit Alterszunahme die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit und Lebendgeburtsraten und die Fehlgeburtsraten erhöhte sich (P-Wert < 0.001). Die Gruppe mit höherer Fehlgeburtsrate wies auch ein höheres Alter bei der Eizellentnahme und auch beim KET auf (Zhang et al., 2021). Die Kinderwunschbehandlung sollte möglichst früher durchgeführt und die Kinderwunschrealisierung nicht länger gewartet werden (DIR, 2019).

4.3.2. BMI

Adipositas geht mit hohen Risiken wie Infertilität (Law et al., 2007; van der Steeg et al., 2008; Awartani et al., 2009), subfertility oder hoher Dauer der Kinderlosigkeit (Bolúmar et al., 2000; Nohr et al., 2009; Wise et al., 2010), früher Abort (Fedorcsák et al., 2000; Wang et al., 2000; Bellver et al., 2003, 2007, 2010; Laschen et al., 2004; Veleva et al., 2008), IUFT, Totgeburt und Neugeborenen Sterblichkeit (Cnatingius et al., 1998; Kristensen et al., 2005; Nohr et al., 2005; Chen et al., 2009), angeborene Krankheiten (Stothard et al., 2009), sowie Schwangerschaftskomplikationen (Cedergren, 2004; Dokras et al., 2006; Koning et al., 2010) einher.

In der vorliegenden Arbeit liegt der BMI bei modifizierten Spontanzyklus durchschnittlich $23.1 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$. Beim FSH-Zyklus beträgt der durchschnittliche BMI $22.9 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$. Beim HRT-Zyklus liegt der durchschnittliche BMI bei $23.5 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$. Hier zeigt sich, dass im BMI kein Unterschied in allen Protokollarten besteht, mit einem P-Wert von 0.083. Elsharkawy et al. (2021) zeigte auch, dass der BMI zwischen modifiziertem Spontanzyklus vs. HRT-Zyklus ($31.8 \pm 2.2 \text{ kg/m}^2$ vs. $31.4 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$, P-Wert = 0.638). Tomás et al. (2012) fand auch keinen Unterschied zwischen zwei Zyklen ($23.9 \pm 6.9 \text{ kg/m}^2$ vs. $23.5 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ beim HRT-Zyklus, P-Wert > 0.05).

Der BMI beeinflusst die Schwangerschaftsraten nicht mit einem P-Wert von 0.924 nach Chi-Quadrat-Test. Ab Adipositas II° (über 35 kg/m²) nehmen die Lebendgeburtsraten deutlich abgenommen. Hier zeigt der BMI eine negative Wirkung auf die Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.010 nach Korrelationskoeffizient.

Andere Studien unterstützten unser Ergebnis. Rittenberg et al. (2011) beschreiben höhere Fehlgeburtsraten bei Frauen mit einem BMI über 25 im Vergleich zu einem normalen BMI (OR 2.6, 95% KI 1.6-4.4, P-Wert = 0,001). Macken et al. (2017) zeigte, dass Frauen mit einem BMI über 25 zweifache Risiken auf eine Fehlgeburt nach Kryozyklus (OR 6.8, 95% KI 1.50-31.1, P-Wert = 0.012) im Vergleich zu Frauen mit normalem BMI haben. Ein zunehmender BMI wird mit Insulinresistenz assoziiert, wobei Insulinresistenz auch ein Risikofaktor für Fehlgeburt nach spontaner Schwangerschaft (Hamilton-Fairley et al., 1992; Craig et al., 2002; Laschen et al., 2004) und nach ART-Behandlung sei (Tian et al., 2007).

Obwohl viele Studien den Zusammenhang zwischen zunehmendem BMI nach ART-Behandlungen und Fehlgeburt-Risiken erforschten, berichtete Metwally et al. (2008), dass in einer Meta-Analyse keine suffizienten Hinweise auf den Einfluss zwischen zunehmendem BMI mit Fehlgeburtsraten gefunden wurden. Prost et al. (2020) zeigte auch ähnliche Resultate, dass also der BMI die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten beeinflusst (OR 0.92, 95% KI, 0.61-1.38, P-Wert = 0.68), wobei adipöse im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen ein dickeres Endometrium aufwiesen (8.7 ± 1.8 mm vs. 8.1 ± 1.6 mm, P-Wert < 0,0001). Zhang et al. (2019) berichtete in einer retrospektiven Studie von grenzwertiger verminderter Implantationsrate (aOR 0.91, 95% KI, 0.85-0.96), klinischer Schwangerschafts- (aOR 0.91, 95% KI, 0.83-0.99) und Lebendgeburtsraten (aOR 0.91, 95% KI, 0.83-0.99) bei untergewichtigen Frauen im Vergleich zu den normalgewichtigen Frauen.

Clark et al. (1995; 1998) empfahlen eine mäßige Gewichtsreduktion vor Kryozyklus. Andere Optionen wie Therapie mit Metformin, um ein erhöhtes Glycodelin-Level zu erhöhen (Jakubowicz et al., 2001), können die Fehlgeburtsraten bei Frauen in PCOs reduzieren (Jakubowicz et al., 2002; Pasquali et al., 2003; Budak et al., 2006).

4.3.3. Die vorausgegangene Gravidität und Parität

Die Erfolgsaussichten bei Patientinnen mit erfolgreicher Kinderwunschbehandlung sind größer (Tan et al., 1994; Molloy et al., 1995).

Es zeigt sich ein eindeutiger Unterschied zwischen in den vorausgegangenen Graviditäten zwischen allen Protokollarten (modifizierter Spontanzyklus 47.2 Prozent vs. FSH-Zyklus 66.3 Prozent vs. HRT-Zyklus 50.9 Prozent, P-Wert < 0.001). Der modifizierte Spontanzyklus vs.

HRT-Zyklus mit einem P-Wert von 0.925. Elsharkawy et al. (2021) fand auch keinen Unterschied in vorausgegangenen Graviditäten zwischen modifizierter Spontanzyklus und HRT-Zyklus (beim modifizierten Spontanzyklus 0.55 ± 0.69 vs. beim HRT-Zyklus 0.50 ± 0.69 , P-Wert = 0.782).

Insgesamt 58.5 Prozent der Frauen hatten bereits eine oder mehrere Schwangerschaften. Die Schwangerschafts- und Geburtsraten liegen bei 32.7 Prozent und 56.8 Prozent. Frauen mit bereits vorausgegangenen Graviditäten haben eine höhere Schwangerschaftsrate (P-Wert = 0.017). Vorausgegangene Graviditäten zeigen eine negative Wirkung auf die Lebendgeburtsraten (P-Wert = 0.005).

Veleva et al. (2008) zeigte mit der multivariaten logistischen Regression, dass das Fehlgeburtsrisiko nicht linear förmig, sondern quadratisch / U-Form mit einem P-Wert von 0.01. Dies bedeutet nicht nur adipöse Frauen mit $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, sondern auch untergewichtige Frauen haben ein höheres Risiko auf Fehlgeburt. Zusätzlich fanden Veleva et al. (2008) heraus, dass ein deutlich höheres Alter bei Frauen mit Fehlgeburten in beiden Zyklen einhergehen (34.5 ± 3.8 Jahre vs. 33.0 ± 4.1 Jahre beim Spontanzyklus, P-Wert = 0.003; 34.8 ± 5.1 Jahre vs. 33.1 ± 4.6 Jahre beim HRT-Zyklus, P-Wert = 0.002). Bei Frauen im Alter von 35-40 Jahren ist das Fehlgeburtsrisiko um das 1.5-fache und bei Frauen über 40 Jahren um das 2.6-fache erhöht. Frauen mit einer vorausgegangenen Fehlgeburt haben 1.5-faches Fehlgeburtsrisiko bei der nächsten Schwangerschaft (OR 1.51, 95 % KI 1.17-1.95, P-Wert = 0.002). Das Fehlgeburtsrisiko erhöht sich mit zunehmender Fehlgeburtzahl (Schieve et al., 2003).

Aktuelle Studien vermuteten die immunitätsbedingte Änderung im Endometrium als Ursache (Rachel und Mainigi, 2014). Natürliche Killerzellen sind besonders wichtig für die Endometriumsempfänglichkeit (Lee et al., 2011). Die NK-Zellen werden angeworben und gelangen während der menstrualen Perioden in das Endometrium. Insbesondere sei die Konzentration während der sekretorischen Phase und in der Frühschwangerschaft erhöht-bis zu 70% der Leukozyten im Uterus (Flynn et al., 2000). Diese desidualen NK-Zellen sezernieren mehrere Faktoren für die Implantation angiogene Faktoren, Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Leukemia-Inhibiting-Faktor (Lee et al., 2011). Patienten mit rezidivierendem Abort oder Implantationsfehler zeigten Veränderungen in der NK-Zellen Konzentration und Subtypen im Vergleich zu den fertilen Patienten (Fatemi und Popovic-Todorovic, 2013; Mariee et al., 2012). In der Studie von Dorfeshan et al. (2013) konnte man bei Mäusen beobachten, dass die Superovulation das immunische Umfeld des Endometriums ändert und eine niedrige Konzentration an NK-Zellen vorliegt. Die Ergebnisse von Junovich et al. (2011) zeigten eine deutlich reduzierte Konzentration an NK-Zellen nach

Superovulation im Vergleich zu Spontanzzyklus. Die Anzahl an NK-Zellen und Subtypen-Änderung beeinträchtigt die Implantation (Chaouat, 2013).

4.3.4. Endometriumdicke

Der Blastozystenimplantationserfolg werde von vielen Faktoren beeinflusst, wie von Wachstumsfaktoren und Zytokinen (Ko und Ng, 2016). Die Stromazellendesidualisierung ist ein Einflussfaktor, der die Trophoblasteinwanderung reguliert (Coughlan et al., 2014).

Das menschliche Endometrium ist für die Einnistung der Blastozyste nur in einem Zeitraum von 4-5 Tagen empfänglich (Wilcox et al., 1999; Dominguez et al., 2003), dem sogenannten „Window of implantation“ (WOI). Diese Zeit liegt zwischen Tag 19 und 21 in einem 28-Tage Zyklus (Wilcox et al., 1999; Dominguez et al., 2003) oder nach endogener- oder exogener Progesteronstimulation 9-10 Tage später (Martin et al., 2002; Rahsid et al., 2011). Die Gebärmutter Schleimhautfähigkeit kann durch eine zusätzliche Progesterongabe gebessert werden, die aber aufgrund der Abhängigkeit von anderen Faktoren nicht vollständig erreicht (Keck, 2014).

Während dieser Menstruationsphase ist das Endometrium sehr fähig eine Blastozystenimplantation zu unterstützen (Kliman und Frankfurter, 2019). Die klinische Anwendung zeigte ein kurzes WOI zwischen 12-24 Stunden Zeitverschiebung für die Steuerung des Embryotransfers (Herrler et al, 2003; Achache und Revel, 2006; Ruiz-Alonso et al., 2013). Nach Bartels et al. (2019) konnte es beim Kryotransfer im Spontanzzyklus auch innerhalb eines 48-Stunden Zeitfenster mit gleichen Erfolgsraten stattfinden. Wilcox et al. (1999) beschrieb ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko, wenn die Implantation außerhalb des WOI stattgefunden hat. Bisher gäbe es keine effektive Methode gefunden, um diesen genauen Zeitpunkt der endometrialen Rezeptivität festzustellen (Altmae et al, 2014).

Die Empfänglichkeit des Endometrium zeigt sich durch einen trilaminaren Aspekt im Ultraschall. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Embryonenimplantation liegt bei 30 Prozent (Coughlan et al., 2014). Die Analyse von 22 Studien hat ergeben, dass die klinische Schwangerschaftsrate bei Patienten mit einer Endometriumdicke von weniger als 7 mm am Ende der ovariellen Stimulation die Schwangerschaftsraten um etwa 60 Prozent vermindert; wobei Endometrien niedriger als 7 mm im präovulatorischen Stadium selten sind (Kasius et al., 2014). Gelbaya et al. (2006) und Eftekhar et al. (2013) empfahlen, dass mindestens 7-8 mm Endometriumdicke gemessen werden sollten, während der Ovulation oder vor Beginn der Progesterongabe vor Kryotransfer. Andere Studien (Quintero et al., 2004; El-Toukhy et al., 2008) berichteten über ein besseres Ergebnis, wenn die Endometriumdicke zwischen 9-

14 mm liegt. Laut Ng et al. (2006) gäbe es keine Abbruchgrund, wenn die optimale Endometriumdicke nicht erreicht sein sollte.

Es gibt ein Unterschied zwischen allen drei Protokollarten (modifizierter Spontanzyklus 8.8 ± 1.8 mm, FSH-Zyklus 9.5 ± 1.9 mm, HRT-Zyklus 9.4 ± 2.0 mm, P-Wert = 0.004). Guan et al. (2016) zeigte ein vergleichbares Ergebnis, dass beim Spontan- und FSH-Zyklus die Endometriumdicke deutlich höher sei (10.0 ± 1.7 mm vs. 9.9 ± 2.4 mm) als im HRT-Zyklus (9.2 ± 1.5 mm, P-Wert = 0.000). In dieser Arbeit zeigt sich zwischen FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus kein Zusammenhang mit einem P-Wert von 0.413. Wright et al. (2006) unterstützt dies (8.7 ± 1.0 mm beim FSH-Zyklus vs. 8.7 ± 1.1 mm beim HRT-Zyklus).

Die Endometriumdicke zeigte einen eindeutigen Unterschied zwischen modifiziertem Spontanzyklus und HRT-Zyklus (P-Wert = 0.012). Elsharkawy et al. (2021) unterstützt dieses Ergebnis mit einer Endometriumdicke 10.95 ± 1.6 mm beim modifizierten Spontanzyklus vs. 9.0 ± 1.6 mm beim HRT-Zyklus (P-Wert < 0.001). Dagegen berichtete Ghobara et al. (2008, 2017) in ein Cochrane review über Studien von Groenewoud et al. (2016) zeigte keinen Unterschied zwischen modifizierter Spontanzyklus vs. HRT-Zyklus (MD 0.10 mm, 95% -0.13-0.33, 1 RCT, N = 959). Satwik et al. (2021) fand ein ähnliches Ergebnis zwischen Spontanzyklus und HRT-Zyklus (8.75 ± 1.83 mm vs. 8.5 ± 1.25 mm, P-Wert = 0.25) bei Frauen mit Eumenorrhoeen.

Es kann kein Zusammenhang zwischen der Endometriumdicke, den Schwangerschafts- (P-Wert = 0.700) und den Lebendgeburtsraten (P-Wert = 0.646) gezeigt werden. Hancke et al. (2012) und Tomás et al. (2012) fanden keinen Zusammenhang zwischen Endometriumdicke und den Schwangerschaftsraten. Jin et al. (2021) fand beim single Blastozysten transfer nach genetischer Präimplantationstestung, dass die Veränderung der Endometriumdicke (pro 10 Prozent) die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit erhöht (aOR 1.29, 95% KI 1.01-1.64, P-Wert = 0.040), wobei es die Lebendgeburts- und Fehlgeburtsraten nicht beeinflusst. Laut Shaodi et al. (2020) lag der Cut-off Wert der Endometriumdicke bei 8,6 mm zum Transfer Cleavage-Stadium beim HRT-Zyklus und die optimale Endometriumdicke für klinische Erfolgsraten zwischen 8.6-15 mm. Wenn die Endometriumdicke weniger als 8.6 mm war, erhöhten sich bei der Zunahme von jedem Millimeter die klinischen Schwangerschaftsraten um 49 Prozent (OR 1.49, 95% KI 1.35-1.66, P-Wert < 0.001) und verbesserten die Lebendgeburtsraten um 59 Prozent (OR 1.59, 95% KI 1.42-1.78, P-Wert < 0.001). Sollte die Endometriumdicke der Cut-Off-Wert übersteigt, bleiben die Schwangerschafts- (OR 1.02, 95% KI 0.97-1.07, P-Wert = 0.398) und Lebendgeburtsraten (OR 1.00, 95% KI 0.96-1.05, P-Wert = 0.398) weiterhin stabil (Shaodi et al., 2020). Zilberberg et al. (2020) deutete hin, dass die Gebärmutterschleimhautverdichtung (ab 15

Prozent Verdichtung) mit niedrigeren Schwangerschaftsraten einhergeht als eine normale Gebärmutterschleimhaut (15 Prozent vs. 30.2 Prozent, P-Wert = 0.02).

Bisher ist die genaue Ätiologie weiterhin unklar, obwohl eine suboptimale endometriale Entwicklung als ein Risikofaktor für diese unerwünschte Ereignisse vermutet wird (Chung et al., 2006). Manche Autoren sagten voraus, dass die Endometrialdicke mit hohem Östradiolspiegel zunahm (de Ziegler et al., 1991; Griesinger et al., 2007; Hancke et al., 2012). Hormonalspiegel von Östrogen (Mantyavinos et al., 1997), Progesteron (Mantyavinos et al., 1997), und Stresshormonen wie Cortisol (Tica et al., 2008), schwanken während des Menstruationszyklus und können ein negativer Effekt sowohl auf das Endometrium als auch Frühstadium des Embryos nehmen. Dies könnte durch die supraphysiologische Konzentration von Östrogen und Progesteron gestört und gefährdet werden und zu einem schlechteren perinatalen Ausgang im Vergleich zu eher natürlichen physiologischen Konditionen während des Kryotransfers führen (Kalem et al., 2018).

4.4. Embryonenfaktoren

4.4.1. Embryonalalter

Das Embryonalalter zum Zeitpunkt der Kryokonservierung ist wichtiger als das Embryonalalter zum Zeitpunkt des Kryotransfers (Veeck et al., 1993; Quenan et al., 1994). Embryonen können eingefroren werden bei jedem Stadium von Pronuklear-Stadium (ersten Tag Embryo-D1), Cleavage-Stadium (zweiten bis vierten Tag-D2 bis D4), Blastozystenstadium (fünften bis sechsten Tag Embryo-D5 bis D6)-Edgar und Gook, 2012. Die embryonalen Entwicklungen können während des Kryokonservierungsprozesses oder durch die Auftauprozesse auftreten. Wenn Aufwärmung und Auftauprozess langsam verlaufen, kann das zu einer Zellstörung aufgrund der Eisformation führen. Deshalb sollte dieser Prozess beschleunigt werden, um eine Zellstörung zu vermeiden (Wong et al., 2014). Neben dem Überleben nach Auftauprozess ist die Fortführung der Mitosis innerhalb 24 Stunden nach Auftauprozess auch mit einem guten Implantationspotential verbunden (Zeibe et al., 1998; van Landuyt et al., 2013). Die Embryonen werden während der Kultur mehrfach kontrolliert. Eine befruchtete Eizelle kann zu einem Embryo entwickeln, aber nicht alle haben diese Kapazität. Ein „Entwicklungsarrest“ könnte aufgrund der chromosomalen Abnormalität, oxydativem Stress oder des Unvermögens des Genes zu aktivieren entstehen. Die Verschiebung der Kryokonservierung bis zum Blastozystenstadium ermöglicht die weitere Beobachtung der Embryonen, um den Embryo mit dem größten Entwicklungspotenzial zu finden und unnötige überzählige Embryonenkryokonservierung zu vermeiden (Edgar und Gook, 2012).

Das durchschnittliche Embryonalalter beträgt 4.8 ± 0.6 Tage. In Korrelation zu den Protokollarten besteht kein Unterschied mit einem P-Wert von 0.094. Die Schwangerschaftsrate und die Geburtsrate bei 2-4 Tage alten Embryonen betragen 27.2 Prozent und 66.1 Prozent. Die Schwangerschaftsrate und die Geburtsrate bei 5-7 Tage alten Embryonen liegen bei 30.7 Prozent und 60.9 Prozent. Die transferierte Embryonenanzahl weist keinen Zusammenhang zu den Schwangerschaftsraten mit einem P-Wert von 0.324 und zu den Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert 0.555 auf.

Xu et al. (2015) analysiert dritte Tag Embryonen (D3, N=489), fünfte Tag Embryonen (D5, N = 87) und sechste Tag Embryonen (D6, N = 111). Die Implantationsraten pro Transfer (26.9 Prozent bei D3 vs. 42.9 Prozent bei D5 und 23.3 Prozent bei D6) und die Schwangerschaftsraten (44.9 Prozent bei D3 vs. 58.6 Prozent bei D5 vs. 32.4 Prozent bei D6) seien deutlich höher bei der D5 Gruppe als in der anderen Gruppe mit einem P-Wert von < 0.05 . Wobei Rao et al. (2021) dritte Tag Embryonen (D3 Double-Embryonentransfer, N = 353), fünfte Tag Embryonen (D5 Single-Blastozystentransfer, N = 213) und sechste Tag alte Embryonen (D6 Single-Blastozystentransfer, N = 43) verglichen. Die Implantationsraten bei D3 Double-Embryonentransfer und D6 Single-Blastozystentransfer deutlich niedriger als bei D5 Single-Blastozystentransfer (40.4 Prozent bei D3 vs. 54.5 Prozent bei D5 vs. 25.6 Prozent bei D6, RR 0.741, 95% KI 0.637-0.863, mit einem P-Wert < 0.001). Die Schwangerschaftsraten bei dritte Tag Double-Embryonentransfer und fünfte Tag Single-Blastozystentransfer fast ähnlich und deutlich höher als sechste Tag Single-Blastozystentransfer (57.5 Prozent bei D3 vs. 54.5 Prozent bei D5 vs. 25.6 Prozent bei D6) mit einem P-Wert < 0.001 . Dagegen deuteten Sunkara et al. (2010) und Kaye et al. (2017), dass die fünfte Tag- und sechste Tag Blastozysten fast die gleiche Implantations- und Schwangerschaftsraten haben.

Drei Tage-Embryonen mit guter Qualität haben weiterhin ein Risiko für Aneuploide Chromosomen bis 60 Prozent (Stillman et al., 2009). Hauptsächlich ist das der Hauptgrund für eine persistierende niedrige Schwangerschaftsraten bei Single-dritten Tag-Embryotransfer im Cleavage-Stadium (Norbert G und David B, 2006; Yang et al., 2018). Die sechste Tag Blastozyste hat 10 Prozent höhere Risiken auf Aneuploide als fünfte Tag Blastozyste, da sechste Tag Blastozyste eine niedrigere Implantationsrate vermutlich wegen niedrigem Embryonenentwicklungspotential hat (Sciorio et al., 2019; Desai et al., 2016; Haas et al., 2016; Taylor et al., 2014). Der Vergleich zwischen Kryozyklus am fünften Tag zum Kryozyklus am sechsten Tag zeigt sich deutlich höhere Schwangerschaftsraten (38 Prozent vs. 8.5 Prozent, P-Wert = 0.030) und Lebendgeburtsraten (28.6 Prozent vs. 4.8

Prozent, P-Wert = 0.038) im Ersteren. Der Embryotransfer am sechsten Tag könnte außerhalb der WOI liegen (Shapiro et al. 2001; Fragouli et al. 2014).

Als Faustregel gilt, längere Kulturzeit ermöglicht eine bessere Embryonenqualität und daraufhin bessere Erfolgsraten bei jeden Frischtransfer und Kryotransfer (van der Elst et al., 1997; Surrey et al., 2010). Als auch weniger Embryonen überlebt Kultur in vitro während der Kryotransfer (Pavone et al., 2011).

4.4.2. Embryonenquantität

Die Vorteile eines Single Embryonentransfer für Mutter und Kind ist längst als eine gesicherte Tatsache etabliert (Vilksa et al., 1999; Adashi et al., 2003; De Neubourg und Gerris, 2003; Bergh, 2005). Im Jahr 1997 wurden durchschnittlich 2.6 Embryonen transferiert, während im Jahr 2018 nur 1.6 Embryonen transferiert wurden (DIR, 2019). Weltweit geht der Trend zum Single Embryonentransfer. Dies wird als Deutscher Mittelweg-Erfolg angesehen (DIR, 2019).

Hier wurden insgesamt 2505 Embryonen transferiert bei 1380 Fälle mit 22.9 Prozent Single-Embryonentransfer, 72.7 Prozent Double-Embryonentransfer und 4.4 Prozent Triple-Embryonentransfer und im Schnitt 1.8 Embryonen transferiert. Die Schwangerschaftsraten liegt nach einem Single-Embryonentransfer bei 21.8 Prozent und nach Double- und Triple-Embryonentransfer bei 32.7 Prozent, wobei die Lebendgeburtsraten nach einem Transfer 55.1 Prozent und nach mehr als einem Transfer 62.9 Prozent betragen. Hier zeigt sich eine höhere Schwangerschaftsraten, wenn mehrere Embryonen transferiert werden mit einem P-Wert < 0.001. Die Lebendgeburtsraten werden nicht von der transferierten Embryonenanzahl beeinflusst, mit einem P-Wert von 0.146. Pouly et al. (2012) zeigte hier vergleichbare Ergebnisse. In der Studie erhöhte sich die Lebendgeburtsraten mit einer Odds Ratio von 1.62, 95% KI 1.32-1.99 pro zusätzlich transferierten Embryo. In einer Metaanalyse von Gelbaza et al. (2010) lag die kumulative Mehrlingsgeburtenrate (CMBR) nach einem Double Embryotransfer zwischen 13,1-41,2 Prozent und nach Single Embryotransfer zwischen 0-0,8 Prozent.

In dieser Arbeit zeigt sich ein eindeutiger Unterschied zwischen der transferierten Embryonenanzahl in allen drei Protokollarten mit einem P-Wert von 0.008. Die mittlere Embryonenanzahl beim modifizierten Spontanzzyklus 1.7 ± 0.5 Embryonen vs. HRT-Zyklus 1.8 ± 0.4 Embryonen (P-Wert = 0.002). Tomás et al. (2012) fand auch einen eindeutigen Unterschied zwischen modifiziertem Spontanzzyklus mit 1.7 ± 0.5 Embryonen und HRT-Zyklus mit 1.6 ± 0.5 Embryonen (P-Wert < 0.0001).

Bei Transfer von drei Embryonen wird die Erfolgswahrscheinlichkeit erhöht (Schröder et al., 2004; DIR, 2010). In zahlreichen klinischen Beobachtungen wurden von ähnlichen Resultaten beim Single Embryotransfer und Double Embryotransfer berichtet (Gerris et al., 2002; De Neubourg et al., 2004; Martikainen et al., 2004; Criniti et al., 2005; Henman et al., 2005; Saldeen und Sunstrom, 2005; van Montfoort et al., 2005). Martikainen et al. (2001) und Gardner et al. (2004) haben dies in einigen randomisierten klinischen Studien bekräftigt. Dieses Thema bleibt weiterhin kontrovers, da viele andere klinische Studien andere Ergebnisse zeigten. Die Schwangerschafts- und Geburtenraten sind nach dem Transfer von einem Embryo ungünstiger, aber dafür mit einem nur sehr geringen Mehrlingsschwangerschaftsrisiko verbunden (Gerris et al., 1999; Thurin et al., 2004; Lukassen et al., 2005; van Montfoort et al., 2006; Lundin und Bergh, 2007). DIR (2013) zeigt höhere Risiken insbesondere bei 30- bis 34-jährigen Frauen nach Transfer von zwei Embryonen zwischen 2000 und 2012 mit 20.1 Prozent Zwillingsgeburten und 0.41 Prozent Drillingsgeburten. Bei den Altersgruppen zwischen 35-39 und ab 40 Jahren liegen die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit 1.3-fach vs. 1.5-fach höher nach Transfer zweier Embryonen und das Risiko für Mehrlinge ist um 10-fach vs. 7-fach erhöht. Deshalb wäre es sinnvoll, nun einen Embryo zu transferieren bei fast allen Patientinnen (DIR, 2020). Hier wird auch laut Arab et al. (2021) unterstützt, dass sich beim Double-Embryonentransfer nur die Mehrlingsschwangerschaftsraten erhöht (6.7 Prozent vs. 1.63 Prozent bei single-Embryotransfer mit einem P-Wert von 0.004) bei Frauen über 40 Jahren, deshalb sollte ein Single-Embryotransfer bei Frauen über 40 Jahren angeboten werden.

Patientinnen haben eine gute Prognose, wenn sie unter 38 Jahre alt sind und einen Single-Embryotransfer erhalten oder Patientinnen in jedem Alter mit euploidem Embryonentransfer nach Präimplantationsdiagnostik für Aneuploidie oder PGT-A (ASRM / SART, 2017) erhalten. Mancuso et al. (2016) zeigte in verschiedenen Kliniken der USA, dass ein Single-Embryonentransfer bei Frauen unter 38 Jahren niedrige Schwangerschaftsraten, aber keinen Einfluss auf die kumulativen Lebendgeburtsraten hat. Monteleone et al. (2018) deutete, dass ein akkumulativer Ausgang von zwei unterschiedlichen Single-Embryotransfers zu ähnlichen Ergebnissen beim Doppel-Embryonentransfer bei Patientinnen mit guter Prognose führt.

4.4.3. Embryonenqualität

Embryonengrading

Das Embryonengrading wird nach Norfolk als folgend in Grad D (geringgradig - schlecht), Grad C, Grad B, und Grad A (hochgradig - gut) unterschieden. Beim modifizierten

Spontanzyklus wird 40.0 Prozent Embryonengrad A, 51.8 Prozent Embryonengrad B und 8.2 Prozent Embryonengrad C+D. Beim HRT-Zyklus erhielten 46.7 Prozent Embryonengrad A, 46.3 Prozent Embryonengrad B und 7.0 Prozent Embryonengrad C+D. In der Korrelation zwischen Embryonengrading mit allen Protokollarten zeigen sich keine Unterschiede mit einem P-Wert von 0.388 nach Chi-Quadrat-Test. Kadour-Peero (2022) fand auch keinen Unterschied zwischen dem modifiziertem Spontanzyklus und dem HRT-Zyklus mit einem P-Wert von 0.97 (52.8 Prozent hochgradige Embryonen, 35.8 Prozent mittelgradige Embryonengrad, 11.4 Prozent geringgradige Embryonen beim modifizierter Spontanzyklus vs. 55.4 Prozent hochgradige Embryonengrad, 35.1 Prozent mittelgradige Embryonen, 9.4 Prozent geringgradige Embryonen beim HRT-Zyklus)

Die Schwangerschaftsraten liegen bei 39.8 Prozent bei Embryonengrad A, 24.3 Prozent bei Embryonengrad B und 7.1 Prozent bei Embryonengrad C+D mit einem P-Wert < 0.001 . Die Geburtsraten liegen bei 57.1 Prozent beim Embryonengrad A; 57.4 Prozent beim Embryonengrad B; 64.3 Prozent beim Embryonen C mit einem P-Wert von 0.160.

Awadalla et al. (2021) Ergebnis unterstützt unser Ergebnis und zeigte eine höhere Schwangerschaftsrate (81 Prozent bei hochgradigen fünf Tage alten Blastozysten vs. 64 Prozent bei mittelgradigen fünf Tage alten Blastozysten vs. 67 Prozent bei geringgradigen fünf Tage alten Blastozysten mit einem P-Wert von 0.40); eine deutlich höhere Lebendgeburtsraten (84 Prozent bei hochgradigen fünf Tage alten Blastozysten vs. 54 Prozent bei mittelgradigen fünf Tage alten Blastozysten mit einem P-Wert = 0.005; 84 Prozent bei hochgradigen sechs Tage alten Blastozysten vs. 47 Prozent bei mittelgradigen sechs Tage Blastozysten mit einem P-Wert von 0.003) bei 130 Single-euploid-Blastozystentransfer. Shi et al. (2022) unterstützt dieses Ergebnis, die Lebendgeburtsraten am höchsten bei hochgradigen fünf Tage Blastozysten (57.6 Prozent) und am niedrigsten bei geringgradigen sechs Tage Blastozysten (29.7 Prozent, aOR 0.38, 9% KI 0.30-0.48, $P < 0.001$).

Embryonenstadium

Das Embryonenstadium wird in Cleavage-Stadium (schlecht), Morulastadium, und Blastozystenstadium (gut) eingeteilt. Der Blastozystentransfer zeigt eine deutlich höher Schwangerschaftsrate als der Transfer im Morula- und Cleavage-Stadium mit einem P-Wert von 0.001. Wobei Embryonenstadium keinen Einfluss zur Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.453 zeigt. Dagegen zeigten zwei Studien eine erhöhte Lebendgeburtsraten nach Transfer von Blastozystenstadium im Vergleich zu früheren Embryonenstadien (Holden et al., 2018; Surrey et al., 2010).

Der größte Anteil der Embryonen wird mit 70.9 Prozent im Blastozystenstadium transferiert, darauf folgen 20,7 Prozent im Morulastadium und 0.08 Prozent im Cleavage-Stadium. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtsraten liegen bei 19.1 Prozent und 63.6 Prozent im Cleavage-Stadium; 23.5 Prozent und 65.7 Prozent im Morulastadium; 33.5 Prozent und 60.7 Prozent im Blastozystenstadium. Lediglich 2 von 1378 Embryonentransfers erfolgten im unbekanntem Stadium. Der Blastozystentransfer zeigt eine höhere Schwangerschaftsraten als der Transfer im Morula- und Cleavage-Stadium mit einem P-Wert von 0.001 nach Chi-Quadrat-Test.

Laut Surrey führte die Kryokonservierung von Blastozysten zu einer höheren Implantations- und Geburtenrate als die Pronucleusstadien (Surrey et al., 2010). Fragouli et al. (2013) und Adler et al. (2014) fanden die höchste Rate an Aneuploidie im Cleavage-Stadium, wobei die Rate im Blastozystenstadium deutlich geringer war. Fragouli et al. (2014) berichtete über das morphologische Cleavage-Stadium, welches jedoch trotz abnormaler Chromosomen kaum sichtbar war. Dagegen fand Minasi et al. (2016), dass das chromosomale Komplement einen eindeutigen Effekt auf das Blastozystenstadium hat.

Zahlreiche Autoren fanden, dass die Rate der euploiden Blastozysten sich je nach Frauenalter, Morphologie und Expansionsrate entwickelt (Huang et al., 2019; McDaniel et al., 2020; Minasi et al., 2016). Laut McDaniel et al. (2020) liege die Rate der Euploidie im Alter von 26 Jahren bei 76 Prozent. Im Alter von 36 Jahren beträgt die Euploiderate bei 56 Prozent, nimmt stetig im Alter von 43 Jahren ab und liegt nun mehr bei 24 Prozent. Im Alter von 36 Jahren lagen die Rate der hochgradigen euploiden Blastozysten bei 68 Prozent. Die Rate der mittelgradigen euploiden Blastozysten liegen bei 63 Prozent und die geringgradigen euploiden Blastozyste bei 50 Prozent. Die Rate der euploiden Blastozysten betragen im Alter von 36 Jahren 62 Prozent für fünf Tage alte und 52 Prozent für sechs Tage alten Blastozysten.

Embryonenqualität

Die Qualität der Embryonen hat einen hohen Stellenwert als Faktor für den Erfolg der Kinderwunschtherapie (Kemper et al., 2021). Das Embryonengrading ist subjektiv und mit weiterer Variabilität verbunden (Hammond et al., 2020; Storr et al., 2016). Bisher gibt es keinen Konsens zur Verwendung von Parametern der morphologischen Blastozysten, jedoch konnte die Entwicklung der AI geringgradig Blastozysten-Messungen vereinfachen (Morbeck, 2017).

In dieser Arbeit werden die Embryonen von dem geringgradigen Cleavage-Stadium bis zum hochgradigen Blastozystenstadium klassifiziert (siehe Kapitel 1.4.2.). Die Embryonenqualität zeigt einen starken Zusammenhang zu den Schwangerschaftsraten (P-Wert = 0.000), aber deutet auf keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten (P-Wert = 0.426).

Wie et al. (2020) analysierte das hochgradige Cleavage-Stadium im Vergleich zum geringgradigen Blastozystenstadium. Hier gab es keine Unterschiede in den Subgruppen zwischen den klinischen Schwangerschafts- (56.7 Prozent vs. 60.0 Prozent), den Lebendgeburts- (47.8 Prozent vs. 46.2 Prozent) und den Fehlgeburtsraten (P- Wert > 0.05). Eine andere Studie nach Arab et al. (2021) zeigte, deutlich höhere Schwangerschaftsraten mit höhergradigen Blastozystenstadium im Vergleich zu geringgradigen Blastozystenstadium mit einem P-Wert von 0.001, aber ähnliche Lebendgeburtsraten mit einem P-Wert von 0.059. Die Studie von Hill et al. (2013) ergab, dass die Lebendgeburtsraten der Embryonenqualität C Blastozystenstadium bei 25 Prozent lag. Die Lebendgeburtsraten bei der Embryonenqualität B Blastozystenstadium beträgt 40 Prozent. Die höchste Lebendgeburtsrate mit 57 Prozent zeigte sich bei Embryonenqualität A Blastozystenstadium. In dieser Studie wurde das Grading nach morphologischem Trophoektoderm bei Blastozystenstadium durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen Embryonenqualität und Schwangerschaftsausgang bleibt unklar (Akamine et al., 2018). Viele Studien (Ziebe et al., 1997; van Royen et al., 1999; Zhu et al., 2014; Oron et al., 2014) fanden einen starken Zusammenhang zwischen morphologisch geringgradigen Embryo mit niedrigen Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten pro Transfer. Ein möglicher Grund für die niedrige Schwangerschaftsraten nach einem geringgradigen Kryozyklus konnte eine Entwicklungsstörung sein, die nach Gardner et al. (1998) einer Chromosomenanomalie verbunden sei.

Zhu et al. (2014) fand sowohl höhere Fehlgeburtsraten (26 Prozent vs. 40.4 Prozent, P-Wert = 0.053) nach geringgradigem Kryotransfer als auch niedrige Lebendgeburtsraten (69.1 Prozent vs. 49.1 Prozent, P-Wert = 0.0088).

Eine retrospektive Entität ist mit einem Fehlen der Daten verbunden, dies kann eine Voreingenommenheit verbergen. Limitation in unsere Studie ist, dass es sich bei den meistens Parametern (Progesterongabe, mütterliche Faktoren wie Alter, die vorausgegangen Graviditäten und Paritäten, Endometriumdicke, Therapiennummer, Versicherungsart und Embryonenfaktoren wie Anzahl, Alter, Stadium und Qualität) etwas unterschiedlichen Ausgangsfaktoren zeigten. Dadurch entstehen teilweise inhomogenen

Verteilung in den Gruppen, die die Vergleichbarkeit zwischen drei Protokollarten erschweren. Das Alter der Patientinnen in dieser Arbeit bezieht sich nur auf das Alter beim Kryozyklus statt bei der Eizellentnahme. Die Protokollarten in anderen Literaturen beinhalten bestimmte und unterschiedliche Bedingungen der vorliegenden Erkrankungen (z.B. Frauen mit PCOs, Eumenorrhoe, anovulatorischer Zyklus usw), Embryonenfaktoren (wie SBT, oder Cleavage-Stadium KET, usw.) und auch bei der Lutealphasenunterstützung gibt es keine klaren Leitlinien zur Anwendung. Letztlich werden prospektive randomisierte Studien als Kontrolle benötigt, die aber für den klinischen Alltag noch fehlend. Weitere prospektive Studien mit maternalen, antenatalen und perinatalen Ausgängen sind notwendig.

5. Zusammenfassung

Kryozyklen sind sinnvolle Methode der Kinderwunschbehandlung. Außerdem sind Kryozyklen effektiv und sichere Verfahren. Es gibt bisher jedoch keinen klaren Konsens über das effektivste Kryozyklenprotokoll in Bezug auf Erfolgsraten.

Verschiedene Faktoren wie die Auswahl der Embryonen für Kryokonservation (Alpha Scientist, 2012), das Kryo- und Auftauprotokoll (Edgar and Gook, 2012), die gleichzeitige Behandlung der Embryonen und des Endometriums (van der Auwera et al., 1994), die hormonale Unterstützung während des Kryotransfers (Groenewoud et al., 2013) und die Patientenfaktoren wie das Alter (Society for ART, 2012; CDCP ASRM, 2011) beeinflussen ein erfolgreiches Kryotransferprogramm.

Die retrospektiven Daten der durchgeführten Kryozyklen wurden in TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden von Januar 2014 bis Juni 2019 erhoben. Bei jeder Patientin wurde nur der erste Kryozyklus (modifizierter Spontanzzyklus, N = 197; FSH-Zyklus, N = 725; HRT-Zyklus, N = 458) analysiert. Weiteren Parameter wie Progesterongabe, mütterliche Faktoren (Alter der Frauen beim Kryozyklus, BMI, vorausgegangene Gravidität und Parität, Endometriumdicke, ART-Therapieanzahl, Dauer der Kinderlosigkeit und Art der Versicherung) und Embryonenfaktoren (wie die Anzahl, das Alter, das Stadium, das Grading und die Qualität) wurden analysiert, um den Einfluss auf die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten zu überprüfen. Anschließend wurden die Lebendgeburtsraten auf alle Schwangeren (N = 417) berechnet. N entspricht die Probandinnenanzahl.

Das beste Verfahren zwischen drei Protokollen erscheint nach unseren der Spontanzzyklus zu sein. Der HRT-Zyklus geht zwar mit höheren Schwangerschaftsraten aber auch mit hohen Fehlgeburtsraten einher. Es besteht kein Unterschied zwischen den Protokollarten in Bezug auf die Schwangerschaftsraten. Der HRT-Zyklus deutet die niedrige Lebendgeburtsraten (modifizierter Spontanzzyklus 67.3% vs. FSH-Zyklus 67.1% vs. HRT-Zyklus 52.0%; modifizierter Spontanzzyklus vs. HRT-Zyklus; OR 0.526 KI 95%, 0.276-1.005, P = 0.052; FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus; OR 0.530 KI 95%, 0.345-0.813, P = 0.004) mit höheren Fehlgeburtsraten (modifizierter Spontanzzyklus vs. HRT-Zyklus; OR 1.899 KI 95%, 0.995-3.627, P = 0.052; FSH-Zyklus vs. HRT-Zyklus; OR 1.888 KI 95%, 1.229-2.900, P = 0.004).

Beim HRT-Zyklus wird aktuell auch in anderen Studien über eine erhöhte Schwangerschaftskomplikationsraten viel diskutiert. Bei unregelmäßigen Zyklen sollte der FSH-Zyklus vor einem HRT-Zyklus vorgezogen werden. auf dem Hintergrund der

vorliegenden Daten bedarf die Durchführung des HRT-Zyklus eine genauen Indikationsstellung und eine ausführliche Aufklärung des Paares über die erhöhten Fehlgeburtsrisiken aber auch über den oben beschriebenen positiven Aspekt. Weitere prospektive Studien mit maternalen, antenatalen und perinatalen Ausgängen sind aber in jedem Fall notwendig.

Embryonenfaktoren wie die Anzahl ($P = 0.000$), der Grad ($P = 0.000$), das Stadium ($P = 0.000$) und die Qualität ($P = 0.000$) beeinflussen die Schwangerschaftsraten, aber nicht die Lebendgeburtsraten.

Es zeigt sich ein Unterschied zwischen den drei Protokollarten in Bezug auf das Alter der Patientinnen (modifizierter Spontanzyklus 34.8 ± 4.3 Jahre vs. FSH-Zyklus 35.2 ± 4.2 Jahre vs. HRT-Zyklus 33.8 ± 4.5 Jahre, $P < 0.001$). Auch in vorausgegangenen Graviditäten (modifizierter Spontanzyklus 47.2% vs. FSH-Zyklus 66.3% vs. HRT-Zyklus 50.9%, $P < 0.001$). Vorausgegangene Paritäten zeigt sich ein Unterschied (modifizierter Spontanzyklus 28.9% vs. FSH-Zyklus 41.9% vs. HRT-Zyklus 28.6%, $P < 0.001$). Die Endometriumdicke unterscheidet sich in allen drei Zyklen (modifizierter Spontanzyklus 8.8 ± 1.8 mm vs. FSH-Zyklus 9.5 ± 1.9 mm vs. HRT-Zyklus 9.4 ± 2.0 mm, $P = 0.004$). Weitere Unterschiede bestehen in vorausgegangenem ART-Zyklus (modifizierter Spontanzyklus 3.5 \pm 2.1-mal vs. FSH-Zyklus 3.9 \pm 2,5-mal vs. HRT-Zyklus 3.7 \pm 2.7-mal, $P = 0.044$), Privatversicherung (modifizierter Spontanzyklus 16.8% vs. FSH-Zyklus 23.2% vs. HRT-Zyklus 16.6%, $P = 0.011$) und die Progesterongabe (modifizierter Spontanzyklus 83.2% vs. FSH-Zyklus 38.5% vs. HRT-Zyklus 84.3%, $P < 0.001$). In alle drei Zyklen sind in den Embryonenfaktoren wie Embryonenanzahl, Embryonenstadium und Embryonenqualität Unterschiede zu beobachten. Die Embryonenanzahl (modifizierter Spontanzyklus 1.7 ± 0.5 Embryonen vs. FSH-Zyklus 1.8 ± 0.5 Embryonen vs. HRT-Zyklus 1.8 ± 0.4 Embryonen, $P = 0.008$), Embryonenstadium (modifizierter Spontanzyklus mit 12.8% Cleavage, 13.8% Morula, 73.3% Blastozyste vs. FSH-Zyklus mit 5.8% Cleavage, 25.5% Morula, 68.7% Blastozyste vs. HRT-Zyklus mit 10.5% Cleavage, 15.9% Morula, 73.6% Blastozyste, $P < 0.001$) und Embryonenqualität (modifizierter Spontanzyklus Embryonengrad C+D Cleavage mit 3.6%, Morula 2.1%, Blastozyste 2.6%; Embryonengrad B mit Cleavage 5.1%, Morula 6.7%, Blastozyste 40.4%; Embryonengrad A mit Cleavage 4.1%, Morula 5.1%, Blastozyste 30.8% vs. FSH-Zyklus Embryonengrad C+D mit Cleavage 0.8%, Morula 2.5%, Blastozyste 3.7%; Embryonengrad B mit Cleavage 1.9%, Morula 12.7%, Blastozyste 30.2%; Embryonengrad A Cleavage 3.0%, Morula 10.3%, Blastozyste 34.8% vs. HRT-Zyklus Embryonengrad C+D mit Cleavage 3.1%, Morula 2.4%, Blastozysten 1.5%; Embryonengrad B mit Cleavage 3.9%,

Morula 8.7%, Blastozyste 33.6%; Embryonengrad A mit Cleavage 3.5%, Morula 4.8%, Blastozyste 38.4%).

Eine Lutealphasenunterstützung oder Progesterongabe beeinflusst die Schwangerschaftsraten insbesondere beim FSH-Zyklus ($P = 0.012$), aber hat keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten ($P = 0.214$). *Ein steigendes Frauenalter insbesondere über 40 Jahren geht mit einer negativen Auswirkung auf die Schwangerschaftsraten bei allen Protokollarten einher* (modifizierter Spontanzyklus $P = 0.011$ vs. FSH-Zyklus $P = 0.035$ vs. HRT-Zyklus $P = 0.031$), aber hat keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten (P -Wert = 0.323). Der BMI beeinflusst die Schwangerschaftsraten nicht ($P = 0.606$). Ein BMI über 35 kg/m² oder *eine BMI-Klasse Adipositas II° hat jedoch einen negativen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten* insbesondere beim modifizierten Spontanzyklus ($P = 0.050$). Eine vorausgegangene Gravidität beeinflusst sowohl die Schwangerschaftsraten beim modifizierten Spontanzyklus ($P = 0.028$) und FSH-Zyklus ($P = 0.012$) als auch die Lebendgeburtsraten ($P = 0.005$). Eine vorausgegangene Parität beeinflusst nur die Lebendgeburtsraten insbesondere beim FSH-Zyklus ($P = 0.010$) und HRT-Zyklus ($P = 0.006$). *Die Anzahl der Fehlgeburten ist ein negativer Prädiktor für die Lebendgeburtsraten* insbesondere beim FSH-Zyklus ($P = 0.002$) und HRT-Zyklus ($P = 0.000$). *Die Embryonenqualität beeinflusst die Schwangerschaftsraten bei allen Protokollarten* (modifizierter Spontanzyklus $P = 0.003$ vs. FSH-Zyklus $P = 0.000$ vs. HRT-Zyklus $P = 0.000$), zeigt aber keinen Einfluss auf die Lebendgeburtsraten ($P = 0.426$). *Die Embryonenanzahl hat eine positive Wirkung auf die Lebendgeburtsraten* insbesondere beim modifizierten Spontanzyklus ($P = 0.044$) und HRT-Zyklus ($P = 0.021$).

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl Follikelpunktionen für Frischzyklen von 1982 bis 2019 und Anzahl Auftauzyklen von 1994 bis 2019 (DIR, 2019) ©.

Abbildung 2: Longitudinale Auswertung Auftauzyklen / KET über 10 Jahre (prospektive und retrospektive Daten, Analysezeitraum 2009-2018), DIR 2019 ©.

Abbildung 3: Anleitung (Algorithmus) des ART–Verlaufes.

Abbildung 4-1: Schematischer Spontanzzyklus im TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden

Abbildung 4-2: Schematischer FSH-Zyklus im TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden

Abbildung 4-3: Schematischer HRT-Zyklus im TFP-Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden
Abbildung 5: Entwicklung der Embryonen (Gardner et al., 2016©)

Abbildung 6: Schema der Embryonenqualität

Abbildung 7: Flowchart Studienkollektiv

Abbildung 8: Darstellung zwischen Protokollarten mit Zyklusausgang (Schwangerschaft) und Schwangerschaftsausgang (Geburt)

Abbildung 9: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Progesterongabe, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 10: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Altersklasse, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 11: Tabelle und Balkendiagramm zwischen BMI-Klassen, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 12: Tabelle und Kreisdarstellung zwischen vorausgegangene Gravidität, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 13: Tabelle und Kreisdarstellung zwischen vorausgegangene Parität, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 14: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Endometriumdicke, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 15: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Therapienummerklasse, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 16: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Dauer der Kinderlosigkeit, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 17: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Versicherungsart, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 18: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Embryonalalter (Tage), Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 19: Tabelle und Balkendiagramm zwischen transferierte Embryonenanzahl, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Abbildung 20: Tabelle und Balkendiagramm zwischen Embryonenqualität, Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Unterschiede und Ähnlichkeit zwischen Slow Freezing und Vitrifikationsprotokoll (Wong et al., 2014).

Tabelle 2: Charakteristik zwischen unterschiedlichen Protokollen für die Endometriumsvorbereitung bei KET (Noble & Child 2019).

Tabelle 3: Tabelle zwischen Zyklus- und Schwangerschaftsausgang

Tabelle 4: Schwangerschaftsausgang

Tabelle 5: Darstellung zwischen Einflussparameter mit Zyklusausgang (Schwangerschaft) und Schwangerschaftsausgang (Geburt)

Tabelle 6: Darstellung zwischen Zyklusausgang in alle Protokollarten

Tabelle 7: Darstellung wichtige Faktoren beim modifizierten Spontanzyklus mit Zyklus- und Schwangerschaftsausgang

Tabelle 8: Darstellung wichtige Faktoren beim FSH-Zyklus mit Zyklus- und Schwangerschaftsausgang

Tabelle 9: Darstellung wichtige Faktoren beim HRT-Zyklus mit Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang

Tabelle 10: Deskriptive Statistik des Kollektivs

Tabelle 11: Darstellung zwischen wichtigen Einflussparametern und aller Protokollarten

Tabelle 12: Tabelle zwischen Embryonengrad, Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtsraten

Tabelle 13: Tabelle zwischen Embryonenstadium, Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtsraten

8. Literaturverzeichnis

Abdel-Hafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, Falcone T, Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20: 209-222

Achache H und Revel A. Endometrial receptivity markers, the Journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod*. 2006; 12: 731-746. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1093/humupd/dml004>

Adler A, Lee HL, McCulloh DH, Berkowitz R, Braude P, Bryan E, Carr J, Cohen J, Collins J, Devroey P, Frydman R, et al. Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 515-542

Agha-Hosseini M, Hashemi L, Aleyasin A, Ghasemi M, Sarvi F, Shabani Nashtaei M, Khodarahmian M. Natural cycle versus artificial cycle in frozen-thawed embryo transfer: A randomized prospective trial. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018 Mar;15(1):12-17. Doi: 10.4274/tjod.47855. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29662710; PMCID: PMC5894530

Akamine K, Mekaru K, Gibo K, Nagata C, Oishi S, Miyagi M, Heshiki C, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Z. Comparative study of obstetric and neonatal outcomes of live births between poor- and good-quality embryo transfers. *Reprod Med Biol* 2018; 17(2); 188-194 <https://doi.org/10.1002/rmb2.12090>

ALPHA Scientists in Reproductive Medicine. The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 146-167

ALPHA Scientist in Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology. *Reprod Biomed Online* 2011 Jun; 22(6): 632-646

Altmae S, Esteban FJ, Stavreus-Evers A, Simón C, Giudice L, Lessey BA, et al. Guidelines for the design, analysis and interpretation of "OMICS" data: focus on human endometrium: An implantation Window. *Hum Reprod Update*. 2014; 20: 12-28. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt048>

Arab S, Badegiesh A, Aldaheri S, Son WY, Dahan MH. What Are the Live Birth and Multiple Pregnancy Rates When 1 Versus 2 Low-Quality Blastocysts Are Transferred in a Cryopreserved Cycle? a Retrospective Cohort Study, Stratified for Age, Embryo Quality, and Oocyte Donor Cycles. *Reprod Sci*. 2021 May;28(5):1403-1411. DOI: 10.1007/s43032-020-00404-2. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33237513

ASRM/SART Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017; 107: 901-903

Bals-Pratsch M, Frommel M. Wandel in der Implementation des Deutschen Embryonenschutzgesetzes. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7: 87-95

Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod*. 1996; 11: 2217-2222

Bergenheim SJ, Saupstad M, Pistoljevic N, Lyng Forman J, Larsen EC, Bogstad JW, Fynbo M, Hashem N, Freiesleben NC, Nøhr B, Andersen LF, Humaidan P, Ziebe S, Pinborg AB, Løssl K. Immediate versus postponed single blastocyst transfer in modified natural cycle frozen embryo transfer (mNC-FET): a study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021 Oct 27; 11(10): e053234. Doi: 10.1136/bmjopen-2021-053234. PMID: 34706963; PMCID: PMC8552140

Bhattacharya S, Marjoribanks J, Ozturk O, Pandian Z, Serour G. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. The Cochrane database of systematic reviews 2013; 7: CD003416

Bilgory A, Kalma Y, Kopel R, Azem F. Transfer of day 6 frozen-thawed on Day 5 compared with day 6: Catching up with the window of Implantation- a retrospective Study. *Reprod Sci* 2021; 28(8): 2208-2215. Doi: 10.1077/s43032-021-00458-w

Bjuresten K, Landgren BM, Hovatta O, und Stavresus-Evers A. Luteal phase progesterone increases live birth after frozen embryo transfer. *J Fertil Steril* 2011; 95(2): 534-537

Bu Z, Wang K, Dai W, Sun Y. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Jul;32(7):524-8. Doi: 10.3109/09513590.2015.1136616. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26942778

Budak E, Fernandez Sanchez M, Bellver J, Cervero A, Simon C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril*, 2006; 85: 1563-1581

Bundesministerium der Justiz. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz-EschG). Embryonenschutzgesetz vom 13. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2746), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 21. November 2011 (BGBl. I S. 2228) geändert worden ist

Cédric-Durnerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, Herbemont C, Sifer C, Grynberg M. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2019 Mar;38(3):472-480. Doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.026. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30642638

Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2011 assisted reproductive technology fertility clinic success rate report. Atlanta: U.S. Dept of Health and Human Services, 2013; Available at: http://nccd.cdc.gov/DRH_ART/Apps/NationalSummaryReport.aspx. Accessed April 14, 2014.

Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies für successful pregnancy. *Nat Med* 2012; 18: 1754-1767

Chang EM, Han JE, Kim YS, Lyu SW, Lee WS, Yoon TK. Use of the natural cycle and vitrification thawed blastocyst transfer results in better in-vitro fertilization outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Apr; 28 (4): 369-374. Doi: 10.1007/s10815-010-9530-4. PMCID: PMC3114968. PMID: 21229386

Chaouat G. Inflammation, NK cells and implantation: friend and foe (the good, the bad and the ugly?): replacing placental viviparity in an evolutionary perspective. *J Reprod Immunol.* 2013; 97: 2-13

Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615-1620

Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass A (2018). Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biomed Online* 2018;36(6):630-645. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.02.001. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29550390

Chung K, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Ratcliffe SJ, Castelbaum AJ, et al. Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 86: 1634-1641

Cimadomo D, Delgado A, Fabozzi G, Gallego RD, Minasi MG, Rienzi L, et al. Time of morulation and trophectoderm quality are predictors of a live birth after euploid blastocyst transfer: a multicenter study. *Fertil Steril* 2019; 112(6) :1080-1093

Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*, 1995; 10: 2705-2712.

Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod*, 1998; 13: 1502-1505.

Das Jahrbuch des Deutschen IVF-Registers 2013. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2014; 11: 6-51

Dailey T, Dale B, Cohen J et al. Association between nondisjunction and maternal age in meiosis-II human oocytes. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 176-184

Davar R, Janati S, Mohseni F, Khabazkhoob M, Asgari S. A comparison of the effects of transdermal estradiol and estradiol valerate on endometrial receptivity in frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *J Reprod Infertil* 2016; 17: 97-103

De Ziegler D, Cornel C, Bergeron C, Hazout A, Bouchard P, Frydman R. Controlled preparation of the endometrium with exogenous estradiol and progesterone in women having functioning ovaries. *Fertil Steril* 1991; 56: 851-855

Desai N, Ploskonka S, Goodman L, et al. Delayed blastulation, multinucleation and expansion grade are independently associated with live-birth rates in frozen blastocyst transfer cycles. *Fertil Steril* 2016; 106: 1370-1378

Dessolle L., Darai E., Cornet D., Rozier R., Coutant C., Mandelbaum J., et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis. *Hum Reprod* 2009; 24: 3082-3089

Deutsches IVF Register Jahrbuch (2020), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland, Deutsche Gesellschaft für Reproduktion. D-I-R Auszug: 10/2021 Ausgabe 1

Diedrich K, Fauser BC, Devroey P, Griesinger G, Evian Annual Reproduction Workshop Group. The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 365-377

Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G (Hrsg.) (2013). *Reproduktionsmedizin*. Springer Medizin Verlag, Berlin Heidelberg

Dorfeshan P, Salehnia M, Moazzeni SM. Ovarian stimulation affects the population of mouse uterine NK cells at early pregnancy. *Biomed Res Int*. 2013: 182531

Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012; 18 (5): 536-554. Online verfügbar unter <https://doi.org/10.1093/humupd/dms016>

Edwards RG, Marcoss S, Macnamee M, Blamaceda JP, Walters DE, Asch R. High fecundity of amenorrhoeic women in embryo-transfer programmes. *Lancet* 1991; 338: 292-294

Eftekhari M, Rahsepar M, Rahmani E. Effect of progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized controlled trial. *Inter J Ferti Steri* 2013;7: 13-20.

El-Toukhy T., Coomarasamy A., Khairy M., Sunkara K., Seed P., Khalaf Y., et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen Embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2008; 89: 832-839. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.031>

Elsharkawy SS, Mahmoud TH, Elsedek MSE, Elkader Amer EMA. Endometrial Preparation for frozen embryo transfer by supplemented natural cycle versus hormone replacement cycle in regularly cycling women. *J Obstet Gynec* 2019; 9: 6: Doi: 10.4236/ojog.2019.96081

Fahy GM, MacFarlane DR, Angell CA, Meryman HAT. Vitrification as an approach to cryopreservation 1984. *Cryobiology*; 21: 407-426

Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013; 27: 530-538

Flynn L, Byrne B, Carton J, Kelehan P, O'Herlihy C, O'Farrelly C. Menstrual cycle dependent fluctuations in NK and T-lymphocyte subsets from nonpregnant human endometrium. *Am J Reprod Immunol*. 2000; 43: 209-217

Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, et al. The origin and impact of embryonic aneuploidy. *Hum Genet* 2013; 132: 1001- 1013

Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Wells D. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. *Mol Hum Reprod* 2014; 20: 117- 26

Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, Garcia S, Martínez F, Barri PN, Polyzos NP, Coroleu B. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod*. 2020 Jul 1;35(7):1623-1629. DOI: 10.1093/humrep/deaa092. PMID: 32478389

Gardner DK, Balaban B. Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and "OMICS": is looking good still important? *Mol Hum Reprod* 2016; 22; 10: 704-18. Doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw057> Epub 2016 Aug 30. PMID: 27578774

Gardner DK, Vella P, Lane M, Wagley L, Schlenker T, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil Steril* 1998; 69: 84- 88

Geisthövel F. Plenarvortrag „DVR - Eine Standortbestimmung“. 1. DVR - Kongress, Münster i.W., 8. - 10.12.2005. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2006; 3: 65 - 73

Gelbaya TA, Nardo LG, Hunter HR, Fitzgerad CT, Horne G, Pease EE. Cryopreserved-thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: A retrospective study. *Ferti Steri* 2006; 85: 603-609. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.09.015>

Gerris J, de Neubourg D, de Sutter P, van Royen E, Mangelschots K, Vercruyssen M. Cryopreservation as a tool to reduce multiple birth. *Repro Biomed Online* 2003; 7: 286-294

Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD003414. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003414.pub3>

Ghobara T, Vandekerckhove P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003414. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003414.pub2>

Givens CR, Markun LC, Ryan IP, Chenette PE, Herbert CM, Schriock ED. Outcomes of natural cycles versus programmed cycles for 1677 frozen-thawed embryo transfers. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 380-384

Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD002118

Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006359

Griesinger G, Weig M, Schroer A, Diedrich K, Kolibianakis EM. Mid-cycle serum levels of endogenous LH are not associated with the likelihood of pregnancy in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles without pituitary suppression. *Human Reprod* 2007; 22: 2589-2593

Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 458-470

Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, Bruin JP, et al. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer. *Human Reproduction* 2016;31(7):1483–92. Doi: 10.1093/humrep/dew120

Hancke K, More S, Kreienberg R, Weiss JM. Patients undergoing frozen-thawed embryo transfer have similar live birth rates in spontaneous and artificial cycles. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29: 403-407

Haas J, Meriano J, Laskin C, et al. Clinical pregnancy rate following frozen embryo transfer is higher with blastocysts vitrified on day 5 than on day 6. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 1553-1557

Herrler A, von Rango U, Beier HM. Embryo-Maternal signalling: How the embryo starts talking to its mother to accomplish implantation. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 244-256. Online verfügbar auf [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61717-8](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61717-8)

Hill MJ, Richter KS, Heitmann RJ, Graham JR, Tucker MJ, DeCherney AH, Browne PE, Levens ED. Trophectoderm grade predicts outcomes of single-blastocyst transfers. *Fertil Steril* 2013; 99: 1283-1289

Holden EC, Kashani BM, Morelli SS, Alderson D, Jindal SK, Ohman-Strickland PA, et al. Improved outcomes after blastocyst-stage frozen-thawed embryo transfers compared with cleavage stage: a Society for Assisted Reproductive Technologies Clinical Outcomes Reporting System study. *Fertil Steril* 2018; 110: 89-94.e2

Horowitz E, Mizrahi Y, Finkelstein M, Farhi J, Shalev A, Gold E, Raziel A, Weissmann A. A randomized controlled trial of vaginal progesterone for luteal phase support in modified natural-cycle frozen embryo transfer. *Gynecol Endoc* 2021; 37: 9: 792-797

Huang TT, Huang DH, Ahn HJ, Arnett C, Huang CT. Early blastocyst expansion in euploid and aneuploid human embryos: evidence for a non-invasive and quantitative markers for embryo selection. *Reprod Biomed Online*. 2019; 39: 27-39. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.01.010>

Isikoglu M, Aydinuraz B, Avci A, Kendirci Ceviren A. Modified natural protocol seems superior to natural and artificial protocols for preparing the endometrium in frozen embryo transfer cycles. *Minerva Ginecol*. 2020 Aug;72(4):195-201. Doi: 10.23736/S0026-4784.20.04570-0. Epub 2020 May 13. PMID: 32403918

J Reproduktionsmed Endokrinologie 2020; 17(5), D-I-R Jahrbuch 2019, Deutsches IVF-Register D-I-R Jahrbuch 2019, Deutsches IVF-Register e.V. (D-I-R)®, online verfügbar unter <https://www.deutsches-ivf-register.de/jahrbuch.php>

Jakubowicz CJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 524-529

Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, Koistinen R, Nestler JE. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1126-1133

Junovich G, Mayer Y, Azpiroz A, Daher S, Iglesias A, Zylverstein C, et al. Ovarian stimulation affects the levels of regulatory endometrial NK cells and angiogenic cytokine VEGF. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 65: 146-153

Kadour-Peero E, Feferkorn I, Bellemare V, Arab S, Buckett W. A comparison of frozen-thawed embryo transfer protocols in 2920 single-blastocyst transfers. *Arch Gynecol Obstet.* 2022; 306 (3): 887-892. Doi: 10.1007/s00404-022-06588-z. Epub 2022 May 11. PMID: 35543740

Kalem Z, Kalem MN, Bakirarar B, Kent E, Gurgan T. Natural cycle versus hormone replacement therapy cycle in frozen-thawed embryo transfer. *Saudi Med J* 2018; 39 (11): 1102-1108. Doi: 10.15537/smj.2018.11.23299

Kasius A, Smit J, Torrance H, Eijkemans M, Mol B, Opmeer B et al. (2014), Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis, (Juli-August), *Human Reproduction Update* 2014; 20 (4): 530-541

Kaye L, Will EA, Bartolucci A, et al. Pregnancy rates for single embryo transfer (SET) of day 5 and day 6 blastocysts after cryopreservation by vitrification and slow freeze. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34: 913-919

Kemper JM, Liu Y, Afnana M, Hammond ER, Morbeck DE, Mol BWJ. Should we look for a low-grade threshold for blastocyst transfer? A scoping review. *Repro Biomed Online* 2021; Vol 42, Issue 4: 709-16. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.01.019>

Kleinhans FW, Mazur P. Comparison of actual vs. synthesized ternary phase diagrams for solutes of cryobiological interest. *Cryobiology* 2007; 54: 212-222

Kim C-H, Lee Y-J, Lee K-H, Kwon S-K, Kim S-H, Chae H-D, et al., (2019) The effect of luteal phase progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(4):291–6 [Cited 2019 Dec 12]. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25105102>.

Kliebisch, T.K., et al., The German Middleway as Precursor for Single Embryo Transfer. A Retrospective Data-analysis of the Dusseldorf University Hospital's Interdisciplinary Fertility Centre-UniKiD. *Geburtsh Frauenheilk* 2016. 76 (6): 690-98 - Deutsche Version online verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4922893/>

Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: which one is better? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 270-274

Kumbak B, Erden HF, Tosun S, Akbas H, Ulug U, Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Repro Biomed Online* 2009; 18: 79-84

Kyrou D, Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Van den Abbeel E, Camus M, Devroey P (2019). Vaginal progesterone supplementation has no effect on ongoing pregnancy rate in hCG-induced natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(2):175–9 [Cited 2010 Dec 12]. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219279>

Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden P. Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonadotrophin-releasing hormone agonist-follicle stimulating hormone ovulation induction for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 3203-3205

Lawrenz B, Coughlan C, Melado L, Fatemi HM. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! *Gynecol Endocrinol* 2020 Jun; 36 (6): 479-483. Doi: 10.1080/09513590.2020.1740918. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32188299

Lee JY, Lee M, Lee SK. Role of endometrial immune cells in implantation. *Clin Exp Reprod Med.* 2011; 38: 119-125

Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90: 186-193.

Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al., (2017). Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2234–42 [Cited 2020 Sep 17]. Online verfügbar unter <https://academic.oup.com/humrep/article/32/11/2234/4107819>

Mancuso AC, Boulet SL, Duran E, Munch E, Kissin DM, Van Voorhis BJ. Elective single embryo transfer in women less than age 38 years reduces multiple birth rates, but not live birth rates, in United States fertility clinics. *Fertil Steril*. 2016; 106: 1107-1114

Mantzavinos T, Phocas I, Vitoratos N, Photopoulos S, Hassiakos D, Antoniou G. Comparison between steroid hormones and cortisol in serum und follicular fluid in stimulated and unstimulated cycles of in vitro fertilization patients. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 163-168

Marconi N, Allen CP, Bhattacharya S, Maheshwari A. (2022) Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies after blastocyst-stage embryo transfer compared with those after cleavage-stage embryo transfer: a systematic review and cumulative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022 Feb 28;28(2):255-281. Doi: 10.1093/humupd/dmab042. PMID: 34967896

Mariee N, Li TC, Laird SM. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells. *Hum Reprod*. 2012; 27: 1946-1954

Martin J, Dominguez F, Avila S, Castrillo JL, Ramoh H, Pellicer A, Simon C: Human endometrial receptivity: gene regulation. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 131-139

Mazur P. Kinetics of water loss from cells at subzero temperatures and the likelihood of intracellular freezing. *J Gen Physiol* 1963; 47: 347-369

McDaniel KE, Awadalla MS, McGinnis LK, Ahmady A. Transfer the best and biopsy the Rest? Blastocyst Euploidy rates vary based on morphology and day of biopsy. *Arch gynecol obs*.2020; 303: 249-258. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.061>

Medicine, Alpha Scientists in Reproductive. The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 146-167

Mensing L, Dahlberg ES, Bay B, Gabrielsen A, Knudsen UB. Endometrial preparation methods prior to frozen embryo transfer: A retrospective cohort study comparing true natural cycle, modified natural cycle and artificial cycle. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Oct;306(4):1381-1388. Doi: 10.1007/s00404-021-06371-6. Epub 2022 Jan 30

Minasi MG, Colasante A, Riccio T, Ruberti A, Casciani V, Scarselli F, Spinella F, Fiorentino F, Varricchio MT, Greco E. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod* 2016; 31: 2245-2254. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1093/humrep/dew183>

Montagut M, Santos-Ribeiro S, De Vos M, Polyzos NP, Drakopoulos P, Mackens S, van de Vijver A, van Landuyt L, Verheyen G, Tournaye H, Blockeel C. Frozen-thawed embryo transfers in natural cycles with spontaneous or induced ovulation: the search for the best protocol continues 2016. *Hum Reprod*, 31 (12); 2809-2810. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1093/humrep/dew263>

Morozov V., Ruman J., Kenigsberg D., Moodie G., Brenner S. Natural cycle cryo-thaw transfer may improve pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 119-123

Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, HO PC. The role of endometrial und subendometrial vascularity measured by three-dimensional power doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during frozen-thawed embryo transfer cycles. Hum Reprod 2006; 21: 1612-1617. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1093/humrep/dei502>

Nikas G, Develioglu OH, Toner JP, Jones HW. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. Hum Reprod 1999; 14: 787- 792

Noble M, Child T. The role of frozen-thawed embryo replacement cycles in assisted conception. The Obstetrician and Gynaecologist 2019 Nov; 22) 1: 57-68. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1111/tog.12630>

Norbert G and David B. The relative myth of elective single embryo transfer. Hum Reprod 2006; 21: 1337-1344

Norwitz ER, Schust DJ, Fischer SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. N Engl J Med 2001; 345: 1400-1408

Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. Hum Reprod 2005; 20: 2681-2687

Pape J, Levy J, von Wolff M. Early pregnancy complications after frozen-thawed embryo transfer in different cycle regimens: A retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022 Dec;279:102-106. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.10.015. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36308939

Pasquali R, Pelusi C, Genhini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. Hum Reprod Update, 2003; 9: 359-372

Pavone ME, Innes J, Hirschfeld-Cytron J, Kazer R, Zhang J. Comparing thaw survival, implantation and live birth rates from cryopreserved zygotes, embryos and blastocysts. J Hum Reprod Sci 2011; 4: 23-28

Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Am J Obstet Gynecol 1985;152:1099-1106

Prost E, Reignier A, Leperlier F, CAillet P, Barriere P, Freour T, Lefebvre (2020). Female obesity does not impact live birth rate after frozen-thawed blastocyst transfer. Hum Reprod 2020 Apr28; 35 (4): 859-65. DOI: 10.1093/humrep/deaa010

Quenann JT, Veeck LL, Seltmann HJ, Muasher SJ. Transfer of cryopreserved-thawed embryos in a natural cycle or a programme cycle with exogenous hormonal replacement yields similar pregnancy results. Fertil Steril 1994; 62: 545-550

Quenby S, Brosens JJ. Human implantation: a tale of mutual maternal and fetal attraction. Biol Reprod 2013; 88: 81

Quintero RB, Sharara FL, Milki AA. Successful pregnancies in the setting of exaggerated endometrial thickness. Fertil Steril 2004; 82: 215-217. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.02.099>

Rall WF, Fahy GM. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at -196 degrees C by vitrification. Nature 1985; 313:573-575

Rao J, Qiu F, Tian S, Yu Y, Zhang Y, Gu S, Cai Y, Jin F, Jin M. Clinical outcomes for Day 3 double cleavage-stage embryo transfers versus Day 5 or 6 single blastocyst transfer in frozen-thawed cycles: a retrospective comparative analysis. 2021 Dec 17. Doi: 10.1177/03000605211062461

Rashid NA, Lalitkumar S, Lalitkumar PG, Gemzeli-Danielsson K. Endometrial receptivity and human embryo implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66: 23-30. Doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01048.x

Rittenberg V, Sobaleva S, Ahmad A, Oteng-Ntim E, Bolton V, Khalaf Y, Braude P, El-Toukhy T. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer. *Hum Reprod Vol* 2011; 26 (100): 2642-2650. Doi: 10.1093/humrep/der254. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21813669.

Satwik R, Majumdar A, Gupta SM, Tiwari N, Majumdar G, Kochhar M (2021). Natural cycle versus hormone replacement cycle for transferring vitrified-warmed embryos in eumenorrhoeic women, a retrospective cohort study. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 June; vol 263: p 94-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.005>

Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, Toner J, Jeng G. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol*, 2003; 101: 959-967

Schwartz E, Bernard L, Ohl J, Bettahar, Rongières C, Lichtblau I, Pirrello O. Luteal phase progesterone supplementation following induced natural cycle frozen embryo transfer: A retrospective cohort study. *J Gyn Obst Hum Reprod* 2019; 48 (2); 95-98. Verfügbar online auf <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.011>

Sciorio R, Thong KJ, Pickering SJ. Increased pregnancy outcome after day 5 versus day 6 transfer of human vitrified-warmed blastocysts. *Zygote* 2019; 27: 279-284

Seol A, Shim YJ, Kim SW, Kim SK, Lee JR, Jee BC, et al., (2021). Effect of luteal phase support with vaginal progesterone on pregnancy outcomes in natural frozen embryo transfer cycles: a meta-analysis. *Clin Exp Reprod Med.* 2020; 47(2):147–52 [Cited 2021 Jan 15]. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316709/>

Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z (2020). Analysis of endometrial thickness threshold and optimal thickness interval in cleavage embryo hormone replacement freeze-thawed embryo transfer (HRT-FET). *Gynecol Endocrinol.* 2020 Nov;36(11):968-972. DOI: 10.1080/09513590.2020.1742686. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32264728

Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One.* 2020 Sep 24;15(9): e0239120. Doi: 10.1371/journal.pone.0239120. PMID: 32970718; PMCID: PMC7513995

Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Contrasting patterns in in vitro fertilization pregnancy rates among fresh autologous, fresh oocyte donor, and cryopreserved cycles with the use of day 5 or day 6 blastocysts may reflect differences in embryo-endometrium synchrony. *Fertil Steril* 2008; 89: 20-6. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.092

Shapiro BS, Richter KS, Harris DC, Daneshmand ST. A comparison of day 5 and day 6 blastocyst transfers. *Fertil Steril* 2001; 75: 1126- 1130

Shaw PW, Bernard AG, Fuller BJ, Hunter JH, Shaw RW. Vitrification of mouse oocytes using short cryoprotector exposure: effects of varying exposure times on survival. *Mol Reprod Dev* 1992; 33:210-4

Sher G, Herbert C, Massarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod* 1991; 6: 232-237

Shi W, Zhou H, Meng B, Wang H, Xue, X, Li Na, Shi J. Live birth rate following frozen-thawed blastocyst transfer is higher in high-grade day 6 blastocyst than low-grade day 5 blastocyst. 2022, Research Square. Online verfügbar auf <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1644056/v1>

Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, Pettinger MB, Rossouw JE, Aroda VR, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the WHI observational study. *Menopause* 2014; 21: 260-266

Siemann A, et al. Reproduktionsmedizin at its best. Zusammenfassung und Praxis-Fazits von ESHRE-CAMPUS 2022-Fokus: Lutealphasensupport. Online verfügbar auf <https://www.hormonspezialisten.de/artikel/hormonitor/reproduktionsmedizin-at-its-best-zusammenfassung-und-praxis-fazits-vom-eshre-campus-2022>

Sifer C, Grynberg M. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online*. 2019 Mar;38(3):472-480. Doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.026. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30642638

Smith GD, Silva ESCA. Developmental consequences of cryopreservation of mammalian oocytes and embryos. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 171-178

Society for Assisted Reproductive Technology. National data summary 2012. Available at: https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicmultYear.aspx?ClinicPKID=0. Accessed April 14, 2014

Steer CV, Mills CL, Tan SL, Campbell S, Edwards RG. The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* 2019; 7(1): p. 117-119

Stephens PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366

Stillman RJ, Richter KS, Banks NK, et al. Elective single embryo transfer: A 6-year progressive implementation of 784 single blastocyst transfer and the influence of payment method on patient choice. *Fertil Steril* 2009; 1895-1906

Streuli I, Bénard J, Cottin V, Singer M, Vulliemoz N, Bleichenbacher M, Häberle M, von Wolf M, Raggi A, Buttarelli S, Steinmann S, Irion O (2020). Anzahl zu transferierender Embryonen in der ForTFPlanzungsmedizin: Entscheidungsleitfaden. *Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie* 01/2021. *Gynécologie Suisse. Nebengruppe-Expertenbrief* No 71. Online verfügbar unter http://sggg.ch/de/member_news/1005

Sunkara SK, Siozos A, Bolton VN, et al. The influence of delayed blastocyst formation on the outcome of frozen-thawed blastocyst transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010; 25: 1906-1915

Surrey E, Keller J, Stevens J, Gustofson R, Minjarey D, Scholcraft W. Freeze-all: enhanced outcomes with cryopreservation at the blastocyst stage versus pronuclear stage using slow-freeze techniques. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 411-417

Taylor TH, Patrick JL, Gitlin SA, et al. Comparison of aneuploidy pregnancy and live birth rates between day 5 and day 6 blastocysts. *Reprod Biomed Online* 2014; 29: 305-310

Tica VI, Mares P, Gouzes C, Badea P, Popescu G, Tica I. The variation of serum cortisol during ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Gyneco Endocrinol* 2008; 24: 12-17

Tomás C, Alsbjerg B, Martikainen H, Humaidan P. Pregnancy loss after frozen-embryo transfer-a comparison of three protocols. *Fertil Steril* 2012; 98: 1165-1169

Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*. 1983;305: 707-709

Van der Auwera I, Meuleman C, Koninckx PR. Human menopausal gonadotrophin increases pregnancy rate in comparison with clomiphene citrate during replacement cycles of frozen/thawed pronucleate ova. *Hum Reprod* 1994; 9: 1556-1560

Van der Elst J, van den Abdeel E, Vitrier S, Camus M, Devroey P, van Steirteghem AC. Selective transfer of cryopreserved human embryos with further cleavage after thawing increases delivery and implantation rates. *Hum Reprod* 1997; 12: 1513-1521

Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. CD009154

Van Keep PA, Utian WH, Vermeulen A. Potency and hepato-cellular effects of oestrogens after oral, percutaneous, and subcutaneous administration. In: van Keep PA, Utian WH, Vermeulen A., editors. *The Controversial Climacteric*. Netherlands: Springer, Dordrecht; 1982. pp. 103-125

Van Landuyt L, van de Velde H, de Vos A, Haentjens P, BLockeel C, Tournaye H, et al. Influence of cell loss after vitrification or slow-freezing on further in vitro development and implantation of human day 3 embryos. *Hum Reprod* 2013; 28: 2943-2949

Van Royen E, Mangelschots K, de Neubourg D, et al. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod* 1999; 14: 2345- 2349

Vatja, Holm P, Kuwayama M, Booth PJ, Jacobsen H, Freve T, et al. Open pulled straw (OPS) Vitrification: a new way to reduce cryoinjuries of bovine ova and embryos. *Mol Reprod dev* 1998; 51: 53-58

Vatja G, Nagy ZP. Are programmable freezers still needed in the embryo laboratory? Review on vitrification. *Reprod Biomed Online* 2016; 12: 779-796

Veeck LL, Anundson CH, Brothman LJ, De Scisciolo C, Maloney MK, Muasher SJ, et al. Significantly enhanced pregnancy rates per cycle through cryopreservation and thaw of pronuclear stage oocytes. *Fertil Steril* 1993; 59: 1202-1207

Veleva Z., Tiitinen A., Vilska S., Hyden-Granskog C., Tomás C., Martikainen H., et al. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Hum Reprod* 2008; 23: 878-884

Von Otte, S. Die ältere Kinderwunschpatientin. *Gynäkologe* 40, 766-772. 2007. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00129-007-2052-1>

Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, Huynh BG, Ha DT, Pham TD, et al. IVF transfer of fresh or frozen embryos in women without polycystic ovaries. *N Engl J Med* 2018; 378: 137-147

Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril* 2014; 102: 10-18

Weissmann A, Horowitz E, Ravhon A, Mutzafi R, Golan A, Levran D. Spontaneous ovulation versus HCG triggering for timing natural-cycle frozen-thawed embryo transfer: a randomized study. *Reprod Biomed Online* 2011. 23 (4); 484-489. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.06.004>

Wilcox A.J., Baird D.D., Weinberg C.R. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Eng J Med* 1999; 340: 1796-1799

Wilding MG, Capobianco C, Montanaro N, Kabili G, di Matteo L, Fusco E, et al. Human cleavage-stage embryo vitrification is comparable to slow-rate cryopreservation in cycles of assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 549-554

Wong KM, Mastenbroek, S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Ferti Steri J* 2014; 102 (1) 19-26. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016.jfertnstert.2014.05.027>

Wright KP, Guibert J, Weitzen S, Davy C, Fauque P, Olivennes F. Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen-thawed embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2006;13: 3: 321-325. Online verfügbar auf www.rbmonline.com/Article/2278

Yang L, Cai S, Zhang S, et al. Single embryo transfer by Day 3 time-lapse selection versus Day 5 conventional morphological selection: a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Hum Reprod* 2018; 33: 577-584

Yu J, Ma Y, Wu Z, Li Y, Tang L, Li Y, Deng B. Endometrial preparation protocol of the frozen-thawed embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291(1): 201-211. doi: 10.1007/s00404-014-3396-0. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25091221

Zapantis G, Szmyga MJ, Rybak EA, Meier UT. Premature formation of nucleolar channel systems indicates advanced endometrial maturation following controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2013; 28: 3292- 3300

Zeibe S, Bech B, Petersen K, Mikkelsen AL, Gabrielsen A, Andersen AN. Resumption of mitosis during post-thaw culture: a key parameter in selecting the right embryos for transfer. *Hum Reprod* 1998; 13: 178-181

Zeibe S, Petersen K, Lindenberg S, Andersen AG, Gabrielsen A, Andersen AN. Embryo morphology or cleavage stage: how to select the best embryos for transfer after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 1545- 1549

Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkmans CM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril* 1984; 42: 293-296

Zilberberg E, Smith R, Nayot D, Haas J, Meriano J, Barzilay E, Casper RF. Endometrial compaction before frozen euploid embryo transfer improves ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2020 May;113(5):990-995. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.030. PMID: 32386621

Zhang J, Liu H, Mao X, Chen Q, Fan Y, Xiao Y, Wang Y, Kuang Y. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. *BMC Med*. 2019 Jun 26;17(1):114. DOI: 10.1186/s12916-019-1354-1. PMID: 31238940; PMCID: PMC6593528

Zhang Q, Zhang J, Zhou X, Li Y, Chen Y, Chen X, Chen S (2021). Association of number and quality of embryos transferred with early pregnancy loss in infertile women at an advanced age undergoing frozen-thawed embryo transfer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2021 Jul 20;41(7):1050-1055. Chinese. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.07.12. PMID: 34308855; PMCID: PMC8329674

Zhu J, Lian Y, Li M, Chen L, Liu P, Qiao J. Does IVF cleavage stage embryo quality affect pregnancy complications and neonatal outcomes in singleton gestations after double embryo transfers? *J Assist Reprod Genet* 2014; 31: 1635-1641

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Ausfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein besonderer Dank an meinem Doktorvater, der mir dieses interessante Thema ermöglicht, mich vorbildlich betreut und mich bestmöglich unterstützt hat. Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. med. G. H., ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit der Unterstützung von Statistiker Herrn Y. H, der mit seiner Expertise und Zeit diese Arbeit maßgeblich begleitete. Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere bei Familie N., Familie W.-A. und Ehepaar G, die sich immer für meinen Aufenthalt zur Verfügung gestellt haben (insbesondere während der Corona-Zeit). Zudem gilt ein großer Dank an Sarah, Janina, Jill, Hans, Anna und an meine Schwester Valensia für die hilfreichen Anregungen und konstruktive Kritik bei dem Korrekturlesen dieser Dissertation.

Ein großer Dank gilt dem gesamten Team des Kinderwunsch-Zentrum Wiesbaden, insbesondere Frau T. G. und Frau N. K., die mir bei der Bearbeitung der Daten geholfen haben, sowie Frau D. K. und Frau J. W., die mir mit Terminen und bei der Organisation des PCs zur Seite gestanden sind.

Zusätzlich bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn K. als Repräsentative des D·I·R Vorstand insbesondere für die Freigabe der Tabelle aus dem Jahrbuch 2019 in dieser Arbeit.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, die mir Wurzel und Flügel gegeben haben. Auch nochmals meiner Schwester Valensia, die mich motiviert hat meinen Traum weiterhin zu erzielen. Mein besonderer Dank gilt meinem lieben Freund Arno, der mir stets Motivation und Rückhalt gab, unseren Schatz „RedCab“ zur Verfügung gestellt hat und akzeptiert hat, wenn ich in meinem Arbeitsraum verschollen war.

10. Lebenslauf

- 01.2022 bis dato Oberärztin im Regio Netzwerk für Geburtshilfe im Bethlehem Gesundheitszentrum gGmbH Stolberg-Alexianer
- 06.2020 – 12.2021 Fachärztin, dann als Funktionsoberärztin im Regio Netzwerk für Geburtshilfe im Bethlehem Gesundheitszentrum gGmbH Stolberg-Alexianer
- 25.11.2019 Qualifikation als Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durch Bezirksärztekammer Koblenz-Rheinland.
- 03.2019 - 03.2020 Assistenzärztin im Rahmen der Facharztweiterbildung, dann als Fachärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe und Senologie mit onkologischem Schwerpunkt im Krankenhaus St. Marienwörth Bad Kreuznach
- 10.2018 - 02.2019 Assistenzärztin im Rahmen der Facharztweiterbildung im Regio Netzwerk für Geburtshilfe im Bethlehem Gesundheitszentrum gGmbH Stolberg und für Gynäkologie im St. Antonius Hospital Eschweiler
- 10.2016 - 09.2018 Assistenzärztin im Rahmen der Facharztweiterbildung im Regio Netzwerk für Geburtshilfe im Bethlehem Gesundheitszentrum gGmbH Stolberg und für Gynäkologie im St. Antonius Hospital Eschweiler
- 02.2016 - 09.2016 Assistenzärztin im Rahmen der Facharztweiterbildung in der Abteilung für Gynäkologie, Geburtshilfe und Senologie im Bethlehem Gesundheitszentrum gGmbH Stolberg
- 2013 - 2016 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe und Senologie mit onkologischem Schwerpunkt im Krankenhaus St. Marienwörth Bad Kreuznach
- 27.05.2015 Erteilung der Approbation als Ärztin durch Landesamt für Soziales, Jugend und Versorgung Rheinland-Pfalz.
- 11.2013 - 01.2016 Assistenzärztin im Rahmen der Facharztweiterbildung in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe und Senologie mit onkologischem Schwerpunkt im Krankenhaus St. Marienwörth Bad Kreuznach
- 01.2013 - 10.2013 Gastärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe und Senologie mit onkologischem Schwerpunkt im Krankenhaus St. Marienwörth Bad Kreuznach
- 07.2011 - 02.2012 Ärztin in der privaten Praxis in Jakarta Indonesien.
- 2004 - 06.2011 Studium Humanmedizin an der Trisakti Universität mit praktischem Jahr, Jakarta, Indonesien.
- 2001 - 2004 Gymnasium SMA Negeri 5 (Naturwissenschaft), Surabaya, Indonesien.
- 1998 - 2001 Evangelische Mittelschule SLTP Petra 3, Surabaya, Indonesien.
- 1992 - 1998 Grundschule in SDK St. Yusup in Surabaya, Indonesien.
- Geboren 1987, ledig